

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



UNIVERSITE DE CONSTANTINE 3

Faculté de médecine Dr Bensmail

Année universitaire 2020 - 2021



Thèse

Présentée pour l'obtention du diplôme de

Doctorat en Sciences Médicales

Titre

*Evaluation non invasive de la réponse au remplissage vasculaire
dans les trois premières heures du sepsis et du choc septique par
comparaison de deux stratégies diagnostiques*

Présentée et soutenue publiquement par :

Ilia Yalaoui

DIRECTEUR DE THESE : Pr. Abdellatif Benmati *Université de Constantine 3*

Devant le jury

PRESIDENT: Pr. Abdelhafid Bouhroum *Université de Constantine 3*

MEMBRES :

- ✓ **Pr. Sofiane Chioukh** *Université de Constantine 3*
- ✓ **Pr. Mouloud Abdou** *Université de Constantine 3*
- ✓ **Pr. Abdesselam Djenane** *Université de Batna*

Juin 2021

♥ Dédicaces ♥

A mes parents

A mes parents

*Je vous aime ! Pas seulement avec mon cœur d'enfant, mais aussi avec toute mon âme !
Vous êtes l'échelle de ma vie ! Vous avez fait de moi ce que je suis !
Que ce travail soit un témoignage de mon infinie amour et reconnaissance. Je vous dédie
cette thèse.*

A mon frère, ami et confident Abdelkrim (Lazhar)

*Je tiens à te remercier pour ton soutien sans faille, ta présence ainsi que tes
encouragements pour chaque étape de ma vie.*

*A ma sœur Dalila (Dali), ma rose préférée et mon amour éternel, son mari Nesserddine
Benfetima mon frère adoré, ainsi que mes deux princes charmants Adem et Kinane.*

*A mon frère Foued (Amar) mon bijou précieux adoré, sa femme Mouats Meriem ma sœur
et petit cœur adoré ainsi que mes belles princesses Oumeima, Maroua et Anfal.*

A toute la famille Ahmed Boumaza et la famille Yalaoui sans exception

*A nos très chères secrétaires et sœurs : Nadia, Yemouna sans oublier Moufida, Ouafa, et
Samia*

*A mes chers frères et amis : Boumaza Nacira, Lamara Manel, Selmane khadidja, Hadj Ali
Hanene, Mokrane Ouassila, Laarbi Kassouri, Remeche dalila, Gueraiche Fouzia, Taleb Sonia,
Rachida Benhamada, Staifi Amel et ma tante Benguesmia Fouzia.*

A tous mes amis chacun à son nom

*A tout le personnel des Urgences Médicales à leur tête Malik et Nassima et l'équipe de
SAMU du CHUC*

*Merci pour votre présence, soutien, encouragement et tous les moments qu'on a passés
ensemble. Que le tout puissant vous donne santé, bonheur et longue vie.*

*A l'hommage de mes chers amis et collègues : Tayeb Feyçel et Kamel Allal (Bombino),
Tonton Bendjeloul Abderrahmane, Assia Ainaoui et Kamel Belmajet*

« Rebi yarhamhoum »

♥ Remerciements ♥

Un modeste témoignage pour mes deux idoles préférés et que j'ai eu la chance de travailler et grandir avec eux.

Le Professeur Abdelhafid BOUROM et le Professeur Abdellatif BENMATI sont deux grandes écoles constantinoises complémentaires qui m'ont appris par compagnonnage la médecine, l'humanité, la rigueur, la modestie, et le sérieux. Vos remarques pertinentes d'une rare qualité scientifique resteront à jamais gravées dans ma mémoire. Vous êtes et vous serez pour moi l'exemple de chefs et de professionnalisme avec excellence.

Veillez, cher maitres et chers professeurs. Trouvez dans ce modeste travail l'expression de ma sincère reconnaissance, de mon profond respect et de ma profonde gratitude.

A mon maître et directeur de thèse, Monsieur le professeur Abdellatif BENMATI, Professeur en Réanimation Médicale ; Ancien doyen à la faculté de médecine de Constantine et chef d'unité de la toxicologie au service des Urgences Médicales de Constantine ;

Vous me faites l'honneur de diriger ma thèse.

Votre savoir, votre rigueur, votre investissement total au chevet des patients, votre calme, votre sens d'observation et qualité d'examen clinique, votre raisonnement scientifique, votre organisation, votre gestion médicale et administrative du personnel et des patients ainsi que votre diplomatie m'impressionnent et m'inspirent. C'était un privilège de travailler avec vous au milieu de toutes ces urgences autant que résidente, assistante et maitre assistante.

Merci pour votre soutien, vos conseils et orientations, vos encouragements au cours toutes ces années et durant la période très difficile du covid. Vous êtes le chef, l'ami, le papa, le frère, le confident et surtout le subconscient.

Merci pour la confiance que vous m'avez accordé en me confiant ce travail, votre très grande disponibilité, votre accompagnement attentif et surtout votre patience devant tous les obstacles rencontrés au cours de toutes les étapes de la thèse. J'espère que cet humble travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de ma plus grande admiration.

A mon maître et président de jury, Monsieur le professeur Abdelhafid BOUHROUM, Professeur en Réanimation Médicale ; Ancien médecin de chef des Urgences Médicales de Constantine.

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse.

Le travail dans votre service m'a beaucoup passionné. Votre savoir, votre rigueur, votre sérieux, votre sens clinique et de regroupement syndromique, votre raisonnement scientifique, votre qualité de gestion, votre autorité, votre conscience, votre modestie, et beaucoup de qualités sont tous une source d'inspiration. Votre aptitude professionnelle incontestable vous vaut l'admiration et le respect de tous. Vos conseils avisés ont été précieux pour choisir l'orientation de ma carrière et surtout pour continuer à faire de la médecine.

Votre relation paternelle et très affectueuse, protectrice et valorisante m'ont accompagné durant toute cette modeste carrière et m'accompagneront éternellement. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée pour la réalisation de ce travail en m'accueillant dans votre service. C'était un privilège de travailler avec vous au milieu de toutes ces urgences, autant que résidente, assistante et maitre assistante.

Que ce travail soit l'expression de ma reconnaissance, mon respect, mon affection illimitée et éternelle.

*A monsieur le professeur Sofiane CHIOUKH, Professeur en Anesthésie-Réanimation ; Médecin chef
actuel du service des Urgences Médicales de Constantine ;*

J'adresse mes sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites d'avoir aimablement accepté d'examiner et de juger ce travail. Je vous remercie pour votre compréhension et votre autorisation de remplacement par mes collègues durant les moments difficiles que vous m'avez accordé. Merci pour les bons moments de savoir et d'apprentissage que nous avons partagé pendant quelques mois lors de mon stage d'orthopédie de résidanat. Veuillez accepter ma profonde reconnaissance et ma respectueuse considération.

A monsieur le professeur Mouloud ABDOU, Professeur en Réanimation Médicale de Constantine ;

Je tiens à vous remercier pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté siéger parmi les membres de jury pour examiner et juger ce travail.

Je vous remercie pour tous les bons moments de formation durant mon internant, ainsi que pour votre soutien paternel et amical, vos conseils, vos orientations et vos encouragements durant mon stage de réanimation médicale et au cours toutes ces années même si nous ne travaillons pas dans le même service. Veuillez accepter cher maître mon profond respect et ma grande considération.

*A monsieur le professeur Salim Djenane, Professeur en Réanimation ; Médecin chef des Urgences
médicales de Batna ;*

Merci pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury. Merci pour les bons moments de résidanat que nous avons partagé pendant quelques années de savoir, d'apprentissage, de sérieux mais aussi de joie et d'amitié. Nous avons travaillé dans une ambiance professionnelle mais aussi très familiale et restant un bon souvenir pour nous tous. Veuillez accepter l'expression de mon grand respect.

Enfin, à l'ensemble des membres de jury, pour vos remarques sûrement pertinentes contribuant au perfectionnement du présent travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

*A monsieur le professeur Jean Louis Teboul, Professeur et Médecin chef en Réanimation médicale ;
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, Université Paris XI, France ;*

Je tiens à vous remercier pour l'honneur que vous me faites d'avoir participé à l'élaboration de ce projet de recherche ainsi qu'à sa réalisation. Merci pour vos idées pertinentes, votre compréhension et interprétation de mes tendances en hémodynamique. Merci pour vos conseils très précieux et votre soutien et vos encouragements. Merci pour la simplicité et la modestie cher ami Jean Louis. J'aurai aimé vous voir parmi nous et je garderai espoir jusqu'à sa réalisation après cette pandémie. Veuillez accepter mon profond respect et ma grande considération.

Mes remerciements vont également aux :

- Professeur Lekhal Abdelhak, épidémiologiste pour ton intérêt et ton soutien, ta grande disponibilité et tes précieux conseils qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse.*
- Professeur Boussouf Nadir, le chef de service d'épidémiologie, pour toutes les facilités accordées pour la finalité de la partie pratique*
- Dr. Hamoudi Houssein pour ton aide précieuse.*

- *Professeur Abelhamide Aberkane, Ex médecin chef de la réanimation médicale, pour votre soutien, vos encouragements et pour tous ce que vous avez faits pour moi durant les moments les plus difficiles. Veuillez accepter mon profond respect, ma grande considération et surtout mon éternelle reconnaissance. Votre accompagnement est un honneur pour moi.*
- *Professeur Mohamed saleh Bouledroua, Ex médecin chef de la réanimation médicale. Mon maitre et un excellent exemple de sérieux et de rigueur. Vous m'avez appris, autant qu'interne puis résidente, les bases de la réanimation, le sens de raisonnement au lit d'un patient compliqué de réanimation, l'art de l'intubation et de l'interprétation d'une radiographie thoracique. Vous m'avez imprégné la modestie et la qualité humaine d'un médecin.
Merci pour votre soutien, vos conseils et orientations, vos encouragements et qui ont continué durant toutes ces années d'internat, de résidanat et de maitrise. Merci d'être le papa et l'ami.*
- *Dr Fadila Felouat pour ton aide indéfectible et tes encouragements. Je te remercie pour ta générosité, ta disponibilité, et ton soutien durant ma rédaction ainsi que tous les moments difficiles du covid. Veux-tu accepté ma profonde estime et ma grande reconnaissance.*
- *Professeur Lamine Ghanem pour ton aide au service et tes encouragements. Veux-tu accepter mon profond respect et ma sincère reconnaissance.*
- *Professeur Mohamed Abdou Achour pour votre soutien et vos encouragements. Voulez vous accepter mon profond respect et ma sincère reconnaissance.*
- *Professeur Delal Zerouki pour ton aide très précieuse, et tes conseils informatiques, ton soutien moral et tes encouragements. Veux-tu accepté ma profonde estime et ma grande reconnaissance.*
- *Madame Kara Souheila pour ton aide et tes conseils informatiques. Veux-tu accepter mon profond respect et ma sincère reconnaissance.*
- *Professeurs Rachid Djenane, Souad Semra, Omar Boudehane, Daoudi Roula, Kamel Hennache, Mokhtar Messasset, Lamri Benhelassa, Cherifa Belatreche, Nadia Ferdi.*
- *Professeur Mehdjoub Bouzitouna, notre doyen, et son équipe da la faculté de médecine de Constantine.*
- *Professeur Karima Benahsene et toute l'équipe du BSHUC chacun à son nom à nom.*

Table des matières

TABLE DES MATIÈRES	1
LISTE DES TABLEAUX	1
LISTE DES FIGURES	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS	1
INTRODUCTION	1
RAPPEL THÉORIQUE	7
1. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE.....	7
1.1. Physiologie de la pompe cardiaque	7
1.2. Physiologie de la circulation.....	9
1.2.1. Circulation : vue d'ensemble et lois physiques	9
1.2.2. Fonctions du système veineux.....	10
1.2.3. Microcirculation	13
1.2.4. Retour veineux	15
1.2.5. Débit cardiaque	19
1.2.6. Retour veineux et débit cardiaque	24
2. SEPSIS ET CHOC SEPTIQUE	25
2.1. Contexte actuel et épidémiologie du sepsis dans le monde	25
2.2. Historique : évolution des définitions et des recommandations	31
2.2.1. Début du sepsis	31
2.2.2. Sepsis en 1991-1992.....	32
2.2.3. Sepsis pendant les années 2000.....	33
2.3. Physiopathologie du sepsis et du choc septique	42
2.3.1. Réponse pro-inflammatoire : immunité innée et médiateurs inflammatoires	42
2.3.2. Réponses anti-inflammatoires et d'immunosuppression	44
2.3.3. Dysrégulation de l'hémostase	45
2.3.3.1. Participation de l'endothélium dans la modulation de l'hémostase	45
2.3.3.2. Situation de sepsis	48
2.3.4. Dysfonctionnement cellulaire, tissulaire et organique	50
2.4. Diagnostic du sepsis et du choc septique.....	56
2.4.1. Facteurs de risque du sepsis	56
2.4.2. Caractéristiques cliniques et paracliniques du sepsis.....	56
2.4.3. Etat de choc septique	59
2.4.4. Facteurs de gravités	61
2.5. Prise en charge des sepsis et du choc septique : Evolution des recommandations	62
2.5.1. Avant 1550 av. J.-C - 1964	62
2.5.2. Dans les années 2000.....	62
3. VOLEMIE ET EVALUATION NON INVASIVE DE LA VOLEMIE	66
3.1. Volémie.....	66
3.1.1. Définition.....	66
3.2. Précharge et précharge dépendance	70
3.2.1. Précharge	70
3.2.2. Concept de précharge dépendance.....	71
3.3. Remplissage vasculaire	74
3.3.1. Indications.....	75
3.3.2. Solutés de RV.....	75
3.3.3. Choix du soluté de RV dans le sepsis	76
3.3.4. Effets du RV	77
3.4. Techniques de prédiction de la réponse au remplissage vasculaire.....	78
3.4.1. Indices cliniques	78
3.4.2. Lactate	79
3.4.3. Indices statiques	79
3.4.4. Indices dynamiques	80
3.4.5. Epreuves de remplissage.....	80
3.4.6. Echocardiographie.....	81
4. ECHOCARDIOGRAPHIE EN UNITE DE SOINS INTENSIFS	82

4.1.	Généralités	82
4.2.	Rôle de l'échocardiographie.....	84
4.2.1.	Surveillance hémodynamique des patients critiques.....	84
4.2.2.	Echocardiographie du patient choqué	84
4.2.3.	Évaluation de la volémie par échocardiographie	85
4.2.3.1.	Indices de l'évaluation de la volémie par échocardiographie.....	86
PATIENTS ET MÉTHODES		94
1.	OBJECTIFS.....	94
2.	PATIENTS ET METHODE	94
2.1.	Type de l'étude	94
2.2.	Environnement et lieu de l'étude	94
2.3.	Population de l'étude	94
2.3.1.	Taille de l'échantillon	94
2.3.2.	Techniques d'échantillonnage	95
2.3.3.	Critères d'éligibilité.....	95
2.3.3.1.	Critères d'inclusion	95
2.3.3.2.	Critères de non inclusion	95
2.3.3.3.	Critères d'exclusion.....	96
2.4.	Critères de jugement.....	96
2.5.	Collecte des données et variables mesurées	96
2.6.	Moyens et méthodes	96
2.6.1.	Moyens	96
2.6.2.	Méthode.....	97
2.6.2.1.	Etape 1 : Identification et inclusion	97
2.6.2.2.	Etape 2 : Mesures standards de la prise en charge de base.....	97
2.6.2.3.	Etape 3 : Mesures de base.....	98
2.6.2.3.1.	Cliniques.....	98
2.6.2.3.2.	Echographiques.....	98
2.6.2.4.	Etape 4 : Stratégie de RV et de prédiction de la RRV	99
2.6.2.4.1.	Randomisation des patients	99
2.6.2.4.2.	Stratégie du RV.....	99
2.6.2.4.3.	Stratégie de prédiction de la RRV	100
2.6.2.5.	Etape 5 : Evaluation finale.....	103
2.7.	Déroulement de l'étude	104
2.8.	Bibliographie.....	104
2.9.	Méthodes statistiques	104
2.10.	Conflits d'intérêt : aucun conflit d'intérêt.....	105
2.11.	Limite de l'étude et difficultés.....	105
RÉSULTATS		106
1.	CARACTERISTIQUES DESCRIPTIVES DE LA POPULATION	106
1.1.	Caractéristiques générales de la population	106
1.1.1.	Nombre de patients.....	106
1.1.2.	Caractéristiques générales de base de la population	107
1.1.2.1.	Répartition de la population selon l'âge.....	107
1.1.2.2.	Répartition de la population selon le sexe.....	107
1.1.2.3.	Répartition de la population selon les caractéristiques pondérales	107
1.1.2.4.	Répartition de la population selon le score IGSII.....	107
1.1.2.5.	Répartition de la population selon le terrain et les comorbidités	108
1.1.2.6.	Répartition de la population selon le motif d'admission en USI	109
1.1.2.7.	Répartition de la population selon la symptomatologie à l'admission.....	109
1.1.2.8.	Répartition de la population selon la biologie à l'admission	110
1.2.	Caractéristiques du sepsis de la population	112
1.2.1.	Diagnostic de l'infection.....	112
1.2.1.1.	Répartition des patients selon le diagnostic principal	112
1.2.1.2.	Répartition des patients selon l'origine de l'infection	112
1.2.1.3.	Répartition des patients selon les scores qSOFA et SOFA à l'admission	113

1.2.1.4.	Répartition des patients selon les marqueurs biologiques de l'infection à l'admission	113
1.2.1.5.	Répartition des patients selon les prélèvements infectieux	113
1.2.1.6.	Répartition selon le rôle de l'imagerie dans le diagnostic de l'infection	116
1.2.2.	Répartition des patients selon le contrôle du foyer infectieux	117
1.2.3.	Répartition des patients selon la prise en charge	117
1.3.	Caractéristiques de la population décédée	120
1.3.1.	Répartition de la population décédée selon l'évolution des patients	120
1.3.2.	Répartition de la population décédée selon les caractéristiques générales	120
1.3.2.1.	Répartition de la population décédée selon l'âge	120
1.3.2.2.	Répartition de la population décédée selon le sexe	121
1.3.2.3.	Répartition de la population décédée selon la durée de séjour	121
1.3.2.4.	Répartition de la population décédée selon la durée de survie	121
1.3.2.5.	Répartition de la population décédée selon les caractéristiques pondérales	121
1.3.2.6.	Répartition de la population décédée selon le score IGSII	122
1.3.2.7.	Répartition de la population décédée selon le terrain et les comorbidités	122
1.3.2.8.	Répartition de la population décédée selon le motif d'admission en USI	123
1.3.2.9.	Répartition de la population décédée selon la symptomatologie à l'admission	123
1.3.2.10.	Répartition de la population décédée selon la biologie à l'admission	124
1.3.3.	Répartition de la population décédée selon les caractéristiques du sepsis	124
1.3.3.1.	Répartition des patients décédés selon les scores qSOFA et SOFA à l'admission	124
1.3.3.2.	Répartition des patients décédés selon l'origine de l'infection	124
1.3.3.3.	Répartition des patients selon les prélèvements infectieux chez les patients décédés	125
2.	APPORT DE L'ETT CARDIAQUE	126
2.1.	Apport de l'ETT cardiaque dans la prédiction de la RRV	126
2.1.1.	Répartition globale de la RRV	126
2.1.2.	Répartition de la gravité diagnostique selon la RRV	126
2.1.3.	Répartition de la RRV selon la gravité diagnostique	127
2.1.4.	Effets du RV sur les indices échocardiographiques des répondeurs du GPD	128
2.2.	Apport de l'ETT cardiaque dans l'amélioration de la mortalité	129
2.2.1.	Mortalité hospitalière	129
2.2.1.1.	Répartition globale de la mortalité hospitalière	129
2.2.1.2.	Répartition de la gravité diagnostique selon la mortalité hospitalière	129
2.2.1.3.	Répartition de la mortalité hospitalière selon la gravité diagnostique	130
2.2.1.4.	Répartition de la RRV selon la mortalité hospitalière	131
2.2.1.5.	Répartition la mortalité hospitalière chez les répondeurs selon le groupe et la population	132
2.2.2.	Mortalité globale	132
2.2.2.1.	Répartition globale de la mortalité globale	132
2.2.2.2.	Répartition de la gravité diagnostique selon la mortalité globale	133
2.2.2.3.	Répartition de la mortalité globale selon la gravité diagnostique	133
2.3.	Apport de l'ETT cardiaque dans l'amélioration de la survie	134
2.3.1.	Répartition globale de la survie	134
2.3.2.	Répartition de la gravité diagnostique selon la survie	135
2.4.	Apport de l'ETT cardiaque dans la diminution des incidents liés au RV	137
2.4.1.1.	Répartition globale de la survenue des incidents durant l'étude	137
2.4.1.2.	Répartition de la gravité diagnostique selon la survenue des incidents durant l'étude	137
2.4.1.3.	Répartition de la survenue des incidents durant l'étude selon la gravité diagnostique	138
2.4.1.4.	Répartition de la survenue de l'OAP durant l'étude	139
3.	EVALUATION DE LA GRAVITE ET PREDICTION DE LA MORTALITE	141
3.1.	Correlation entre les différents scores	141
3.2.	Evaluation de la capacité du qSOFA, SOFA et IGSII dans la prédiction de la mortalité	144
3.2.1.	Test d'hypothèse des scores	144
3.2.2.	Régression de Cox	151
4.	EVALUATION DE L'EFFICACITE DE LA STRATEGIE DE LA REANIMATION INITIALE DU SEPSIS ET DU CHOC SEPTIQUE (2016)	152
4.1.	Réanimation initiale du sepsis et du choc septique	152
4.1.1.	Remplissage vasculaire (RV)	152
4.1.2.	Agents vasopresseurs	156
4.2.	Evaluation non invasive de la RRV durant l'épreuve de RV	157

4.2.1.	Evolution des paramètres cliniques et hémodynamiques dans le groupe contrôle.....	157
4.2.2.	Evolution des paramètres cliniques et hémodynamiques dans le GPD.....	161
4.3.	Evaluation de la survenue des incidents à distance de l'épreuve de RV	164
4.3.1.	Répartition de la survenue d'un OAP à distance de l'épreuve de RV.....	164
4.3.2.	Répartition de la survenue d'une défaillance brutale à distance de l'épreuve de RV.....	165
4.3.3.	Répartition de la survenue d'un arrêt cardio-circulatoire à distance de l'épreuve de RV	167
4.3.4.	Répartition de la survenue d'une détresse respiratoire à distance de l'épreuve de RV	168
4.3.5.	Répartition de la survenue d'une AEC à distance de l'épreuve de RV	170
4.3.6.	Répartition de la survenue d'une défaillance multi-viscérale à distance de l'épreuve de RV	171
5.	EVALUATION DE L'EFFICACITE DE L'ELJP DANS LA PREDICTION DE LA RRV PAR ECHOCARDIOGRAPHIE AVANT ET APRES RV.....	173
DISCUSSION.....		175
1.	FORCES ET LIMITES.....	175
1.1.	Validité interne.....	175
1.2.	Validité externe	177
2.	OBJECTIF PRINCIPAL.....	179
2.1.	Apport de l'évaluation par ETT cardiaque dans l'amélioration de la mortalité hospitalière.....	180
2.1.1.	Critères internes de l'étude.....	181
2.1.1.1.	Relation temporelle (temporalité).....	181
2.1.1.2.	Force de l'association.....	181
2.1.1.3.	Relation type dose-effet	182
2.1.1.4.	Spécificité de la cause et de l'effet	182
2.1.1.5.	Cohérence interne de l'étude.....	183
2.1.2.	Critères externes à l'étude.....	183
2.1.2.1.	Stabilité ou constance de l'association	183
2.1.2.2.	Cohérence des résultats avec les résultats d'études publiées.....	183
2.1.2.3.	Plausibilité	183
2.1.2.4.	Analogie ou possibilité d'explications alternatives	183
2.1.2.4.1.	Gravité et mortalité	184
2.1.2.4.2.	Population et mortalité	187
2.1.2.4.3.	Admission aux USI et mortalité.....	188
2.1.2.4.4.	Identification du sepsis et du choc septique selon la définition sepsis-3 et mortalité	189
2.1.2.4.5.	Biomarqueurs de sepsis (PCT et CRP) et mortalité.....	199
2.1.2.4.6.	Précocité de la prise en charge et mortalité.....	203
2.1.2.4.7.	Evaluation de la RRV par échographie et mortalité	214
2.2.	Apport de l'évaluation par ETT cardiaque dans la survie.....	219
2.3.	Apport de l'évaluation par ETT cardiaque dans la prédiction de la RRV	221
2.4.	Apport de l'évaluation par ETT cardiaque dans la diminution des incidents liés au RV... ..	228
3.	OBJECTIFS SECONDAIRES	235
3.1.	Evaluation de la gravité et mesure des indices pronostiques de prédiction de la mortalité.	235
3.2.	Mesurer l'efficacité de la stratégie de la réanimation hémodynamique précoce du sepsis et du choc septique (SSC 2016)	238
3.3.	Evaluer l'efficacité de l'ELJP par ETT cardiaque dans la prédiction de la RRV	248
RECOMMANDATIONS.....		250
PERSPECTIVES		254
CONCLUSION		256
ANNEXES.....		262
1.	ANNEXE 1 : SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS DANS LE SEPSIS ET LE CHOC SEPTIQUE (2004, 2008, 2012, 2016).....	262
2.	ANNEXE 2 : FICHE TECHNIQUE DU GROUPE PRECHARGE DEPENDANCE	274
3.	ANNEXE 3 : FICHE TECHNIQUE DU GROUPE TEMOIN	275
BIBLIOGRAPHIE.....		276
RÉSUMÉ DE THÈSE (SUMMURY).....		283

Liste des tableaux

Tableau 1 : Réanimation liquidienne initiale recommandée par la SSC entre 2004 et 2016	5
Tableau 2 : Surface de section totale des vaisseaux	9
Tableau 3 : Fréquence du sepsis et du choc septique	25
Tableau 4 : Estimation de la prévalence des états septiques graves en réanimation	26
Tableau 5 : Définition « Sepsis-1 » selon Born et al en 1992.....	33
Tableau 6 : Définition « Sepsis-2 » selon la conférence internationale de définitions de sepsis en 2001.....	34
Tableau 7 : Définition « Sepsis-2 » modifiée selon les recommandations internationales de sepsis (2012).....	36
Tableau 8 : Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)	39
Tableau 9 : qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment).....	40
Tableau 10 : Score d'alerte précoce (SAP) « Early Warning Score (EWS)	40
Tableau 11 : Modified Early Warning Score » (MEWS)	41
Tableau 12 : National Early Warning Score (NEWS).....	41
Tableau 13 : Méta-analyse de la mortalité comparant l'albumine aux cristalloïdes en sepsis sévère	77
Tableau 14 : Interprétation de la variabilité respiratoire des veines caves en échocardiographie	91
Tableau 15 : Utilisation conjointe du profil mitral et le l'ITV pour prédire la RRV	92
Tableau 16 : Caractéristiques des patients exclus	106
Tableau 17 : Répartition de la population selon l'âge	107
Tableau 18 : Répartition de la population selon le sexe	107
Tableau 19 : Caractéristiques pondérales	107
Tableau 20 : Score IGSII (Indice de Gravité Simplifié).....	107
Tableau 21 : Facteurs de risque	108
Tableau 22 : Antécédents	108
Tableau 23 : Traitement en cours et hypotenseur ou ralentisseur de la FC	108
Tableau 24 : Motif d'admission en USI	109
Tableau 25 : Délai de consultation.....	109
Tableau 26 : Signes généraux à l'admission.....	109
Tableau 27 : Signes cardio-vasculaires à l'admission	109
Tableau 28 : Signes respiratoires à l'admission.....	110
Tableau 29 : Signes Neurologiques à l'admission	110
Tableau 30 : Autres signes à l'admission	110
Tableau 31 : Gazométrie à l'admission	110
Tableau 32 : Bilan métabolique à l'admission.....	111
Tableau 33 : Bilan hématologique à l'admission	111
Tableau 34 : Scores qSOFA et SOFA à l'admission.....	113
Tableau 35 : Marqueurs biologiques de l'infection à l'admission	113
Tableau 36 : Répartition des résultats des autres prélèvements infectieux	116
Tableau 37 : Contrôle du foyer infectieux.....	117
Tableau 38 : Oxygénothérapie non invasive.....	117
Tableau 39 : Ventilation mécanique	118
Tableau 40 : Antibiothérapie empirique.....	118
Tableau 41 : Répartition des patients selon le traitement adjuvant	119
Tableau 42 : Répartition selon l'évolution des patients.....	120
Tableau 43 : Age chez la population décédée	120
Tableau 44 : Sexe chez la population décédée.....	121
Tableau 45 : Durée de séjour de la population décédée	121
Tableau 46 : Durée de survie de la population décédée	121
Tableau 47 : Caractéristiques pondérales chez la population décédée	121
Tableau 48 : Score IGSII (Indice de Gravité Simplifié) chez la population décédée	122
Tableau 49 : Facteurs de risque chez la population décédée	122
Tableau 50 : Antécédents chez la population décédée	122
Tableau 51 : Motif d'admission en USI chez la population décédée	123
Tableau 52 : Délai de consultation chez la population décédée.....	123
Tableau 53 : Symptomatologie clinique chez la population décédée	123
Tableau 54 : Biologie chez la population décédée	124

Tableau 55 : Scores qSOFA et SOFA à l'admission des patients décédés	124
Tableau 56 : Répartition globale de la RRV	126
Tableau 57 : Répartition des patients en sepsis selon la RRV	126
Tableau 58 : Répartition des patients en choc septique selon la RRV.....	127
Tableau 59 : Effets du RV sur les indices échocardiographiques chez les répondeurs du GPD	128
Tableau 60 : Répartition globale de la mortalité hospitalière	129
Tableau 61 : Répartition des patients en sepsis selon la mortalité hospitalière.....	129
Tableau 62 : Répartition des patients en choc septique selon la mortalité hospitalière	130
Tableau 63 : Répartition de la RRV selon la mortalité hospitalière	131
Tableau 64 : Répartition globale de la mortalité globale.....	132
Tableau 65 : Répartition des patients en sepsis selon la mortalité globale	133
Tableau 66 : Répartition des patients en choc septique selon la mortalité globale.....	133
Tableau 67 : Répartition globale de la survie	134
Tableau 68 : Répartition des patients en sepsis selon la survie.....	135
Tableau 69 : Répartition des patients en choc septique selon la survie	136
Tableau 70 : Répartition globale de la survenue des incidents durant l'étude	137
Tableau 71 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue des incidents durant l'étude.....	137
Tableau 72 : Répartition des patients en choc septique selon la survenue des incidents durant l'étude	138
Tableau 73 : Répartition globale de la survenue de l'OAP durant l'étude	139
Tableau 74 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue l'OAP durant l'étude	139
Tableau 75 : Répartition des patients en choc septique selon la survenue l'OAP durant l'étude.....	140
Tableau 76 : Corrélation globale entre IGS II, qSOFA admission et SOFA admission	141
Tableau 77 : Corrélation globale entre IGS II, qSOFA H24 et SOFA H24.....	141
Tableau 78 : Corrélation globale entre IGS II, qSOFA admission et qSOFA H24	142
Tableau 79 : Corrélation dans le choc septique entre IGS II, qSOFA admission et qSOFA H24	142
Tableau 80 : Corrélation globale entre IGS II, Δ qSOFA et Δ SOFA	143
Tableau 81 : Corrélation dans le choc septique entre IGS II, Δ qSOFA et Δ SOFA.....	143
Tableau 82 : Test d'hypothèse de l'IGSII	144
Tableau 83 : Test d'hypothèse du qSOFA.....	145
Tableau 84 : Test d'hypothèse du SOFA à l'admission	146
Tableau 85 : Test d'hypothèse du qSOFA à H24.....	147
Tableau 86 : Test d'hypothèse du SOFA à H24	148
Tableau 87 : Test d'hypothèse du Δ qSOFA	149
Tableau 88 : Test d'hypothèse du Δ SOFA	150
Tableau 89 : Analyse des variables influençant la mortalité par la régression de Cox	151
Tableau 90 : Volume perfusé durant les 3 premières heures de la réanimation liquidienne	152
Tableau 91 : Répartition des patients selon le volume réellement perfusé et l'atteinte des objectifs.....	153
Tableau 92 : Heure d'arrêt de l'épreuve RV	155
Tableau 93 : Heure d'arrêt de l'épreuve et de l'atteinte des objectifs dans le groupe contrôle.....	155
Tableau 94 : Heure d'arrêt de l'épreuve de RV et de l'atteinte des objectifs dans le GPD	156
Tableau 95 : Utilisation de la NA®	156
Tableau 96 : Délai d'introduction de la NA® : Test T de Student.....	156
Tableau 97 : Utilisation de la Dobutamine®.....	157
Tableau 98 : Délai d'introduction de la NA : Test T de Student.....	157
Tableau 99 : Répartition globale de la survenue d'un OAP à distance de l'épreuve de RV	164
Tableau 100 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'un OAP à distance du RV	164
Tableau 101 : Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'un OAP à distance du RV	165
Tableau 102 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'une défaillance brutale à distance du RV	165
Tableau 103 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'une défaillance brutale à distance du RV	166
Tableau 104 : Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'une défaillance brutale à distance du RV	166
Tableau 105 : Répartition globale de la survenue d'un ACC à distance du RV	167
Tableau 106 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'un ACC à distance du RV	167
Tableau 107 : Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'un ACC à distance du RV	168
Tableau 108 : Répartition globale de la survenue d'une DR à distance du RV	168
Tableau 109 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'une DR à distance du RV.....	169
Tableau 110 : Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'une DR à distance du RV	169
Tableau 111 : Répartition globale de la survenue d'une AEC à distance du RV	170

Tableau 112 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'une AEC à distance du RV	170
Tableau 113 : Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'une AEC à distance du RV	171
Tableau 114 : Répartition globale de la survenue d'une DMV à distance du RV	171
Tableau 115 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'une DMV à distance du RV	172
Tableau 116 : Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'une DMV à distance du RV	172
Tableau 117 : Méta-analyse rapportant la mortalité par choc septique	189
Tableau 118 : Mortalité dans le choc septique (cohorte SSC)	192
Tableau 119 : Capacité de prédiction de la mortalité liée au sepsis hors USI.....	195
Tableau 120 : Mortalité hospitalière et lactate : comparaison avec l'étude de Driessen	196
Tableau 121 : Exemples d'anomalies dans les critères du qSOFA	197
Tableau 122 : Mortalité via qSOFA versus CURB-65	198
Tableau 123 : Prédiction de la mortalité (CRP, PCT, qSOFA).....	201
Tableau 124 : Prédiction de la mortalité liée au sepsis (SIRS, qSOFA et qSOFA+PCT)	202
Tableau 125 : Résultats des essais ProCESS, ARISE et ProMISe	208
Tableau 126 : Recommandations de la SSC 2018 de la SSC « Pack d'1 heure »	209
Tableau 127 : Survie des patients dans l'étude de Kanji HD en 2014.....	220
Tableau 128 : Effets du RV sur les indices échocardiographiques statiques du remplissage du VG	223
Tableau 129 : Validité prédictive du qSOFA, du SOFA et du SIRS pour la MH hors et aux USI	235
Tableau 130 : Prédiction du risque de décès et de transfert en USI (SIRS, qSOFA, MEWS et NEWS).....	236
Tableau 131 : Capacité de la prédiction de la MH chez les patients suspects de sepsis	236
Tableau 132 : Evolution de la médiane des paramètres mesurés dans le GC	245
Tableau 133 : Modification par 30 min de la médiane des paramètres mesurés dans le GC	245
Tableau 134 : Evolution de la médiane des paramètres mesurés dans le GPD	245
Tableau 135 : Modification par 30 min de la médiane des paramètres mesurés dans le GPD	246
Tableau 136 : Evolution de la médiane des paramètres mesurés dans le GPD de notre étude.....	249
Tableau 137 : Critères de dépistage du sepsis recommandés	250
Tableau 138 : Capacité de prédiction de la mortalité (qSOFA, MEWS, NEWS)	251
Tableau 139 : Réanimation liquidienne ou RV dans le sepsis et le choc septique	262
Tableau 140 : Objectifs de la réanimation liquidienne dans le sepsis et le choc septique	263
Tableau 141 : Screening du sepsis et amélioration de performance dans le sepsis et le choc septique	263
Tableau 142 : Diagnostic de l'infection (prélèvements infectieux) dans le sepsis et le choc septique	264
Tableau 143 : Antibiothérapie empirique intraveineuse dans le sepsis et le choc septique	265
Tableau 144 : Suite antibiothérapie empirique intraveineuse dans le sepsis et le choc septique	266
Tableau 145 : Contrôle du foyer infectieux dans le sepsis et le choc septique	266
Tableau 146 : Prévention de l'infection dans le sepsis et le choc septique.....	267
Tableau 147 : Vasopresseurs dans le sepsis et le choc septique.....	267
Tableau 148 : Inotropes dans le sepsis et le choc septique	268
Tableau 149 : Corticostéroïdes ou stéroïdes dans le sepsis et le choc septique	268
Tableau 150 : Protéine C activée (rhAPC) dans le sepsis et le choc septique.....	268
Tableau 151 : Transfusion sanguine dans le sepsis et le choc septique.....	269
Tableau 152 : Ventilation mécanique dans le sepsis et le choc septique	269
Tableau 153 : VNI, VHFO, CAP dans le sepsis et le choc septique	270
Tableau 154 : Sédatation, analgésie et curarisation dans le sepsis et le choc septique.....	270
Tableau 155 : Contrôle de la glycémie dans le sepsis et le choc septique	270
Tableau 156 : Dialyse dans le sepsis et le choc septique.....	271
Tableau 157 : Prophylaxie de la thrombose des veines dans le sepsis et le choc septique	271
Tableau 158 : Prophylaxie de de l'ulcère de stress dans le sepsis et le choc septique	272
Tableau 159 : Nutrition dans le sepsis et le choc septique	272
Tableau 160 : Bicarbonates, Anticoagulants, Immunoglobulines IV, Plasmaphèrese dans le sepsis et le choc septique.....	273
Tableau 161 : Limitation de soins dans le sepsis et le choc septique	273

Liste des figures

Figure 1 : Circulation sanguine	7
Figure 2 : Cycle cardiaque	8
Figure 3 : Grande et petite circulation, distribution du volume sanguin dans le système circulatoire.....	9
Figure 4 : Pressions sanguines dans les différentes parties du système circulatoire.....	10
Figure 5 : Pression veineuse périphérique.....	11
Figure 6 : Diminution de la résistance veineuse à l'écoulement	12
Figure 7 : Effet de la pression hydrostatique sur les pressions veineuse dans l'ensemble du corps	12
Figure 8 : Structure du lit capillaire mésentérique.....	13
Figure 9 : Structure ultramicroscopique de la paroi capillaire typique du muscle et du tissu conjonctif	14
Figure 10 : Forces de Starling au niveau de la paroi capillaire.....	15
Figure 11 : Courbe normale du retour veineux.....	16
Figure 12 : Courbes pression-volume de l'ensemble de la circulation.....	18
Figure 13: Courbe retour veineux et pression moyenne de remplissage systémique.....	18
Figure 14 : Déterminants de la performance du ventricule gauche	19
Figure 15 : Courbes de fonctions ventriculaires gauche et droite chez l'homme sain	20
Figure 16 : Maintien du débit cardiaque malgré les variations de pression artérielle.....	22
Figure 17 : Effet des stimulations sympathique et parasympathique sur la courbe du Qc.....	22
Figure 18 : Courbes de Qc (Cœur normal, hypercontractile et hypocontractile).....	23
Figure 19 : Courbes de Qc à différents niveaux de pression intrapleurale.....	23
Figure 20 : Effet des modifications de la pression intra-pleurale et de l'efficacité de la pompe cardiaque	24
Figure 21 : Courbes du retour veineux et de la fonction cardiaque	24
Figure 22 : Réponse inflammatoire systémique à l'infection (SIRS).....	33
Figure 23 : Réponse de l'hôte au sepsis	43
Figure 24 : Participation des cellules endothéliales vasculaires dans la coagulation vasculaire	46
Figure 25 : Effet pro-coagulant et anticoagulant	47
Figure 26 : TM, Protéine C, Protéine S.....	47
Figure 27 : Dysfonction d'organe, de l'endothélium vasculaire et des mitochondries dans le sepsis	49
Figure 28 : Effet procoagulant, anticoagulant et diminution de la fibrinolyse	50
Figure 29 : Modification de la géométrie et de l'hémodynamique de la microcirculation dans le sepsis.....	50
Figure 30 : Hétérogénéité du flux d'oxygène.....	51
Figure 31: Dysfonction vasculaire.....	51
Figure 32 : Régulation du tonus vasomoteur par l'endothélium.....	53
Figure 33 : Effet du NO	53
Figure 34 : Distribution du volume sanguin.....	66
Figure 35 : Réservoir veineux	66
Figure 36 : Effets de la volémie et de la résistance au retour veineux sur courbe du retour veineux	67
Figure 37 : Superposition de la courbe de Frank-Starling et la courbe du retour veineux	68
Figure 38 : Effet du remplissage vasculaire et de veino-constrictors sur le réservoir veineux	69
Figure 39 : Réservoir veineux après vasoplégie	69
Figure 40 : Structure du sarcomère.....	70
Figure 41 : Structure du sarcomère lors de l'étirement	70
Figure 42 : Relation entre la longueur d'un sarcomère et la force développée par la fibre musculaire .	71
Figure 43 : Relation précharge sur la courbe de Frank-Starling.....	71
Figure 44 : Relation précharge sur la courbe de Frank-Starling.....	72
Figure 45 : Précharge dépendance après RV.....	73
Figure 46 : Répartition de l'eau dans l'organisme	74
Figure 47 : Impact du RV sur le réservoir veineux	74
Figure 48 : Epreuve de levée de jambe passive	81
Figure 49 : Fenêtres en échocardiographie.....	86
Figure 50 : Principaux plans de coupes utilisées en échocardiographie	86
Figure 51 : Mesure DccVG, ITVsa et calcul Qc du VG	87
Figure 52 : Profil mitral (E, A) et TRIV	88

Figure 53 : Profil mitral	88
Figure 54 : Profil mitral et variation de la volémie	89
Figure 55 : Pressions de remplissage du VG	89
Figure 56 : Vitesse de propagation (VP)	89
Figure 57 : Incidence VCI en D2 et indice de collapsibilité de la VCI	90
Figure 58 : Variations respiratoires de la VCI en ventilation spontanée	91
Figure 59 : Profil mitral et prédiction de la RRV	92
Figure 60 : Onde Sa au DTI mitral	93
Figure 61 : Algorithme des étapes de déroulement de l'essai	101
Figure 62 : Malades du groupe précharge dépendance	106
Figure 63 : Malades du groupe contrôle	106
Figure 64 : Répartition des patients selon le diagnostic principal	112
Figure 65 : Répartition des patients selon l'origine de l'infection	112
Figure 66 : Répartition des patients selon les résultats des hémocultures	113
Figure 67 : Répartition des patients selon les germes isolés lors des hémocultures	114
Figure 68 : Répartition des patients selon les résultats de l'ECBU	114
Figure 69 : Répartition des patients selon les germes isolés à l'ECBU	114
Figure 70 : Répartition des patients selon les résultats du prélèvement cutané	115
Figure 71 : Répartition des patients selon les germes isolés dans le prélèvement cutané	115
Figure 72 : Répartition des patients selon les résultats du prélèvement du liquide péritonéal en per opératoire	115
Figure 73 : Répartition des patients selon les germes isolés dans le liquide péritonéal	116
Figure 74 : Répartition des patients selon le rôle de l'imagerie dans le diagnostic de l'infection	116
Figure 75 : Répartition des patients décédés selon l'origine de l'infection	124
Figure 76 : RRV selon la gravité diagnostique	127
Figure 77 : Mortalité hospitalière selon la gravité diagnostique	130
Figure 78 : Mortalité hospitalière chez les répondeurs selon le groupe et la population	132
Figure 79 : Mortalité globale selon la gravité diagnostique	133
Figure 80 : Fonction de survie globale dans le GC (clinique) et le GPD (ETT)	134
Figure 81 : Fonction de survie dans le sepsis et selon les groupes	135
Figure 82 : Fonction de survie dans le choc septique et selon le GC (Clinique) et le GPD (ETT)	136
Figure 83 : Survenue des incidents durant l'étude dans le sepsis et le choc septique	138
Figure 84 : Répartition de la survenue l'OAP durant l'étude selon la RRV	140
Figure 85 : IGSII et mortalité hospitalière	144
Figure 86 : qSOFA à l'admission et mortalité hospitalière	145
Figure 87 : SOFA à l'admission et mortalité hospitalière	146
Figure 88 : qSOFA à H24 et mortalité hospitalière	147
Figure 89 : SOFA à H24 à l'admission et mortalité hospitalière	148
Figure 90 : Δ qSOFA et mortalité hospitalière	149
Figure 91 : Δ SOFA et mortalité	150
Figure 92 : Fonction de la survie selon la régression de Cox	151
Figure 93 : Atteinte des objectifs selon le volume réellement perfusé	153
Figure 94 : Répartition des patients selon l'heure d'atteinte des objectifs lors du RV	154
Figure 95 : Evolution de la fréquence cardiaque sous RV	157
Figure 96 : Evolution de la PAS sous RV	158
Figure 97 : Evolution de la PAM sous RV	158
Figure 98 : Evolution de la PAD sous RV	159
Figure 99 : Evolution de la diurèse sous RV	159
Figure 100 : Evolution de la FR sous RV	160
Figure 101 : Evolution de la SpO2 sous RV	160
Figure 102 : Evolution de la FC du GPD sous RV	161
Figure 103 : Evolution de l'ITVsa sous RV	161
Figure 104 : Evolution du Δ ITVsa sous RV	162
Figure 105 : Evolution du Qc sous RV	162
Figure 106 : Evolution du Δ Qc sous RV	163
Figure 107 : Evolution de l'IC sous RV	163

Figure 108 : Evolution de la FC avant /Après RV et ELJP	173
Figure 109 : Evolution ITVsa Avant/Après RV et ELJP	173
Figure 110 : Evolution du Δ ITVsa après ELJP Avant /Après RV	174
Figure 111 : Evolution du Qc Avant /Après RV et ELJP.....	174
Figure 112 : Evolution du Δ Qc après ELJP Avant/Après RV.....	174
Figure 113 : Sélection de la cohorte de la base de données de la SSC	191
Figure 114 : Composant des définitions du sepsis selon la sepsis-3	193
Figure 115 : Courbe ROC qSOFA versus SIRS de prédiction de la mortalité dans le sepsis	193
Figure 116 : Performance de la définition sepsis-3 dans la prédiction de la mortalité	194
Figure 117 : Performance de la combinaison « qSOFA + SOFA » dans la prédiction de la mortalité	194
Figure 118 : Identification du sepsis par combinaison qSOFA - SOFA	195
Figure 119 : Évolution dans le temps de la PCT sérique (groupe HAT vs témoin)	200
Figure 120 : Corrélation entre les niveaux sériques de GB, CRP, PCT, le qSOFA et et la gravité clinique.....	200
Figure 121 : Taux de mortalité observé dans les catégories de gravité SIRS, qSOFA+PCT	201
Figure 122 : Risque de mortalité hospitalière.....	203
Figure 123 : Estimations de la distribution du taux de survie (HAT vs contrôle)	214
Figure 124 : Recherche sur PubMed par Mesh terms	215
Figure 125 : Résultat recherche sur PubMed.....	216
Figure 126 : Courbe de survie selon Kaplan-Meier : (A) Sepsis, (B) Choc septique	219
Figure 127 : Estimations de Kaplan-Meier de la mortalité sur 28 jours	220
Figure 128 : Relation entre des variations du Qc induits par RV et par ELJP	222
Figure 129 : RRV selon les variations de l'ITVao induites par ELJP, E/Ea et VTDVG	223
Figure 130 : ROC des variations de l'ITVao induites par ELJP, E/A et VTDVG avant RV	223
Figure 131 : RRV sur la courbe de Starling	224
Figure 132 : Corrélation entre Qc induit par ELJ et Qc induit par RV dans notre étude	227
Figure 133 : Superposition des courbes de Frank-Starling et Marik-Phillips.....	230
Figure 134 : Estimations de la survie de Kaplan-Meier en sepsis sévère (SSSP vs soins habituels) de la Zmabie.....	231
Figure 135 : Courbe AUROC pour la prédiction de la MH par qSOFA, SOFA, SIRS et sepsis sévère.....	237
Figure 136 : Administration de liquide dans les essais ProCESS , ARISE et ProMISe	238
Figure 137 : Effets hémodynamiques de 60 minutes ou plus après RV	244
Figure 138 : Algorithme recommandé pour identification du sepsis et de la dysfonction d'organe associée ...	250

Liste des abréviations

ACC	Arrêt cardio-circulatoire
ACCP	American College of Chest Physicians
ACFA	Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire
ACTH	Adreno CorticoTropic Hormone
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ADP	Adénosine Di-Phosphate
AEC	Altération de l'état de conscience
Ag	Antigène
AI	Aide Inspiratoire
ALI	Acute Lung Injury
ANZICS	Australian and New Zealand Intensive Care Society
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)
APC	Activated Protein C
ARN	Acide Ribonucléique
AT-III	Antithrombin III
ATP	Adénosine Tri-Phosphate
ATS	American Thoracic Society
AUROC	Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BGN	Bacilles Gram négatif
BGP	Bacilles Gram positif
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BPCO	Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive
CC	Chambre de Chasse
CD14	Cluster of Differentiation 14
CDC	Center for Disease Control
CGN	Cocci Gram négatif
CGP	Cocci Gram positif
CGR	Culot de Globules Rouges
CIVD	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée fulminante
CLRs	C-type Lectin Receptors
Cm/s	Centimètre / Seconde
CMS	Centers for Medicare and Medicaid Services
CRP	C-Reactive Protein (Protéine C-réactive)
D	Diamètre
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns
D _{cc} VG	Diamètre Chambre de Chasse du VG
DTI	Doppler Tissue Imaging
DVCI _{exp}	Diamètre Veine Cave Inférieure en expiration
DVCI _{insp}	Diamètre Veine Cave Inférieure en inspiration
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
EDRF	Endothelium Derived-Relaxing Factor
EGDT	Early Goal-Directed Therapy
ELAM-1	Endothelial-Leukocyte Adhesion Molecule-1
ELJP	Epreuve de Levée de Jambe Passive
eNOS	endothelium NO Synthase
EPCR	Endothelial Protein C Receptor
EPR-1	Effector Cell Protease Receptor-1
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
ET	Endothéline
ETT	Echodoppler Trans-Thoracique
FA	Fibrillation auriculaire
FC	Fréquence Cardiaque
FE	Fraction d'Ejection
FiO ₂	Fraction inspirée en Oxygène
FR	Fréquence respiratoire
FT	Facteur Tissulaire
GB	Globules Blancs
GC	Groupe Contrôle
GMP	Guanosine MonoPhosphate
GPD	Groupe Précharge Dépendance

GR	Globules Rouges
HAT	Hydrocortisone - Acide ascorbique - Thiamine
HBPM	Héparine à Bas Poids Moléculaire
HEA	Hydroxyéthylamidon
HHC	Hémisuccinate d'hydrocortisone
HIC	Hypertension Intra-Crânienne
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen-DR isotype
HNF	Héparine Non Fractionnée
HSPG	Heparin-Sulfate Proteoglycanes
HTA	Hypertension artérielle
HTAP	HyperTension Artérielle Pulmonaire
HVVC	Hémofiltration Veino-Veineuse Continue
IC	Index Cardiaque
IC 95%	Intervalle de Confiance à 95%
IcVCI	Indice de collapsibilité de la Veine Cave Inférieure
IcVCS	Indice de collapsibilité de la Veine Cave Supérieure
IDI	Integrated Discrimination Improvement
IdVCI	Indice de distensibilité de la Veine Cave Inférieure
IGS II	Indice de Gravité Simplifiée II
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
iNOS	inductible NO Synthase
INR	International Normalized Ratio
IPP	Inhibiteur de la Pompe à Proton
ITV	Intégral Temps Vitesse
ITVsa	Intégral Temps Vitesse sous aortique
IV	Intraveineuse
IVP	Indice de Variation Pléthysmographique
JAMA	Journal of the American Medical Association
KPNC	Kaiser Permanente Northern California
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LDS	Limitation De Soins
LEC	Liquide extracellulaire
LIC	Liquide Intracellulaire
LODS	Logistic Organ Dysfunction system
MH	Mortalité Hospitalière
MIP-1	Macrophage Inflammatory Protein
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
NA	Noradrénaline
NLRs	Nucleotide-binding oligomerization domain-Like Receptors
NO	Monoxyde d'azote
NR	Non Répondeur
NRI	Net Reclassification Improvement
OAP	Œdème aigu du poumon
OD	Oreille Droite
OG	Oreille Gauche
OMS	Organisation Mondiale de Santé
OR	Odds Ratio
PA	Pression Artérielle
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAF	Platelet-Activating Factor
PAI	Pression Artérielle Invasive
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor type 1
PAM	Pression Artérielle Moyenne
PAMPs	Pathogen-Associated Molecular Patterns
PAP0	Pression Artérielle Pulmonaire Occluse
PAPS	Pression de l'Artère Pulmonaire Systolique
PAR	Protéase-Activating Receptor
PAS	Pression Artérielle Systolique
PC	Protéine C
PCP	Pression Capillaire Pulmonaire
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCT	Procalcitonine
PDF	Produits de Dégradations de la Fibrine

PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
PFC	Plasma Frais Congelé
PGI2	Prostacycline
PMC	Pression Moyenne de remplissage Circulatoire
PMS	Pression Moyenne de remplissage Systémique
POD	Pression Oreillette Droite
PS	Protéine S
PTDVG	Pressions de remplissage Télédiastolique du Ventricule Gauche
PVC	Pression Veineuse Centrale
Q	Coefficient Q de Yule
Qc	Débit cardiaque
qSOFA	quick Sequential Organ Failure Assessment
R	Répondeur
rhAPC	rh Activated Protein C
RLRs	Retinoic acid inducible gene 1–Like Receptors
ROS	Reactive Oxygen Species
RRV	Réponse au Remplissage Vasculaire
RRVS	Résistance au Retour Veineux Systémique
RV	Remplissage Vasculaire
SAPSII	Simplified Acute Physiology score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire de l'Adulte
SIRS	Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
SIS	Surgical Infection Society
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SpO ₂	Saturation pulsée en Oxygène
SSC	Surviving Sepsis Campaign
SSI	Sérum Salé Isotonique
STD	Surface Télé-Diastolique
STS	Surface Télé-Systolique
SvO ₂	Saturation veineuse centrale en Oxygène
TCA	Temps de Céphaline Activée
TCD4+	Lymphocytes T auxiliaires ou T helper
TCD8+	Lymphocytes T cytotoxiques ou T killer
TCR	Temps cutané de recoloration
TEc	Temps d'Écoulement corrigé
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TLRs	Toll-Like Receptors
TM	Thrombomodulin
TNF α	Tumor Necrosis Factor alpha
t-PA	tissue Plasminogen Activator
TVP	Thrombose Veineuse Profonde
U/min	Unités/minute
UM	Urgences Médicales
UPMC	University of Pittsburgh Medical Center
URP	Unité de Résistance Périphérique
USI	Unité de Soins Intensifs
VA	Ventilation Assistée
VCI	Veine cave inférieure
VCS	Veine Cave Supérieure
VD	Ventricule Droit
VES	Volume d'Ejection Systolique
VG	Ventricule Gauche
VM	Ventilation mécanique
VNI	Ventilation Non Invasive
VP	Vitesse de Propagation
VPN	Valeur Prédicative Négative
VPP	Valeur Prédicative Positive
VT	Tidal Volume ou volume courant
VTD	Volume Télé-Diastolique
VTS	Volume Télé-Systolique
VVES	Variation du Volume d'Ejection Systolique
X ²	Khi carré ou chi carré
Δ PP	Variation de la Pression Pulsé

Introduction

Le sepsis est un dysfonctionnement organique menaçant la vie, causé par une réponse dérégulée de l'hôte à l'infection. Le sepsis ou le choc septique sont des problèmes de santé majeurs, touchant des millions de personnes dans le monde chaque année, et en tuant jusqu'à une sur quatre (souvent plus). Comme pour le polytraumatisme, l'infarctus aigu du myocarde, ou l'accident vasculaire cérébral, l'identification précoce et une prise en charge adéquate pendant les premières heures du développement du sepsis améliorent la survie [1, 2].

L'épidémiologie réelle du sepsis est actuellement inconnue et extrêmement variable, car elle dépendra de ce que nous analysons, de l'incidence ou de la prévalence à la mortalité [3]. Le sepsis est une des principales causes de mortalité et de maladies graves dans le monde [4]. De multiples définitions et terminologies sont actuellement utilisées pour le sepsis, le choc septique et la dysfonction d'organe, ce qui entraîne des écarts dans l'incidence déclarée et la mortalité observée[3]. L'incidence de sepsis sévère à l'extérieur des USI modernes est en grande partie inconnue [5]. L'infection est une cause majeure de morbidité et de mortalité dans les unités de soins intensifs (USI) du monde entier [6].

Les patients atteints de sepsis précoce sont souvent hypovolémiques en raison d'une diminution des apports et d'une augmentation des pertes insensibles, la modification des résistances vasculaires et de la capacité veineuse ainsi que la fuite vasculaire dues à l'inflammation [7, 8]. Le choc septique est l'une des principales causes d'admission et de décès chez les patients gravement malades. Il résulte d'une combinaison de vasodilatation, d'insuffisance micro et macro-vasculaire et parfois de dysfonction cardiaque, entraînant une hypovolémie, une hypotension et une dysfonction cellulaire. L'évaluation hémodynamique précoce basée sur l'examen physique, le débit urinaire et la pression veineuse centrale (PVC) ne parviennent pas à détecter une altération persistante de l'apport d'oxygène aux tissus chez les patients en choc septique [9]. Le remplissage vasculaire (RV) des patients atteints de sepsis a été avancée par la thérapie ciblée précoce ou Early Goal-Directed Therapy (EGDT) publiée en 2001 par Rivers et al [7-9]. En 2004 et devant l'amélioration remarquable de la mortalité dans l'étude EGDT de 2001, la campagne Surviving Sepsis Campaign (SSC) a approuvé le protocole EGDT et a publié les premières directives internationales pour la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique. Il visait à obtenir une réduction de 25% de la mortalité dans le monde chez les patients en choc septique au cours des 5 années suivantes [8, 9].

Introduction

L'apport de liquides par voie intraveineuse, couramment dénommé « remplissage vasculaire », est la thérapeutique la plus importante dans le traitement du choc. C'est un geste thérapeutique quotidien aux soins intensifs mais il représente un véritable dilemme. Le RV est la première mesure de soutien hémodynamique et l'évaluation de la précharge du patient pour prédire sa réponse au remplissage vasculaire (RRV) est certainement l'étape la plus délicate dans la prise en charge du patient en sepsis [2, 10, 11].

La réponse hémodynamique au RV est déterminée par une interaction facteurs, ce qui rend difficile la prédiction de la RRV d'un patient gravement malade. Le modèle Starling centenaire a été contesté par la découverte récente de l'importance du glycocalyx endothélial dans la perméabilité des membranes et ses dommages pendant le sepsis peuvent modifier la RRV [8]. Une correction rapide de l'hypovolémie à la phase aiguë du sepsis est une des clés du pronostic [7, 12]. Une correction insuffisante de l'hypovolémie aggrave le pronostic, cependant il y a le risque de surcharge pulmonaire chez certains malades ou d'une balance hydrique cumulée positive et sans aucune certitude de RRV [13, 14].

L'évaluation de la volémie d'un patient est l'une des tâches les plus difficiles en médecine de soins intensifs. En cas de contexte clinique évocateur, comme le choc septique, les signes cliniques d'hypovolémie peuvent être absents ou mis en défaut [15]. Le clinicien doit disposer de critères prédictifs de l'efficacité du RV, pour estimer que ce dernier dispose d'une probabilité importante d'augmenter le volume d'éjection systolique (VES) et le débit cardiaque (Qc) [16]. Au cours des deux dernières décennies, les chercheurs ont recherché des techniques et des outils améliorés pour identifier les patients instables sensibles au RV et qui répondront avec une augmentation du Qc [17]. L'évaluation de la précharge du patient septique pour prédire sa RRV est certainement l'étape la plus délicate de la prise en charge du patient en choc septique. L'évaluation de la volémie par l'estimation de la précharge se heurte néanmoins à l'absence de consensus clair sur la définition et la mesure de la précharge [18].

Les mesures statiques conventionnelles de pression et de volume se sont révélées peu fiables en tant que prédicteurs de la RRV [19, 20]. Les limites des mesures statiques a ouvert la voie au cours des deux dernières décennies à la notion de précharge-dépendance et au développement des indices de prédictibilité (indices dynamiques) de la RRV [21, 22]. Ces tests dynamiques utilisent le changement de VES lors de la ventilation mécanique (VM) ou après une épreuve de levée de jambe passive (ELJP) pour évaluer la RRV [20]. Ils ont beaucoup de limites telle que la VM, la sédation, ainsi que la curarisation, et ils ne sont pas toujours faisables dans tous les milieux cliniques en dehors des USI [12].

Introduction

L'épreuve de remplissage garde son intérêt lorsque les valeurs statiques ou dynamiques sont inexploitable. L'ELJP est alors le moyen le plus simple et le moins délétère pour prédire la RRV et évaluer la précharge-dépendance. Ils offrent l'avantage de pouvoir être utilisés chez des patients en ventilation spontanée et en rythme non sinusal [14, 17, 23].

Les méthodes qui nécessitent une VM ou des conditions spécifiques ou des moniteurs commerciaux sont nécessairement moins applicables aux patients aux urgences et dans toutes les USI [17, 24]. Si l'effet principal du RV est d'augmenter le retour veineux et donc le Qc, il est surprenant que le débit ne soit que rarement monitoré en pratique courante par les anesthésistes réanimateurs [23]. Ceci était expliqué, en partie, par les difficultés techniques de la mesure du Qc qui peuvent faire souvent défaut y compris dans notre service.

En pratique clinique, la méthode idéale de mesure du Qc n'existe pas et le choix qui est fait pour une situation donnée est celui du meilleur compromis entre faisabilité, disponibilité et précision [25]. La tendance vers une réanimation non invasive et les différentes avancées technologiques ont permis ces dernières années le développement de monitorages hémodynamiques dits non invasifs. L'échographie constitue un moyen simple et non invasif d'améliorer la pertinence de l'examen clinique en réanimation, particulièrement pour la pathologie cardiovasculaire. C'est un outil précieux pour le diagnostic des causes d'états de choc ainsi que pour l'analyse hémodynamique [24].

Un prédicteur idéal de la RRV serait non invasif, continu, précis et peu coûteux. L'échocardiographie au lit du malade répond à la plupart des critères de base pour prédire les réponses hémodynamiques au RV [17], et cette dernière a bien démontré son efficacité de prédictibilité de la RRV [21]. Les variations du VES mesurées par échocardiographie sont une excellente méthode pour prédire la réserve de précharge. Le VES peut être mesuré en déterminant l'intégrale temps vitesse (ITV) du flux sanguin aortique ou sous aortique avec une échocardiographie trans-thoracique (ETT cardiaque). Selon Lamia et al une variation de 12,5% de l'ITV aortique comme sensible à 77% et spécifique à 100% pour la détection d'un Qc supérieure à 15% après RV [17, 26].

Le rapport bénéfice/risque du RV est un dilemme thérapeutique. Plusieurs études ont souligné la nécessité d'évaluer les effets hémodynamiques du RV une débuté [13, 27]. L'évaluation précise de la volémie doit permettre de diagnostiquer et traiter l'hypovolémie, tout en évitant les effets délétères d'un remplissage indu. Cette assertion simple masque de réelles difficultés à apprécier la volémie [14], notamment en l'absence de consensus clair sur l'estimation de la précharge [15].

Introduction

Problématique

La précocité de de la réanimation hémodynamique est recommandée par la SSC en 2016 [1]. Cette dernière est basée essentiellement sur la réanimation liquidienne et le traitement vasopresseur qui conditionnent le pronostic du choc septique. Après comparaison des différentes recommandations de la SSC de 2004, 2008, 2012 et 2016 [1, 2, 28, 29], nous avons constaté que :

- ✓ la durée de la réanimation initiale recommandée initialement de 6 heures de 2004 à 2012 est raccourcie à 3 heures en 2016 (Tableau 1).
- ✓ le volume initialement recommandé est de 6 à 12 litres sur 6 heures en 2004, de 12 litres sur 6 heures en 2008, et plus restreint de 2012 à 2016, de l'ordre de 30 ml /Kg sur 3 heures, ne dépassant pas les 3 litres que chez les patients pesant plus de 100 kg (Tableau 1).
- ✓ L'évaluation hémodynamique de la RRV de 2004 à 2012 est basée sur la tolérance et l'amélioration cliniques du patient sous RV. La vitesse du RV est gérée subjectivement en fonction de la profondeur de l'hypovolémie et des signes d'intolérance cardiaque clinique. Cette évaluation même subjective n'est pas recommandée en 2016 lors du RV initial (durant les trois premières heures). L'évaluation de la RRV est tardive, recommandée après les 3 premières heures. Elle est basée essentiellement sur des indices dynamiques (non échographiques) et l'examen clinique régulier ; l'évaluation de la fonction cardiaque n'est recommandée uniquement que pour déterminer le type de choc et quand l'examen clinique ne mène pas à un diagnostic clair (Tableau 1).

Le caractère régulièrement indispensable du RV pour tout patient en choc septique n'est contesté par personne, cependant sa réalisation nécessite d'être définie tant sur la qualité que sur la quantité des solutés à administrer, mais aussi sur la façon de le réaliser [2]. Pour le volume recommandé, est-il adapté ?, en sachant que tous les patients septiques ne présentent pas le même degré d'hypovolémie. La réanimation liquidienne initiale ne tient pas compte des signes cliniques d'hypovolémie, de la température corporelle, du pouls, de l'âge, des comorbidités et de l'origine du sepsis. La même quantité de liquides perfusés en 3 heures ne peut pas avoir un effet mesurable sur le flux sanguin systémique dans ce contexte [27].

Le rapport bénéfice/risque du RV est un dilemme thérapeutique [30]. Prédire quel patient septique répondra au RV avec une augmentation significative du Q_c est le défi quotidien, particulièrement aux soins intensifs [13]. Ce défi est devenu plus crucial, du fait que seulement 56% des patients répondent à un RV par une augmentation significative du Q_c [19, 20], et l'administration excessive de fluide est un facteur de risque chez les patients critiques [13], en augmentant la morbi-mortalité [20, 31-33].

Introduction

Tableau 1 : Réanimation liquidienne initiale recommandée par la SSC entre 2004 et 2016

Année	2004	2008	2012	2016
Durée RV		6 premières heures		3 premières heures
Soluté et volume	500 à 1000 ml /30 min (6 à 12 L/ 6h)	1000 ml /30 min (12 L / 6h)	20 - 30 ml / kg/ 6h	30 ml / kg/ 3h
		Soluté : SSI 0,9 %		
	ou 300 à 500 ml de colloïdes			Pas de colloïdes
Evaluation de la RRV initiale dépendant les 6h ou les 3h	Poursuite du RV si réponse et selon tolérance	*Plus de volumes et une perfusion plus rapide si hypoperfusion persistante. *Moins de volumes si pressions de remplissage cardiaques augmentées sans amélioration hémodynamique simultanée.	Une administration plus rapide est nécessaire chez certains patients avec hypovolémie profonde.	Pas d'évaluation jusqu'à la 3 ^{ème} heure
Evaluation de la RRV après 6h ou 3h	> 6h et sur les 1 ^{ères} 24h : apport hydrique poursuivi aussi longtemps que les paramètres hémodynamiques (PA, FC, débit urinaire,... etc) s'améliorent.		> 6h : apport hydrique poursuivi aussi longtemps que les paramètres hémodynamiques (dynamique ou statiques) continuent à s'améliorer.	* >3h : RV aussi longtemps que les paramètres hémodynamiques (dynamiques plutôt que les variables statiques.) continuent à s'améliorer. * Nécessité de la réévaluation hémodynamique régulière de la réponse au RV par : - un examen clinique (FC, PA, SpO ₂ , FR, T°, diurèse, ...etc.) - une évaluation de la fonction cardiaque est recommandée pour déterminer le type de choc et si l'examen clinique ne mène pas à un diagnostic clair.
	Evaluation de la fonction cardiaque non discutée		Evaluation de la fonction cardiaque non discutée	

Le choc septique s'accompagne souvent de défaillance d'organe et fait appel à la VM. Ce scénario est adapté à la prévision de la RRV par les indices dynamiques mais l'utilisation de ces indices reste un luxe dont nous ne disposons pas dans notre service en l'absence d'équipement de surveillance invasive adapté.

La prédiction de la RRV en ventilation spontanée ou en cas d'arythmie cardiaque n'est souvent pas étudiée car les deux situations ne permettent pas l'interprétation d'une variabilité respiratoire de certains critères dynamiques. Dans ces situations, une augmentation du Qc au

Introduction

cours de l'ELJP est une alternative séduisante permettant de déterminer une réponse prédictive au RV [5], mais souvent négligée par les réanimateurs anesthésistes.

Plusieurs préoccupations restent cependant à discuter : le volume (quantité) et la durée du RV, ainsi que sa réévaluation [27]. La réévaluation précoce de l'état hémodynamique est un aspect fondamental de la prise en charge des patients en état de choc. Il est irraisonnable d'attendre 3 heures, comme cela est suggéré dans les directives de la SSC [1], avant de réévaluer les effets hémodynamiques du RV initial [27]. Il est désormais recommandé d'utiliser des indices dynamiques de prédiction de la RRV après une perfusion d'un volume fixe (30 ml/kg) de cristalloïdes en intraveineuse (IV) pendant les trois premières heures de réanimation [34].

En l'absence de compétences avancées en échocardiographie au service (cardiologues), de VM ou d'équipement de surveillance invasive, la meilleure alternative à l'évaluation de la RRV est une évaluation cardiaque en série par ETT cardiaque. Cependant, à ce jour, il y a eu peu de directives ciblant les paramètres hémodynamiques écho-cardiographiques à analyser dans une USI, et les urgentistes et les réanimateurs ne connaissent généralement pas ou peu cet outil [17]. En l'absence d'un consensus d'évaluation hémodynamique recommandé par la SSC et les limites de l'évaluation cardiaque après initiation du RV dans le sepsis et le choc septique, une évaluation non invasive précoce de la RRV par ETT cardiaque est proposée parallèlement au RV (30 ml/Kg de SSI 0,9%), lors des trois premières heures du sepsis et du choc septique.

Dans notre étude et à travers une étude prospective de type essai pronostique, nous avons comparé deux stratégies diagnostiques d'évaluation hémodynamiques non invasives et instaurées précocement dès le début du RV durant les 3 premières heures du sepsis et du choc septique. Le protocole de l'étude consiste à comparer l'apport de l'ETT cardiaque dans l'évaluation hémodynamique dans la prédiction de la RRV et son impact sur la mortalité et la survie ainsi que les incidents liés au RV par rapport à l'évaluation habituelle clinique standard et pratiquée dans notre USI.

Nous avons comparé deux groupes, le groupe contrôle (GC) qui est témoin et correspond aux patients ayant bénéficié d'une évaluation hémodynamique non invasive clinique habituelle standard, et le groupe précharge dépendance (GPD) correspond aux patients ayant bénéficié d'une évaluation hémodynamique non invasive par ETT cardiaque et ELJP. Dans les deux groupes, la stratégie du RV par 30 ml/Kg durant les trois premières heures du sepsis et du choc septique est identique et conforme aux recommandations internationales de la SSC de 2016.

L'objectif dans ce groupe est d'atteindre un Δ ITVs_a supérieur ou égal à 12% et un Δ Qc supérieur ou égal à 15%. L'ELJP est pratiquée uniquement chez les patients du GPD

Rappel théorique

1. Rappel physiologique

1.1. Physiologie de la pompe cardiaque

A) Système cardio-circulatoire

Le système cardio-circulatoire, l'appareil cardiovasculaire, l'appareil circulatoire ou le système sanguin, est un système circulatoire en circuit fermé qui assure le transport du sang du cœur vers les extrémités et les divers organes et, en retour, de ceux-ci vers le cœur. Les trois principaux constituants du système cardiovasculaire sont le cœur, les vaisseaux et le sang lui-même [35]. Le sang est composé d'éléments figurés (cellules et fragments cellulaires), en suspension dans un liquide appelé plasma [35].

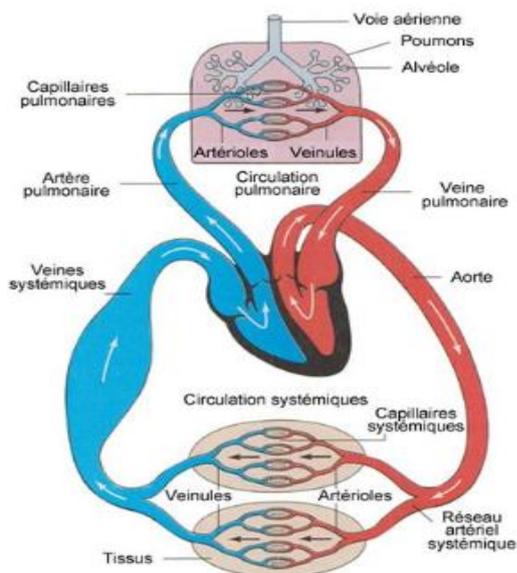


Figure 1 : Circulation sanguine

Beth Baran « La circulation sanguine selon William Harvey (1578-1657).jpg »

<https://www.pinterest.com/pin/570620215271731709/?nic=1a>

En 1628 et selon le physiologiste britannique *William Harvey*, le système cardiovasculaire forme une boucle fermée de telle sorte que le sang qui est expulsé par le cœur par une série de vaisseaux y retourne par une autre série [35].

Le cœur propulse le sang à partir de sa cavité gauche appelée ventricule gauche (VG) dans les vaisseaux artériels de la grande circulation (circulation systémique ou périphérique) jusqu'aux vaisseaux capillaires périphériques. Le sang revient au cœur droit par le réseau veineux : il est à nouveau propulsé du ventricule droit (VD) vers les poumons d'où il revient au cœur gauche (circulation pulmonaire ou petite circulation) (Figure 1) [35, 36].

B) Cycle cardiaque

Le cycle **cardiaque** est encadré par deux battements. Le cycle cardiaque est divisé en deux phases principales, la systole et la diastole, alternées, au repos, à une fréquence cardiaque moyenne de 72 batts/min [35-37].

- 1) **Systole** : C'est la période de contraction ventriculaire et d'éjection sanguine. Elle est subdivisée en deux parties : la contraction ventriculaire isovolumétrique et l'éjection ventriculaire [35].

2) **Diastole** : C'est une période de relaxation ventriculaire isovolumétrique ou isométrique et de remplissage sanguin. Du point de vue physiologiste, la diastole commence au moment où la contraction ventriculaire s'achève et où les valves aortiques et pulmonaires se ferment [35, 37].

Lors du cycle cardiaque les variations de pression et de volume auriculaire, ventriculaire ainsi qu'aortique, sont résumées dans la courbe suivante (Figure 2) [37].

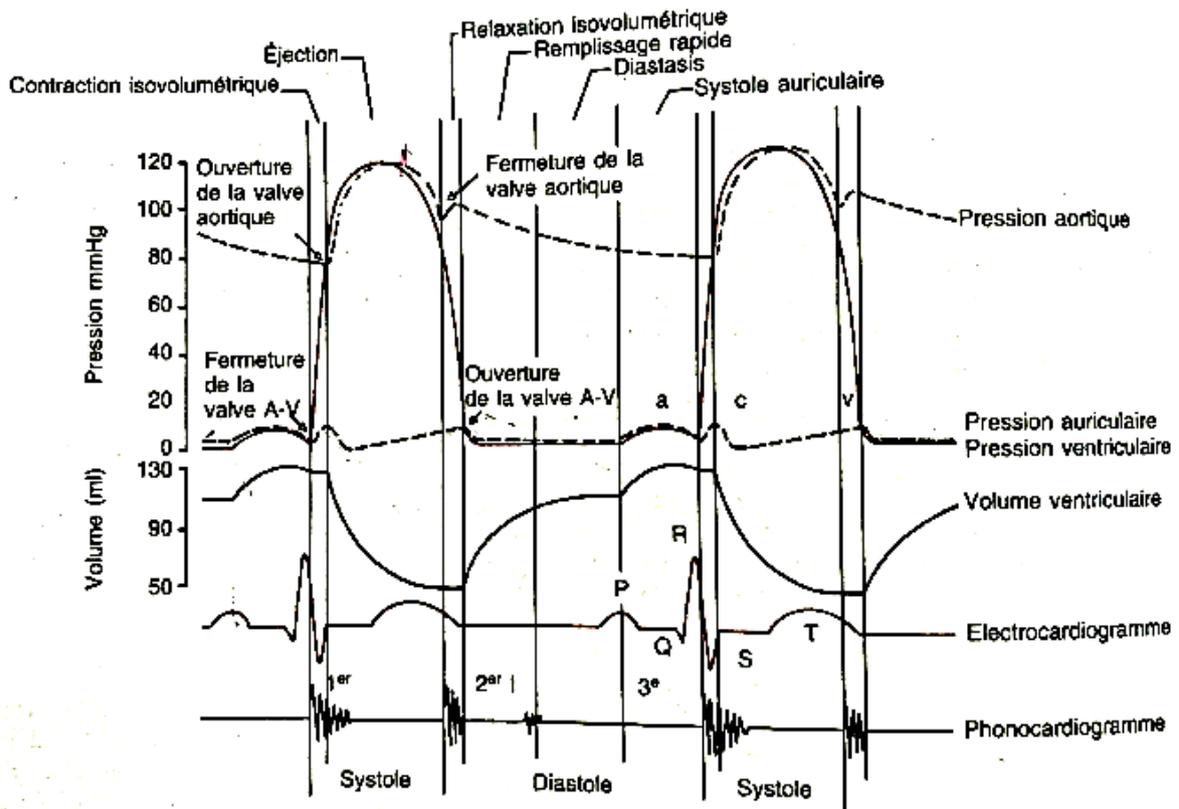


Figure 2 : Cycle cardiaque

Variation de la pression auriculaire gauche, de la pression ventriculaire gauche, de la pression aortique, du volume ventriculaire, de l'électrocardiogramme et du ventriculogramme (37)

1.2. Physiologie de la circulation

1.2.1. Circulation : vue d'ensemble et lois physiques

La circulation a pour rôle de pouvoir aux besoins des tissus, plus généralement de maintenir par tout un milieu intérieur adéquat pour la survie et le fonctionnement optimal des cellules. Il est parfois difficile de comprendre par quels mécanismes les besoins tissulaires influencent le débit sanguin, et comment le cœur et la circulation sont contrôlés de façon à fournir un débit cardiaque et une pression artérielle adéquats pour la propulsion du sang [38].

1) Volume total de sang (volémie)

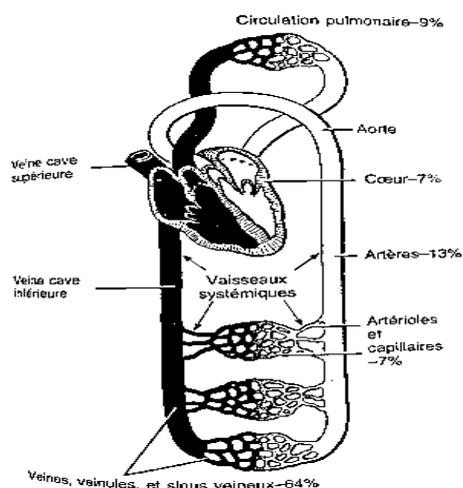


Figure 3 : Grande et petite circulation, distribution du volume sanguin dans le système circulatoire (37)

Le volume sanguin total est de 4,5 à 5,5 litres environ (soit 6 à 8% de la masse corporelle) [36]. Environ 84% de ce volume se trouve dans le système à basse pression qui comporte, d'une part, les veines, d'autre part, toute la petite circulation [36]; environ 64 % dans les veines, 13 % dans les artères, 7 % dans les artérioles et les capillaires systémiques, 7 % dans le cœur et 9 % dans les vaisseaux pulmonaires. Fort surprenant est le faible volume de sang contenu dans les capillaires systémiques, où se déroule la fonction essentielle de la circulation systémique [35, 38] (Figure 3).

2) Surface de section des vaisseaux et vitesse du sang

Si on place côte à côte tous les vaisseaux systémiques de chaque catégorie, on obtiendrait pour surface de section totale (Tableau 2) [38]:

Tableau 2 : Surface de section totale des vaisseaux

Vaisseaux	Cm ²
Aorte	2,5
Petites artères	20
Artérioles	40
Capillaires	2500
Veinules	250
Petites veines	80
Veines caves	8

Il est remarquable que les surfaces de section des veines (338 cm²) est très supérieures (5,4 fois) à celle des artères (62,5 cm²), ce qui explique la quantité importante du volume stocké dans le système veineux par rapport à celui présent dans les artères. Comme c'est le même débit sanguin qui traverse les étages successifs du système circulatoire, la vitesse du sang y est

inversement proportionnelle à leur surface de section. Ainsi, dans les conditions de repos, la vitesse moyenne vaut 33 cm/s dans l'aorte et 0,3 cm/s (1000 fois moins) dans les capillaires. Le temps de diffusion à travers les capillaires (0,3 et 1 m) est très court, de 1 à 3 secondes [38].

3) Pression dans les différentes parties du système circulatoire

Comme le cœur éjecte en permanence le sang dans l'aorte, la pression aortique est élevée de l'ordre de 100 mm Hg en moyenne, avec un maximum systolique de 120 mm Hg et un minimum diastolique de 80 mm Hg (Figure 4). Lors de sa traversée du réseau vasculaire systémique, la pression du sang chute progressivement pour atteindre 0 mm Hg à l'abouchement des veines caves dans l'oreillette droite [38].

La pression dans les capillaires systémiques passe de 35 mm Hg près de leur extrémité artériolaire à 10 mm Hg près de leur extrémité veineuse, mais leur pression moyenne opérationnelle est d'environ 17 mm Hg pour la plupart des lits vasculaires, suffisamment faible pour très peu de fuite plasmatique à travers les pores capillaires, ainsi qu'une diffusion facile des nutriments jusqu'aux cellules des tissus (Figure 4) [38]. Pourtant le débit sanguin globale des poumons est le même que celui de la circulation systémique, mais les pressions de la circulation pulmonaire sont plus basses et varient entre 25 mm Hg et 8 mm Hg avec une pression artérielle pulmonaire moyenne de 16 mm Hg et une pression capillaire pulmonaire de 7 mm Hg. Les basses pressions pulmonaires sont adaptées aux besoins d'échanges alvéolo-capillaires d'O₂ et de CO₂, ainsi qu'à la faible distance à parcourir pour retourner au cœur droit (Figure 4) [38].

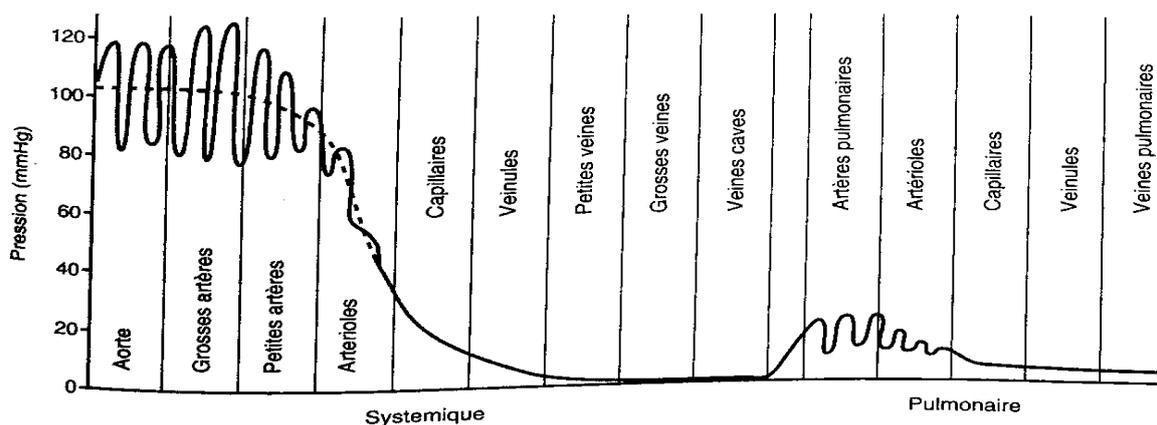


Figure 4 : Pressions sanguines dans les différentes parties du système circulatoire

(37)

1.2.2. Fonctions du système veineux

Pendant des années les veines étaient considérées comme rien de plus que de conduits permettent le retour du sang au cœur, mais il est vite apparu qu'elles remplissent plusieurs rôles indispensables à la fonction circulatoire. Elles sont capables de se contracter et se dilater, de

stocker de grandes quantités de sang restant disponible et mobilisable en cas de besoin, et de même réguler le débit cardiaque [39].

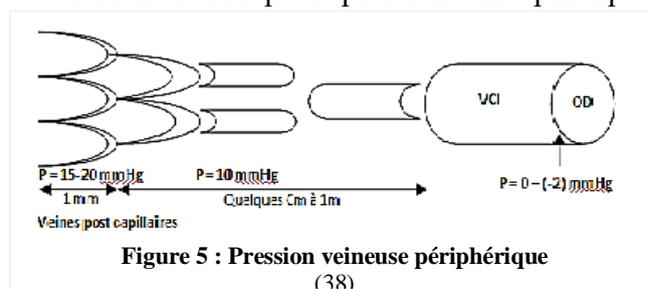
1) Pressions veineuses centrale et périphériques

A. Pression veineuse centrale (PVC) ou pression auriculaire droite (POD)

Elle est appelée PVC le fait que le sang issu de toutes les veines périphériques débouche dans l'oreillette droite. Naturellement tout ce qui modifie la PVC ou la POD modifie la pression partout dans l'organisme. La POD est régulée par le jeu d'un équilibre entre, d'une part la capacité du cœur à évacuer le sang de l'oreillette droite, et d'autre part l'énergie avec laquelle le sang afflue dans l'oreillette droite à partir des vaisseaux périphériques. Une contraction forte tend à diminuer la POD et inversement une contraction faible conduit à l'élévation de la POD [39]. L'augmentation du retour veineux augmente la POD. Les facteurs augmentant le retour veineux sont l'augmentation du volume sanguin, l'augmentation des pressions veineuses périphériques par augmentation du tonus des gros vaisseaux et la diminution de la résistance par dilatation des artérioles, provoquant ainsi l'accélération de l'écoulement sanguin des artères aux veines [39]. La POD normale est d'environ « 0 mm Hg » et à peu près égale à la pression atmosphérique, les limites inférieures sont habituellement de -3 à -5 mm Hg et c'est la pression régnant dans la cavité thoracique qui entoure le cœur. Elle peut s'élever jusqu'à 20 à 30 mm Hg dans l'insuffisance cardiaque par exemple. Le point de référence de mesure de la POD (ou PVC) est situé au niveau de la valve tricuspide, où le cœur agit comme un feed back régulateur de la pression. En position couchée sur le dos le point de référence où se trouve le niveau zéro de référence de pression est situé à 60 % de l'épaisseur du thorax en partant du dos [39].

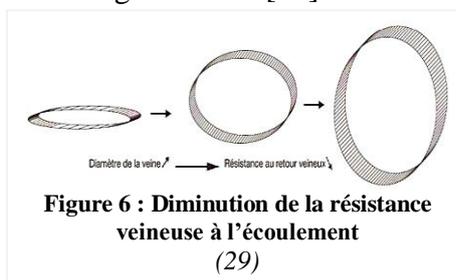
B. Résistance veineuse

Les grosses veines n'offrent pratiquement aucune résistance à quand elles sont distendues, mais la plupart des veines entrant dans le thorax sont comprimés en plusieurs points par les tissus environnants, ce qui en résulte une gêne à l'écoulement sanguin. La pression dans les veines du cou descend si bas que la pression atmosphérique s'appliquant à l'extérieur du cou les collabe.



Les veines des membres supérieurs sont comprimées par leur coudure sur la première côte. Les veines abdominales sont comprimées par les différents organes et la pression intra-abdominale (Figure 5).

Pour ces raisons les grosses veines opposent généralement une forte résistance à l'écoulement sanguin, et de ce fait la pression dans les veines périphériques est en générale supérieure de 4 à 7 mm Hg à la POD [39].



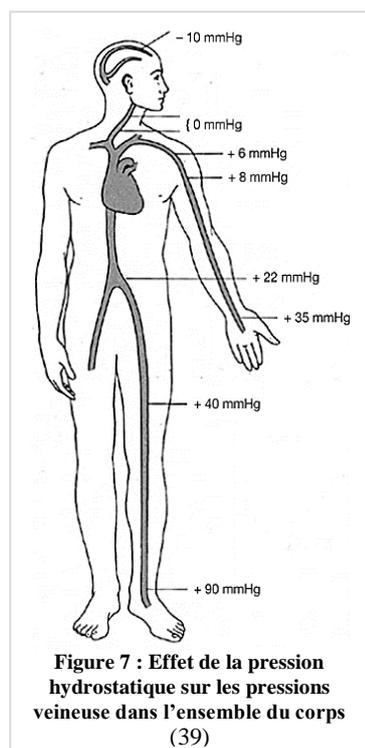
L'augmentation du volume contenu dans le réservoir veineux permet de réduire la résistance à l'écoulement en transformant les veines collabées ou aplaties très résistantes en vaisseaux cylindriques dont la conductance est maximale.

Si les veines bien remplies, cylindriques, offrent une résistance faible, il n'en va pas de même pour les veines aplaties, voire collabées dont la résistance devient infinie (Figure 6) [30].

C. Effets de l'élévation de la POD sur la pression veineuse périphérique

Quand la POD s'élève au-dessus de sa valeur 0 mm Hg, le sang s'accumule progressivement dans les grosses veines et provoque leur ouverture. La pression dans les veines périphériques n'augmente pas jusqu'à que tous les segments collabés situés entre ces veines périphériques et les grosses veines se soient ouverts, et cela survient quand la POD a atteint +4 à +6 mm Hg. Au-delà et si la POD continue à augmenter, la pression veineuse périphérique augmente, mais cela s'observe sauf en cas de faiblesse cardiaque très marquée (exp insuffisance cardiaque) [39].

2) Effet de la pression hydrostatique sur la pression veineuse



Si l'on considère un volume quelconque d'eau, la pression à sa surface est égale à la pression atmosphérique, mais la pression augmente de 1 mm Hg chaque fois que l'on s'enfonce de 13,6 mm, à partir de la surface. Cette pression est due au poids de l'eau et on l'appelle pour cette raison pression hydrostatique. La pression hydrostatique intervient aussi dans le réseau vasculaire de l'homme, du fait du poids du sang (Fig. 13). En position debout, la pression dans l'oreillette droite reste voisine de « 0 mm Hg » car le cœur éjecte dans les artères tout excès de sang qui tendrait à s'accumuler en ce point. La pression au niveau des pieds d'un adulte en position immobile est égale à +90 mm Hg, en tout autre endroit, la pression veineuse est intermédiaire entre 0 et 90 mm Hg [39].

Au niveau des membres supérieurs, la pression veineuse au niveau de la première côte est voisine de 6 mm Hg puisque la veine sous-clavière est comprimée au-dessus de la première côte. La différence entre le niveau de la première cote et la main est de 29 mm Hg, donc au niveau de la main la pression veineuse est de 35 mm Hg. La pression veineuse au niveau des veines du cou jusqu'à la boîte crânienne est égale à zéro mm Hg, car elles sont complètement collabées par la pression atmosphérique régnant autour du cou. Les veines dans la boîte crânienne sont par contre contenues dans une enveloppe non collabale et donc elles ne peuvent pas se collaber. En conséquence, un pression négative peut exister dans les sinus dure-mériens du crâne ; en position debout dans le sinus sagittal est d'environ -10 mm Hg à cause de l'effet hydrostatique de succion entre la base et le sommet du crâne (Figure 7) [39].

3) Effet de la pression hydrostatique sur la pression artérielle et les autres pressions

La pression hydrostatique influence les pressions périphériques dans les artères et les capillaires tout comme il le fait dans les veines. Par exemple la pression artérielle au niveau du cœur est de 100 mm Hg et au niveau des pieds, elle est de 190 mm Hg [39].

1.2.3. Microcirculation

La fonction essentielle de la circulation s'opère dans la microcirculation. Les petites artéioles contrôlent le débit sanguin de chaque tissu, et en retour les conditions tissulaires locales contrôlent le diamètre des artéioles. Dans la plupart des situations chaque tissu contrôle son propre débit en fonction de ses besoins. Les capillaires sont des structures extrêmement fines et leur paroi comporte une seule couche de cellules endothéliales très perméables. A ce niveau se font les échanges de nutriments et de déchets cellulaires entre tissus et sang circulant.

Pour l'ensemble du corps cette fonction est assurée par environ 10 billions de capillaires, dont la surface totale est de 500 à 700 m² (à peu près la surface d'un terrain de football) [40].

1) Structure de la microcirculation

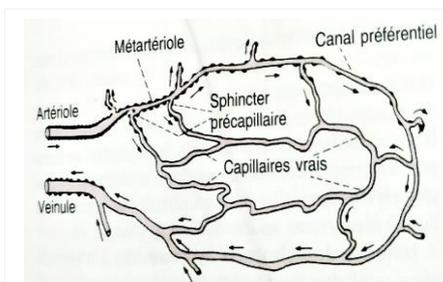


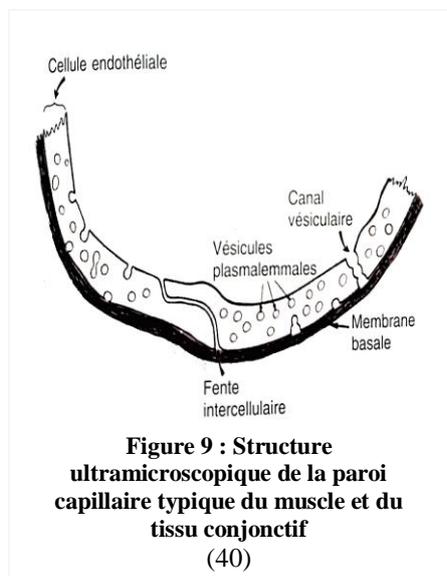
Figure 8 : Structure du lit capillaire mésentérique

(D'après Zweifach : Factors regulating blood pressure. New York, Josiah Macy, Jr., Foundation, 1950) (40)

La microcirculation de chaque organe est organisée spécifiquement pour les besoins particuliers de cet organe. En général chaque artère nutritive qui pénètre dans un organe se divise 6 à 8 fois atteignant un diamètre de 20 micromètres pour devenir artéioles, qui se divisent à leur tour 2 à 5 fois pour atteindre un diamètre de 5 à 9 micromètres à leur extrémité où elle débouchent dans les capillaires [40].

Le sang pénètre dans les capillaires par une artériole, puis traverse la métartériole (appelée par les physiologistes artériole terminale) située à mi-chemin entre artériole et capillaire. Il pénètre dans les capillaires, dont certains sont larges appelés canaux préférentiels et d'autres sont petits représentant les capillaires vrais. Le sang quitte les capillaires par une veinule et retourne dans la circulation générale (Figure 8). Les métartérioles ou artérioles terminales n'ont pas une couche musculaire continue mais des fibres musculaires lisses entourent le vaisseau en quelques points intermédiaires (les gros points noirs sur la figure 8). Aux points de branchement des capillaires vrais sur les métartérioles, une fibre musculaire lisse entoure généralement le capillaire, appelée sphincter précapillaire, pour ouverture et fermeture de l'entrée du capillaire (Figure 8) [40].

La paroi capillaire est constituée d'une couche unique de cellules endothéliales, entourées d'une membrane basale. L'épaisseur totale de la paroi est de 0,5 micromètre, le diamètre du capillaire est de 4 à 9 micromètre, à peine assez large pour que les globules rouges et autres cellules du sang puissent s'y faufiler (Figure 9). Les pores du capillaire consistent en deux étroits passages faisant communiquer l'intérieur du capillaire avec l'extérieur. L'un d'eux est une « fente intercellulaire », espace étroit séparant deux cellules endothéliales adjacentes [40].



Chacune de ces fentes est interrompue périodiquement par de petites crêtes protéiques qui maintiennent attachées les deux cellules endothéliales adjacentes, mais chaque crête est interrompue après une courte distance pour que le liquide puisse filtrer librement à travers la fente. La fente a une largeur de 6 à 7 nanomètre (Figure 9) [40].

On trouve aussi dans la cellule endothéliale beaucoup de petites « vésicules plasmalemmales » qui forment à l'une des surfaces de la cellule le canal vésiculaire par invagination de petits volumes de plasma ou de liquide extracellulaire.

Ces vésicules transportent des quantités significatives de substances et se déplacent lentement à travers la cellule endothéliale et la paroi capillaire. Le canal vésiculaire est une voie de passage supplémentaire pour les liquides et les grosses molécules [40].

2) Ecoulement du sang dans les capillaires - Vasomotion

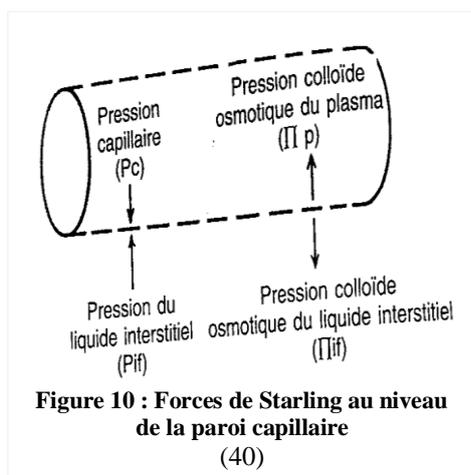
En général, l'écoulement du sang dans les capillaires n'est pas continu, il est au contraire intermittent, s'arrêtant puis reprenant toutes les secondes ou minutes. Cette alternance est due

au phénomène de « vasomotion », qui signifie une contraction intermittente des métartérioles et des sphincters capillaires [40]. Parmi les facteurs influençant le degré d'ouverture et de fermeture des métartérioles et des sphincters capillaires, le plus important est la concentration d'oxygène dans les tissus. En cas de forte consommation d'oxygène, les alternances d'écoulement sanguin sont plus fréquentes et chaque phase d'écoulement dure plus longtemps, permettent ainsi au sang d'apporter aux tissus plus d'oxygène (O_2) et de nutriments [40].

3) Distribution du volume liquidien entre plasma et liquide interstitiel (Forces de Starling)

La pression capillaire (P_c) tend à faire sortir le liquide et les substances qui y sont dissoutes vers les espaces interstitiels à travers les pores de la membrane capillaire. A l'opposé, la pression osmotique engendrée par les protéines plasmatiques (pression colloïde osmotique) tend à faire rentrer le liquide des espaces interstitiels vers le sang par osmose [40].

Les quatre forces élémentaires de Starling qui déterminent le sens de passage du liquide, soit du sang vers le liquide interstitiel ou bien dans le sens opposé (Figure 10) sont :



- ✓ La pression capillaire (P_c) : c'est une force intracapillaire qui tend à faire sortir le liquide vers les espaces interstitiels à travers les pores de la membrane capillaire.
- ✓ La pression liquidienne interstitielle (P_{if}) : c'est une force interstitielle qui tend soit à faire entrer le liquide dans le capillaire à travers les pores de la membrane capillaire quand la P_{if} est positive ; ou l'en faire sortir quand est négative.

- ✓ La pression colloïde plasmatique (Π_p) tend à faire rentrer le liquide des espaces interstitiels vers le sang par osmose.
- ✓ La pression colloïde interstitielle (Π_{if}) tend à faire sortir le liquide du sang vers les espaces interstitiels par osmose [40].

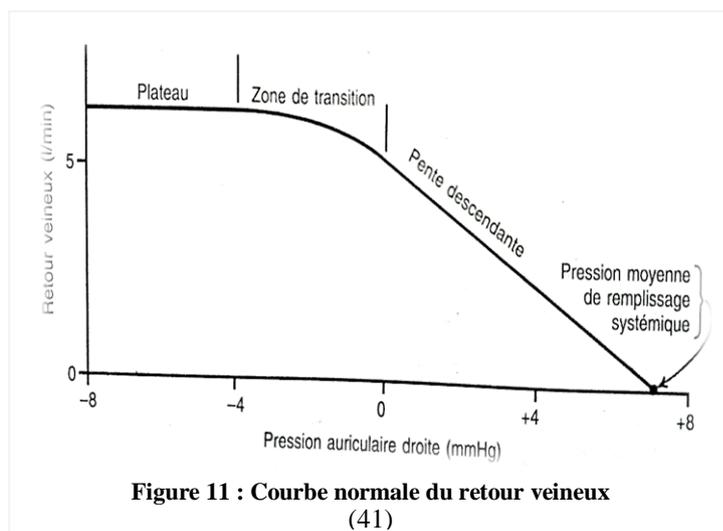
1.2.4. Retour veineux

Le retour veineux représente le volume de sang qui chaque minute revient dans l'oreillette droite. Le retour veineux et le débit cardiaque sont équivalents exception faite de quelques battements au cours desquels le sang peut être stocké ou remis au contraire en circulation [41].

Selon la loi de Poiseuille [30]: Débit Retour Veineux systémique = $PMRS - POD / R_{RVS}$

- ✓ PMRS : Pression moyenne de remplissage systémique (mm Hg) ou pression systémique motrice (PSM) située à l'entrée système (Motrice)
- ✓ POD : Pression auriculaire droite (mm Hg) située à la sortie système (à vaincre)
- ✓ ΔP : PSM – POD
- ✓ R_{RVS} : Résistance au retour veineux systémique

Ce sont les principaux déterminants du retour veineux, qui est proportionnel au gradient entre la pression veineuse périphérique (PSM – POD), et inversement proportionnel à la R_{RVS} [14, 30]. S'il est facile de mesurer la POD dans l'oreillette droite, il est moins simple d'estimer la pression motrice (PSM) qui règne à la périphérie des veines, et qui varie d'un endroit à l'autre du corps, surtout en orthostatisme du fait du poids de la colonne de sang elle-même (Figure 7). En décubitus, ces variations sont moindres, puisque la hauteur séparant l'avant de l'arrière du corps ne dépasse guère 30 cm [30]. Guyton a mesuré la PMRS (pression motrice du retour veineux, à ne pas confondre avec la pression artérielle systémique), dans une expérience sur des chiens privés de réflexes sympathiques et dont le cœur était remplacé par une pompe. Dans cette expérience, en élevant la POD à une valeur de 7 mm Hg, le retour veineux et le Q_c s'annulaient, indiquant que la pression de l'oreillette avait atteint la valeur de la PMRS annulant ainsi le gradient moteur du RV [42]. Par conséquent, le retour veineux de ces chiens s'effectuait grâce à un gradient de 7 mm Hg seulement. Ceci n'est possible que parce que le réseau veineux n'offre qu'une très faible résistance à l'écoulement, contrairement au réseau artériel [30, 41]. Si la pression normale de l'oreillette droite est proche de 0 mm Hg, il n'est pas rare de mesurer des $POD \geq 7\text{mmHg}$ chez des patients (sous ventilation en pression positive ou avec altération de la fonction ventriculaire droite) sans que le retour veineux (le débit cardiaque) ne s'annule, ni même ne diminue de façon significative. Ceci est lié à un accroissement parallèle de la PMRS par augmentation réflexe du tonus veino-constricteur [30, 41].



À l'inverse, abaisser la POD en dessous de zéro mm Hg n'augmente pas le retour veineux, du fait du collapsus des veines caves quand leur pression transmurale devient nulle ou négative, ce qui annule le flux. Ceci se traduit par le plateau de la courbe de retour veineux en deçà de 0 mm Hg de POD [30].

Selon cette expérience le retour veineux est affecté par les trois principaux facteurs principaux : la POD qui s'oppose au retour veineux dans l'oreillette droite, la pression de remplissage de la circulation systémique (PMRS) qui propulse le sang vers le cœur, et la résistance du flux entre les vaisseaux périphériques et l'oreillette droite [41].

La courbe normale du retour veineux exprimé en fonction de la POD (Figure 11). Lorsque la POD augmente, le retour veineux diminue et s'annule pour une POD de 7 mm Hg. Lorsque la POD tend en-dessous du zéro mm Hg c'est-à-dire qu'elle devient inférieure à la pression atmosphérique, le retour veineux n'augmente plus de façon significative. Le plateau de la courbe du retour veineux pour des POD négatives est dû au collapsus des veines qui pénètrent dans le thorax lorsque la POD tombe à -2 mm Hg le retour veineux n'augmente pas, empêchant ainsi l'aspiration du sang [41].

L'idée avancée par Guyton concernant la POD qui est considérée comme étant une contre-pression limitant le Q_c , et l'idée associée du retour veineux qui produit le débit, ont confondu les physiologistes et les cliniciens pendant des décennies. Beard et al ont analysé les interprétations des courbes de Guyton pour clarifier le rôle des pressions artérielles, la POD et le Q_c . Ils concluent que l'augmentation simultanée de la pression artérielle, la diminution de la POD et l'augmentation du Q_c sont plutôt dues à un déplacement du volume sanguin dans la circulation artérielle systémique à partir de la circulation veineuse systémique. En effet Guyton suppose que le volume sanguin est constant dans la circulation systémique. L'augmentation de la POD, observée lorsque le Q_c diminue dans une circulation fermée avec une résistance et une capacité constantes, est due à la redistribution du volume sanguin et non pas parce que la POD limite le retour veineux. Étant donné que les courbes de retour veineux de Guyton ont généré beaucoup de confusion et peu de clarté, il est suggéré que le concept et les interprétations précédentes du retour veineux soient supprimés du matériel pédagogique [43].

La diminution du retour veineux entraîne une diminution du Q_c et de la pression artérielle, et lorsque la POD croît la pression artérielle chute pour une POD de 7 mm Hg (POD = PSM).

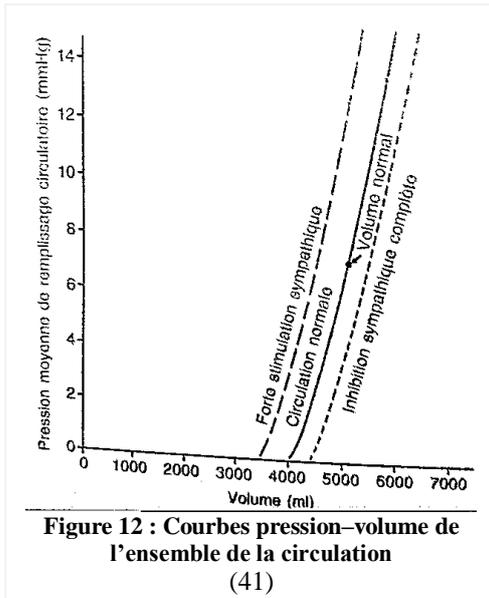
Les circonstances de diminution du retour veineux sont [41]:

- ✓ Diminution du volume sanguin circulant par perte sanguine par exemple, entraînant une diminution, de la PSM.
- ✓ Vasodilatation veineuse aiguë par inhibition sympathique par exemple, entraînant une diminution de la PMRS par diminution de la résistance veineuse.
- ✓ Obstruction d'une grosse veine par thrombose de la veine cave inférieure par exemple, entraînant une gêne (un obstacle) au retour veineux.

1) Effets de la pression moyenne de remplissage circulatoire (PMRC) et de la pression moyenne de remplissage systémique (PMRS) sur le retour veineux

A. Pression moyenne de remplissage circulatoire (PMRC)

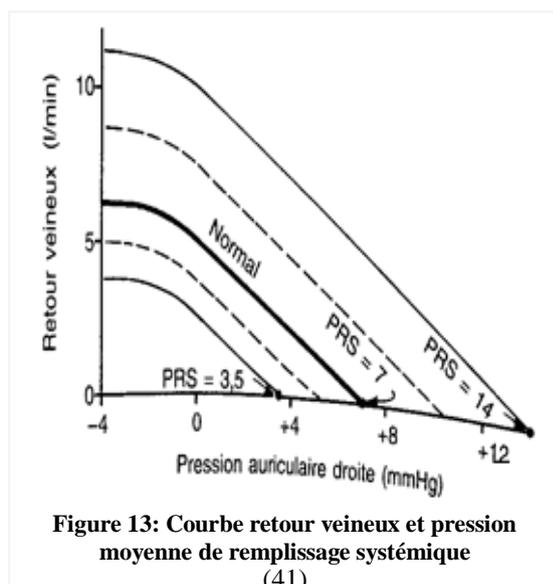
La pression moyenne de remplissage circulatoire ou vasculaire (PMRC) correspond à la pression mesurée en un point quelconque de la circulation systémique quand les pressions s'égalisent après arrêt de toute circulation par clampage des gros vaisseaux qui arrivent et qui partent du cœur [41].



Plus le volume sanguin est important et plus la PMRC est importante (pente raide sur la courbe). Une forte stimulation sympathique entraîne une vasoconstriction de tous les vaisseaux systémiques et pulmonaires, responsable d'une diminution de la capacité du système et une augmentation de la PMRC de 7 à 17 mm Hg pour un volume sanguin normal. Une inhibition sympathique entraîne une relaxation de tous les vaisseaux, et donc une diminution de la PMRC de 7 à 4 mm Hg (Figure 12) [41].

B. Pression moyenne de remplissage systémique (PMRS)

La pression moyenne de remplissage systémique n'est pas mesurable et correspond à la pression mesurée indépendamment de la circulation pulmonaire. La PMRS est voisine de la PMRC car le volume sanguin dans la circulation pulmonaire est faible.



La PMRS normale est de 7 mm Hg, plus le PMRS est augmentée plus le retour veineux augmente, et la courbe se déplace vers le haut et à droite. Plus la PMRS est basse plus le retour veineux est diminué, et la courbe se déplace vers le bas et à gauche.

Plus le système est plein plus il est facile au sang de revenir au cœur et vice versa.

Quand la PMRS est égale à la POD, la différence entre l'oreillette droite et les vaisseaux périphériques est nulle, ce qui signifie un retour veineux nul (Figure 13) [41].

1.2.5. Débit cardiaque

Le débit cardiaque (Qc) représente le volume sanguin que le cœur éjecte chaque minute dans l'aorte [41]. C'est le produit de la fréquence cardiaque (FC) par le volume d'éjection systolique (VES). Une élévation simultanée de la fréquence et du volume systolique peut conduire à une augmentation considérable du Qc [36].

1) Facteurs influençant la variation du Qc

Le Qc varie de façon importante avec le niveau d'activité de l'organisme. D'autres facteurs peuvent influencer le Qc tels que le métabolisme, l'âge, la corpulence. Le Qc moyen est de 5 l/min, chez le jeune adulte sain de sexe masculin, la moyenne du Qc est de 5,6 l/min. chez la femme le Qc est de 10 à 20 % inférieur. Le Qc augmente proportionnellement avec la surface corporelle, pour cela on utilise l'index cardiaque (IC). Avec l'âge l'IC augmente rapidement et dépasse 4 l/min/m² à 10 ans et diminue aux alentours de 2,4 l/min/m² à l'âge de 80 ans [41].

2) Répartition du Qc

Le Qc se partage entre plusieurs organes « placés en parallèle » sur la grande circulation (cerveau, cœur, tractus digestif, muscles, reins, peau, etc.). La répartition entre les divers organes tient compte, d'une part, de l'importance vitale de chacun d'eux et, d'autre part, de leur besoin à tout instant. La circulation pulmonaire, quant à elle, reçoit l'ensemble du Qc car elle est « placée en série » sur la grande circulation (fig. 1) [36].

3) Régulation du Qc

Au repos le cœur éjecte 4 à 5 L/min de sang, alors qu'au cours d'un exercice important, il peut éjecter 4 à 7 fois ce volume [37]. L'approche traditionnelle des déterminants du Qc (Figure 15) suggère que le ventricule gauche « contrôle » la performance éjectionnelle du système cardiovasculaire. Mais cette vision est trompeuse, puisqu'en réalité c'est bel et bien chaque organe qui adapte son débit à ses propres besoins métaboliques et qui renvoie vers le cœur un débit veineux qui s'ajoute à celui des autres organes pour former le retour veineux systémique [14]. Le Qc est contrôlé par le retour veineux, cela sous-entend que le Qc n'est pas contrôlé de façon principale par le cœur lui-même mais par divers facteurs de la circulation périphérique qui agissent sur le retour veineux [41].

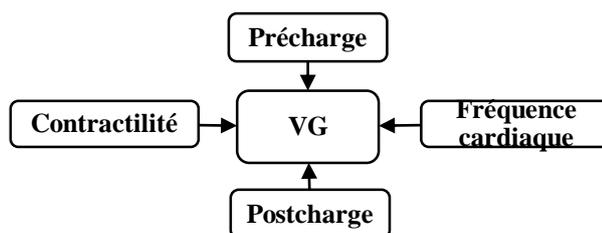
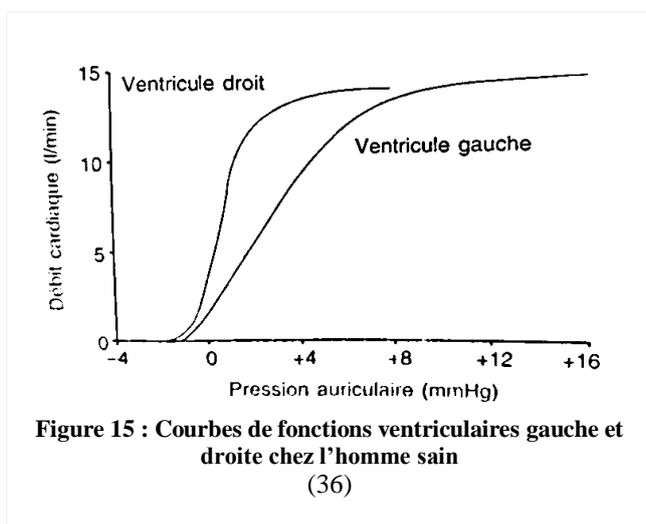


Figure 14 : Déterminants de la performance du ventricule gauche (15)

A. Rôle de la loi de Frank Starling du cœur

Le sang veineux qui revient au cœur est automatiquement éjecté par les ventricules. Les facteurs périphériques sont au premier plan dans la régulation du Qc car le cœur possède un mécanisme intrinsèque qui lui permet de pomper de façon automatique la quantité de sang qui lui revient quelle que soit son importance et évite tout stockage important de sang dans les veines [30, 37]. Cette adaptation intrinsèque est appelée mécanisme de Frank-Starling en mémoire de deux grands physiologistes du siècle dernier (Figure 15). Lorsqu'un volume sanguin excédentaire se déverse dans les ventricules, les filaments d'actine et de myosine s'intercalent de façon optimale, le muscle cardiaque est étiré et la contraction est plus puissante permettant l'éjection du volume sanguin excédentaire dans les artères [30].

- **Loi d'Otto Frank** : c'est le premier physiologiste qui a démontré que l'augmentation du volume télédiastolique (VTD), c'est à dire les pressions de remplissage systémique donc du retour veineux, s'accompagne d'une augmentation de la vitesse de raccourcissement des fibres, d'une force générée plus importante et d'une accélération de la relaxation, entraînant une augmentation du VES [12, 37].
- **Loi de Starling** : Plus le VTD ventriculaire augmente, plus importante sera l'énergie générée par la contraction du ventricule et plus important sera le VES et la pression générée [12].
- **Courbe de Frank-Starling** : elle exprime la relation entre le VES et la précharge, il est important de comprendre que la forme de la courbe est dépendante de la précharge, de la contractilité et de la post charge. Si on met à la place du VES le Qc contre la précharge, la FC peut avoir aussi un rôle dans la forme de la courbe de fonction cardiaque. Par conséquent le Qc peut être déterminé par la précharge, la postcharge, la contractilité et la FC (Figure 15) [12, 37].



Chez l'homme, les courbes de fonction ventriculaire sont construites à partir des résultats obtenus chez le chien puis extrapolés à l'homme. Le débit ventriculaire minute augmente avec l'augmentation des pressions auriculaires. Ces courbes de fonction ventriculaire représentent d'une autre façon le mécanisme de Frank-Starling [37].

Lorsque les ventricules se remplissent pour des niveaux de pression auriculaire très élevés, le volume ventriculaire et la force de contraction ventriculaire augmentent, ce qui permet au cœur d'éjecter une quantité de sang plus importante dans les artères (Figure 15) [37].

L'une des conséquences les plus importantes du mécanisme de Frank-Starling est que, dans *des limites raisonnables*, des modifications de la pression artérielle, donc des modifications de post-charge n'ont presque aucune conséquence sur le débit cardiaque [14, 37, 41].

B. Rôle de la fréquence cardiaque (FC)

En plus de l'étirement des parois du ventricule gauche, une autre conséquence de l'augmentation du retour veineux intervient : en effet, l'étirement du nœud sinusal dans la paroi de l'oreillette droite est à l'origine *du réflexe nerveux de Bainbridge*, entraînant ainsi une augmentation de la FC de 10 à 15 %, ce qui apporte une petite aide à l'évacuation de ce volume sanguin excédentaire. L'importance de cet effet est néanmoins bien moins importante que le mécanisme de Frank-Starling [37, 41]. Pour toutes ces raisons, sous des conditions normales de repos, le Qc est principalement contrôlé par des facteurs périphériques qui déterminent le retour veineux. Quand le retour veineux dépasse les capacités du cœur, ce dernier devient le facteur principal de la régulation du Qc [41].

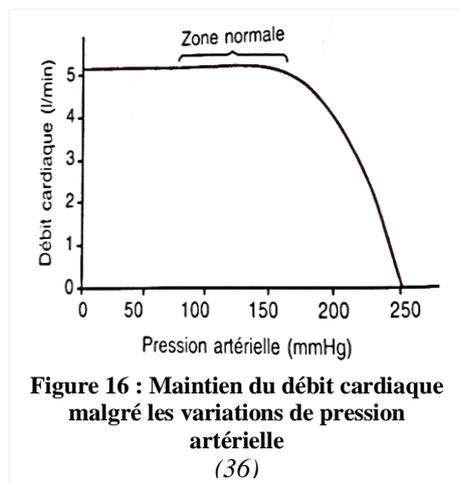
C. Rôle du métabolisme

Le Qc est déterminé par la quantité de sang veineux qui revient à l'oreillette droite, il n'est pas à proprement parler « régulé », mais il s'adapte aux besoins métaboliques des différents organes. L'activité métabolique tissulaire détermine le débit sanguin local, et la somme de tous les débits locaux de la circulation périphérique correspond au retour veineux dans l'oreillette droite qui contrôle le Qc [41]. Comme le système fonctionne en boucle fermée, en l'absence de shunt, le Qc moyen sortant du ventricule gauche est égal au débit du retour veineux entrant dans le ventricule droit [14].

D. Rôle des résistances périphériques

Selon la loi d'Ohm : $Qc = \text{Pression artérielle} / \text{Résistances périphériques totales}$

Lorsque la pression artérielle est normale, le Qc varie de façon inversement proportionnelle aux résistances périphériques totales [41]. Le Qc ne s'effondre pas que pour des pressions artérielles très élevées (Figure 16) :

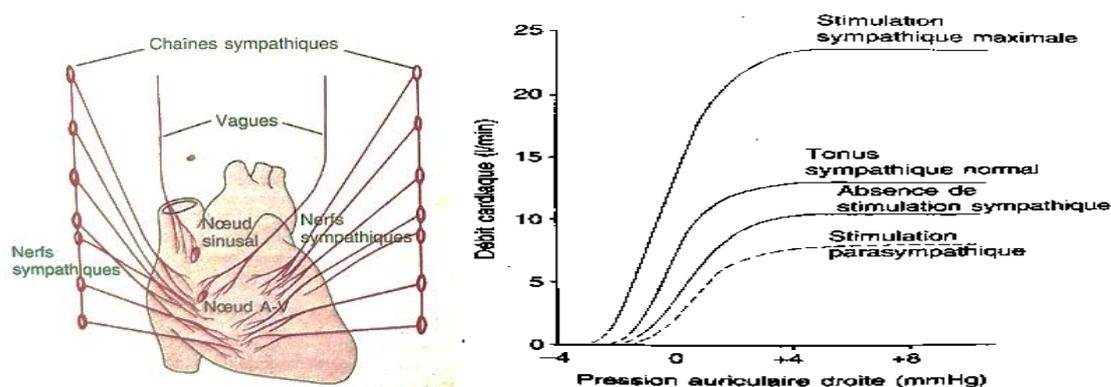


Cette courbe est une extrapolation à l'homme de données recueillies chez le chien. La mesure du Qc chez ces animaux est concomitante d'une création d'une sténose aortique de plus en plus serrée. Ces travaux ont conclu que c'est l'importance du retour veineux et non pas la post-charge qui détermine la quantité du sang éjectée à chaque systole, à condition que la post-charge reste dans les limites physiologiques raisonnables [37].

E. Rôle du système nerveux autonome ou viscéral

Le cœur est richement innervé par les systèmes sympathique et parasympathique qui exercent un contrôle fin de l'efficacité de la pompe cardiaque. Le Qc peut augmenter de 100 % après stimulation sympathique et peut tomber à une valeur quasi nulle au cours d'une stimulation vagale ou parasympathique. La stimulation nerveuse concerne à la fois la fréquence cardiaque (FC) et la force contractile du cœur, et qui sont les déterminants essentiels du Qc [37].

La stimulation sympathique peut augmenter la FC jusqu'à 200 et parfois 250 battements par minute chez le sujet jeune. Elle augmente aussi la force contractile, le volume sanguin et la pression d'éjection. Le Qc peut être multiplié par deux ou par trois après stimulation sympathique [37]. La stimulation parasympathique peut diminuer la FC pouvant entraîner un arrêt du cœur pendant quelques secondes. La force contractile est faiblement diminuée (20 à 30%) car les ventricules sont faiblement innervés par les fibres parasympathiques. Dans la courbe de fonction ventriculaire et à chaque pression auriculaire, le Qc augmente après stimulation sympathique et diminue après stimulation parasympathique (Figure 17) [37].



4) Limites de l'augmentation du Qc

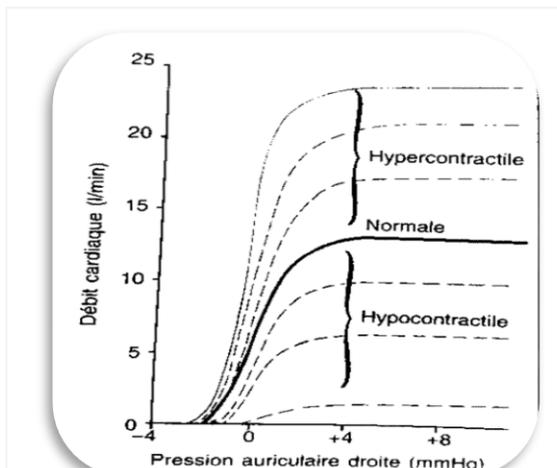


Figure 18 : Courbes de Qc (Cœur normal, hypercontractile et hypocontractile)
(D'après Guyton et al. *Circulatory physiology: Cardiac output and its regulation*. Phyladelphie, W. B. Saunders Company, 1973) (40)

Le cœur pouvait s'adapter au retour veineux et pouvait éjecter le volume sanguin quelle que soit son importance, néanmoins ce mécanisme a une limite, qui explique (en partie) le plateau de la courbe de fonction cardiaque [14, 41]. Sur la courbe de fonction cardiaque, le plateau correspond à un Qc de 13 L/min c'est à dire 2,5 fois le Qc normal de 5 L/min (Figure 18). Cela signifie qu'en l'absence de stimulation nerveuse supplémentaire le cœur peut assumer un retour veineux 2,5 fois le retour veineux normal avant de devenir par lui-même un facteur limitant du contrôle du Qc.

Au-dessus de la courbe de Qc normal, c'est une hypercontractilité cardiaque (par stimulation nerveuse ou hypertrophie musculaire), et en-dessous, c'est une défaillance cardiaque (inhibition nerveuse, cardiopathie, diphtérie ou atteinte toxique) [41].

5) Influence des pressions extracardiaque sur le Qc

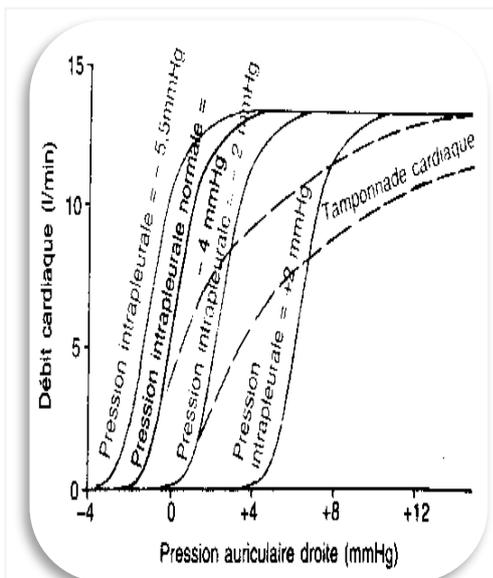


Figure 19 : Courbes de Qc à différents niveaux de pression intrapleurale
(D'après Guyton et al. *Circulatory physiology: Cardiac output and its regulation*. Phyladelphie, W. B. Saunders Company, 1973) (40)

La pression extracardiaque normale qui correspond également à la pression intra-pleurale, autrement dit à la pression qui règne dans la cage thoracique, est de -4 mm Hg. Une augmentation de la pression de -4 à -2 mm Hg déplace la courbe vers la droite de 2 mm Hg de la POD, nécessaire pour compenser l'augmentation de la pression externe. Si la pression intra-pleurale devient plus négative qu'à la normale, la courbe se déplacera vers la gauche (Figure 19) [41]. Les facteurs susceptibles de modifier la pression intra-pleurale et par la même modifier la courbe de Qc sont :

- ✓ Les modifications cycliques pendant la respiration de plus ou moins 3 mm Hg si respiration normale, mais qui peut atteindre

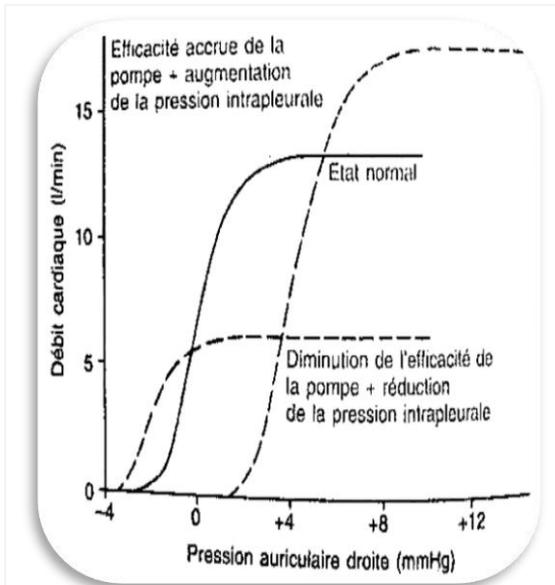


Figure 20 : Effet des modifications de la pression intra-pleurale et de l'efficacité de la pompe cardiaque
 D'après Guyton et al. *Circulatory physiology: Cardiac output and its regulation*. Phyladelphie, W. B. Saunders Company, 1973) (40)

plus ou moins 50 mm Hg en cas de respiration forcée.

- ✓ La respiration contre une pression négative déplace la courbe vers la gauche.
- ✓ La respiration contre une pression positive déplace la courbe vers la droite.
- ✓ L'ouverture de la cage thoracique déplace la courbe vers la droite.
- ✓ La tamponnade cardiaque déplace la courbe vers la droite.

La courbe de Q_c peut être modifiée à la fois par des pressions extracardiaques et des modifications de l'efficacité de la pompe cardiaque (Figure 20) [41].

1.2.6. Retour veineux et débit cardiaque

Le cœur et la circulation systémique fonctionnent de pair, ce qui signifie que le retour veineux de la circulation systémique est égal au Q_c , et que la POD est la même pour le cœur et la circulation systémique [41].

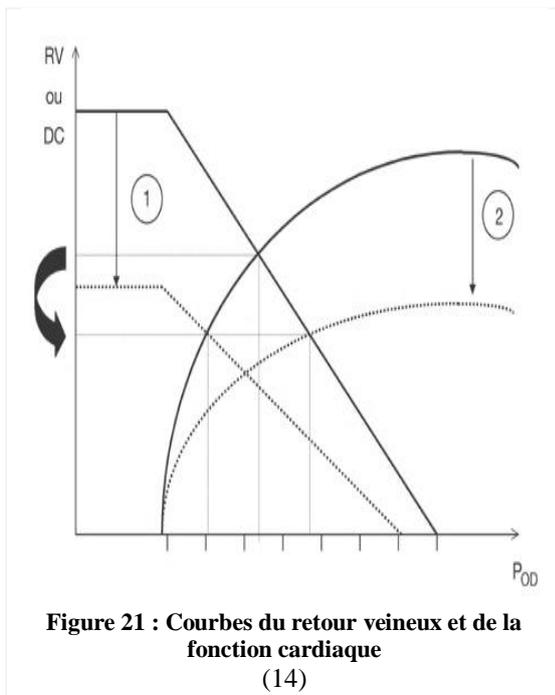


Figure 21 : Courbes du retour veineux et de la fonction cardiaque
 (14)

La correspondance du débit cardiaque et du retour veineux est bien illustrée par la superposition des courbes de retour veineux et de la fonction cardiaque qui se croisent en un point (Figure 21). À un instant donné, une seule valeur de POD correspond à une même valeur de Q_c et de retour veineux. Si le retour veineux diminue (situation 1), la POD diminue aussi et le volume éjecté par le ventricule droit est réduit. À l'inverse, si le ventricule droit devient incompetent (situation 2), la POD s'élève et le retour veineux diminue jusqu'à l'établissement d'un nouvel équilibre avec le Q_c [30].

2. Sepsis et choc septique

2.1. Contexte actuel et épidémiologie du sepsis dans le monde

L'épidémiologie réelle du sepsis est actuellement inconnue et extrêmement variable, car elle dépendra de ce que nous analysons, de l'incidence ou de la prévalence à la mortalité [3].

1) Incidence et prévalence

L'incidence du sepsis dépendra des définitions adoptées, ces définitions ont changé, avec de nombreuses controverses et nous n'avons aucune étude évaluant leur impact sur l'incidence. De multiples définitions et terminologies sont actuellement utilisées pour le sepsis, le choc septique et la dysfonction d'organe, ce qui entraîne des écarts dans l'incidence déclarée et la mortalité observée [3].

Aux États-Unis sur une période de 22 ans (1979 – 2000) et sur environ 750 millions d'hospitalisations, il a été identifié 10 319 418 cas de sepsis. Les hommes sont plus fréquemment touchés par rapport aux femmes. Entre 1979 et 2000, il y a eu une augmentation annuelle de l'incidence de sepsis passant d'environ 164 000 cas (82.7 par 100 000 habitants) à près de 660 000 cas (240.4 par 100 000 habitants) [44].

A Constantine et au service des Urgences Médicales (UM) sur une étude faite en 2007, 39% de nos patients ont un sepsis et 61% se présentent en sepsis grave et en choc septique. En comparaison avec une étude de cohorte prospective menée sur une période d'un an (1997 – 1998) dans 28 unités de soins intensifs de huit pays d'Europe et du Canada [45], la mortalité est plus élevée dans notre service par rapport à l'étude européenne 54 % versus 34 % (Tableau 3).

Tableau 3 : Fréquence du sepsis et du choc septique

	<i>Etude Europ. S 97-98</i>	<i>Étude Urgences Médicales Constantine 2007</i>
<i>Nombre d'USI</i>	28	1
<i>Nombre patients admis</i>	14 364	931
<i>Nombre patients inclus (1^{er} épisode infection)</i>	2668/3443	73
<i>Infection / sepsis</i>	1531 (44,5%)	29 (39%)
<i>Sepsis grave</i>	795 (23,1%)	21 (29%)
<i>Choc septique</i>	1117 (32,4%)	23 (32%)
<i>Age moyen</i>	63	62
<i>Mortalité</i>		
<i>Mortalité USI</i>	34%	54%
<i>Mortalité globale</i>	41%	-

Entre 1997 et 1998, Albert et al, ont mené une étude de cohorte prospective internationale dans laquelle tous les patients admis dans les 28 unités participantes dans huit pays ont été suivis jusqu'à la sortie de l'hôpital. L'incidence brute des infections en USI reste élevée de l'ordre de 3034 épisodes enregistrés à l'admission en USI avec une incidence brute de 21,1% [46, 47].

Diverses études ont estimé la prévalence des états septiques graves en réanimation et à l'hôpital (Tableau 4) [47].

Tableau 4 : Estimation de la prévalence des états septiques graves en réanimation

Etude (référence)	Prévalence en réanimation		Estimation rapportée à la population [†]	Prévalence Hôpital
	p. 100 admis	IC 95%	p. 100.000 (IC 95%)	p. 1000 admis
<i>Pays-Bas, 1993</i>	-	-	-	4,6
<i>France, 1995</i>	11,9	10,6 - 13,3	-	2,9
<i>Europe, 2001</i>	15.5 (10.1*) [‡]	(14.9-16.0)	-	-
<i>Royaume-Uni, 2003</i>	27,1 *	-	51 (46 - 58)*	-
<i>France, 2004</i>	14,6 (11,6*)	-	-	-
<i>N^{elle}-Zélande, 2004</i>	11,8 *	10,9–12,6	68 (66 - 69)*	-

(*) À l'admission en réanimation seulement ; (†) Estimation d'incidence limitée aux malades hospitalisés en réanimation seulement ; (‡) Prévalence de 25.4% chez les malades ayant une durée de séjour >24h.

En 2001, le nombre de cas aux États-Unis dépasse 750 000 par an [5]. Une enquête française « *Episepsis* », est une étude de cohorte initiale menée dans 206 unités de soins intensifs d'hôpitaux sélectionnés au hasard en 2001, incluant tous les patients répondant aux critères de sepsis sévère cliniquement ou microbiologiquement documentée avec un dysfonctionnement d'organe ≥ 1 . Parmi les 3738 admissions, 546 (14,6%) patients ont un sepsis sévère ou un choc septique, le plus souvent dès l'admission (70 % des cas) et 30% ont été acquis en USI. Les coûts associés à cette prise en charge sont évidemment très élevés. En France, une enquête menée dans 24 hôpitaux en 1995 (85.700 admissions) retrouvait une incidence globale des syndromes septiques graves de 6 pour 1.000 admissions (IC 95 % [5,5 – 6,6]) [47-49].

Une étude EPIC II (Extended Prévalence of Infection in Intensive Care) prospective étudie la prévalence ponctuelle sur 1 jour avec un suivi effectué le 8 mai 2007 sur la démographie, la physiologie, la bactériologie, la thérapeutique. Les résultats ont été collectés pour 14 414 patients dans 1265 unités de soins intensifs participantes de 75 pays le jour de l'étude. Les analyses se sont concentrées sur les données des 13 796 patients adultes (> 18 ans). 51% des patients étaient considérés comme infectés et 71% recevaient des antibiotiques [50].

2) Quand, où, quoi ou comment nous mesurons l'incidence

Bien que l'incidence réelle soit inconnue, des estimations prudentes indiquent que le sepsis est une des principales causes de mortalité et de maladies graves dans le monde. *Nous devons prendre en compte certaines considérations lorsque nous évaluons l'incidence : quand, où, quoi ou comment nous mesurons* [3].

L'aspect « quand » est une considération importante. Par exemple, lorsque : le Center for Disease Control (CDC) a estimé en 1979 que l'incidence du sepsis était de 73,6 pour 100 000

habitants et avait calculé qu'il était passé à 175,9 en 1989, mais cette estimation n'incluait pas le sepsis sévère [5]. Parallèlement, en Allemagne, l'incidence du sepsis à l'hôpital a été en moyenne de 5,7 % par an entre 2007 et 2013, atteignant 335 cas sur 100 000 par an en 2013 [51].

Il est important d'évaluer « où nous mesurons ». L'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2018 a estimé le nombre de cas de sepsis à 30 millions, les cas de sepsis sévère à 19,4 millions et la mortalité à 6 millions de décès par an dans le monde [3, 52, 53]. Cependant, ces données ont été recueillies à partir d'une méta-analyse étudiant l'incidence globale du sepsis dans 27 études. Seuls sept pays développés ont été inclus : États-Unis, Allemagne, Australie, Norvège, Suède, Taïwan et Espagne. C'est une limitation extrêmement importante, car environ 87% de la population mondiale n'était pas incluse [3].

Un autre aspect est « ce que nous analysons » : par exemple, *selon la gravité* : une méta-analyse décrit 288 cas de sepsis et 148 cas de sepsis sévère pour 100 000 habitants par an. Une référence de cette étude, comprenant des données espagnoles, a identifié 240 939 cas de sepsis sévère, soit 1,1% de toutes les hospitalisations entre 2006 et 2011 [3].

En outre, « quels domaines mesurons-nous ? » uniquement en USI, service d'urgence, zone d'hospitalisation ou dans l'ensemble de l'Hôpital ?

Esteban et al ont décrit 366 cas pour 100 000 habitants par an lors de l'évaluation de l'ensemble de l'hôpital. Ces chiffres augmentent si nous analysons des patients dans des zones critiques où il pourrait y avoir 4 à 6 nouveaux cas de sepsis pour 100 000 habitants par jour.

Une autre donnée épidémiologique importante est de connaître l'origine du sepsis, qu'il s'agisse de communautaire dans la plupart des cas, environ 60-70% des cas entiers, suivie par les infections acquises à l'hôpital en dehors des unités de soins intensifs dans 20-30% des cas. L'origine des soins intensifs était la moins fréquente, environ 5 à 9%. Nous obtenons des informations microbiologiques dans 35 à 60% des cas et une bactériémie dans 15 à 30% des cas [3].

Il est également important de souligner la présence d'un dysfonctionnement organique qui fait partie de la définition Sepsis-3, mais avec une variabilité énorme selon l'étude analysée : 30 à 50% ont un organe défaillant, 20 à 30% deux et 20 -25% trois ou plus au moment de la détection. L'insuffisance respiratoire est la plus commune des organes défaillants dans toutes les études [3].

Malgré les progrès réalisés en matière de diagnostic, l'épidémiologie souffre toujours d'une très grande variabilité. Plusieurs facteurs ont une influence, tels que les enregistrements mal

classés de différentes pathologies infectieuses et le concept de sepsis d'une manière spécifique, mal conçue ou non conçue à cet effet, de peu d'informations à un niveau global et spécifique. La plupart des études sont rétrospectives, elles utilisent le codage des rapports de sortie et présentent donc une grande variabilité, en fonction de la capacité de celui qui effectue la classification. On estime qu'environ 50% des cas de sepsis basés sur le codage ne sont pas correctement classés aux États-Unis [3].

Une autre étude de Bouza et al. ont constaté des différences statistiques d'incidence, de comorbidités, de défaillance d'organe et même de mortalité. Ils suggèrent qu'une utilisation accrue et croissante des codes explicites pour le sepsis sévère adulte en Espagne aura des impacts substantiels sur les estimations épidémiologiques [3, 54].

Différents aspects d'ordre social, économique, politique, sanitaire (par exemple génétique) et même climatologique peuvent influencer sur l'épidémiologie du sepsis. Ces facteurs sont extrêmement dynamiques et il est impossible de connaître ou d'estimer l'épidémiologie du sepsis à l'aide des méthodes que nous utilisons aujourd'hui. La solution consistera à obtenir des informations personnalisées et de haute qualité de manière automatisée à l'aide de nouvelles technologies, telles que le Big Data et l'intelligence artificielle, afin de réduire la variabilité et de générer un traitement précis, en classant correctement les cas de sepsis [3].

3) Origine de l'infection

L'infection est une cause majeure de morbidité et de mortalité dans les unités de soins intensifs (USI) du monde entier. Cependant, relativement peu d'informations sont disponibles sur l'épidémiologie mondiale de ces infections [6].

Aux États-Unis sur une période de 22 ans (1979 – 2000) et sur environ 750 millions d'hospitalisations, La fréquence des infections fongiques a augmenté de 207 % avec les bactéries à Gram positif devenant ainsi l'agent causal dominant après 1987 [44].

Le sepsis sévère résulte des infections d'origine communautaire ou associées aux soins de santé. La pneumonie est la cause la plus fréquente, représentant environ la moitié des cas, suivie des infections intra-abdominales et des voies urinaires. Les hémocultures ne sont généralement positives que dans un tiers des cas et dans un tiers des cas, les cultures de tous les sites sont négatives. *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae* sont les germes à Gram positif les plus courants, tandis qu'*Escherichia coli*, les espèces de *Klebsiella* et *Pseudomonas aeruginosa* sont prédominants parmi les germes à Gram négatif [5].

Une étude épidémiologique de sepsis a montré que, de 1979 à 2000, les infections à Gram positif dépassaient les infections à Gram négatif [5, 44].

En 2001 et dans l'enquête française « *Episepsis* », les infections en cause sont très majoritairement d'origine respiratoire (50 %) et intra-abdominale (25 %), plus rarement urinaires (5 %) ou d'autres origines [47-49].

En 2009, dans l'étude EPIC II (Extended Prévalence of Infection in Intensive Care), L'infection était d'origine respiratoire chez 64% et les résultats de la culture microbiologique étaient positifs chez 70% des patients infectés ; 62% des germes positifs étaient des organismes gram négatifs, 47% étaient gram positifs et 19% étaient des champignons. Les patients qui avaient séjourné plus longtemps en soins intensifs avant le jour de l'étude avaient des taux d'infection plus élevés, en particulier des infections dues à des staphylocoques résistants, à *Acinetobacter*, à des espèces de *Pseudomonas* et à des espèces de *Candida* [50].

4) Mortalité et facteurs pronostiques dans le sepsis

Aux États-Unis sur une période de 22 ans (1979 – 2000) et sur environ 750 millions d'hospitalisations, la mortalité hospitalière a diminué de 27,8 % en 1979 à 17,9 % en 1984. Entre 1995 et 2000 la mortalité a augmenté avec une fréquence plus haute chez les hommes noirs [44]. En comparaison avec une étude de cohorte prospective menée sur une période d'un an (1997 – 1998) dans 28 unités de soins intensifs de huit pays d'Europe et du Canada, la mortalité hospitalière est plus élevée au service des Urgences Médicales (UM) du CHU de Constantine (54%) par rapport à l'étude européenne (34%) [45].

En 2001 et dans l'enquête française « *Episepsis* », l'âge médian des patients était de 65 ans et 54,1% avaient au moins un dysfonctionnement chronique du système organique. Le score médian (intervalle) de Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) et l'évaluation séquentielle des défaillances d'organes (SOFA) au début du sepsis sévère étaient respectivement de 48 (2-129) et 9 (1-24) [47, 48].

On estime que plus de 30 millions de personnes sont touchées par le sepsis chaque année dans le monde, entraînant potentiellement 6 millions de décès par an. Les taux de mortalité par sepsis, selon les données de la campagne *Surviving Sepsis Campaign 2012*, étaient d'environ 41% en Europe contre environ 28,3% aux États-Unis [53].

Le dysfonctionnement des organes est souvent défini par la mise en place d'un traitement symptomatique (ventilation mécanique, par exemple). Les études épidémiologiques tiennent donc compte de « l'incidence traitée » plutôt que de l'incidence réelle. Aux États-Unis, 2% des patients admis à l'hôpital sont victimes d'un sepsis sévère. La moitié de ces patients sont traités dans une unité de soins intensifs (USI), ce qui représente 10 % de toutes les admissions en USI. En extrapolant à partir des taux d'incidence traitée aux États-Unis (Adhikari et al), on estime à

19 millions le nombre de cas dans le monde chaque année. La véritable incidence est probablement beaucoup plus élevée [5].

Les facteurs de risque de sepsis sévère sont liés à la fois à la prédisposition du patient à l'infection et à la probabilité d'un dysfonctionnement organique aigu si l'infection se développe. Il existe de nombreux facteurs de risque bien connus pour les infections qui provoquent le plus souvent un sepsis sévère et un choc septique, y compris des maladies chroniques (par exemple, le syndrome d'immunodéficience acquise, la maladie pulmonaire obstructive chronique et de nombreux cancers) et l'utilisation d'agents immunosuppresseurs. L'âge, le sexe et la race ou le groupe ethnique ont tous une influence sur l'incidence du sepsis sévère, qui est plus élevée chez les nourrissons et les personnes âgées que dans les autres groupes d'âge, plus élevée chez les hommes que chez les femmes et plus élevée chez les Noirs que chez les Blancs [5].

Bien qu'une tendance à l'amélioration du pronostic ait été observée dans la dernière décennie, la mortalité reste très élevée, de l'ordre de de 35% à 30 jours et de 41,9% à 60 jours. La mortalité hospitalière est de 11,4%. La durée médiane d'hospitalisation (intervalle) était de 25 (0-112) jours chez les malades qui survivent et de 7 (0-90) jours chez les malades qui ne survivent pas. L'insuffisance hépatique et cardiaque chronique, l'insuffisance rénale aiguë et le choc, le SAPS II au début d'un sepsis grave et les scores totaux de SOFA sur 24 h étaient les facteurs de risque indépendants les plus fortement associés au décès [47, 48, 49].

Le taux de mortalité en soins intensifs des patients infectés était plus du double de celui des patients non infectés (25% vs 11%) respectivement, $P < 0,001$, tout comme le taux de mortalité hospitalière (33% vs 15% respectivement, $P < 0,001$) [50].

Le sepsis sévère est une des principales causes de décès aux États-Unis et la cause de décès la plus courante chez les patients gravement malades dans les unités de soins intensifs non coronariens (USI). Les infections respiratoires en particulier la pneumonie, sont le site d'infection le plus courant et sont associées à la mortalité la plus élevée. Le type d'organisme causant un sepsis sévère est un déterminant important des résultats, et les organismes gram-positifs en tant que cause de sepsis ont augmenté en fréquence au fil du temps et sont maintenant plus courants que les infections gram-négatives [55]. Des études suggèrent que les infections aiguës aggravent les maladies chroniques préexistantes ou entraînent de nouvelles maladies chroniques, conduisant à de mauvais résultats à long terme chez les survivants de maladies aiguës [55].

2.2. Historique : évolution des définitions et des recommandations

2.2.1. Début du sepsis

Les anciens égyptiens momifiaient les défunts par un processus de dessiccation empêchant la putréfaction du cadavre et permettant ainsi sa conservation à très long terme [56]. Le sepsis vient de l'ancien mot grec « σῆψις : sepo », qui signifie « je me décompose : putréfaction », cité dans le contexte médical au V^e siècle av. J.-C par le poète Homère [53, 57]. Hippocrate a défini le sepsis comme un processus par lequel la chair pourrit, les marécages généraient des airs nauséabonds et les plaies s'infectaient [5, 53, 57, 58]. Selon Galien le sepsis comme un événement louable, nécessaire à la cicatrisation des plaies [5]. Les Romains ont cru que le syndrome résulte des créatures invisibles qui dégagent des vapeurs [57]. Au XI^e siècle, Ibn Sina a écrit dans son ouvrage sur la médecine « Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb » que la putréfaction sanguine est généralement accompagnée de fièvre [53, 58, 59]. Le sepsis a connu plusieurs appellations, telle que la « gangrène des hôpitaux ou fièvre nosocomiale ou fièvre putride » affectant souvent les soldats, suite à leurs blessures infligées sur les champs de bataille, qui s'infectaient fréquemment [60, 61].

En 1718, Edward Strother a décrit pour la première fois la maladie sous le nom de la fièvre puerpérale [62]. En 1795, Alexander Gordon a décrit pour la première fois la nature infectieuse de la fièvre d'accouchement [61]. En 1837, Pierre A. Piorry apporte les termes de toxine, toxémie et septicémie qui sont toujours utilisés actuellement [60, 62]. En 1843, Oliver Wendell Holmes préconisait une pratique inédite à cette époque "*Médecins, lavez-vous les mains*" [61, 62].

En 1847, Ignace Philippe Semmelweis (début de la théorie des germes) démontra l'utilité du lavage des mains avant d'effectuer un accouchement, afin d'éviter l'inoculation iatrogène provoquée par les médecins [57, 58, 61] et Charles Delucena Meigs (en 1854) s'oppose à l'idée [62]. Semmelweiss est devenu le pionnier fondamental de l'idée de l'hygiène, et le sepsis est devenu synonyme d'une infection invasive [57, 62]. En 1858, Armand Trousseau a déclaré que la gangrène nosocomiale et la fièvre puerpérale sont des pathologies identiques [60, 61]. En 1864, Carl Freiherr Von Rokitansky démontre la présence de micro-organismes spéciaux dans les décharges vaginales des femmes atteintes de fièvre puerpérale [63].

En 1869, Victor-Timothée Feltz a permis la mise en évidence du passage des leucocytes à travers les parois capillaires [64]. En 1872, Coze et Feltz apportaient en fait une première démonstration concrète de l'agent causal de la fièvre puerpérale [64].

Au XVIII^e siècle, Louis Pasteur a lié la décomposition des substances organiques à la présence de bactéries et de micro-organismes "théorie des germes" [53, 58, 60, 65]. En 1914, Hugo

Schottmuller a établi la première définition scientifique moderne du sepsis « *le sepsis survenait si des germes pathogènes envahissaient, constamment ou périodiquement, la circulation sanguine à partir d'un foyer infectieux et provoquaient des symptômes subjectifs et objectifs* » [53, 66]. En 1928 Alexander Fleming découvre la Pénicilline [67]. En 1935, Leonard Colebrook a inauguré le traitement de la fièvre puerpérale (Prontosil, découvert par Gerhard Johannes Paul Domagk) [63]. En 1972, Lewis Thomas a conduit à un revirement dans la compréhension de la septicémie en popularisant la théorie selon laquelle «... *c'est la réponse [de l'hôte]... qui fait la maladie* » [58, 68]. Enfin, le concept est entré dans la pratique clinique quotidienne lorsque Roger Bone et ses collègues ont défini la septicémie comme un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) qui peut survenir pendant l'infection [69].

La définition du sepsis est mise en ligne au niveau du dictionnaire anglais sur « Merriam-Webster : *une condition toxique provenant de la multiplication de bactéries pathogènes ainsi que de leurs produits, au niveau d'un foyer infectieux et de leur absorption dans la circulation sanguine* » [66].

2.2.2. Sepsis en 1991-1992

En Août 1991, à Chicago, s'est tenue une conférence de consensus de l'American College of Chest Physicians (ACCP) et de la Society of Critical Care Medicine (SCCM), dans le but d'établir un ensemble de définitions pouvant être appliquées aux patients présentant un sepsis et ses séquelles. La standardisation de terminologie concernant le sepsis et des protocoles de de recherche, était nécessaire pour éliminer la confusion dans la communication, pour tout clinicien et chercheur, et offrir la capacité de comparer des protocoles et d'évaluer les thérapeutiques [58, 66, 69]. En 1992, le rapport de la conférence de consensus de l'ACCP/SCCM a introduit le concept de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) dans le langage commun [69]. Ce sigle a ainsi fourni un mot valise pour les phénomènes complexes qui résultent de l'activation systémique de la réponse inflammatoire innée. La conférence de consensus souligne que le SIRS peut être déclenché par une infection localisée ou généralisée, un traumatisme, lors d'une brûlure ou d'un processus inflammatoire stérile tels que la pancréatite aiguë (Figure 22).

Dans l'objectif de fournir un cadre conceptuel et pratique pour définir la réponse inflammatoire systémique à l'infection, Bone et al. ont proposé des définitions générales *de l'infection, de la bactériémie, du SIRS, du sepsis, du sepsis sévère, du choc septique, de l'hypotension et du syndrome de dysfonctionnement de plusieurs organes*, qui permettant de classer les patients

(Tableau 5) [69]. La complication la plus fréquente du SIRS est le développement d'un dysfonctionnement d'organe ou « multiple organ dysfunction syndrome (MODS) » [69].

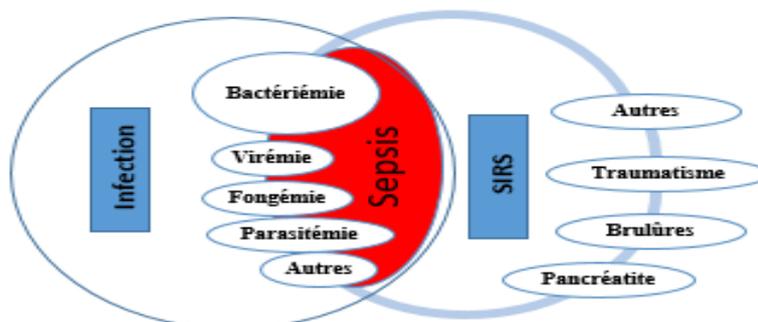


Figure 22 : Réponse inflammatoire systémique à l'infection (SIRS)

Tableau 5 : Définition « Sepsis-1 » selon Born et al en 1992

- **Infection** : c'est un phénomène microbien caractérisé par une réponse inflammatoire à la présence de micro-organismes ou à l'invasion de ces micro-organismes du tissu de l'hôte normalement.
- **Bactériémie** : présence de bactéries viables dans le sang.
- **Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS)** : il correspond à une réponse inflammatoire systémique, qui peut être déclenchée par une variété de causes infectieuses ou non infectieuses. Le diagnostic de SIRS est porté lorsque le patient présente au moins deux des éléments cliniques suivants :
 - Température $< 36^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$
 - FC > 90 battements/minute
 - FR $> 20/\text{mn}$ ou $\text{PaCO}_2 < 32$ mm Hg
 - GB $> 12000/\text{mm}^3$ ou $< 4000/\text{mm}^3$ ou cellules immatures $> 10\%$
- **Sepsis** : il correspond à une réaction inflammatoire de l'organisme (SIRS) associée à une infection documentée ou suspectée.
- **Sepsis sévère** : c'est un sepsis compliqué d'une hypoperfusion tissulaire ou d'une dysfonction d'au moins un organe.
- **Choc septique** : c'est un sepsis avec hypotension artérielle persistante en dépit d'une expansion volémique adaptée. L'hypotension consiste à une PAS < 90 mm Hg ou une réduction d'environ 40 mm Hg de la ligne de base.
- **MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome)** : c'est la présence d'une altération de la fonction d'organe chez un patient gravement malade, chez qui l'homéostasie ne peut pas être maintenue sans intervention.

2.2.3. Sepsis pendant les années 2000

1) En 2001 « Définition sepsis-2 »

Les définitions générales introduites à la suite de la conférence de consensus ACCP/SCCM de 1992, ont été largement utilisées dans la pratique et ont servi de fondement aux critères d'inclusion pour de nombreux essais cliniques d'interventions thérapeutiques. Une recherche faite à l'époque sur Medline entre Janvier 1992 et Mai de 2002 a trouvé près de 800 publications où le SIRS est mentionné soit dans le titre ou dans le résumé [70]. Cependant de nombreux praticiens estiment que la définition de consensus de 1992 ne fournit pas une définition claire du sepsis. La pertinence de ces définitions a été discutée et il est proposé de les modifier afin de mieux refléter les nouvelles connaissances sur la physiopathologie de ces syndromes [70].

Tableau 6 : Définition « Sepsis-2 » selon la conférence internationale de définitions de sepsis en 2001➤ **Sepsis**

Le sepsis est défini par la présence d'une infection documentée ou suspectée associée à quelques signes des critères suivants :

A. Critères généraux

- Fièvre (température centrale > 38,3 °C)
- Hypothermie (température centrale < 36 °C)
- La fréquence cardiaque > 90 batts/m ou plus de 2 bpm au-dessus de la valeur normale par rapport à l'âge.
- Tachypnée
- Altération de l'état de conscience
- Œdème important ou équilibre hydrique positif (> 20 ml / kg plus de 24h)
- Hyperglycémie (glycémie > 1,40 g / L ou 140 mg / dL ou 7,7 mmol / L) en l'absence de diabète.

B. Critères inflammatoires

- Leucocytose (numération leucocytaire > 12 000 μl^{-1})
- Leucopénie (numération leucocytaire < 4,000 μl^{-1})
- Numération leucocytaire normale avec plus de 10% de formes immatures
- C-reactive protein (CRP) plasmatique plus de 2 mg / L au-dessus de la valeur normale
- Procalcitonine plasmatique plus de 2 $\mu\text{g} / \text{ml}$ au-dessus de la valeur normale

C. Critères hémodynamiques

- Hypotension artérielle (PAS < 90 mm Hg, PAM < 70 mm Hg, ou une baisse de la PAS > 40 mm Hg chez les adultes ou moins de 2 au-dessous de la normale par rapport à l'âge).
- SvO₂ > 70%.
- Index cardiaque > 3,5 L.min⁻¹.

D. Critères de dysfonction d'organes

- Hypoxémie artérielle (PaO₂ / FiO₂ < 300)
- Oligurie aiguë (débit urinaire < 0,5 ml/kg/h pendant au moins deux heures malgré un remplissage adéquat)
- Augmentation de la créatinine > 0.5 mg / dL or 44.2 $\mu\text{mol} / \text{L}$
- Anomalies de la coagulation (INR > 1,5 ou TCA > 60 s)
- Iléus (absence de bruits hydro-aériques)
- Thrombocytopénie (numération plaquettaire < 100 000 μl^{-1})
- Hyperbilirubinémie (bilirubine plasmatique totale > 4 mg / dL or 70 $\mu\text{mol} / \text{L}$)

E. Critères de perfusion tissulaire

- Hyperlactatémie (> 1 mmol / L)
- Diminution de remplissage capillaire ou marbrures

➤ **Sepsis sévère**

La définition du sepsis sévère demeure inchangée et se rapporte au sepsis compliqué d'une hypoperfusion tissulaire ou d'une dysfonction d'au moins un organe.

➤ **Choc septique**

La définition du sepsis sévère demeure inchangée et se rapporte au sepsis associé à une hypotension artérielle persistante en dépit d'une expansion volémique adaptée et en l'absence d'autres causes d'hypotension. L'hypotension consiste à une PAS < 90 mm Hg ou une réduction de plus de 40 mm Hg par rapport à la pression artérielle de base.

Dans ce but, une nouvelle conférence internationale s'est déroulée en décembre 2001, à Washington, sous l'égide des principales sociétés savantes concernées : SCCM, ACCP,

European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), American Thoracic Society (ATS), Surgical Infection Society (SIS) afin de proposer de nouvelles définitions [70]. Ce groupe d'experts et de leaders d'opinion a réexaminé les directives de 1992 sur le sepsis et a constaté qu'en dehors de l'élargissement de la liste des signes et des symptômes du sepsis afin de refléter l'expérience clinique du patient, il n'existait aucune preuve légitimant la modification des définitions [70].

La conférence de 2001 a mené à un changement important de la définition « Sepsis-1 », basée sur des marqueurs biologiques appelée « Sepsis-2 » (Tableau 6). Après un travail bibliographique basé sur des travaux de haut niveau de preuve, les participants ont conclu que l'utilisation des marqueurs biologiques pour le diagnostic de sepsis est prématurée. La première question abordée concernait l'importance d'un diagnostic précis de sepsis au lit du malade [70].

2) En 2002

Le 2 Octobre 2002 a été publiée lors du congrès de l'European Society of Intensive Care Medicine la « Déclaration de Barcelone » [71]. En substance, cette déclaration rappelait le mauvais pronostic des états septiques graves et concluait que la prise en charge des patients pourrait être améliorée [49]. Le plan d'action consiste à faciliter un diagnostic précoce et précis par l'adoption des définitions simples et claires ; assurer un traitement approprié et précoce ; reconnaître les recommandations universelles ; et éduquer et former des cliniciens et conseils des patients en phase post soins intensifs [71].

Après la première phase de prise de conscience et l'augmentation inadmissible du taux de mortalité liée au sepsis sévère et au choc septique, la déclaration de Barcelone a donné naissance au groupe de Surviving Sepsis Campaign (SSC). Un groupe d'experts en soins critiques et en maladies infectieuses de 11 organisations internationales, a élaboré des lignes directrices pour la prise en charge du sepsis grave et du choc septique. Ces organisations se sont réunies pour la première fois, en juin de 2003, au 15^e Congrès de l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), pour établir des recommandations, basées sur les principes de la médecine factuelle, et concluaient que la prise en charge des patients septiques pourrait être améliorée par l'application des recommandations établies, avec un objectif de réduire la mortalité de ses patients de 25 % en cinq ans. Après la présentation des premiers résultats, les recommandations ont été discutées et critiquées. Lors de la deuxième réunion des membres, début octobre 2003, les recommandations ont été affinées, puis finalisées et approuvées par le comité de consensus en décembre de 2003 [28].

3) En 2004

Les recommandations sélectionnées sont publiées par R. Phillip Dellinger, Jean M. Carlet, et al « *Surviving Sepsis Campaign : Guidelines for management of severe sepsis and septic shock* » et introduites dans les protocoles de soins des unités de soins intensifs et des services d'urgence [49, 28]. La définition « Sepsis -2 » n'a pas été changée durant ces recommandations [28].

4) En 2006 - 2007 - 2008

Le groupe de SSC s'est réuni pour *la révision des recommandations établies en 2004*. Les deuxièmes recommandations sont publiées par R. Phillip Dellinger en 2008 « *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008* ». La définition « Sepsis -2 » n'a pas été changée dans ces recommandations [29].

5) En 2012

En juillet 2011 à Chicago, le groupe SSC s'est réuni pour discuter les recommandations, finalisées en octobre 2011 à Berlin. Les recommandations sont publiées en 2012 par R. Phillip Dellinger et al « *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012* » [2]. Dans ses recommandations la définition « Sepsis - 2 » a subi quelques modifications du contenu (Tableau 7).

Tableau 7 : Définition « Sepsis-2 » modifiée selon les recommandations internationales de sepsis (2012)

Sepsis : le sepsis est défini par la présence d'une infection documentée ou suspectée associée à quelques signes des critères suivants :

A. Critères généraux : (idem 2001)

- Fièvre (température centrale > 38,3 °C)
- Hypothermie (température centrale < 36 °C)
- La fréquence cardiaque > 90 batts/m ou plus de 2 bpm au-dessus de la valeur normale par rapport à l'âge.
- Tachypnée
- Altération de l'état de conscience
- Œdème important ou équilibre hydrique positif (> 20 ml / kg plus de 24h)
- Hyperglycémie (glycémie > 1,40 g / L ou 140 mg / dL ou 7,7 mmol / L) en l'absence de diabète.

B. Critères inflammatoires : (idem 2001)

- Leucocytose (numération leucocytaire > 12 000 μl^{-1})
- Leucopénie (numération leucocytaire < 4,000 μl^{-1})
- Numération leucocytaire normale avec plus de 10% de formes immatures
- C-reactive protein (CRP) plasmatique plus de 2 mg / L au-dessus de la valeur normale
- Procalcitonine plasmatique plus de 2 $\mu\text{g} / \text{ml}$ au-dessus de la valeur normale

C. Critères hémodynamiques : (modifiés)

- Hypotension artérielle (PAS <90 mm Hg, PAM <70 mm Hg, ou une baisse de la PAS > 40 mm Hg chez les adultes ou moins de 2 au-dessus de la normale par rapport à l'âge).
- La SvO₂ > 70% et l'index cardiaque > 3,5 L/min, ont été retirés des critères hémodynamiques.

D. Critères de dysfonction d'organes : (idem 2001)

- Hypoxémie artérielle ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$)
- Oligurie aiguë (débit urinaire $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant au moins deux heures malgré un remplissage adéquat)
- Augmentation de la créatinine $> 0,5 \text{ mg/dL}$ or $44,2 \text{ } \mu\text{mol} / \text{L}$
- Anomalies de la coagulation ($\text{INR} > 1,5$ ou $\text{TCA} > 60 \text{ s}$)
- Iléus (absence de bruits hydro-aériques)
- Thrombocytopénie (numération plaquettaire $< 100\ 000 \text{ } \mu\text{l}^{-1}$)
- Hyperbilirubinémie (bilirubine plasmatique totale $> 4 \text{ mg/dL}$ or $70 \text{ } \mu\text{mol/L}$)

E. Critères de perfusion tissulaire : (idem 2001)

- Hyperlactatémie ($> 1 \text{ mmol/L}$)
- Diminution de remplissage capillaire ou marbrures

Sepsis sévère (modifié)

La définition du sepsis sévère demeure inchangée et se rapporte au sepsis compliqué d'une hypoperfusion tissulaire ou d'une dysfonction d'au moins un organe. L'un des éléments suivants semble être dû à l'infection :

- Hypotension induite par le sepsis : $\text{PAS} < 90 \text{ mm Hg}$, $\text{PAM} < 70 \text{ mm Hg}$, ou une baisse de la $\text{PAS} > 40 \text{ mm Hg}$ chez les adultes ou moins de 2 au-dessous de la normale par rapport à l'âge.
- Lactate au-dessus des limites supérieures de la normale.
- Le débit urinaire $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$ pendant plus de deux heures malgré un remplissage adéquat.
- Lésion pulmonaire aiguë avec $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ en l'absence d'une pneumonie comme source d'infection.
- Lésion pulmonaire aiguë (ALI) avec $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$ en présence d'une pneumonie comme source d'infection
- Créatinine $> 2 \text{ mg} / \text{dL}$ ($176,8 \text{ } \mu\text{mol/L}$)
- La bilirubine $> 2 \text{ mg} / \text{dL}$ ($34,2 \text{ } \mu\text{mol/L}$)
- La numération plaquettaire $< 100\ 000 \text{ } \mu\text{L}$
- Coagulopathie ($\text{INR} > 1,5$)

Choc septique (modifié)

C'est un sepsis sévère plus une hypotension induite par le sepsis persistante en dépit d'une expansion volémique adaptée. L'hypotension induite par le sepsis est une $\text{PAS} < 90 \text{ mm Hg}$, $\text{PAM} < 70 \text{ mm Hg}$, ou une baisse de la $\text{PAS} > 40 \text{ mm Hg}$ chez les adultes ou moins de 2 au-dessous de la normale par rapport à l'âge.

6) En 2016 Définition « Sepsis -3 »

Le groupe de travail de 2001 a reconnu les limites de définition de sepsis en 1991 « Sepsis-1 », mais n'a pas proposé d'alternatives faute de preuves à l'appui. Cependant, ils ont élargi la liste des critères de diagnostic, entraînant l'introduction de Sepsis-2. En effet, les définitions du sepsis et du choc septique sont restées inchangées pendant plus de deux décennies. Les progrès considérables réalisés dans la physiopathologie, la prise en charge et l'épidémiologie du sepsis suggèrent la nécessité de réévaluer ces définitions [1, 2, 28, 29, 69, 70, 72]. Reconnaisant la nécessité de réévaluer ces définitions, le groupe de travail (SCCM / ESICM) a organisé, en Janvier 2014 et a déterminé qu'il y avait un besoin important de critères cliniques pour identifier le sepsis (infection, réponse de l'hôte et dysfonctionnement d'organe), simples à obtenir, rapidement disponibles et à un coût raisonnable pour instaurer une prise en charge précoce [4]. En 2016 le même groupe a comparé les critères SIRS traditionnels à d'autres méthodes, y compris le système de diagnostic de dysfonctionnement d'organe (LODS : Logistic Organ Dysfunction System) et l'évaluation séquentielle des défaillances d'organes (SOFA :

Sequential Organ Failure Assessment). Chez les patients gravement malades avec suspicion de sepsis, la validité prédictive du score SOFA pour la mortalité hospitalière était supérieure à celle des critères SIRS (0,74 contre 0,64). Les patients qui obtiennent un score SOFA de 2 ou plus ont une mortalité prévue $\geq 10\%$. Bien que la capacité prédictive du SOFA et du LODS soit similaire, le SOFA est considéré comme plus facile à calculer et a donc été recommandé par le groupe de travail [4, 72]. Sur la base de cette analyse, les auteurs ont recommandé l'utilisation de la notation SOFA pour évaluer la gravité de la dysfonction d'organe chez un patient potentiellement septique. L'utilisation de deux critères SIRS ou plus pour identifier le sepsis a été unanimement jugée inutile par le groupe de travail pour sa mauvaise validité discriminante : les changements dans le nombre de globules blancs, la température et la fréquence cardiaque reflètent l'inflammation et non pas la réponse de l'hôte au danger sous la forme d'une infection ; les critères SIRS sont présents chez de nombreux patients hospitalisés, y compris ceux qui ne développent jamais d'infection et n'encourent jamais le pronostic [4]. En 2016, les sociétés nationales (SCCM/ ESICM), ont proposé une nouvelle définition de sepsis appelée « Sepsis-3 » [4, 72]:

- *le sepsis est défini comme « une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causé par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection » [1, 4, 72].*
- *le choc septique est défini « comme un sepsis avec des anomalies circulatoires, cellulaires et métaboliques particulièrement profondes » [1, 4, 72].*

Les praticiens de la santé ont besoin de messages cliniques améliorés et d'approches diagnostiques pour faciliter une identification plus précoce du sepsis, pour cela il est proposé des définitions opérationnelles et pratique pour les cliniciens.

- *la dysfonction d'organe dans le sepsis est identifiée en pratique par « une augmentation du score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) ou du qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) d'au moins 2 points lié à l'infection » [4, 72, 73].*
- *la dysfonction d'organe dans le choc septique peut être identifiée en pratique par l'association de « sepsis avec une hypotension persistante nécessitant des vasopresseurs pour maintenir une PAM ≥ 65 mm Hg, et un taux de lactate sérique > 2 mmol/L (> 18 mg/dL) en l'absence d'hypovolémie (c'est à dire après un remplissage adéquat) » [4, 72, 73].*

Pour transmettre l'importance du sepsis au grand public, le groupe de travail a également approuvé la définition conforme à la Sepsis-3 : « le sepsis est une maladie mortelle qui survient lorsque la réponse du corps à une infection endommage ses propres tissus » [4]. Les nouvelles définitions ont abandonné l'utilisation des critères du SIRS dans l'identification du sepsis et ont

éliminé le terme sepsis sévère. Elles sont basées sur la dysfonction d'organe et le niveau de mortalité observé [1, 72, 74].

Le score SOFA note l'anomalie par système d'organe et rend compte des interventions cliniques. Cependant, les variables de laboratoire sont nécessaires pour un calcul complet. Le score SOFA de base est supposé être nul chez les patients sans dysfonctionnement d'organe préexistant (Tableau 8). Un SOFA ≥ 2 reflète un risque de mortalité global d'environ 10% si infection suspectée. De plus, le SOFA n'est pas bien connu en dehors des soins intensifs [4].

Le score SOFA est peu pratique en pratique clinique par sa complexité, le manque de données requises à l'arrivée du patient, et la crainte d'une identification tardive. Pour y faire face, le groupe de travail SCCM / ESICM a décrit le **Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)** pour faciliter l'identification des patients potentiellement à risque par sepsis. Ce score est une version modifiée du score SOFA, et il se compose seulement de trois composants (un point pour chacun). Un score qSOFA de deux points ou plus indique un dysfonctionnement organique (Tableau 9) [4].

Le qSOFA ou SOFA rapide inclue une altération de l'état de conscience, une pression artérielle systolique ≤ 100 mm Hg ainsi qu'une fréquence respiratoire ≥ 22 c / min. La présence de 2 critères de qSOFA identifie des patients risquant d'avoir un mauvais pronostic et justifiant un monitoring accru et/ou d'un traitement spécifique et/ou intensif (hors USI) [4, 72]. Bien que le qSOFA soit moins robuste qu'un score SOFA de 2 ou plus à l'USI, il ne nécessite pas de tests de laboratoire et peut être évalué rapidement et à plusieurs reprises [4]. Cependant, comme l'ont souligné Williams et al, l'une des limites de la Sepsis-3 est la faible sensibilité du qSOFA qui exclut probablement son utilisation comme outil de dépistage du sepsis précoce [72].

Tableau 8 : Score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

SCORE SOFA	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
PaO₂/FiO₂	> 400	301 – 400	201 – 300	101 - 200 avec VA	≤ 100 avec VA
Plaquettes x10³/mm³	> 150	101 – 150	51 - 100	21-50	≤ 20
Bilirubine mg /L	< 12	12 – 19	20 - 59	60-119	>120
mmol /L	< 20	20 – 32	33 - 101	102-204	>204
Hypotension	PAM ≥ 70 mm Hg	PAM < 70 mm Hg	Dopamine $\leq 5^*$ ou Dobutamine (toute dose)	Dopamine > 5* ou Adrénaline $\leq 0,1^*$ ou NA $\leq 0,1^*$	Dopamine > 15* Ou Adrénaline > 0,1* ou NA > 0,1*
GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Créatinine mg/L	< 12	12 - 19	20 – 34	35 - 49	> 50
$\mu\text{mol} /\text{L}$	< 110	110 – 170	171 – 299	300 - 440	> 440
ou Diurèse ml/j				ou < 500mL/j	ou < 200

VA (Ventilation assistée), PAM (Pression artérielle moyenne) = PAS + 2 x PAD)/3, NA (Noradrénaline),
*($\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ou $\gamma/\text{kg}/\text{min}$)

Tableau 9 : qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment)

Critères qSOFA (Quick SOFA)	Points
Fréquence respiratoire ≥ 22 / min	1
Altération de l'état de conscience	1
Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg	1

7) En 2018

Depuis 29 ans, le sepsis est défini et redéfini par consensus d'experts, et il y a toujours une controverse notamment pour la définition sepsis-3 (voir discussion): identification de sepsis et mortalité [75, 77, 78].

Une nouvelle définition Sepsis-4 est nécessaire avec une meilleure sensibilité et spécificité au sepsis. L'utilisation croissante du dépistage de sepsis au service des urgences et la recommandation Sepsis-3 d'utiliser l'évaluation rapide de l'insuffisance organique liée au sepsis (qSOFA) nécessitent une validation. En 2018, Usman et al ont comparé le SIRS, le qSOFA et le score national d'alerte précoce (NEWS) pour l'identification du sepsis sévère et du choc septique (SS/CS) pendant le triage aux urgences [79].

❖ Scores d'alerte

Un score d'alerte précoce (SAP) ou Early Warning Score (EWS) est un guide utilisé par les services médicaux pour déterminer rapidement le degré de maladie d'un patient. L'alerte est basée sur les signes vitaux (fréquence respiratoire , saturation en oxygène , température , tension artérielle , pouls / fréquence cardiaque , réponse AVPU « acronyme de "Alert, Verbal, Pain, Unresponsive" ») (Tableau 10). Un score SAP (EWS) de cinq ou plus est statistiquement lié à une probabilité accrue de décès ou d'admission dans une USI. Dans les hôpitaux, le SAP détecte de manière précoce la détérioration clinique, il est utilisé dans le cadre d'un système de «suivi et déclenchement» par lequel un score croissant produit une réponse accrue [80].

Tableau 10 : Score d'alerte précoce (SAP) « Early Warning Score (EWS)

Points	3	2	1	0	1	2	3
Fréquence respiratoire (c/min)	> 35	31-35	21-30	9-20			< 7
SpO ₂ (%)	< 85	85-89	90-92	> 92			
Température (°C)		> 38,9	38-38,9	36-37,9	35-35,9	34-34,9	< 34
PAS (mm Hg)		> 199		100-199	80-99	70-79	< 70
Fréquence cardiaque	> 129	110-129	100-109	50-99	40-49	30-39	< 30
AVPU score				Alerte	Verbal	Douleur	Ne répond pas

AVPU : Alert, response to Voice, reacting to Pain, Unresponsive. *Un score SAP ou EWS ≥ 5 est statistiquement lié à une probabilité accrue de décès ou d'admission dans une USI.*

En 2001 apparaît le « Modified Early Warning Score » (MEWS), plus sensible et utilisé pour répondre aux exigences de nombreuses personnes dans diverses situations cliniques. Un score calculé ≥ 3 doit déclencher l'alerte (Tableau 11). Si le score est très faible, le risque est considéré comme très faible et la surveillance reste espacée. Si le score augmente, la surveillance est renforcée et le score est mesuré plus fréquemment [81].

Tableau 11 : Modified Early Warning Score » (MEWS)

Points	3	2	1	0	1	2	3
Fréquence cardiaque		< 40	40-50	51-100	101-110	111-130	> 130
PAS (mm Hg)	< 70	70-80	81-100	101-200		> 200	
Fréquence respiratoire (c/min)		< 9		9-14	15-20	21-30	> 30
Température (°C)		< 35,1	35,1-36,5	36,6-37,5	> 37,5		
AVPU score				Alerte	Réponse Verbale	Réagit à la douleur	Ne répond pas
Inquiet de l'état du patient : 1 point							
Diurèse sur les 4 heures précédentes < 75 ml : 1 point							
SpO₂ < 90 % sous oxygénothérapie adéquate : 3 point							

AVPU : Alert, response to Voice, reacting to Pain, Unresponsive. *Un score calculé ≥ 5 doit déclencher l'alerte*

Tableau 12 : National Early Warning Score (NEWS)

	3	2	1	0	1	2	3
Fréquence respiratoire (c/min)	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
SpO ₂ (%)	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
Supplémentation en O ₂		Oui		Non			
PAS (mm Hg)	≤ 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Fréquence cardiaque (bpm)	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
AVPU score				Alerte			VPU
Température (°C)	≤ 35		35,1-36	36,1-38	38,1-39	$\geq 39,1$	

AVPU : Alert, response to Voice, reacting to Pain, Unresponsive. *Un score calculé ≥ 8 doit déclencher l'alerte*

Les preuves cliniques indiquent que les patients présentant une détérioration aiguë ou un sepsis manifestent des signes ou des symptômes cliniques plusieurs heures avant l'aggravation de la maladie. Les scores d'alerte précoce (Tableaux 10, 11 et 12) ont été développés pour dépister les patients à haut risque de détérioration. Bien que des preuves solides basées sur des données solides fassent défaut, ces scores ont montré une tendance vers de meilleurs résultats et lorsqu'ils sont associés à un service de proximité (c'est à dire des équipes d'intervention rapide ou des équipes d'urgence médicale), ils facilitent l'initiation en temps opportun des traitements optimaux lors de la reconnaissance de faux patients septiques [76, 79, 80].

« Jusqu'à l'heure actuelle, la future définition du sepsis n'est pas encore publiée »

2.3. Physiopathologie du sepsis et du choc septique

Au fil des ans, notre compréhension de la physiopathologie complexe du sepsis s'est améliorée, tout comme notre capacité à définir le sepsis. Depuis des progrès importants ont été réalisés dans la pathobiologie du sepsis au cours des deux dernières décennies. Nous avons une meilleure compréhension de la biologie cellulaire, de la biochimie, de l'immunologie et de la morphologie, ainsi que des changements dans la circulation et la fonction des organes. Cette compréhension a conduit à des changements dans la définition du sepsis et a également contribué à une meilleure gestion du sepsis, et des changements dans l'épidémiologie du sepsis [53].

Réponse de l'hôte

La réponse spécifique de tout patient dépend du pathogène responsable (charge microbienne et virulence) et de l'hôte (caractéristiques génétiques, âge, maladies coexistantes et médicaments), avec des réponses différentes aux niveaux local, régional et systémique (Figure 24). La composition et la direction de la réponse de l'hôte changent probablement au fil du temps en parallèle avec l'évolution clinique [5].

En général, les réactions pro-inflammatoires (visant à éliminer les agents pathogènes envahissants) seraient responsables de lésions tissulaires collatérales dans le sepsis, tandis que les réponses anti-inflammatoires importantes (pour limiter les lésions tissulaires locales et systémiques) sont impliquées dans la sensibilité accrue aux infections secondaires [5].

2.3.1. Réponse pro-inflammatoire : immunité innée et médiateurs inflammatoires

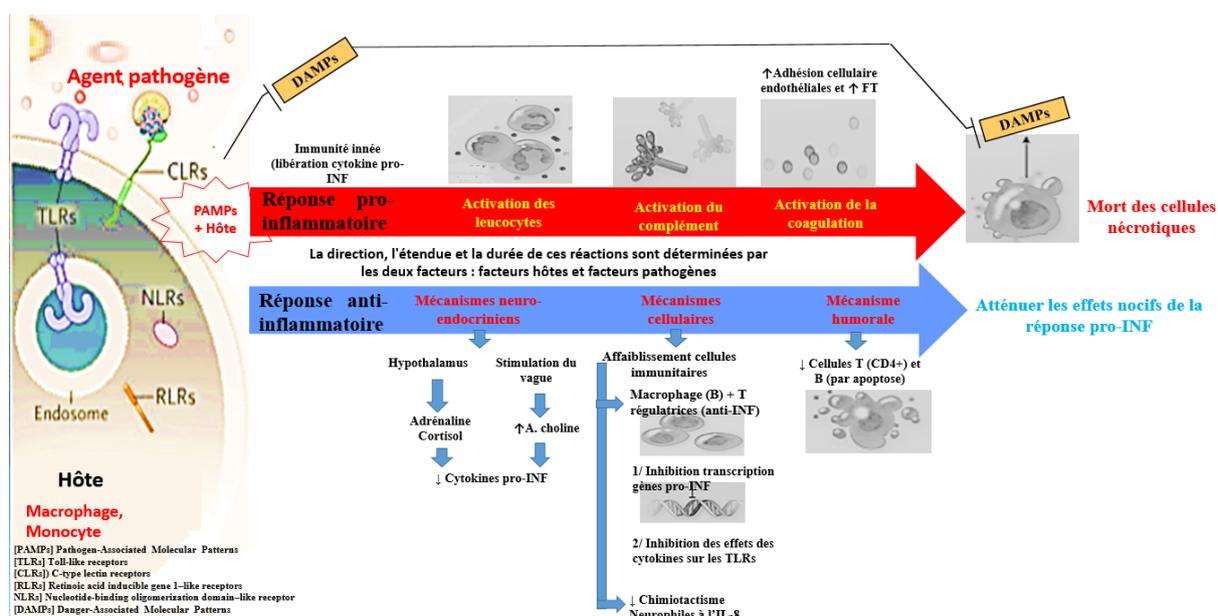
La première étape de l'initiation de la réponse de l'hôte au pathogène est l'activation des cellules immunitaires innées, constituées principalement de macrophages, de monocytes, de neutrophiles et de cellules tueuses naturelles. Les systèmes de reconnaissance sont des récepteurs de motifs moléculaires « Pattern Recognition Receptors » membranaires, cytosoliques ou sécrétés [82].

Les agents pathogènes activent les cellules immunitaires par une interaction avec des récepteurs de reconnaissance de formes, dont quatre classes principales de modèle spécifiques ont été identifiées (Figure 23) :

- les récepteurs de reconnaissance Toll-Like Receptors (TLRs) : exprimés par les cellules hôtes à la surface cellulaire et se trouvent dans l'endosome.
- les récepteurs de reconnaissance C-type Lectin Receptors (CLRs) : exprimés par les cellules hôtes à la surface cellulaire.

- les récepteurs de reconnaissance Retinoic acid inducible gene 1–Like Receptors (RLRs) : se trouvent dans le cytoplasme.
- les récepteurs de reconnaissance Nucleotide-binding oligomerization domain–Like Receptors [NLRs] : se trouvent dans le cytoplasme.

Les deux derniers récepteurs agissent partiellement dans des complexes protéiques appelés inflammasomes (Figure 23) [5].



La réponse de l'hôte au sepsis se caractérise à la fois par des réponses pro-inflammatoires et des réponses anti-inflammatoires immunosuppressives. La direction, l'étendue et la durée de ces réactions sont déterminées par les deux facteurs : facteurs hôtes et facteurs pathogènes.

Réponse pro-inflammatoire : elle est initiée par l'interaction entre l'agent pathogène et les récepteurs de reconnaissance exprimés par les cellules immunitaires de l'hôte (les TLRs et les CLRs à la surface cellulaire et les RLRs et les NLRs dans le cytoplasme).

Ces interactions entraînent une activation de l'immunité innée avec libération de cytokines pro-inflammatoires qui provoquent des modifications phénotypiques des cellules immunitaires circulantes et des cellules endothéliales, une activation et la prolifération des leucocytes, une l'activation du système du complément et une de la coagulation (augmentation des molécules d'adhésion cellulaire endothéliale +production de facteur tissulaire).

Dans le sepsis, il ya une exagération de la réponse pro-INF aboutissant à des lésions tissulaires collatérales et la mort des cellules nécrotiques qui libèrent des molécules dangereuses (DAMPs) qui perpétuent l'inflammation au moins en partie en agissant sur les mêmes récepteurs (TLRs et CLRs).

Un état prolongé d'immunosuppression pour atténuer les effets nocifs de la réponse pro-inflammatoire par stimulation neuro-endocrinienne pour diminuer la libération des cytokines pro-INF, affaiblissement des cellules immunitaires (macrophage et neutrophiles) et apoptose des cellules T (CD4+) et B

Les réponses pro-inflammatoires sont initiées par l'interaction entre les ligands exprimés par les agents pathogènes appelés Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) et les récepteurs de reconnaissance exprimés par les cellules hôtes à la surface cellulaire (TLRs et CLRs), dans l'endosome (TLRs), ou dans le cytoplasme (RLRs NLRs) [5]. Les mêmes récepteurs sur les monocytes et les macrophages détectent également les molécules endogènes (matériel intracellulaire) appelées Danger-Associated Molecular Patterns (DAMPs), et libérées lors du stress ou par les cellules hôtes mortes ou endommagées (Figure 23) [5, 53, 82, 83]. Ces interactions entraînent la hausse de la transcription des gènes inflammatoires et l'initiation de

l'immunité innée. Cela provoque la transcription et la libération de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6 [5, 53].

Dans le sepsis, il y a *une exagération de la réponse immunitaire ou une inflammation exagérée* entraînant des dommages collatéraux et la mort des cellules et des tissus hôtes (mort cellulaire programmée), par la libération des DAMPs (Comme l'IL-1 β et l'IL-18), qui perpétuent l'inflammation au moins en partie en agissant sur les mêmes récepteurs de reconnaissance de formes déclenchés par les PAMPs (Figure 23) [5, 53].

Les cytokines pro-inflammatoires provoquent des modifications phénotypiques des cellules immunitaires circulantes et des cellules endothéliales, la sécrétion de protéines, d'enzymes et des espèces radicalaires de l'oxygène, l'activation et la prolifération des leucocytes, l'activation du système du complément, la régulation de l'augmentation des molécules d'adhésion cellulaire endothéliale et l'expression des récepteurs chimiokines, ainsi que la production de facteur tissulaire et l'induction de réactifs hépatiques en phase aiguë.

Les cellules endothéliales vont exprimer à leur surface des molécules d'adhésion cellulaire. Ces molécules se lient avec une haute affinité pour les récepteurs Mac-1 des leucocytes activés, induisant leur rolling et leur migration vers l'espace extravasculaire. La migration cellulaire induit un œdème endothélial pouvant être responsable d'une aggravation de l'hypoxie tissulaire, ainsi que d'une obstruction mécanique de certains capillaires [53, 84].

2.3.2. Réponses anti-inflammatoires et d'immunosuppression

L'état pro-inflammatoire initial est souvent remplacé par un état prolongé d'immunosuppression. Il y a une diminution du nombre de cellules T (auxiliaires et cytotoxiques) par apoptose et une diminution de la réponse aux cytokines inflammatoires [53]. Le système immunitaire utilise des mécanismes neuronaux, cellulaires et humoraux pour atténuer les effets potentiellement nocifs de la réponse pro-inflammatoire (Figure 23) :

- **Mécanismes neuronaux**

Les mécanismes neuronaux peuvent inhiber l'inflammation par le réflexe neuro-inflammatoire (nerf vague afférent et efferent - tronc cérébral). Le nerf vague efferent, active le nerf splénique dans le ganglion coélique, entraînant la libération de la Norépinéphrine dans la rate et la sécrétion de l'acétylcholine par un sous-ensemble des lymphocytes T CD4⁺. Ainsi que le foie et l'intestin sont activés et libèrent l'acétylcholine, qui inhibe la production et la libération de cytokines pro-inflammatoires, en ciblant les récepteurs cholinergiques sur les macrophages. Après stimulation centrale, les glandes surrénales libèrent les catécholamines et le cortisol inhibant ainsi la production et la libération de cytokines pro-inflammatoires (Figure 23) [5].

Dans les modèles animaux de sepsis, la perturbation de ce système neuronal par vagotomie augmente la sensibilité au choc endotoxinique, tandis que la stimulation du nerf vague efférent ou des récepteurs cholinergiques atténue l'inflammation systémique [5].

- **Mécanismes cellulaires**

Les phagocytes peuvent passer à un phénotype anti-inflammatoire qui favorise la réparation tissulaire ; les cellules T régulatrices et les cellules suppressives réduisent davantage l'inflammation (Figure 23) [5]. Chez les patients septiques, les neutrophiles expriment moins de récepteurs chimiotactiques avec diminution du chimiotactisme en réponse à l'IL-8 [53]. Ces patients ont fréquemment des foyers infectieux en cours malgré un traitement antimicrobien ou une réactivation d'une infection virale latente. La régulation épigénétique de l'expression des gènes peut également contribuer à l'immunosuppression associée au sepsis (Figure 23) [5].

- **Mécanisme humoral**

Les cellules parenchymateuses des de la rate et des poumons avaient une expression accrue des ligands pour les récepteurs inhibiteurs des cellules T. L'apoptose renforcée, en particulier des cellules TCD4+, des cellules B et des cellules dendritiques folliculaires, a été impliquée dans l'immunosuppression associée au sepsis et la mort (Figure 23) [5].

2.3.3. Dysrégulation de l'hémostase

L'hémostase est l'ensemble des mécanismes assurant la prévention des saignements spontanés, l'arrêt des hémorragies en cas de rupture de la continuité de la paroi vasculaire, la formation locale d'un caillot et sa dissolution [85].

2.3.3.1. Participation de l'endothélium dans la modulation de l'hémostase

Les cellules endothéliales ont un rôle à chaque étape de l'hémostase puisqu'elles participent à l'activation plaquettaire et qu'elles produisent des facteurs de la cascade de la coagulation et du système fibrinolytique [86].

1) Modulation de l'hémostase primaire

L'endothélium, localement détruit, laisse apparaître une matrice riche en collagène et sur laquelle se dépose le facteur Von Willebrand, sécrété par les cellules endothéliales avoisinantes (Figure 24) [86]. Les cellules endothéliales limitent aussi l'hémostase primaire en libérant des substances vasodilatatrices (Prostacycline) et des ADPases, qui catabolisent l'ADP, un des plus puissants activateurs plaquettaires (Figure 24) [86].

2) Modulation de la coagulation

Une des fonctions essentielles de l'endothélium est de maintenir la fluidité sanguine en présentant une surface qui inhibe l'activation plaquettaire et l'activation de la cascade de la

coagulation. Il y a donc en permanence dans l'organisme un équilibre subtil entre un état anticoagulant et un phénotype procoagulant (Figure 24) [86].

- **Effet pro-coagulant**

Les réactions de la cascade de la coagulation ont lieu, non pas en phase liquide dans le plasma, mais en phase solide, généralement sur les membranes cellulaires et les caillots en formation. Par sa position et sa superficie, l'endothélium est la principale surface sur laquelle a lieu la réaction de coagulation qu'elle implique la voie extrinsèque ou la voie intrinsèque. Le contact entre les facteurs de la coagulation et la paroi vasculaire a lieu soit de façon non spécifique via des interactions physiques soit par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques que synthétisent les cellules endothéliales [86]. L'étape majeure d'acquisition pour l'endothélium d'un phénotype procoagulant passe par l'expression du facteur tissulaire (FT). Son activité procoagulante est accélérée en présence de phospholipides anioniques qui sont exposés par les cellules apoptotiques, et en présence d'agonistes les taux de protéines et d'ARN messager du FT diminuent rapidement, probablement pour éviter une extension trop rapide de la fibrine. Une fois exprimée, le FT rencontre le facteur VII et l'active. Le complexe FT-VIIa active à son tour les facteurs IX et X. Le Xa active la formation de la thrombine (Figure 24) [84, 86]. La thrombine (IIa) se lie en surface à un récepteur appelé « Protease-Activating Receptor (PAR) » et exerce son action sur la formation de la fibrine (Ia) et l'amplification de la cascade de la coagulation. Le récepteur de son côté (PAR-1) induit l'expression de différents gènes (FT, NO, PAF « Platlet-Activating Factor », ET « Endothéline »), illustrant l'intrication complexe des différentes fonctions des cellules endothéliales, à savoir coagulation, régulation du tonus vasomoteur et adhésion leucocytaire [86].

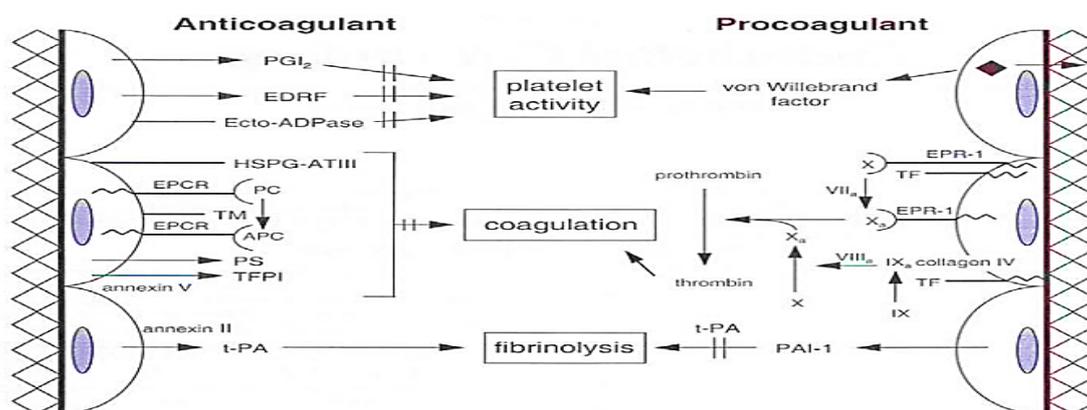
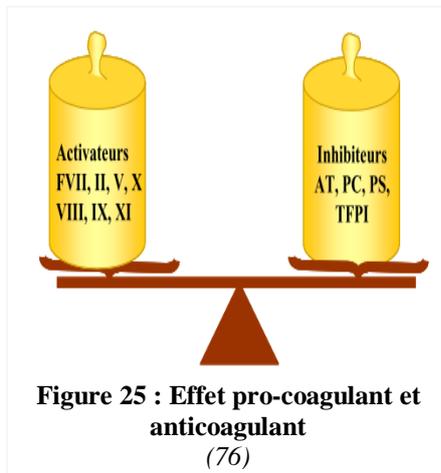


Figure 24 : Participation des cellules endothéliales vasculaires dans la coagulation vasculaire

(76)

APC (Activated Protein C) ; AT-III (Antithrombin III) ; EDRF (Endothelium Derived-Relaxing Factor) appelé également NO (Monoxyde d'azote) ; EPCR (Endothelial Protein C Receptor) ; EPR-1 (Effector Cell Protease Receptor-1) ; HSPG (Heparin-Sulfate Proteoglycans) ; PAI-1 (Plaminogen activator inhibitor 1) ; PC (Protein C) ; PGI₂ (Prostacyclin) ; PS (Protein S) ; TFPI (Tissue Factor Pathway inhibitor) ; TM (Thrombomodulin) ; t-PA (tissue Plasminogen Activator).

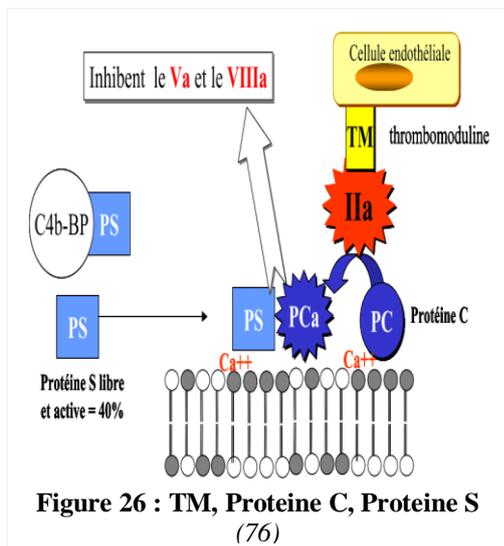
- **Effet anticoagulant**



Dans le plasma, il existe plusieurs systèmes anticoagulants physiologiques dont le rôle est de maintenir l'équilibre hémostatique en contenant les réactions procoagulantes à un niveau basal (Figure 24, 25). Les principaux inhibiteurs sont l'inhibiteur de la voie du FT : TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor), l'antithrombine III (AT-III), ainsi que les protéines C et S (PC et PS) (Figure 25). Un déficit en inhibiteurs aboutit à l'hypercoagulabilité [85].

L'activité anticoagulante de l'endothélium veille à limiter la génération permanente de thrombine. Pour se faire, plusieurs acteurs interviennent :

- Le glycocalyx par ces deux glycosaminoglycans, l'Heparin-Sulfate Proteoglycans (HSPG) et le dermatane sulfate, potentialisent l'activité de deux enzymes anticoagulantes, respectivement l'antithrombin III et le cofacteur II de l'héparine (Figure 24) [86].
- L'endothélium produit du TFPI qui se lie au facteur Xa (activé) et inhibe ensuite le complexe FT-VIIa, inhibant ainsi principalement l'activation de la voie extrinsèque de la coagulation (Figure 24) [85, 86].



- Les cellules endothéliales produisent la thrombomoduline (TM) qui est soit fixée à la membrane soit libérée dans la circulation. La TM à la surface de la cellule endothéliale une fois activée par la thrombine, fixe la PC en surface et augmente son activité anticoagulante en association avec son cofacteur spécifique, la PS. La TM possède une activité anticoagulante propre puisque elle est capable de se lier et d'inhiber directement le facteur X activé (Figures 24, 26).

- la PC est un zymogène dont la synthèse est vitamine K dépendante. La protéine C activée (PCa) inhibe les facteurs Va et VIIIa, et exprime sa fonction anticoagulante en présence d'un cofacteur vitamine K dépendant appelé PS (Figure 26).
- l'endothélium accélère l'activation de la protéine C en exprimant à sa surface un autre récepteur « endothelial protein C receptor (EPCR) ».

- l'antithrombine III (AT-III) inhibe surtout la thrombine et le facteur Xa, mais peut aussi inhiber un peu moins efficacement les facteurs XIa, IXa et VIIa activés. Son action est considérablement accélérée par l'héparine (environ 1000 fois) [85].

3) Modulation de la fibrinolyse

L'endothélium a aussi physiologiquement des effets profibrinolytiques. L'activateur tissulaire du plasminogène (tissue plasminogen activator : t-PA), principal activateur intravasculaire de la fibrinolyse, est une protéase libérée par les cellules endothéliales qui transforme le plasminogène en plasmine. Cette réaction a lieu sur une surface soit cellulaire (endothélium) soit sur un caillot plaquettaire. La plasmine dégrade la fibrine et libère dans la circulation les produits de dégradations de la fibrine (PDF) ou des D-dimères. Le système fibrinolytique est contrôlé par deux inhibiteurs : l' α_2 antiplasmine (inhibiteur de la plasmine) et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène « Plasminogen Activator Inhibitor : PAI » de type (PAI-1, PAI-2 et PAI-3) [86]. Le PAI-1, produit par le foie et l'endothélium activé, et semble avoir l'affinité la plus importante pour l'activateur du plasminogène (Figure 24) [86].

2.3.3.2. Situation de sepsis

Le sepsis est associée à une dysfonction endothéliale avec un *effet procoagulant, une diminution de l'effet anticoagulant et une altération de la fibrinolyse.*

- **Effet procoagulant augmenté**

L'endothélium participe activement à la défense de l'organisme contre les agents pathogènes en recrutant les leucocytes vers les sites infectés, en libérant des médiateurs inflammatoires et en favorisant localement la coagulation, évitant ainsi la diffusion hématogène de l'infection. Cependant, cette réponse focale et adaptée peut se généraliser, s'amplifier lors d'un sepsis et provoquer des dommages tissulaires [86].

Dans le sepsis, il existe une intersection entre les voies inflammatoires et hémostatiques, avec une activation simultanée des cascades inflammatoire et de coagulation ; le spectre de cette interaction peut varier d'une thrombocytopenie légère à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) fulminante. Au cours des états infectieux graves, la balance de régulation penche lourdement vers un état procoagulant, et l'étiologie de la dérégulation de la coagulation dans le sepsis est multifactorielle [53, 86].

L'hypercoagulabilité du sepsis serait due d'un côté à l'augmentation de *l'expression du FT par les monocytes circulants et les cellules endothéliales perturbées* (d'autres sources incluent les cellules polymorphonucléaires : neutrophiles) et de l'autre côté à la *diminution des taux des*

facteurs anticoagulants. Le FT provoque alors l'activation systémique de la cascade de coagulation entraînant la production de thrombine, l'activation des plaquettes et la formation de caillots plaquette-fibrine (Figure 27) [53, 84, 86]. La formation de thrombus est encore facilitée par le piégeage au niveau des *attrapes extracellulaires libérés par des neutrophiles mourants* (Figure 27) [5, 86]. Ces microthrombi s'agglutinent et peuvent provoquer hypoperfusion tissulaire locale entraînant une hypoxie tissulaire (aggravée par la vasodilatation, l'hypotension et la réduction de la déformabilité des globules rouges) et un dysfonctionnement des organes (Figure 27) [5, 84].

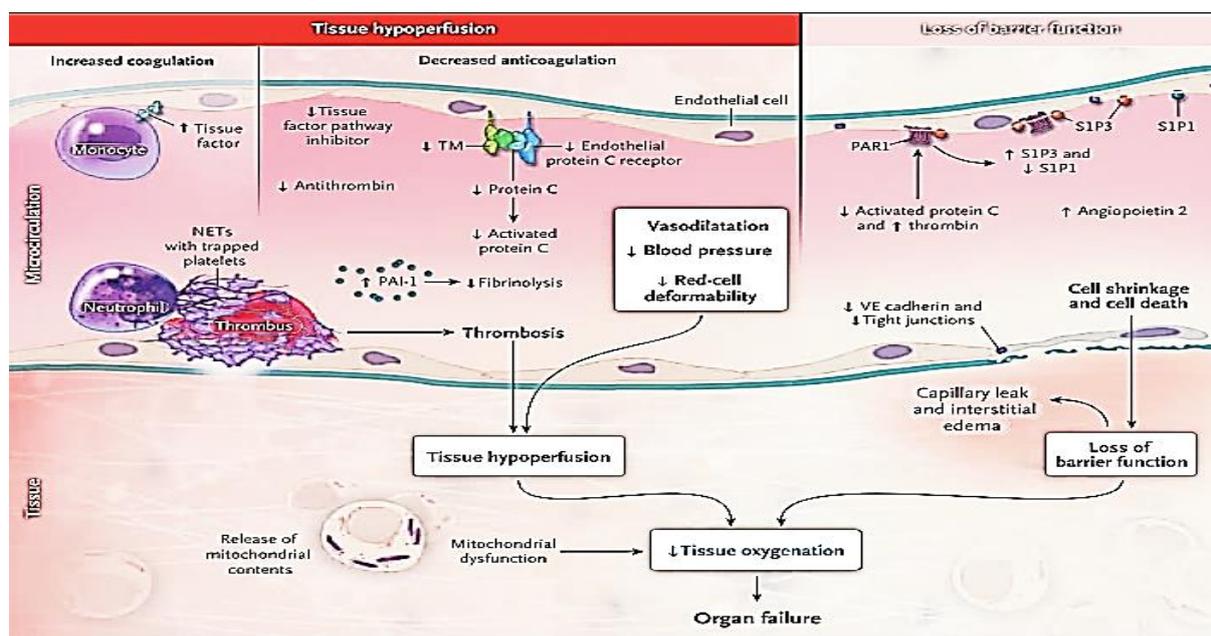


Figure 27 : Dysfonction d'organe, de l'endothélium vasculaire et des mitochondries dans le sepsis (5).

- **Effet anticoagulant diminué**

En plus de l'effet procoagulant, il y a une diminution des effets anticoagulants. Chez les patients présentant une inflammation systémique sévère, comme le sepsis, il y a une diminution des effets anticoagulants par baisse des taux plasmatiques de la PC, de l'AT-III, du TFPI et de la TM (elle est internalisée par les cellules endothéliales et relarguée dans la circulation sous forme inactive sous l'effet de protéases « élastase des polynucléaires »). La capacité de générer la PC activée est altérée au moins en partie par une expression réduite des deux récepteurs endothéliaux de la TM et de l'EPCR. Par conséquent on note une diminution de l'effet anticoagulant par la diminution de la dégradation des facteurs Va et VIIIa (Figure 28) [5, 53]. La PC activée a également de puissants effets anti-inflammatoires via l'inhibition du Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α), ainsi que des interleukines (IL-1 β et IL-6) et limite l'adhésion des neutrophiles et des monocytes à l'endothélium [53, 84].

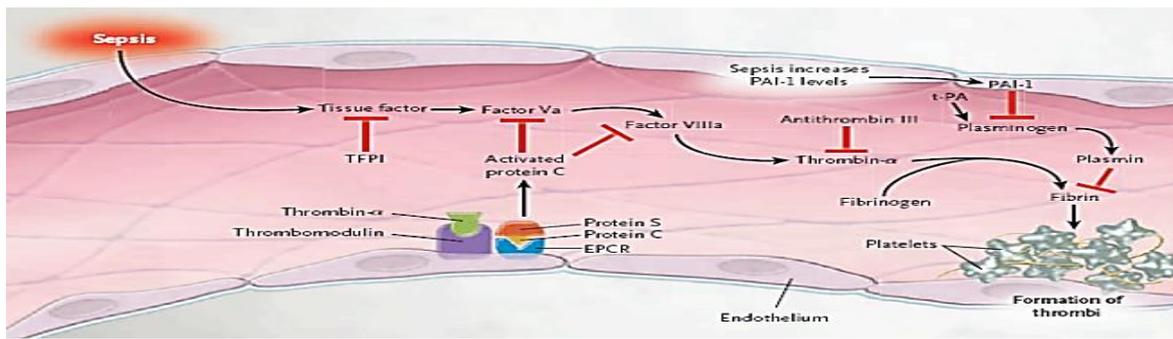


Figure 28 : Effet procoagulant, anticoagulant et diminution de la fibrinolyse
https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2015/11/20111202-JForm-ChocSeptique-P_ASFAR-1.pdf

• **Effet anti-fibrinolytique**

Le sepsis entraîne une diminution de la fibrinolyse et de l'élimination de la fibrine et contribue à la perpétuation de la thrombose micro-vasculaire par augmentation des niveaux de TNF α et d'IL-1 β ainsi que la libération de t-PA par les cellules endothéliales vasculaires. L'augmentation résultante de l'activation de la plasmine est atténuée par l'augmentation soutenue de PAI-1 (Figures 28) [53, 86].

2.3.4. Dysfonctionnement cellulaire, tissulaire et organique

1) Dysfonction cardio-vasculaire

A. Dysfonction vasculaire

Selon la nouvelle classification des états de choc, établie en fonction du mécanisme initiateur, le choc septique est dû à une défaillance vasculaire [35, 87] ; Depuis les années 50, il est connu que le sepsis induit de profondes perturbations de la fonction cardiovasculaire, touchant la micro et la macro-circulation [49].

a) Anomalies de la microcirculation

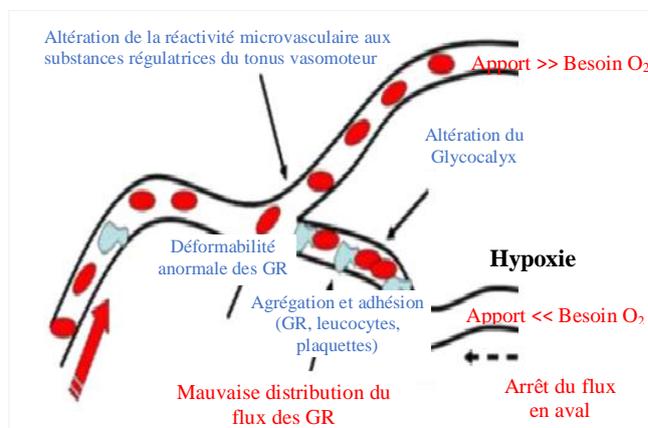
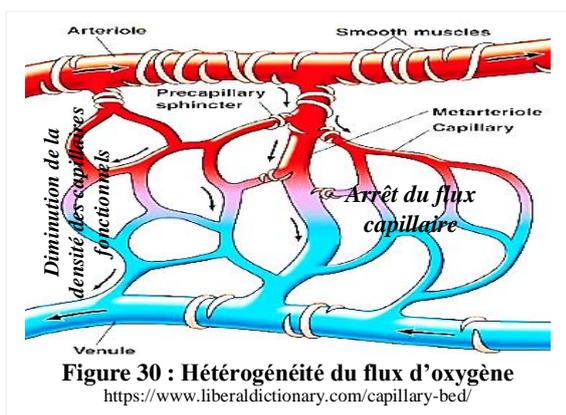


Figure 29 : Modification de la géométrie et de l'hémodynamique de la microcirculation dans le sepsis
<https://www.semanticscholar.org/paper/Microcirculatory-alterations-in-shock-states.-Hamlin-Parmley/307293b3657d69dd0703eba5c36351ad9c9e9cd4/figure/0>

L'effet vasodilatateur puissant du NO est considéré comme un mécanisme protecteur améliorant l'état hémodynamique microvasculaire. Le sepsis induit une surproduction de NO par les cellules endothéliales qui entraîne un profond changement dans la géométrie, l'hémodynamique et le transport en oxygène microvasculaire (Figure 29) [49]. La majoration de l'arrêt du flux microvasculaire résulte d'une (Figure 29) :

- altération de la réactivité microvasculaire aux substances régulatrices du tonus vasomoteur ;
- déformation anormale des globules rouges (GR) ;
- agrégation avec adhésion des globules rouges, des leucocytes et des plaquettes [49, 86].

Tout cela entraîne une mauvaise distribution du flux des globules rouges dans la microcirculation et une hypoxie par inadéquation entre demande en oxygène et apport local (Figure 29), et donc des modifications du transport de l'oxygène [49].



Les zones tissulaires non perfusées et l'augmentation de l'hétérogénéité du flux d'oxygène contribuent à la baisse de l'extraction tissulaire en oxygène, ce qui peut se traduire par une SvO₂ haute. (Figure 30). Par conséquent, l'anomalie du transport en oxygène au niveau microvasculaire indique une dysfonction des mécanismes régulateurs [49, 84].

b) Anomalies de la macro-circulation

L'une des difficultés pour le médecin anesthésiste-réanimateur est d'affirmer le diagnostic d'une dysfonction vasculaire aiguë. Les questions qui se posent sont : Que signifie une dysfonction vasculaire aiguë ? S'agit-il d'une dysfonction endothéliale ou d'un syndrome vasoplégique ? [84]. Une dysfonction vasculaire signifie une dysfonction endothéliale. Sachant que dans l'histoire, au XVI^e siècle et selon la description de Harvey, complétée par Malpighi, l'endothélium est une fine couche cellulaire tapissant les vaisseaux, qui sont assimilés à de simples tuyaux, conduisant les nutriments et l'oxygène vers les tissus périphériques (Figure 31).

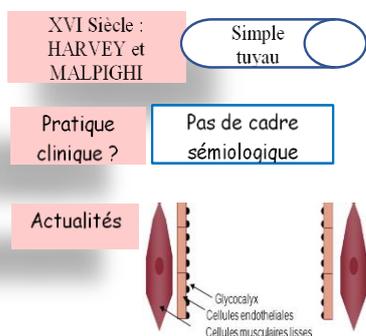


Figure 31: Dysfonction vasculaire

Ensuite, la pratique clinique a eu certaines difficultés à lui attribuer un cadre sémiologique, où aucun élément clinique n'a jamais apporté d'informations sur l'état de l'endothélium. Enfin, Les explorations confirment que l'endothélium vasculaire n'est pas seulement le contenant du système vasculaire, mais réalise une double barrière composée des cellules endothéliales et du glycocalyx (Figure 31) [84, 86].

❖ Dysfonction endothéliale

L'endothélium est une cible privilégiée dans le sepsis qui provoque une atteinte de son intégrité morphologique et une altération de ses fonctions [83, 84, 86, 88].

a) Atteinte de l'intégrité morphologique de l'endothélium

Le sepsis entraîne une atteinte des cellules endothéliales ensuite celle des cadhérines (protéines transmembranaires assurant l'adhésion cellule-cellule) et du glycocalyx entraînant des altérations de l'étanchéité endothéliale et de la fonction des cellules endothéliales [5].

La perte de l'intégrité de la barrière endothéliale vasculaire est multifactorielle :

- Augmentation de l'apoptose des cellules endothéliales par les médiateurs inflammatoires libérés par les leucocytes et l'hypoxie [86].
- augmentation de l'angiopoïétine 2 et perturbation de l'équilibre entre les récepteurs Sphingosine-1 Phosphate Receptor (S1P1/S1P3) au niveau de la paroi vasculaire. L'induction préférentielle de S1P3 via le PAR (Protéase-Activating Receptor) particulièrement le PAR1 augmenté dans le sepsis. Ce dernier exerce des effets cytoprotecteurs lorsqu'il est stimulé par la PC activée ou la thrombine à faible dose, mais lorsqu'il est activé par la thrombine à forte dose avec une PC activée diminuée, il exerce des effets perturbateurs de l'intégrité de la barrière des cellules endothéliales (Figure 27) [5]
- altération de la production de NO et de PGI₂ par les cellules endothéliales favorisant l'adhésion, l'agrégation leucoplaquettaire et l'activation de la coagulation (la surface des cellules endothéliales apoptotiques circulantes, chargée négativement, devient procoagulante). La conséquence finale est le dépôt de fibrine dans différents organes et l'aggravation de l'ischémie locale et de l'hypoxie tissulaire [86].

L'altération de la barrière endothéliale favorise le passage des cellules, des médiateurs inflammatoires et du plasma riche en protéine vers le secteur interstitiel [83, 84, 86, 88]. Le sepsis entraîne un élargissement des jonctions entre les cellules endothéliales avec une lyse du glycocalyx : le gradient de la pression oncotique devient faible par perte de grande quantité de plasma riche en protéines transportée dans l'espace interstitiel, réduisant au minimum la pression oncotique alors que la Pression hydrostatique est constante, favorisant ainsi la perte liquidienne massive en extravasculaire. Étant donné que la plupart, sinon la totalité, du retour de liquide de l'espace extravasculaire vers le système vasculaire se fait par drainage lymphatique, mais le système lymphatique peut être submergé si la fuite trans-capillaire augmente, contribuant davantage au développement d'un œdème interstitiel avec une hypovolémie relative malgré aucune perte réelle de liquide à l'extérieur du corps [88].

b) Altération des fonctions endothéliales

L'endothélium joue un rôle dans la modulation de l'immunité, de l'hémostase (primaire, coagulation et fibrinolyse), et dans la régulation du tonus vasomoteur. Les anomalies des deux premières fonctions sont sus décrites, et seule l'altération de la régulation du tonus vasomoteur sera détaillée dans les anomalies de la macro-circulation [86].

- **Altération de la régulation du tonus vasomoteur :** L'atteinte endothéliale a également pour conséquence une altération de la réactivité vasculaire. Le principal mécanisme est une défaillance « contractile » des cellules musculaires lisses vasculaires [84].

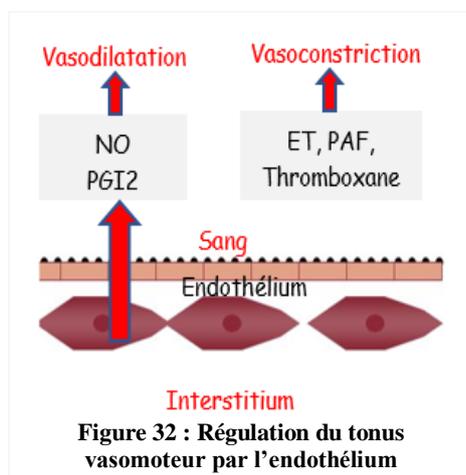


Figure 32 : Régulation du tonus vasomoteur par l'endothélium

L'endothélium participe grandement à la régulation du tonus basal des cellules musculaires lisses vasculaires, sous l'influence de facteurs physiques et chimiques qui proviennent soit de la lumière vasculaire, soit des tissus environnants. Il libère des substances vasodilatatrices comme le monoxyde d'azote (NO), la prostacycline (PGI₂) et des substances vasoconstrictrices comme l'endothéline (ET), thromboxane et le Platelet Activating Factor (PAF) (Figure 32) [84, 86].

Le NO est produit à partir de la L-arginine par l'endothélium NO synthase (eNOS). La NOS inducible (iNOS) ou NOS calcium-indépendante, induite principalement par les cytokines pro-inflammatoires [84, 86].

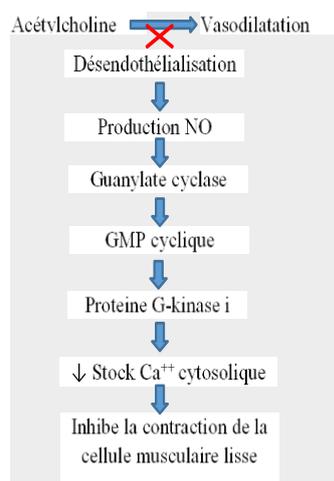


Figure 33 : Effet du NO

En présence d'endothélium normal, l'acétylcholine est vasodilatrice sur un vaisseau précontracté, en revanche, après désendothélialisation l'acétylcholine n'a plus d'effet. La voie commune finale de ce processus est la production de NO qui diffuse en profondeur et active la guanylate cyclase soluble des cellules musculaires lisses de la média, responsable de la formation de GMP cyclique, qui à son tour active la protéine G-kinase i. Cette dernière enzyme diminue le stock de calcium libre cytosolique et inhibe la contraction de la cellule musculaire lisse en déphosphorylant la myosine (Figure 33) [84, 86, 87].

La dysfonction endothéliale et plus particulièrement les perturbations de la production de NO sont les principales responsables de l'insuffisance circulatoire. Les perturbations concernant la production de NO au cours du sepsis sont complexes et évoluent en deux temps [82, 86] :

- La première étape, dite de « nitrosopénie », est caractérisée par une diminution de la production de NO par la eNOS. Pendant cette première période de nitrosopénie, la balance de l'homéostasie endothéliale penche vers une vasoconstriction qui touche les artérioles proximales de premier et deuxième ordre, surtout dans certains organes comme le tube digestif.
- La seconde étape, plus tardive, consiste en une augmentation de la production de NO par la iNOS induite par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Le NO provoque une vasodilatation plus diffuse et donc une chute de la pression artérielle [83, 84, 86, 87]. Il est certain que ce n'est plus le NO qui serait responsable de l'insuffisance circulatoire, c'est plutôt sa surproduction par la iNOS [86].

B. Dysfonction myocardique

De multiples mécanismes, souvent intriqués les uns aux autres, interviennent dans la dysfonction myocardique du choc septique. Des facteurs extra-cardiomyocytaires (les facteurs humoraux), non spécifiques de la défaillance cardiaque, interviennent en amont dans le développement du choc septique. Ces médiateurs d'amont sont responsables d'une activation de mécanismes intracellulaires propres à la dysfonction cardiaque [49]. Le mécanisme de dysfonctionnement des tissus et des organes dans le sepsis est secondaire à une hypoperfusion avec diminution de l'apport et de l'utilisation d'oxygène par les cellules myocardique, liée aux cytokines circulantes (telles que le TNF α et l'IL-1 β), qui peuvent provoquer une dépression des myocytes cardiaques et une interférence avec leur fonction mitochondriale [53].

Les caractéristiques de la cardiomyopathie septique est qu'elle est aiguë au début et réversible, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche basse et des pressions de remplissage ventriculaire gauche normales ou basses (contrairement au choc cardiogénique), ainsi qu'une compliance ventriculaire gauche accrue. De multiples études ont montré à la fois un dysfonctionnement systolique et diastolique avec une diminution du volume d'éjection systolique (VES) et une augmentation des volumes télé-diastolique (VTD) et télé-systolique (VTS) dans le sepsis. La mortalité due à la dépression myocardique est un effet certain, cependant, il n'a pas encore été établi [53].

2) Dysfonction des autres organes

a) Dysfonction pulmonaire

Dans les poumons, il y a perturbation de la barrière alvéolaire-endothéliale avec accumulation de liquide riche en protéines dans les espaces pulmonaires interstitiels et les alvéoles. Cela peut

entraîner une inadéquation du rapport ventilation-perfusion, une hypoxie et une diminution de la compliance pulmonaire, entraînant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dans les cas extrêmes [53].

b) Dysfonction rénale

Dans les reins, une combinaison de perfusion rénale réduite, de nécrose tubulaire aiguë et de défauts plus subtils de la micro-vascularisation et des tubules produisent ensemble divers degrés de lésions rénales aiguës [53].

c) Dysfonction gastro-entéro-hépatique

Dans le tractus gastro-intestinal, l'augmentation de la perméabilité de la muqueuse entraîne à la fois une translocation bactérienne à travers le tube intestinal et une autodigestion de l'intestin par les enzymes luminales. Dans le foie, il y a une suppression de la clairance de la bilirubine produisant une cholestase [53].

d) Dysfonction neurologique

Une altération de l'état de conscience est couramment observée dans le sepsis et indique un dysfonctionnement du SNC. Les modifications endothéliales décrites ci-dessus de la barrière hémato-encéphalique, provoquant l'entrée de toxines, de cellules inflammatoires et de cytokines. Les modifications d'œdème cérébral, de perturbation des neurotransmetteurs, de stress oxydatif et de lésions de la substance blanche qui en découlent donnent un tableau clinique d'encéphalopathie septique pouvant varier d'une confusion légère à un délire et un coma [53].

e) Dysfonction métabolique

Le sepsis est connu pour produire un état catabolique. Il y a une dégradation rapide et importante du muscle pour produire des acides aminés pour la gluconéogenèse qui alimenteront les cellules immunitaires. De plus, une résistance accrue à l'insuline peut entraîner un état d'hyperglycémie [53].

2.4. Diagnostic du sepsis et du choc septique

2.4.1. Facteurs de risque du sepsis

Les facteurs de risque du sepsis sont liés à la fois à la prédisposition d'un patient à l'infection et à la probabilité de dysfonctionnement aigu des organes en cas d'infection. Il existe de nombreux facteurs de risque bien connus pour les infections qui précipitent le plus souvent un sepsis et un choc septique, y compris les maladies chroniques (par exemple, le syndrome d'immunodéficience acquise, la maladie pulmonaire obstructive chronique et de nombreux cancers) et l'utilisation d'agents immunosuppresseurs. Cependant, parmi les patients atteints de telles infections, les facteurs de risque de dysfonctionnement organique sont moins bien étudiés, mais incluent probablement l'organisme causal et la composition génétique du patient, son état de santé sous-jacent et la fonction organique préexistante, ainsi que la rapidité de l'intervention thérapeutique [5].

L'âge, le sexe et la race ou le groupe ethnique influencent tous l'incidence de sepsis, qui est plus élevée chez les nourrissons et les personnes âgées que dans les autres groupes d'âge, plus élevée chez les hommes que chez les femmes, et plus élevée chez les noirs que chez les blancs.

Il existe un intérêt considérable pour la contribution des caractéristiques génétiques de l'hôte à l'incidence et à l'issue du sepsis. De nombreuses études se sont concentrées sur les polymorphismes des gènes codant pour des protéines impliquées dans la pathogenèse de sepsis, y compris les cytokines et autres médiateurs impliqués dans l'immunité innée, la coagulation et la fibrinolyse. Cependant, les résultats sont souvent incohérents, du moins en partie à l'hétérogénéité des populations de patients étudiées [5].

2.4.2. Caractéristiques cliniques et paracliniques du sepsis

Les manifestations cliniques du sepsis sont très variables, en fonction du site initial de l'infection, de l'organisme causal, du schéma de dysfonctionnement aigu des organes, de l'état de santé sous-jacent du patient et de l'intervalle avant le début du traitement.

La dysfonction aiguë des organes affecte le plus souvent les systèmes respiratoire et cardiovasculaire. Le compromis respiratoire se manifeste classiquement comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Le compromis cardiovasculaire se manifeste principalement par une hypotension ou une élévation du taux de lactate sérique. Après une expansion de volume adéquate, l'hypotension persiste fréquemment, nécessitant l'utilisation de vasopresseurs, et un dysfonctionnement du myocarde peut survenir [5].

Le cerveau et les reins sont également souvent touchés. Le dysfonctionnement du système nerveux central se manifeste généralement par l'obnubilation ou le délire. Les examens

d'imagerie ne montrent généralement aucune lésion focale, et les résultats de l'électroencéphalographie sont généralement compatibles avec une encéphalopathie non focale. La polyneuropathie et la myopathie liées aux maladies graves sont également courantes, en particulier chez les patients avec un séjour prolongé en soins intensifs. Les lésions rénales aiguës se manifestent par une diminution du débit urinaire et une augmentation du taux de créatinine sérique et nécessitent fréquemment le recours à la dialyse.

L'iléus paralytique, l'élévation des taux d'aminotransférase (cytolyse hépatique), l'altération du contrôle glycémique, la thrombocytopénie et la coagulation intravasculaire disséminée, la dysfonction surrénalienne et le syndrome des maladies euthyroïdiennes sont tous courants chez les patients atteints de sepsis compliqué [5].

Lors des états septiques sévères réanimés, s'ajoutent des troubles liés aux phénomènes d'ischémie-reperfusion qui contribuent de manière majeure aux lésions et défaillances. De plus, les réactions anti-inflammatoires et immunosuppressives, notamment de l'immunité adaptative, sensées tenir la réaction immunitaire innée à l'équilibre, sont, elles aussi, excessives ou dysfonctionnelles, entraînant un état d'immunosuppression favorisant les infections nosocomiales tout en échouant dans le maintien de l'homéostasie. Enfin, l'atteinte se situe également au sein de la machinerie cellulaire avec une dysfonction mitochondriale septique entraînant un trouble direct de l'utilisation cellulaire de l'oxygène [83].

1) Diagnostic bactériologique du sepsis

Une réponse rapide du laboratoire de microbiologie est une caractéristique en milieu hospitalier car, en termes généraux, près de 70 % des décisions cliniques pour la prise en charge du patient sont basées sur les résultats de laboratoire. Cela est particulièrement vrai dans le cas de sepsis, pour laquelle une réponse très rapide en ce qui concerne le traitement des patients est essentielle pour les résultats des patients [3].

Le diagnostic basé sur l'hémoculture est toujours la procédure de référence pour l'identification du micro-organisme responsable de l'infection sanguine. Cependant, ils sont limités lorsqu'un traitement antibiotique est commencé avant le prélèvement de sang. Une fois le micro-organisme isolé et l'antibiogramme réalisé, le rapport microbiologique permet l'administration du traitement antimicrobien adéquat. Cela permettra une réduction du spectre des antibiotiques administrés empiriquement. Une telle désescalade réduit l'impact négatif des traitements combinés et/ou des antibiotiques à large spectre en termes d'effets secondaires et d'augmentation de la prévalence des souches résistantes [3].

2) Rôle des biomarqueurs biologiques dans le diagnostic du sepsis

Une simple infection peut rapidement se transformer en sepsis, une maladie potentiellement mortelle qui nécessite un diagnostic et un traitement sur place alors que la maladie en est encore à ses débuts. Le diagnostic des patients suspects de sepsis est à la fois difficile et complexe. Souvent, les patients qui arrivent en urgence sont fébriles et ont une pression artérielle basse, un pouls élevé et un essoufflement, des symptômes qui peuvent facilement être confondus avec d'autres conditions graves [89].

Un diagnostic précoce et un traitement immédiat sont essentiels pour augmenter les chances de survie au sepsis. L'évaluation clinique seule est souvent insuffisante pour un diagnostic précoce de sepsis [89]. La nécessité de biomarqueurs, sensibles à l'infection et au dysfonctionnement des organes, est indispensable au diagnostic précoce de sepsis pour permettre un traitement rapide [90].

a) *Procalcitonine (PCT)*

La procalcitonine (PCT), une prohormone polypeptidique à 116 acides aminés de la calcitonine, est devenue un biomarqueur très sensible pour aider au diagnostic du sepsis d'origine bactérienne. Elle est principalement synthétisée par les cellules C de la glande thyroïde, et faiblement dans le tissu neuroendocrinien d'autres organes tels que les poumons et les intestins. Les taux normaux de PCT dans le sang sont très faibles [91].

Cependant, la production peut être stimulée dans presque tous les organes par des cytokines inflammatoires et en particulier des endotoxines bactériennes, provoquant la libération de grandes quantités de PCT dans le sang. Cela permet aux niveaux de PCT d'être utilisés comme biomarqueur de l'inflammation sévère, de l'infection et de sepsis. Plus le niveau de PCT est élevé, plus la probabilité d'infection systémique et de sepsis est grande [92].

b) *Protéine C réactive (CRP)*

Le CRP est un biomarqueur bien établi de l'infection et de l'inflammation. Pendant l'inflammation aiguë, les niveaux de CRP augmentent beaucoup plus significativement que les niveaux des autres réactifs en phase aiguë. La CRP a été utilisée pendant des décennies pour indiquer la présence d'une inflammation systémique, d'une infection ou d'un sepsis. Bien que sa faible spécificité puisse être son principal inconvénient en tant que biomarqueur de sepsis chez l'adulte, il est couramment utilisé pour dépister un sepsis précoce (survenant au cours des premières 24 heures) car sa sensibilité est généralement considérée comme très élevée dans ce contexte [91].

c) *Lactate*

Le lactate est un métabolite du glucose produit par les tissus de l'organisme dans des conditions d'approvisionnement en oxygène insuffisant. Le lactate est normalement éliminé par le foie et les reins, et la concentration sanguine de lactate chez les patients non stressés est de 1 - 1,5 mmol/L. Les taux de lactate en circulation peuvent être utilisés comme marqueur d'hypoperfusion tissulaire systémique chez les patients présentant un choc circulatoire. Il est désormais inclus dans les critères cliniques de la définition sepsis-3 du choc septique [4, 89]. Les niveaux de lactate doivent être mesurés dans les 3 heures suivant l'admission et répétés dans les 6 heures, s'ils sont élevés, comme recommandé par les directives SSC. Cela permet la mise en œuvre et l'évaluation d'une prise en charge hémodynamique efficace du patient septique le plus tôt possible, augmentant les chances de survie [4, 89, 93].

Les dosages de lactate et de PCT sont complémentaires pour le diagnostic et la stratification du risque des patients évalués aux urgences pour une infection suspectée, ils complètent l'évaluation clinique générale de l'état physique du patient [94]. Cependant, chez les patients gravement malades, choc ou hypoperfusion, le lactate est souvent élevé au-dessus de 2 mmol/L, avec des niveaux de lactate supérieurs à 4 mmol/L, ce qui indique la nécessité d'une réanimation immédiate et d'une admission en USI [89].

Des niveaux élevés de lactate indiquent un déséquilibre et sont associés à une mortalité accrue dans le sepsis [95]. L'intérêt de mesurer le lactate dans le diagnostic de sepsis ou de patients déjà suspects de sepsis est de fournir des informations utiles sur la gravité de sepsis et permet de suivre son évolution ainsi que l'efficacité du traitement. Les patients avec des niveaux élevés de lactate sont gravement malades et nécessitent un traitement efficace et rapide. La mesure des taux de lactate fournit des informations utiles [89, 94].

2.4.3. Etat de choc septique

Le lien qui peut être établi entre ces phénomènes physiopathologiques fondamentaux et leur traduction clinique se fait par les troubles macro et microcirculatoires, les tentatives physiologiques de compensation de l'organisme, et l'échec de ces mécanismes aboutissant à l'hypoperfusion avérée puis les défaillances des organes et l'expression à degrés variables de ces défaillances jusqu'au décès en l'absence de traitement [83].

La quasi-totalité des médiateurs synthétisés au cours des états septiques graves entraînent des troubles macro-circulatoires par le biais de la veinoplégie et donc diminution retour veineux et diminution du Qc. Cette hypovolémie relative par augmentation du contenant est aggravée par

une hypovolémie vraie du fait des phénomènes de fuite capillaire majeurs, liés aux lésions endothéliales directes par le pathogène et indirectes par dysfonction endothéliale liée à l'interaction inflammation/ coagulation [83].

Face à cette diminution du retour veineux, l'organisme réagit afin de maintenir le Qc en accélérant le rythme cardiaque. Cette tachycardie est donc un signe de sévérité du sepsis. D'autre part, il y a une redistribution des flux sanguins vers les organes « vitaux » (cœur et cerveau) à partir d'organes « sacrifiés » (peau, territoire splanchnique et reins notamment) par des mécanismes de vasoconstriction des circulations régionales (liée à la diminution de NO), initialement efficaces. Les signes cliniques d'hypoperfusion de ces territoires (marbrures et oligo-anurie surtout) sont donc des signes de gravité précoces témoignant encore de tentatives de compensation physiologique [83].

Dès ce stade critique, l'hypoperfusion tissulaire par défaillance macrocirculatoire entraîne une délivrance en oxygène aux tissus insuffisante, d'autant plus que ceux-ci sont dans une situation de demande augmentée dans ce contexte d'agression et de mise en route de mécanismes de compensation. Le déséquilibre apport/ demande en oxygène se traduit par une crise énergétique cellulaire et une situation qualifiée de dysoxie. Sur le plan clinico-biologique, cette inadéquation se traduit par une diminution de la saturation veineuse centrale en oxygène ($ScvO_2$) $\leq 65\%$ et une augmentation de la lactatémie.

En effet, au niveau des tissus hypoperfusés et dysoxiques l'utilisation du lactate dans le but de synthèse d'ATP est inefficace. Il se produit une accumulation d'ions H^+ et de lactate intracellulaire responsable de l'apparition d'une acidose métabolique avec hyperlactatémie ; tous deux signes de gravité majeure au cours du sepsis. Cette acidose métabolique se traduit cliniquement et précocement par une polypnée de compensation qui constitue également un signe de gravité et plus tardivement par une résistance de l'instabilité hémodynamique aux amines du fait de la profondeur de l'acidose et de l'apparition d'une artérioplégie.

Aux troubles macrocirculatoires se surajoutent ensuite les troubles microcirculatoires et d'ischémie-reperfusion aggravant l'hypoperfusion tissulaire et aboutissant aux défaillances d'organe. Enfin, à un stade plus tardif et évolué apparaît un trouble croissant d'utilisation cellulaire de l'oxygène dont la traduction clinico-biologique est une réascension de la $ScvO_2$ alors même que l'hyperlactatémie s'aggrave et que le patient se dégrade [83].

2.4.4. Facteurs de gravités

a) Agent pathogène

L'exemple type de facteurs de gravité liés aux agents pathogènes sont les formes fulminantes d'infection aboutissant au décès en parfois quelques heures en l'absence de traitement adéquat immédiat tels que le purpura fulminans méningococcique ou pneumococcique, les fasciites nécrosantes à streptocoques du groupe A bêta hémolytiques ou encore de rares cas de colites fulminantes à *Clostridium difficile*. Le caractère fulminant de ces infections est au moins en partie dû à des systèmes biologiques dits facteurs de virulence qui peuvent également être responsables de la virulence particulière de certaines souches bactériennes. Un facteur de gravité supplémentaire du pathogène est lié à sa capacité d'échapper aux mécanismes de détection et de réponse de l'hôte voire de les subvertir à l'image de nombreux germes intracellulaires. Il a été montré que les bactéries Gram négatifs aérobies et Gram positifs sont en elles-mêmes des facteurs de risque d'aggravation du sepsis. De plus, le site infecté peut être un facteur de gravité [83].

b) Hôte

Du côté de l'hôte, toute immunodépression est un facteur aggravant que la cause soit médicamenteuse, soit liée à une pathologie chronique (diabète, dénutrition, cirrhose...), ou à une pathologie aiguë (chirurgie majeure ou urgente, polytraumatisme, brûlés, pancréatite aiguë...), soit à des terrains génétiques individuels prédisposant au sepsis ou à des formes graves d'infection [83].

Une meilleure connaissance de la physiopathologie du sepsis devrait permettre de mieux caractériser individuellement un patient quant aux phénomènes et aux dysfonctions en cours à un moment donné de sa prise en charge et d'adapter en conséquence la stratégie thérapeutique [83].

2.5. Prise en charge des sepsis et du choc septique : Evolution des recommandations

2.5.1. Avant 1550 av. J.-C - 1964

Chez *les anciens égyptiens*, l'observation, la palpation et l'odeur étaient utilisées pour rechercher les maladies souvent attribuées à des putréfactions, d'où l'abondance de traitements basés sur le nettoyage de l'organisme par des lavages, purges ou parfums. La médecine égyptienne proposait de nombreux médicaments issus de produits locaux ou importés de contrées lointaines : composés d'origine minérale (ocre, argile, sel), végétale (acacia, orge, ail), animale (graisse, excréments) ou humaine (urine) qui étaient modifiés et mélangés avec du miel ou de la bière [56]. 1550 av. J.-C, le papyrus chirurgical Edwin Smith (inclut des éléments antérieurs de plus de 1.000 ans) expose les méthodes pour fermer les blessures par des sutures et l'utilisation du miel pour prévenir les infections [56, 96]. Hippocrate (460 – 337 av. J.-C) a essayé de trouver une réaction pharmacologique par des propriétés d'antisepsie en alcool en vin et en vinaigre [53, 57, 58]. Ibn Sina ou Avicenne (980 – 1037) avance dans le Canon l'utilité de l'isolement dans certaines maladies infectieuses en particulier la tuberculose [58] [59].

En 1843, Oliver Wendell Holmes a préconisé lavage des mains [61], et en 1847, Ignace Philippe Semmelweis a démontré son utilité [57, 58, 61]. En 1867, Louis Pasteur publie « les premières étapes de l'antisepsie » [65] et en 1874, un chirurgien écossais, Josef Lister, a utilisé les méthodes antiseptiques pour réduire la mortalité associée à la chirurgie [61, 65]. En 1878, Louis Pasteur publie "La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie" et il y énonce les conditions idéales de la stérilisation [65]. En 1890, Tarnier en fait la synthèse dans son ouvrage « L'Antisepsie en Obstétrique » [65]. En 1928, la découverte de la Pénicilline par Alexander Fleming [67]. En 1935, Leonard Colebrook a inauguré le traitement de la fièvre puerpérale par le Prontosil découvert par Gerhard Johannes Paul Domagk [63]. En 1964, Edouard Frank, chirurgien de Boston, a publié une stratégie de management pour le choc infectieux : une surveillance continue (PA, PVC, Qc, débit urinaire, volume sanguin, chimies du sang, gaz du sang et électrolytes), un diagnostic étiologique de l'infection, des médicaments anti-adrenergiques, correction des électrolytes et de l'équilibre acido-basique [57].

2.5.2. Dans les années 2000

1) En 2001

L'administration rapide de liquide en intraveineuse (IV) pour les patients atteints de sepsis a été avancée par la thérapie ciblée précoce ou Early Goal-Directed Therapy (EGDT), publiée par Emanuel Rivers et al en 2001 « *Early Goal-Directed Therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock* ». Ils ont utilisé le principe de thérapie ciblée précoce ou « Early Goal-

Directed Therapy (EGDT) » pour 263 patients atteints de sepsis sévère et de choc septique et randomisés, dans l'objectif d'évaluer l'efficacité de l'EGDT durant les six premières heures de l'admission aux services de soins intensifs [7]. La thérapie impliquait un cathétérisme veineux central, un protocole de RV, un traitement par vasopresseurs ou dobutamine et éventuellement une transfusion sanguine pour atteindre les objectifs, en ciblant une PVC de 8 à 12 mm Hg, une PAM d'au moins 65 mm Hg et un débit urinaire d'au moins 0,5 ml/ kg/h, ainsi qu'une SvO₂ d'au moins 70%, et un hémocrite (Hte) d'au moins 30%. La réanimation liquidienne des six premières heures de sepsis consiste à l'administration de 500 ml de cristalloïde en IV toutes les 30 minutes. Au cours des six heures d'intervention, et par rapport à la thérapie standard, les patients EGDT ont reçu plus de liquide IV (5 contre 3,5 L ; $p < 0,001$), plus de transfusions de globules rouges (64,1% contre 18,5% ; $p < 0,001$) et plus de Dobutamine (13,7% contre 0,8% ; $p < 0,001$). La mortalité hospitalière était de 16% inférieure avec l'EGDT par rapport au traitement standard (46,5% contre 30,5% ; $p = 0,009$). En conclusion, l'EGDT fournit de significatifs bénéfices, à court terme et à long terme, chez les patients en sepsis et en choc septique. Ces avantages est d'identifier les patients à haut risque de détérioration hémodynamique, et d'instaurer un traitement précoce pour équilibrer la balance demande-besoin en O₂. La considération du temps et de la qualité de la réanimation initiale est indispensable dans la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique [7].

2) De 2004 à 2016 : les recommandations de 2004 à 2016 sont résumées dans l'annexe 2

3) En 2018

Les lignes directrices de la SSC ont été récemment mises à jour et comprennent de plus grandes recommandations fondées sur des preuves pour le traitement de sepsis dans le but de réduire la mortalité associée au sepsis [97]. Le changement le plus important dans la révision des recommandations de la SSC est que la durée de la réanimation initiale est réduite en « une seule heure : paquet d'1 heure », en fusionnant les deux protocoles de 3 heures et de 6 heures avec l'intention explicite de commencer immédiatement la réanimation et la gestion. Nous pensons que cela reflète la réalité clinique au chevet de ces patients gravement malades atteints de sepsis et de choc septique, afin que les cliniciens commencent le traitement immédiatement, en particulier chez les patients souffrant d'hypotension, plutôt que d'attendre ou d'étendre les mesures de réanimation sur une période plus longue. Plus d'une heure peut être nécessaire pour que la réanimation soit terminée, mais l'initiation immédiate de la réanimation et du traitement, comme la mesure du lactate et des hémocultures, l'administration de liquides et d'antibiotiques, et l'initiation d'un vasopresseur en cas d'hypotension, est recommandée [98, 99].

➤ **Mesurer le niveau de lactate**

Bien que le lactate sérique ne soit pas une mesure directe de la perfusion tissulaire, il peut servir de substitut, car ses augmentations peuvent représenter une hypoxie tissulaire, une glycolyse aérobie accélérée provoquée par une stimulation bêta-adrénergique excessive. Les essais contrôlés randomisés ont démontré une réduction significative de la mortalité avec la réanimation guidée par le lactate. Si le lactate initial est élevé (> 2 mmol/L), il doit être réévalué dans les 2 à 4 heures pour guider la réanimation afin de normaliser le lactate chez les patients présentant des taux élevés de lactate comme marqueur d'hypoperfusion tissulaire [98, 99].

➤ **Obtenir des hémocultures avant les antibiotiques**

La stérilisation des cultures peut se produire dans les minutes qui suivent la première dose d'un antimicrobien approprié, de sorte que les cultures doivent être obtenues avant l'administration d'antibiotiques pour optimiser l'identification des agents pathogènes et améliorer les résultats. Les hémocultures appropriées comprennent au moins deux types (aérobie et anaérobie). L'administration d'une antibiothérapie appropriée ne doit pas être retardée afin d'obtenir les résultats des hémocultures [98, 99].

➤ **Administrer des antibiotiques à large spectre**

Un traitement empirique à large spectre avec un ou plusieurs antimicrobiens intraveineux pour couvrir tous les agents pathogènes probables doit être instauré immédiatement pour les patients présentant un sepsis ou un choc septique. Le traitement antimicrobien empirique doit être réduit une fois que l'identification et la sensibilité des agents pathogènes sont établies, ou interrompues s'il est décidé que le patient n'est pas infecté. Le lien entre l'administration précoce d'antibiotiques pour une infection suspectée et la gestion des antibiotiques reste un aspect essentiel de la gestion de haute qualité du sepsis [98, 99].

➤ **Remplissage vasculaire**

Une réanimation liquidienne efficace précoce est cruciale pour la stabilisation de l'hypoperfusion tissulaire induite par le sepsis ou le choc septique. Étant donné l'urgence de cette urgence médicale, la réanimation liquidienne initiale devrait commencer immédiatement après la reconnaissance d'un patient atteint de sepsis et/ou d'hypotension et de lactate élevé, et se terminer dans les 3 heures suivant la reconnaissance. Les directives recommandent que cela devrait comprendre au moins 30 ml/kg de liquide cristalloïde en intraveineux. Bien que peu de littérature contienne des données contrôlées pour étayer ce volume, des études

interventionnelles ont décrit cela comme une pratique habituelle dans les premiers stades de la réanimation, et les données d'observation y sont favorables. L'absence de tout avantage évident suite à l'administration de colloïdes par rapport aux solutions cristalloïdes, et le coût d'albumine recommandent fortement l'utilisation de solutions cristalloïdes. Étant donné que certaines preuves indiquent qu'un équilibre hydrique positif soutenu pendant le séjour aux soins intensifs est nocif, l'administration de fluide au-delà de la réanimation initiale nécessite une évaluation minutieuse de la RRV [98, 99].

➤ ***Instaurer des vasopresseurs***

La restauration urgente d'une pression de perfusion adéquate aux organes vitaux est un élément clé de la réanimation. Cela ne devrait pas être retardé, si la PA n'est pas rétablie après la réanimation liquidienne initiale, les vasopresseurs doivent être commencés dans la première heure pour atteindre une PAM supérieure ou égale à 65 mm Hg [98, 99].

➤ ***Stéroïdes***

Il n'est pas clair si l'hydrocortisone réduit la mortalité chez les patients atteints de choc septique. En 2016 l'HHC n'est pas recommandé sauf chez les patients en choc septique persistant après un RV adéquat et sous doses adéquates de Noradrénaline. En 2018, venkatesh a assigné au hasard des patients souffrant de choc septique qui subissaient une ventilation mécanique pour recevoir de l'HHC (200 mg/ jour) ou un placebo pendant 7 jours ou jusqu'à la mort ou la sortie de l'USI [100]. Le principal résultat était le décès de causes diverses à 90 jours. De mars 2013 à avril 2017, 3800 patients au total ont été randomisés. Sur 3658 patients inclus, 1832 avaient été affectés au groupe hydrocortisone et 1826 au groupe placebo. À 90 jours, 511 patients (27,9%) dans le groupe hydrocortisone et 526 (28,8%) dans le groupe placebo étaient décédés. En conclusion, parmi les patients en choc septique subissant une ventilation mécanique, une perfusion continue d'hydrocortisone n'a pas diminué la mortalité à 90 jours. Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes en ce qui concerne la mortalité à 28 jours, le taux de récurrence du choc, la survie hors de l'USI et en dehors de l'hôpital, la récurrence de la ventilation mécanique, le taux de dialyse et l'incidence de nouvelles bactériémies ou fongémies [99, 100].

« Ce n'est qu'une mise à jour du sepsis et les recommandations de la SSC ne sont pas encore publiées ».

3. Volémie et évaluation non invasive de la volémie

3.1. Volémie

3.1.1. Définition

Elle correspond au volume sanguin total circulant, qui pour un adulte sain, est égale à 65-75 ml/kg [30]. La volémie est le volume sanguin total de l'organisme (Plasma et éléments figurés) [35]. La volémie se répartit essentiellement (85%) dans la circulation systémique avec 65% contenus dans le réservoir veineux systémique, ce qui en fait un élément central de la régulation du système cardiovasculaire, 13% dans les grosses artères, et 7% dans les capillaires. Dans la circulation pulmonaire 9% et dans le cœur en diastole 6%) (Figure 34) [30, 38].

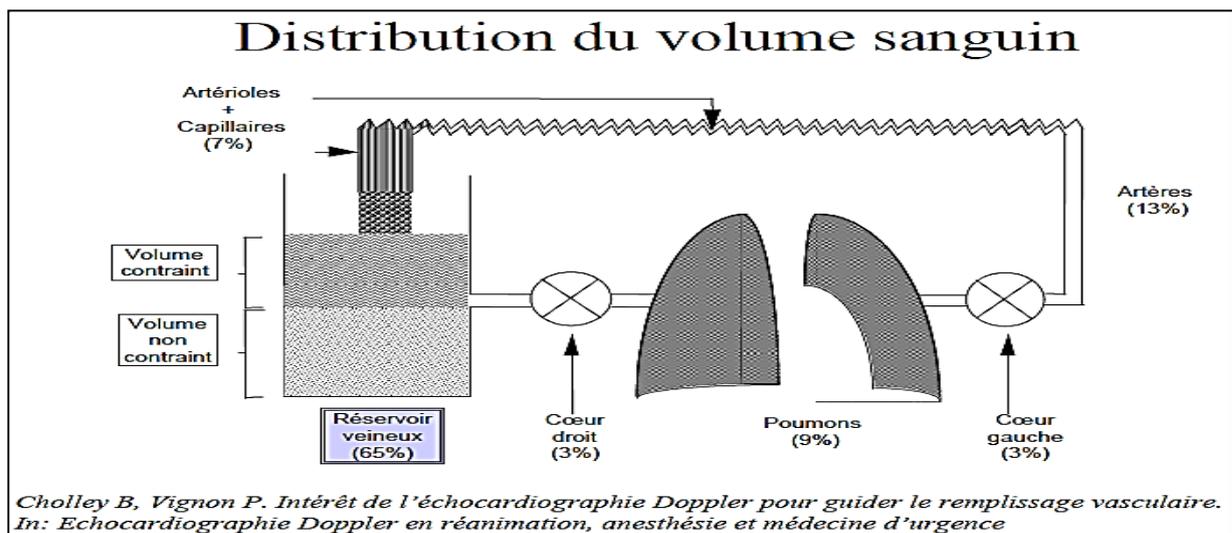


Figure 34 : Distribution du volume sanguin

Si la notion de volémie (le contenu intravasculaire) est facile à appréhender, il est souvent moins évident d'imaginer que c'est l'interaction de ce contenu avec le contenant (la capacitance du réservoir veineux) qui va déterminer la « volémie efficace », qui sera responsable du retour veineux et du Q_c [30].

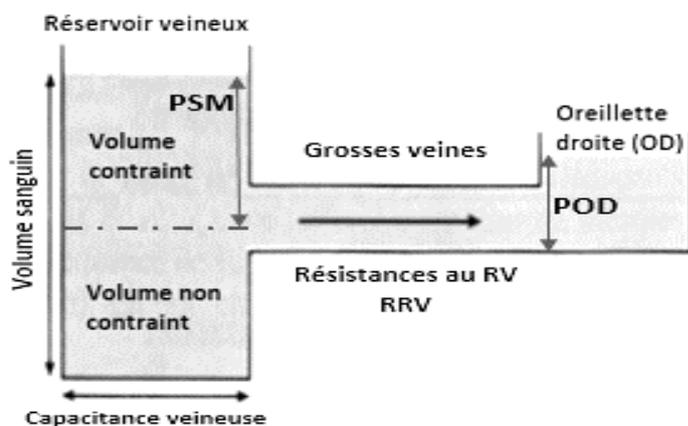


Figure 35 : Réservoir veineux

[https://claroline.univ-](https://claroline.univ-paris13.fr/claroline/backends/download.php?url=L2Nob2NfaMOpbW9ycmFnaXF1ZS1JQRFLUxSQi5wZGY%3D&cidReset=true&cidReq=DOCEX1)

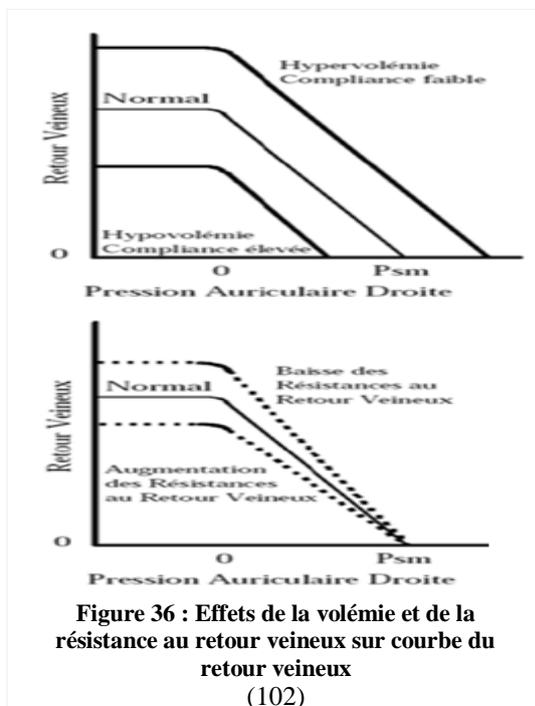
[paris13.fr/claroline/backends/download.php?url=L2Nob2NfaMOpbW9ycmFnaXF1ZS1JQRFLUxSQi5wZGY%3D&cidReset=true&cidReq=DOCEX1](https://claroline.univ-paris13.fr/claroline/backends/download.php?url=L2Nob2NfaMOpbW9ycmFnaXF1ZS1JQRFLUxSQi5wZGY%3D&cidReset=true&cidReq=DOCEX1)

Le réservoir veineux peut être représenté comme un récipient doté d'un orifice situé au-dessus du fond. Le liquide qui s'y trouve peut donc se diviser en une partie située sous le niveau de l'orifice appelée volume non contraint et une partie au-dessus de l'orifice nommée le volume contraint (Figure 35):

- Le volume non contraint, représente 70% de la volémie veineuse systémique, stocké passivement dans le secteur splanchnique en particulier (> 800 ml chez l'adulte), dans les lassis veineux sans générer de pression motrice ou de débit. Il est nécessaire à la mise en tension statique du réseau veineux « amorcer le circuit ». Il est hémodynamiquement inactif et ne participe pas à la volémie et constitue une réserve mobilisable sauf en cas d'urgence (Figure 35) [14, 30, 101, 102].
- Le volume contraint, représente 30% de la volémie et contribue à la formation d'un gradient de pression motrice intravasculaire appelé PSM, située au-dessus de l'orifice de la figure 38 et garante du retour veineux. Il est hémodynamiquement actif, et plus la hauteur de liquide au-dessus du niveau de l'orifice est importante, plus la pression motrice sera grande et plus important sera le retour veineux et le Qc (Figure 35) [14, 30, 102].

L'augmentation du retour veineux peut s'expliquer par trois mécanismes :

- augmentation du volume par un remplissage qui permet d'augmenter de gradient de pression ;
- diminution de la capacitance du réservoir grâce à l'administration d'un agent vasoconstricteur, qui permet d'augmenter la proportion du volume contraint
- baisse de la POD par l'administration d'un inotrope, ce qui permet de décongestionner le ventricule [30].



Le cœur est capable de drainer le volume sanguin d'un réservoir périphérique vers un réservoir central intra thoracique à travers de grosses veines collabables. Le retour veineux (RV) obéit à la loi de Poiseuille ($RV = PSM - POD / R_{RVS}$) et il est proportionnel au gradient de pression ($PSM - POD$) régnant entre la périphérie des veines et l'oreillette droite, et inversement proportionnel à la résistance au retour systémique (R_{RVS}). Toute modification de la volémie, de la compliance ou des résistances du système vasculaire induit une modification du retour veineux (Figure 36) [30, 102].

Bien que le retour veineux dépende du Qc, des résistances et des compliances artérielles et veineuses, le modèle de Guyton, bien qu'imparfait, permet de décrire facilement plusieurs

situations cliniques en croisant la courbe du retour veineux avec la courbe de Frank-Starling. Ainsi, le Q_c correspond à l'intersection entre la courbe de Frank-Starling et la courbe du retour veineux. La modification de la volémie, de la compliance ou des résistances induit une modification du retour veineux (Figure 37) [30, 102].

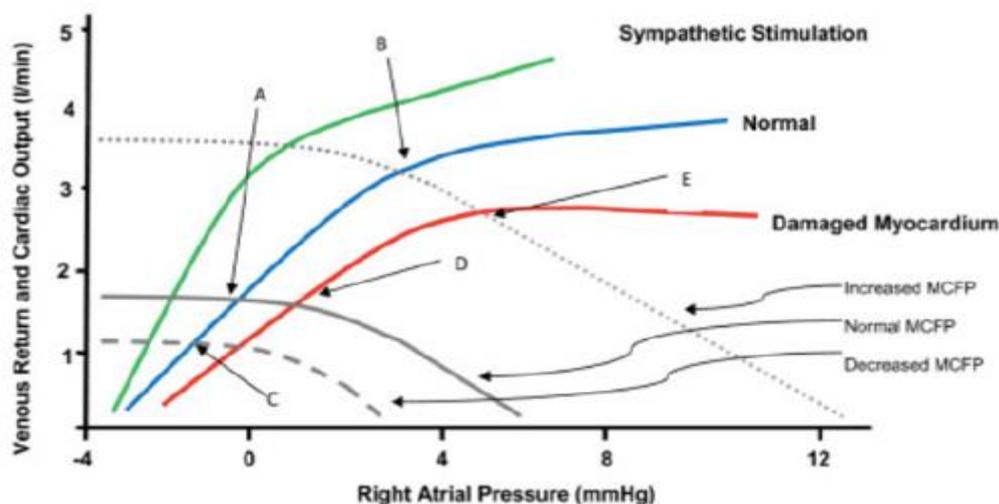


Figure 37 : Superposition de la courbe de Frank-Starling et la courbe du retour veineux

(A) Etat de base ; (B) Augmentation ou (C) diminution du Q_c en fonction de la variation de la pression moyenne de remplissage circulatoire « PMRC » (suite à une variation de la volémie ou de la compliance du système vasculaire) ; (D) Diminution du Q_c par baisse de l'inotropisme cardiaque (102).

L'adaptation du Q_c dépend de la mobilisation d'un certain nombre de réserves cardiaques (fréquence cardiaque, précharge, contractilité et relaxation) et de réserves vasculaires (vasomotricité artérielle et veineuse). Lorsque le retour veineux augmente, l'adaptation du Q_c s'explique par l'augmentation de la FC et/ou du VES selon l'équation suivante : $Q_c = FC \times VES$. Le débit maximal est retrouvé pour une fréquence de 180 à 200 bpm. Le VES est la différence entre le volume télédiastolique (VTD) et le volume télésystolique (VTS) du ventricule, donc : $Q_c = FC \times (VTD - VTS)$. Ainsi, une augmentation du Q_c est expliquée par une augmentation de la Fréquence cardiaque, de la mise en jeu d'une réserve de précharge augmentant le VTD, et/ou d'une réserve de contractilité ou de vasodilatation artérielle diminuant le VTS [101, 102].

Au cours de l'hypovolémie, la pression motrice (PSM) est effondrée et les résistances à l'écoulement sont élevées du fait du collapsus partiel du secteur veineux. Toute augmentation du Q_c , en réponse à une augmentation de la demande en oxygène de l'organisme, se fera grâce à une majoration du retour veineux lié à un accroissement du volume contraint (déterminé par le contenu sanguin intravasculaire et la capacitance veineuse, elle-même liée au tonus vasoconstricteur). Une chute du retour veineux (donc du Q_c) peut être due à trois facteurs : par

augmentation des pressions thoraciques de retour (insuffisance cardiaque droite, épanchement péricardique, ventilation mécanique), hypovolémie et vasodilatation [14, 30].

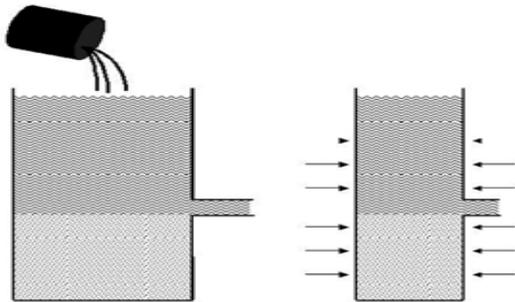


Figure 38 : Effet du remplissage vasculaire et de veino-constricteurs sur le réservoir veineux
(30)

L'hypovolémie comme la vasodilatation limitent le retour veineux, donc le Q_c . Dans ces deux situations pathologiques, le retour veineux ne peut être augmenté que par majoration du volume contraint, soit par un RV, soit par l'administration de veino-constricteurs (éphédrine, néosynéphrine, noradrénaline) (Figure 38) [14, 30].

L'augmentation du Q_c sous l'effet du RV est logique et bien démontrée par Guyton dès 1958. L'effet favorable des vasoconstricteurs sur le retour veineux et le Q_c sous noradrénaline, suggère fortement une mobilisation de la capacitance veineuse puisque les effets cardiaques de la noradrénaline sont modestes. Dans un travail expérimental réalisé sur des chiens en état de choc hémorragique, l'administration de noradrénaline augmente le Q_c abaissé par l'hémorragie, mais sans pouvoir obtenir la valeur basale du Q_c , suggérant que les vasoconstricteurs ne peuvent se substituer au RV dans une situation d'hypovolémie absolue [14].

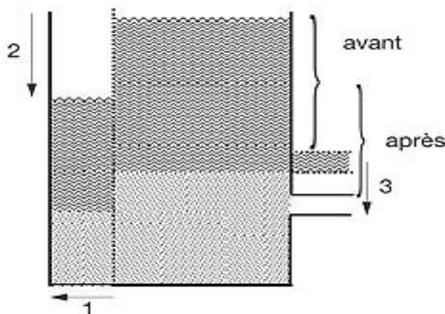


Figure 39 : Réservoir veineux après vasoplégie
(30)

L'association d'une hypovolémie absolue à une vasoplégie (hypovolémie relative par majoration du volume non contraint par augmentation de la capacitance veineuse) est une situation pathologique très fréquemment observée lors de l'induction d'une anesthésie générale ou périmédullaire, lors du choc septique et lors du choc hémorragique évolué (Figure 39) [14, 30].

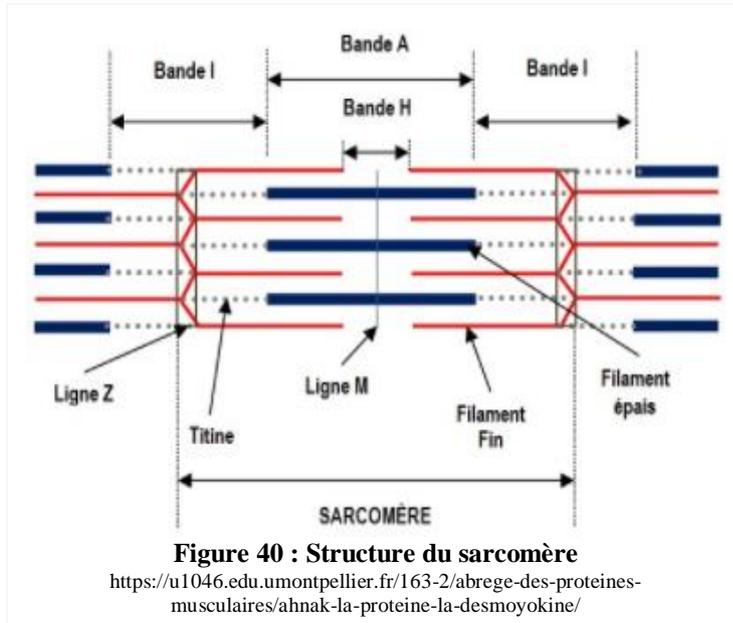
Le paramètre le plus proche du tonus vasculaire est la pression artérielle diastolique (PAD). La conférence de consensus française sur la prise en charge hémodynamique du choc septique retient qu'une PAD < 40 mm Hg, en dehors de toute insuffisance aortique, est évocatrice de vasoplégie et constitue une indication de vasoconstricteurs [14, 15].

3.2. Précharge et précharge dépendance

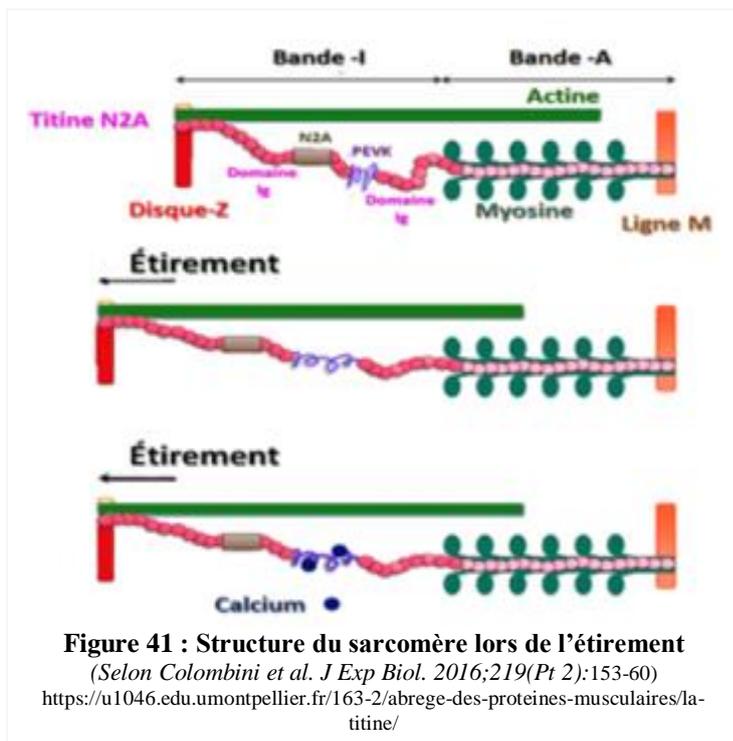
3.2.1. Précharge

La précharge est l'un des principaux déterminants du Qc, et sa définition varie selon le point de vue du physiologiste et du clinicien :

- Pour le physiologiste, la précharge représente le maximum du degré d'étirement (ou de tension) des fibres du myocarde avant le début de la contraction ventriculaire, et est déterminée par la longueur moyenne du sarcomère en fin de diastole [30, 103].



Les fibres musculaires présentent une capacité intrinsèque à augmenter leur force de contraction au cours de leur étirement. Cette propriété découverte par les physiologistes Schwann et Needham en 1932 est expliquée par l'optimisation du contact des ponts actine-myosine des sarcomères (Figures 40, 41) [101, 102].



En effet, au cours de l'élongation d'une fibre cardiaque, celle-ci s'affine ce qui permet un rapprochement des fibres actine-myosine disposées en parallèle et une augmentation de la course des têtes de myosine (Figures 41). L'élongation des fibres d'actines myosines est optimale pour une certaine longueur et sous optimale pour une longueur trop faible ou trop importante. La puissance maximale est retrouvée pour un étirement de 2,2 μm (Figures 42) [101, 102].

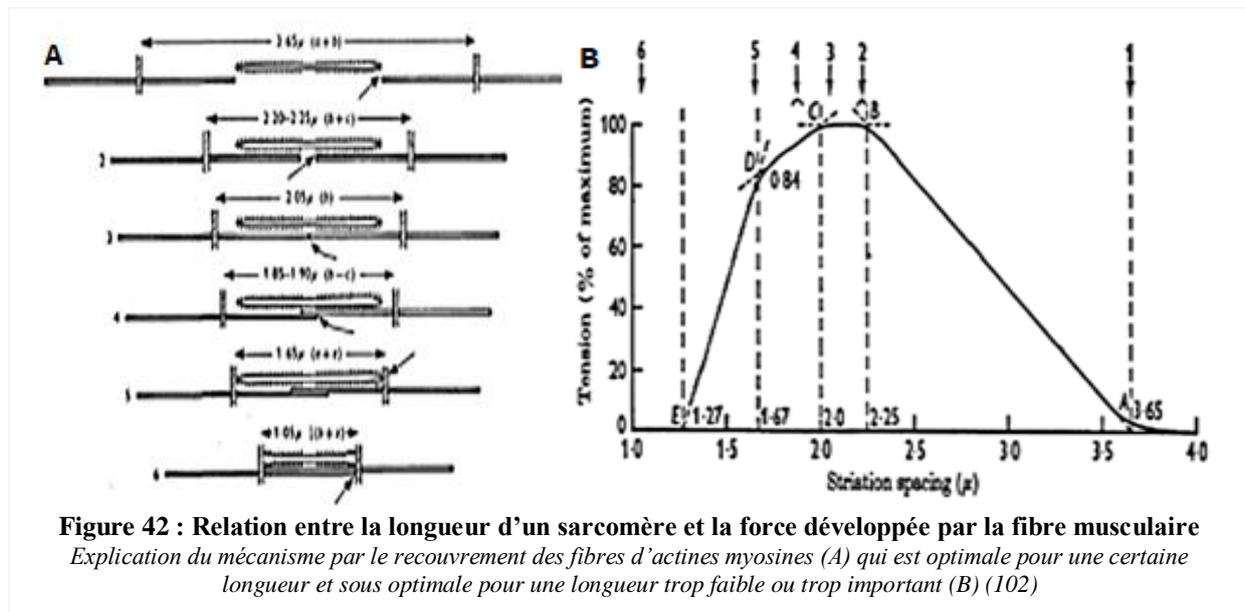


Figure 42 : Relation entre la longueur d'un sarcomère et la force développée par la fibre musculaire
Explication du mécanisme par le recouvrement des fibres d'actines myosines (A) qui est optimale pour une certaine longueur et sous optimale pour une longueur trop faible ou trop importante (B) (102)

- Cliniquement, les variations de la précharge se manifestent par des variations de volume ou de pression télé-diastolique des cavités cardiaques mesurés par cathétérisme ou par échographie [30]. Cette définition n'est pas pratique et elle est difficile à appliquer, car aucun de ces paramètres ne peut refléter précisément l'allongement de la fibre musculaire cardiaque, ni offrir approximativement une valeur vraie, plus ou moins valide, de la précharge [103].

3.2.2. Concept de précharge dépendance

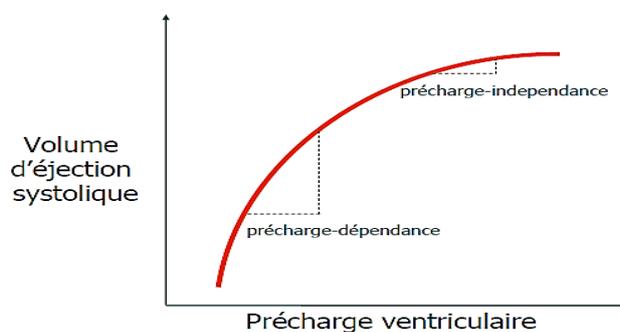


Figure 43 : Relation précharge sur la courbe de Frank-Starling
(103)

Au niveau cardiaque, Frank-Starling décrit le lien physiologique entre la précharge et le VES. Il illustre la propriété contractile du cœur qui augmente son VES lors d'une hausse de sa précharge (Figure 43). La précharge représente la contrainte auquel sont soumises les fibres musculaires en fin de diastole [103].

Deux zones peuvent être distinguées sur la courbe de la fonction ventriculaire de Frank - Starling : une pente où les changements minimes de précharge entraînent une nette augmentation du VES, définissant la zone de précharge dépendance, et un segment plat où une augmentation de la précharge n'entraîne plus une augmentation du VES, définissant la zone de précharge non dépendance (Figure 43) [103].

Sur la figure suivante (Figure 44), la courbe de Frank-Starling « A » correspondant à une fonction ventriculaire normale et la courbe « B » à une fonction ventriculaire altérée.

Sur la courbe A, la variation de la précharge « 1 » correspond à la modification importante de la précharge qui entraîne une modification importante du VES car le ventricule « travaille » sur la partie ascendante de la courbe et c'est un ventricule dit « précharge-dépendant ». Une modification identique de la précharge « 2 » ne modifie pas le VES car le ventricule travaille sur la partie plate de la courbe et c'est un ventricule dit « précharge-indépendant ».

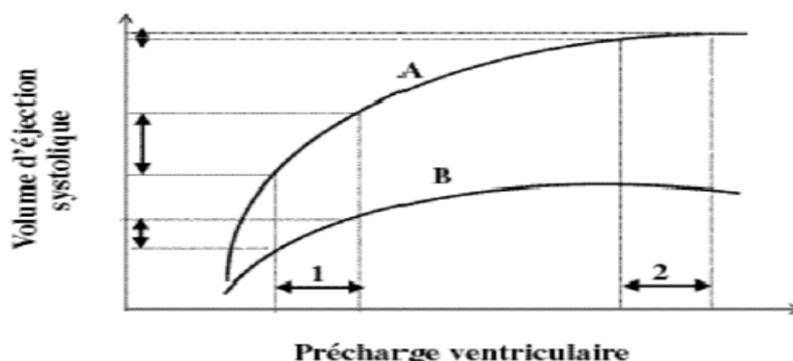


Figure 44 : Relation précharge sur la courbe de Frank-Starling
Fonction ventriculaire normale (A) ou altérée (B)
(103)

Sur la courbe B et pour une précharge identique en « 1 », la précharge-dépendance du ventricule est différente de celle du ventricule travaillant sur la courbe A (Figure 44) [14, 102].

Selon le phénomène de Starling, une augmentation de la précharge s'accompagne d'une majoration du VES si le ventricule conserve une réserve de précharge. D'un point de vue physiologique, la réserve de précharge correspond à la portion verticale de la courbe de Starling. En d'autres termes, si la précharge mesurée (valeur statique) correspond à un point situé sur la portion verticale de cette courbe, le Qc ou le VES sera augmenté par un RV. La précharge est appréciée par la pression télé-diastolique ventriculaire, la pression veineuse centrale, la surface et le volume ventriculaires [14].

Les caractéristiques de la relation de Frank-Starling dépendent de la fonction systolique du ventricule étudié. En cas de dysfonction systolique, la courbe est moins raide et décalée vers la droite (courbe B : Figure 44). La performance systolique est peu augmentée par les modifications de précharge et s'effectue à des niveaux de précharge plus élevés. En cas de cardiopathie et du fait de la surcharge volumique et de la dilation du ventricule droit, le septum interventriculaire peut comprimer le ventricule gauche et limite ainsi son remplissage. De plus, en cas de dilatation importante des ventricules, une insuffisance tricuspiddienne ou mitrale fonctionnelle peut apparaître et limiter l'augmentation du VES efficace et du retour veineux. La relation de Frank-Starling s'applique aux ventricules droit et gauche. Ainsi, pour qu'une

augmentation de précharge permette une augmentation du VES, les deux ventricules doivent avoir une réserve de précharge [102].

Pour produire une augmentation de VES gauche, les deux ventricules doivent être fonctionnels dans la région de la pente de la précharge dépendance (pente raide) de la courbe Frank - Starling. Si cette condition n'est pas remplie, toute mesure de traitement visant à augmenter la précharge (tel que le RV) est sans avantages hémodynamiques [103].

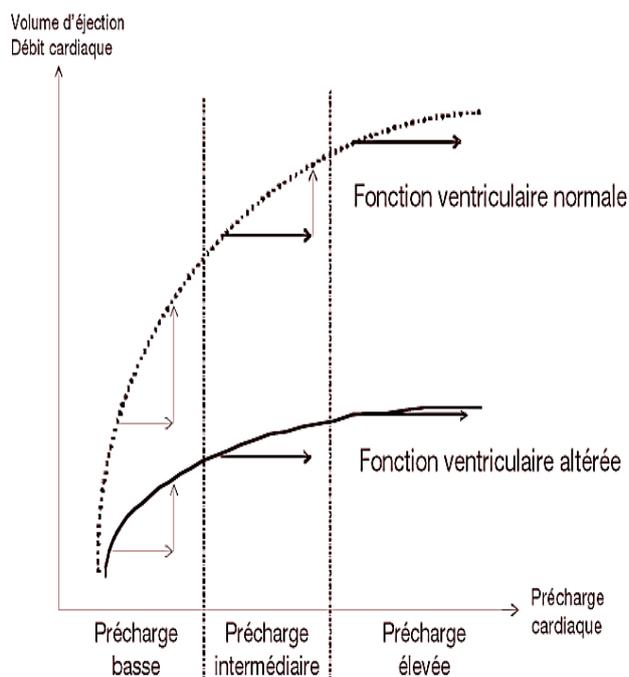


Figure 45 : Précharge dépendance après RV
(14)

La RRV est définie par une augmentation de plus de 15 % du Q_c [14, 15, 104], définissant le concept de précharge-dépendance qui permet de prédire l'efficacité ou non d'un RV. Trois situations se présentent :

Précharge basse : augmentation significative du VES après RV quelle que soit la contractilité.

Précharge intermédiaire : augmentation du VES seulement si bonne contractilité (courbe en pointillée).

Précharge élevée : absence d'augmentation du VES quelle que soit la contractilité (Figure 45) [14].

3.3. Remplissage vasculaire

Le remplissage vasculaire (RV) est un apport liquidien par voie veineuse qui permet d'augmenter le retour veineux et donc d'augmenter le Qc. Un RV massif et rapide se fera par un cathéter court de gros calibre. La prise de décision du RV, comme du choix du soluté doit s'établir sur des connaissances physiopathologiques solides [101].

Le RV n'est pas une procédure anodine. Il s'agit d'un traitement à part entière qui présente des bénéfices et des effets secondaires comme tout médicament. L'expansion volémique répond à des critères précis : quelles indications ? quels objectifs ? quel soluté ? quelle quantité ? [101].

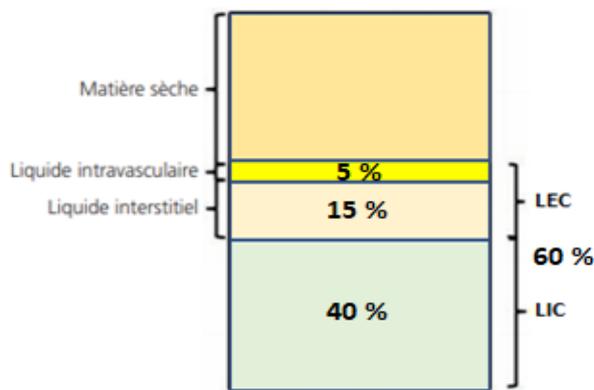


Figure 46 : Répartition de l'eau dans l'organisme
(101)

La répartition de l'eau dans l'organisme dépend de 2 facteurs principaux : l'âge et le sexe. Chez l'homme, l'eau représente 60% du poids du corps humain, 50% chez la femme et 45% chez le sujet âgé. L'eau se répartie entre le liquide intracellulaire (LIC : 40%) et le liquide extracellulaire (LEC : 20%). Le LEC se décompose en liquide interstitiel (15%) et liquide intravasculaire (5%) (Figure 46) [101].

Les variations du volume intravasculaire et de la capacité du réservoir veineux affectent non seulement la PSM mais aussi la résistance au retour veineux. Ainsi, un RV et/ou une veinocstriction augmenteront le retour veineux en augmentant la PSM et en réduisant la résistance au retour veineux en recrutant des veines collabées ou aplaties [14].

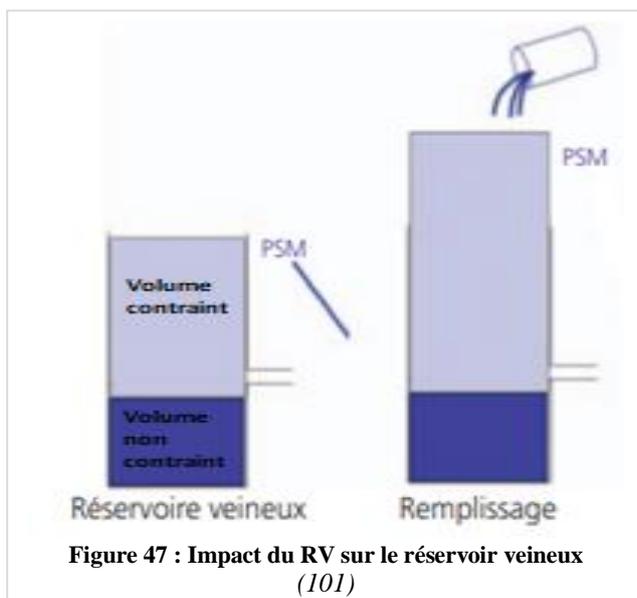


Figure 47 : Impact du RV sur le réservoir veineux
(101)

Selon le type de soluté perfusé au patient, le soluté se répartit entre les secteurs vasculaire, interstitiel et intracellulaire [101]. Le but du RV est d'augmenter le volume sanguin contenu dans le réseau veineux et ainsi la PSM, pression d'amont du retour veineux systémique. Cette augmentation de la précharge droite permet une augmentation du VES gauche en cas de précharge dépendance biventriculaire (Figure 47) [14].

3.3.1. Indications

L'objectif du RV est de maintenir la volémie pour préserver l'oxygénation tissulaire. Il est indiqué dans toutes les situations d'hypovolémie absolue ou relative [101].

3.3.2. Solutés de RV

Il existe 2 types de catégories de solutés de remplissage : les cristalloïdes et les colloïdes. Les solutions glucosées ne sont pas des solutés de remplissage [101].

1) Les cristalloïdes

Des solutions cristalloïdes ont été préparées pour la première fois en réponse à la pandémie de choléra en 1832, composées de sodium, de chlorure et de bicarbonate dans l'eau a évolué au cours du siècle suivant en deux catégories de base de cristalloïdes isotoniques (chlorure de sodium) et les solutions physiologiquement équilibrées. Les cristalloïdes isotoniques sont le fluide IV le plus couramment administré au niveau international et le fluide de première intention recommandé pour la réanimation du sepsis [8]. Les cristalloïdes sont représentés, principalement, par le sérum physiologique (ou sérum salé isotonique (SSI) ou chlorure de sodium 0,9%) et le ringer lactate [101]. Le SSI 0,9% est isotonique au LEC avec 154 mmol/L de sodium mais contient une concentration en chlorure significativement plus élevée que le plasma [8].

- **Bénéfices des cristalloïdes** : les cristalloïdes sont des produits naturels, sans risque allergique, de faibles coûts. Ils sont librement perméables à travers les membranes capillaires [8, 101].
- **Risques des cristalloïdes**
 - **Surcharge** : Ils se distribuent dans l'ensemble de l'espace extracellulaire (EEC), néanmoins, leur faible pouvoir d'expansion volémique (seuls 25 % du volume perfusé reste dans le secteur vasculaire) nécessite la perfusion de volumes importants, pouvant entraîner une surcharge (OAP) [101].
 - **Acidose métabolique hyperchlorémique** : due soit à une diminution du taux de bicarbonates plasmatiques par un effet de dilution (modèle d'Hendersson-Hasselbach), ou l'hyperchlorémie qui diminuerait la différence des ions fortement dissociés ou SID (strong ion difference) $[(Na^+ + K^+) - (Cl^- + lactates)]$ qui favorise la dissociation de l'eau et la production de protons H^+ (modèle de Stewart) [8].
 - **Lésion rénale aiguë** : le chlore favorise l'insuffisance rénale aiguë par vasoconstriction des artérioles afférentes et diminution du débit de filtration glomérulaire [8].

- **Œdème cérébral** : le ringer lactate, étant hypoosmolaire, pourra entraîner un œdème cérébral, ou son aggravation. Il est contre indiqué en cas de traumatisme crânien [101].

2) Colloïdes

La logique physiologique favorisant les colloïdes par rapport aux cristalloïdes est que les colloïdes peuvent augmenter plus efficacement le volume intravasculaire en restant dans l'EIV (un poids moléculaire suffisamment élevé) et en maintenant la pression oncotique colloïdale [8]. Ils comprennent des dérivés du plasma humain (albumine) et des colloïdes semi-synthétiques (gélatines, dextrans et hydroxyéthylamidons « HEA ») [8, 101].

3.3.3. Choix du soluté de RV dans le sepsis

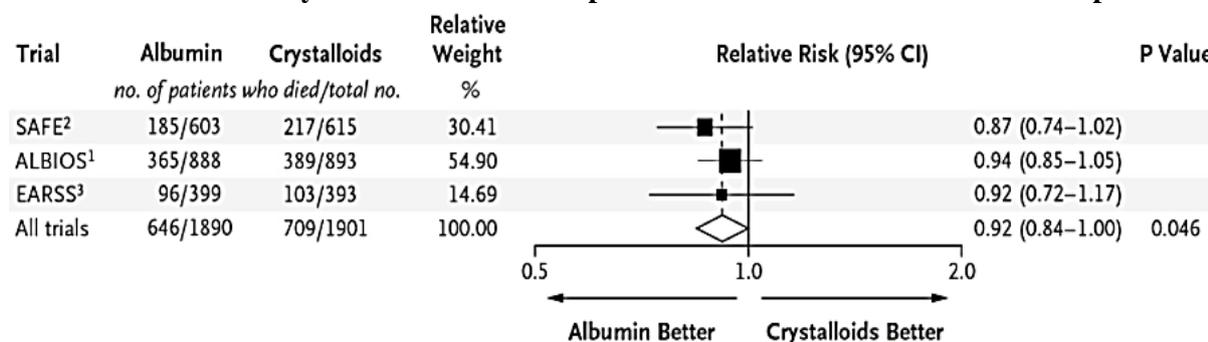
Depuis l'avènement des liquides IV, il y a eu un débat sur le meilleur liquide pour les patients gravement malades d'une infection. Le liquide de réanimation de sepsis idéal augmenterait le volume intravasculaire sans s'accumuler dans les tissus, contiendrait une composition chimique similaire au plasma et améliorerait les résultats pour les patients de manière rentable. *Aucun fluide de ce type n'existe actuellement* [8].

Une étude observationnelle d'adultes ayant subi un choc septique a associé une augmentation du chlorure et une mortalité accrue, avec une courbe dose-réponse pour le chlorure qui semble indépendante du volume de liquide reçu [8].

L'albumine fournit 75% de la pression oncotique des colloïdes plasmatiques, protège contre la peroxydation lipidique et régule l'inflammation, ce qui conduit à la proposition séduisante que les solutions d'albumine pourraient à la fois augmenter le volume intravasculaire et médier directement la pathogenèse du sepsis. Cependant, après évaluation l'augmentation alarmante du risque de décès avec l'utilisation d'albumine limite son utilisation seulement dans des situations critiques [8]. Trois grands essais indiquent maintenant l'utilité de l'administration d'albumine pour les patients atteints de sepsis. Dans le groupe albumine, l'apport liquidien est plus faible dans les trois essais : Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE), Albumin Italian Outcome Sepsis (ALBIOS), et Early Albumin Resuscitation during Septic Shock (EARSS), avec un sevrage rapide des vasopresseurs dans EARSS [8]. Dans les trois essais, la mortalité était plus faible chez les patients recevant de l'albumine et les risques relatifs respectifs coïncidaient étroitement, allant de 0,87 à 0,94 (Tableau 13), mais sans signification statistique dans chaque essai individuel. Le risque relatif (RR) combiné dans les trois essais est de 0,92

(IC 95% [0,84 - 1,00] ; P = 0,046), indiquant une réduction significative de la mortalité associée avec l'utilisation d'albumine chez les adultes atteints de sepsis sévère (Tableau 13) [105].

Tableau 13 : Méta-analyse de la mortalité comparant l'albumine aux cristalloïdes en sepsis sévère



Malgré aucun avantage global dans chacun des essais individuels, plusieurs méta-analyses ont suggéré une amélioration de la mortalité avec l'administration d'albumine dans le sepsis. En 2012, les cristalloïdes ont continué à être recommandés comme le fluide de choix de la réanimation initiale du sepsis, et l'albumine est conseillée à envisager si besoins de quantités importantes de cristalloïdes, compte tenu du coût de l'albumine et d'une méta-analyse qui ne montre aucun impact sur la mortalité par sepsis [8].

3.3.4. Effets du RV

L'efficacité d'un RV est jugée sur l'augmentation du VES rarement disponible. Le paramètre le plus souvent à disposition est la pression artérielle avec ses composantes (systolique, diastolique, pulsée et moyenne). Lors du sepsis sévère et du choc septique, deux phénomènes coexistent : une fuite interstitielle importante (hypovolémie) ainsi qu'une atteinte vasculaire rendant difficile la relation entre pression et volume. Dans ces cas, le RV peut être bénéfique avec augmentation du VES, mais sans qu'il y ait d'augmentation de la pression artérielle [101]. En cas de précharge indépendance, non seulement le RV sera inutile, et pourra induire une congestion et une hémodilution avec diminution du transport en oxygène [102].

La réanimation liquidienne a pour objectif de corriger l'hypovolémie et de favoriser la perfusion d'organes. Elle est au cœur de la prise en charge actuelle du choc septique. Des essais randomisés n'ont pas confirmé l'avantage de cibler les paramètres physiologiques invasifs ; le volume de liquide idéal et les critères d'évaluation de la réanimation du sepsis restent inconnus. L'augmentation de l'équilibre hydrique est associée à une mortalité accrue dans le sepsis précoce et tardif [8].

3.4. Techniques de prédiction de la réponse au remplissage vasculaire

L'anesthésiste-réanimateur interfère constamment avec les déterminants du retour veineux. Le RV et les vasoconstricteurs augmentent la PSM, et donc le retour veineux. L'hypovolémie et la vasoplégie ont l'effet inverse [14].

La prédiction de la RRV est une pierre angulaire de l'optimisation hémodynamique en réanimation et un sujet majeur de recherche depuis plusieurs années. Ceci s'explique par plusieurs raisons : d'une part, chez les patients en insuffisance circulatoire, le RV n'est associé à une augmentation du Qc que dans la moitié des cas chez l'adulte ; d'autre part, en réanimation, la surcharge volémique est un facteur de risque indépendant de mortalité chez l'adulte, notamment en cas de sepsis [102].

Physiopathologiquement, le sepsis se caractérise par une vasoplégie associée à une réduction de la réactivité du tonus vasomoteur (artériel et veineux), une séquestration sanguine et des changements de la fonction ventriculaire avec une compliance réduite. Ces données suggèrent que le sepsis n'est principalement pas un état de volume épuisé et que la plupart des patients septiques sont peu sensibles aux fluides. De plus, la quasi-totalité du liquide administré est séquestrée dans les tissus, ce qui entraîne un œdème sévère dans les organes vitaux et, par conséquent, augmente le risque de dysfonctionnement organique. Ces données suggèrent qu'une approche conservatrice physiologique, guidée hémodynamiquement, de la thérapie liquidienne chez les patients atteints de sepsis serait prudente et réduirait probablement la morbidité et améliorerait l'issue de cette maladie [106].

La décision du RV doit donc être prise en fonction du bénéfice et du risque attendu. En dehors de situation caricaturale, l'examen clinique ne permet pas de connaître le statut hémodynamique. Le RV ne doit donc être entrepris qu'en fonction de certains indices qui permettent a priori de prédire l'efficacité de ce RV [102]. L'optimisation du volume intravasculaire améliorerait le pronostic des patients en soins intensifs. Il existe un équilibre délicat entre hypovolémie (et hypo-perfusion) - surcharge volumique (associée à des complications). La surveillance hémodynamique contemporaine vise à offrir aux prestataires des conseils objectifs quant à l'état de volume réel de leur patient [107].

3.4.1. Indices cliniques

Fréquence cardiaque, pression artérielle et débit urinaire : Les cliniciens se sont traditionnellement appuyés sur l'examen physique et des variables physiologiques telles que la pression artérielle et la fréquence cardiaque pour décider de fournir ou non une thérapie liquidienne, mais l'examen clinique seul s'est toujours révélé peu fiable pour guider la décision

de RV [17]. La fréquence cardiaque, la pression artérielle et le débit urinaire sont des signes vitaux de base qui peuvent être obtenus de manière non invasive [107]. Les variations de la fréquence cardiaque peuvent être l'un des premiers signes d'hypovolémie et de malperfusion. La pression artérielle et le débit urinaire fournissent une qualification supplémentaire pour les diagnostics suspects mais sont retardés dans leur présentation. La variation de la fréquence cardiaque est multifactorielle et ne reflète pas uniquement l'état volémique du patient (douleur, traitement...) [101]. Il existe de nombreuses limites à l'utilisation de ces paramètres de réanimation de manière isolée. Cependant, en raison de leur facilité d'acquisition, ils constituent la base de l'évaluation de base du patient et doivent être complétés par d'autres éléments qui seront discutés dans les sections suivantes. La fréquence cardiaque, la pression artérielle et le débit urinaire doivent être surveillés chez tous les patients en réanimation. Ces paramètres doivent être utilisés dans le contexte du patient individuel et leurs limites doivent être soigneusement prises en compte [107].

3.4.2. Lactate

Le lactate sérique doit être suivi en série toutes les 6 heures pendant une réanimation jusqu'à ce qu'il soit normalisé. Le lactate sérique ne doit pas être utilisé isolément [107].

3.4.3. Indices statiques

Les mesures statiques de la pression et du volume ont été les premiers indices développés pour aider à prédire la réactivité du volume. Il s'agit notamment de la Pression Veineuse Centrale (PVC), de la Pression de l'Artère Pulmonaire d'Occlusion (PAPO), du Diamètre de la Veine Cave Inférieure (DVCI), de l'Index de Collapsibilité / distensibilité de la veine cave inférieure (IC_{VCI} / Id_{VCI}), du Volume Télé-Diastolique (VTD) et du Temps d'écoulement corrigé (TEc) [17]. L'obtention d'une PVC n'est plus recommandée dans la prise en charge des patients en choc septique [1], et a une faible capacité prédictive de la réponse du Qc à un bolus de fluide mais reste d'usage courant [17, 107]. Il y a une faible corrélation entre la PVC et les marqueurs de réactivité au volume tels que le diamètre de la VCI [108].

Les marqueurs statiques de la précharge se sont révélés peu fiables pour prédire la réactivité aux fluides. Bien qu'un marqueur statique reflète la précharge d'un patient à un certain point sur la courbe de Frank-Starling, il ne peut pas démontrer s'il existe une capacité d'avancer le long de la courbe et d'optimiser le chevauchement des filaments myocardiques [17, 102].

Les indices de précharge barométriques et volumétriques sont des reflets imparfaits de la tension ventriculaire puisqu'ils ne prennent en compte qu'une seule composante de la tension

télédiastolique ventriculaire sans considérer l'épaisseur du ventricule. De plus, la forme et la pente de la courbe de Starling varient entre les individus et dans les états décompensés, limitant davantage la capacité de définir une valeur seuil indiquant la réserve de précharge. Ainsi, une valeur absolue d'un indice de précharge peut correspondre à une précharge dépendance comme une précharge indépendance. Seules les valeurs extrêmes d'un indice de précharge permettent de prédire une réponse au remplissage [17, 102].

3.4.4. Indices dynamiques

Les limites des mesures statiques devenaient évidentes, et les chercheurs ont suggéré des indices dynamiques ou de précharge dépendance. Les indices dynamiques sont basés sur une analyse fonctionnelle de la courbe de Frank-Starling. Ils permettent de déduire la RRV à partir des modifications du VES induites par les changements de précharge secondaire à la ventilation mécanique, à la modification de la PEP, à des variations de posture ou au RV [14, 17, 102].

L'existence d'une variabilité respiratoire importante supérieure à 10-12 % du VES au cours de la ventilation mécanique contrôlée constitue un des meilleurs critères de prédiction de la RRV (précharge dépendance) et correspond à une localisation sur la portion verticale de la courbe de Starling avec une augmentation de plus de 15 % du Q_c après expansion volémique [15]. Les premiers résultats des indices dynamiques encourageants ont été tempérés par la nécessité d'une ventilation mécanique et de critères d'utilisation stricts, mais ces variables dynamiques ont un certain rôle dans la prédiction de la RRV dans des scénarios sélectionnés [17].

Les indices dynamiques sont : la variation de la pression pulsée (ΔPP) qui fortement prédictif de la réactivité aux fluides avec un seuil de 13% (répondeur) [17, 102] ; la variation du VES (VVES) dont un seuil de 12% suggèrent une RRV, mais il était moins prédictif que la ΔPP [17, 102]. L'indice de variabilité pléthysmographique (IVP) avec un seuil de 19% était sensible à 94% et spécifique à 86% à la RRV [17]. Le test d'occlusion télé-expiratoire permet de prédire une précharge dépendance en cas d'augmentation de plus de 5% du Q_c lors d'une pause télé-expiratoire de 15 secondes [102].

3.4.5. Epreuves de remplissage

➤ Epreuve de levée des jambes passive (ELJP)

Le test de levé de jambe est un « test de précharge » réversible permettant de mobiliser environ 300 ml de sang depuis le territoire veineux des membres inférieurs et du secteur hépatosplanchnique sous forme d'auto-bolus, et permet une augmentation de la pression veineuse systémique sans augmentation des résistances au retour veineux.

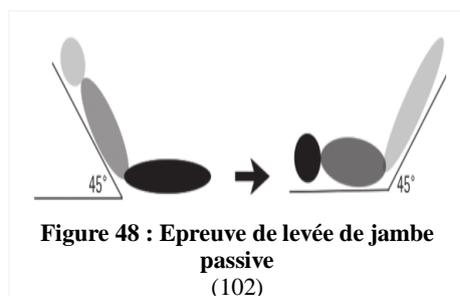


Figure 48 : Epreuve de levée de jambe passive (102)

Le test consiste à placer le patient en position semi-allongée (tête à 45° et jambes horizontales), ensuite les jambes sont élevées à 45° et la tête est basculée en horizontale (Figure 48). La variable hémodynamique d'intérêt est évaluée après 30 à 60 secondes.

L'ELJP est décrite pour la première fois en 2002 et confirmée par 2 méta-analyses) [17, 102]. L'utilisation de petits volumes est apparue comme une approche pour prédire la RRV. Un seuil d'amélioration des paramètres hémodynamiques ou du Qc mesurés suggère une réserve de précharge. L'effet est réversible et peut aider à éviter un bolus de fluide inutile. L'ELJP est bien validée et peut être utilisé chez les patients avec respiration spontanée ou arythmie cardiaque [17]. L'effet maximal sur le Qc apparaît en moins d'une minute. Cependant, chez certains patients avec une vasodilatation importante et une fuite capillaire, les effets de la levée de jambe peuvent diminuer après quelques minutes. Ce test est applicable chez plus de 90% des patients de réanimation [102].

➤ Test ou épreuve de remplissage

La manière la plus intuitive de tester la précharge dépendance est d'administrer un RV. Classiquement, un test de remplissage est réalisé avec 500 ml de remplissage chez l'adulte. Cependant ce volume est loin d'être négligeable et peut participer à la surcharge volémique, pour cette raison, il est a été proposé de réaliser un « Mini test de remplissage » avec administration de mini-bolus (~ 100 ml) et le clinicien évalue le Qc avant et après la perfusion pour aider à prédire si un plus grand volume de cristalloïde est susceptible d'être bénéfique [17, 102]. L'étude de Muller a montré que la perfusion de 100 ml de RV permettait de prédire l'efficacité de 500 ml, cependant les variations du VES induites sont faibles et nécessitent donc un outil de monitoring juste et très précis tel que la mesure de l'ITV sous aortique [102].

3.4.6. Echocardiographie

Les indices statiques sont peu fiables dans la prédiction de la RRV et les indices dynamiques ont des limites et des conditions d'utilisation. Cependant, l'échocardiographie trans-thoracique est présentée comme une alternative non invasive, qui peut offrir des paramètres utiles pour déterminer la précharge du patient critique, tel que : les changements de volume ventriculaire, les changements respiratoires du diamètre de la VCI, ou aussi les changements respiratoires de la vitesse d'écoulement aortique [109].

4. Echocardiographie en unité de soins intensifs

4.1. Généralités

L'échocardiographie ou échographie cardiaque ou écho-doppler cardiaque ou échographie transthoracique (ETT) cardiaque est une échographie du cœur. Il s'agit d'une technique d'imagerie médicale employant les ultrasons [110]. Dans les unités de soins intensifs (USI), les premières échocardiographies ont été réalisées par des cardiologues consultés pour le diagnostic de plusieurs maladies cardiovasculaires. Dans les années 1980, les intensivistes français et danois ont commencé à utiliser cette technique comme une forme plus globale d'étude hémodynamique. L'utilisation de l'échocardiographie dans les USI a augmenté lentement au cours des années 1990, lorsque certaines USI ont abandonné l'utilisation du cathéter de l'artère pulmonaire [109].

L'USI de l'hôpital *Ambroise Paré* a été le pionnier dans l'utilisation de l'échocardiographie pour la surveillance hémodynamique. Cet événement, peut-être, a déclenché la « révolution » de l'échocardiographie dans le domaine des soins intensifs et d'urgence. En 1994, Jardin et al ont démontré, dans une étude de surveillance invasive associée à une étude échocardiographique bidimensionnelle des patients en choc septique, que le cathétérisme de l'artère pulmonaire (considéré comme le meilleur système de surveillance hémodynamique au chevet du patient), n'évaluait pas correctement la pression télé-diastolique du ventricule gauche (PTDVG). En 1998, Benjamin et al, ont trouvé des résultats similaires avec l'échocardiographie trans-œsophagienne dirigée vers un objectif d'évaluation de la fonction ventriculaire gauche par comparaison avec le cathétérisme de l'artère pulmonaire. Ces dernières années, les progrès de l'échocardiographie connaissent une croissance exponentielle [109].

Il a été démontré à la communauté scientifique que l'échocardiographie n'est pas une méthode diagnostique exclusive du cardiologue et que l'intensiviste est totalement capable de réaliser et d'interpréter une étude échocardiographique et, contrairement au cardiologue, de l'englober avec les paramètres hémodynamiques et respiratoires des patients [109].

En 2005, Manasia et al, lors d'une étude portant sur la faisabilité et l'utilité clinique potentielle de l'ETT cardiaque dirigée vers un objectif, réalisée par des intensivistes non cardiologues, ont démontré que les intensivistes, après une formation d'ETT cardiaque de 10 heures, pouvaient interpréter correctement les épanchements péricardiques sévères et le volume ventriculaire gauche [111].

La plupart des indications de l'échocardiographie ont été récemment approuvées par l'American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. Les principales

indications de l'échocardiographie en milieu de soins intensifs sont : hypotension ou instabilité hémodynamique ; évaluation de la volémie ; douleur thoracique aiguë (IDM et complications, embolie pulmonaire) ; évaluation de la fonction systolique VG ; insuffisance respiratoire ou hypoxémie d'étiologie incertaine ; traumatisme thoracique ; suspicion de maladie cardiaque ; endocardite infectieuse ; et gestes cardiaques non coronaires percutanés (ponction péricardique, ablation septale ou biopsie ventriculaire droite) [109].

Le patient gravement malade est gravement menacé pour sa vie. Par conséquent, les méthodes diagnostiques utilisées dans les services de soins intensifs et d'urgence doivent être rapides, fiables et reproductibles pour assurer une stratégie thérapeutique réussie. L'échocardiographie s'est avérée être l'un des meilleurs outils de diagnostic dont dispose l'intensiviste dans l'évaluation d'un patient gravement malade. Elle peut être réalisée au chevet du patient (évitant les déplacements des patients), et peut fournir des informations en temps réel pour prendre des décisions vitales comme la continuité du RV, l'introduction du traitement vasoactif ou inotrope précoce, ... etc. [109].

4.2. Rôle de l'échocardiographie

4.2.1. Surveillance hémodynamique des patients critiques

En utilisant l'échocardiographie non seulement comme technique de diagnostic mais aussi comme outil de surveillance hémodynamique continue. L'intensiviste peut évaluer divers aspects des états de choc, tels que le Qc, la réactivité aux fluides, la contractilité myocardique, les pressions intra-cavitaires, l'interaction cœur-poumon et l'interdépendance biventriculaire [112]. L'échocardiographie peut nous conseiller sur la prise en charge clinique de ces patients, non seulement sur le RV initial mais aussi sur le choix le mieux adapté du traitement vasoactif/inotrope et la détection précoce des complications. Elle contribue également à améliorer le diagnostic étiologique, en permettant la connaissance des performances cardiaques avec plus de précision [109]. Cependant, à ce jour, il y a eu peu de directives orientant les paramètres hémodynamiques échocardiographiques dans l'USI, et les intensivistes ne connaissent généralement pas cet outil [112]. Il est raisonnable de penser que la qualité optimale des images par ETT cardiaque est la meilleure méthode de surveillance hémodynamique. Dans une étude classique de Kaul *et al*, les auteurs ont comparé les temps d'exécution entre l'étude échocardiographique et l'implantation et l'interprétation du cathétérisme de l'artère pulmonaire : ils ont constaté que le temps d'exécution avec ETT cardiaque est plus rapide (19 minutes en moyenne) qu'avec cathétérisme de l'artère pulmonaire (63 minutes en moyenne) [109].

4.2.2. Echocardiographie du patient choqué

L'état de choc est une insuffisance circulatoire aiguë, due à un déséquilibre entre les apports et les besoins en O₂, non spontanément réversible, aboutissant à une insuffisance respiratoire cellulaire aiguë par défaut de perfusion tissulaire à l'origine d'un manque d'apport d'O₂ (hypoxie cellulaire) et/ou un défaut de production d'ATP (carence énergétique) [113].

La défaillance circulatoire se traduit par une hypotension artérielle (PAS < 90 mm Hg, PAM < 65 mm Hg, PAD < 40 mm Hg) associée à :

- *des signes cliniques en rapport avec la réaction sympathique* : tachycardie, pouls rapide et filant, dyspnée, pâleur, marbrures au niveau des genoux et des extrémités si bas Qc (absents dans le choc hyperkinétique) ;
- *des signes cliniques secondaires à l'hypoperfusion tissulaire* : troubles de la conscience, oligurie, soif, sueurs, agitation, angoisse et troubles psychiques ;
- *et un signe biologique majeur* : acidose lactique (hyperlactatémie > 2 mmol/L) [113].

Il est admis que l'ensemble de ces éléments doit être réuni pour porter le diagnostic d'état de choc. On classe un état de choc comme étant cardiogénique (par atteinte de la pompe cardiaque), hypovolémique hémorragique ou non hémorragique (par diminution de la masse sanguine), ou vasoplégique (septique ou anaphylactique). Ces défaillances peuvent cependant coexister au cours d'un état de choc quelle qu'en soit sa cause. L'échocardiographie permet de faire la part de ces trois mécanismes et permet d'adapter la thérapeutique symptomatique mais sans retarder la mise en œuvre du traitement étiologique [114].

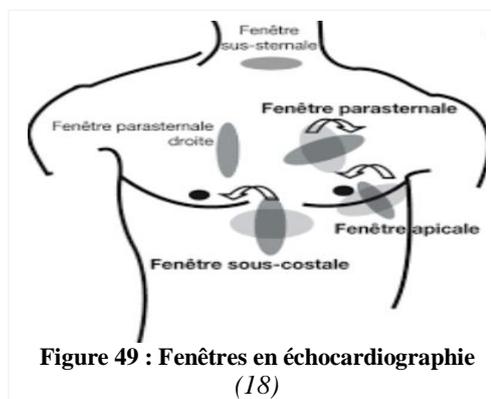
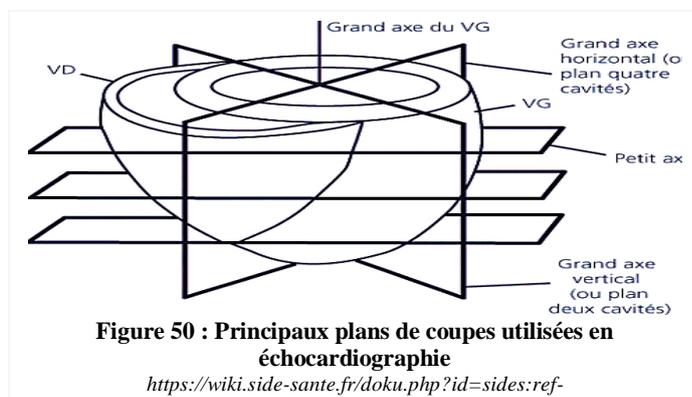
L'utilisation de l'échocardiographie dans les USI chez les patients en état de choc nous permet de mesurer diverses variables hémodynamiques de manière précise et non invasive [112]. Au cours d'un état de choc, après un examen clinique et un interrogatoire rigoureux, l'échocardiographie est probablement le premier examen complémentaire à mettre en œuvre ; elle améliore la performance diagnostique clinique et permet d'identifier dans près de 100% des cas une défaillance myocardique ignorée par l'examen clinique dans 40 % des cas. Elle est à l'origine de 50% à 60% de modifications thérapeutiques, médicales ou chirurgicales. L'échocardiographie permet enfin de limiter le nombre d'examens complémentaires, tels que les radiographies ou les scanners thoraciques, et le nombre de recours à des avis de cardiologie, sans aggravation du pronostic. Malgré ces résultats encourageants, l'échographie n'est utilisée que dans moins de 10 % des épreuves d'expansion volémique [114].

Le rôle de l'échocardiographie en tant qu'outil utile pour l'évaluation et la surveillance de la fonction cardiovasculaire chez ces patients a été clairement établi, avec une indication de « classe A » définie par les recommandations pour l'utilisation appropriée de l'échocardiographie. En effet, outre son applicabilité au chevet du patient et son caractère non invasif, la technique offre d'autres avantages d'une grande importance pour l'évaluation immédiate des patients présentant une instabilité hémodynamique (en temps réel) et l'obtention de paramètres étiologiques et fonctionnels fiables [112].

4.2.3. Évaluation de la volémie par échocardiographie

Chez les patients présentant un choc septique, il a été démontré que l'optimisation précoce du Qc par un RV intensif réduisait la morbidité et la mortalité. Il est également connu que tous les patients ne répondent pas de la même manière et qu'un RV excessif peut conduire à une insuffisance cardio-pulmonaire [109]. La réalisation d'une échocardiographie par le réanimateur est devenue impérative, essentiellement chez les patients instables, nécessitant des réponses cliniques rapides et répétées, souvent difficile voire impossible par l'intervention systématique d'un radiologue ou d'un cardiologue [18]. Les avancées technologiques actuelles

appliquées à l'échocardiographie permettent d'étudier la plupart des patients par voie transthoracique, à l'aide des fenêtres et des plans standards [109]. Les fenêtres obtenues par des coupes du cœur par les ultrasons sur différents plans (Figures 49) sont : sus-sternale et parasternale droites ; para-sternale gauche petit axe et grand axe, apicales 4 et 5 cavités et sous costale (Figure 50) [110, 115].



L'échographie utilise le mode bidimensionnelles (2D) ou le mode temps-mouvement (TM) pour visualiser les mouvements des structures anatomiques en fonction du temps [18, 112].

- *Coupe para-sternale gauche grand axe (plan longitudinal)* : permet de visualiser les cavités cardiaques gauches et le VD, ainsi de mesurer le diamètre de la chambre de chasse du VG (DccVG), et de calculer la la fraction de raccourcissement et d'éjection du VG [14, 115, 116].
- *Coupe para-sternale gauche petit axe (plan transversal)* : permet l'analyse des valves, de la contraction segmentaire du VG, et des pressions pulmonaires [115, 116].
- *Coupe apicale 4 et 5 cavités* : permet de visualiser les cavités cardiaques, calculer la FEVG, apprécier des pressions de remplissage du VG, dégager la valve aortique et la racine de l'aorte, ainsi que de calculer l'ITVsa et le Qc [14, 112, 115-118].
- *Coupe sous costale* : c'est la coupe de prédilection du réanimateur (patients en décubitus dorsal strict et ventilés) pour effectuer toutes les mesures faits en coupe « 4 cavités » classique, et la mesure la variation respiratoire du diamètre de la VCI [115, 116].

4.2.3.1. Indices de l'évaluation de la volémie par échocardiographie

Pour les paramètres échocardiographiques statiques, l'échocardiographie a l'avantage de permettre une estimation non invasive précise de la PVC (par la taille da la VCI), de la PAOP (par le rapport E/A ou E/Ea) et la mesure du VTD [17]. Pour les paramètres échocardiographiques dynamiques, les changements du VES et du Qc mesurés par échocardiographie sont une excellente méthode pour prédire la réserve de précharge [17].

1) **Étude des parois ventriculaires** : La visualisation de l'oblitération systolique ventriculaire gauche (*signe des muscles papillaires qui s'embrassent* ou *kissing papillary muscles sign*) peut indiquer une hypovolémie avec nécessité d'un RV intensif [109].

2) Etude du débit cardiaque

La RRV en échocardiographie est défini par l'augmentation du Qc ou du VES. L'ITVsa représente indirectement le VES et peut remplacer le VES ou le Qc. C'est une mesure facile dont la variabilité intra opérateur est inférieure à 10%. Pour ces raisons, en échocardiographie, une réponse positive au RV est définie par une augmentation de 10 à 15% de l'ITVsa [114].

Le Qc est calculé comme le produit de la FC et du VES ($Qc = FC \times VES$). L'ITVsa est mesuré en doppler pulsé, en respectant l'alignement parallèle du flux et de la ligne d'interrogation Doppler et en plaçant le volume d'échantillon près de la zone de la valve aortique. La valeur normale de l'ITVsa est comprise entre 14 et 20 cm, une valeur inférieure à 12 cm indique une hypovolémie [112, 115]. Le DccVG est mesuré en coupe parasternale grand axe au niveau de l'anneau valvulaire aortique à l'insertion des cuspidés valvulaires et la surface de la section ccVG est calculée selon la formule « $Sc_{ccVG} = \Pi \times D_{ccVG}^2/4$ (cm²) » (Figure 51). Selon l'hydrodynamique classique, le volume traversant une certaine section (Figure 51) peut être calculé en multipliant l'aire de la section (Sc_{ccVG}) par l'ITVsa (cm) qui la traverse, et qui représente la distance systolique parcourue par le sang pendant la période de temps mesurée « $VES = Sc_{ccVG} \times ITVsa$ » (Figure 51) [112].

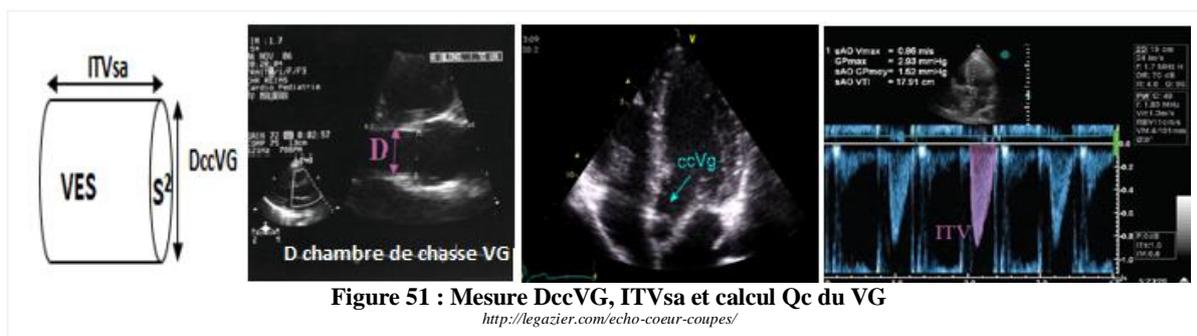


Figure 51 : Mesure DccVG, ITVsa et calcul Qc du VG

<http://legazier.com/echo-coeur-coupes/>

L'intégration des études Doppler a influencé positivement la surveillance hémodynamique par échocardiographie [109]. La corrélation globale avec les techniques invasives est acceptable et la principale limitation est représentée par les erreurs de mesure du DccVG et l'ITVsa. Une variation de l'ITVsa de plus de 12% prédit une augmentation du Qc d'au moins 15 % avec une sensibilité et une spécificité élevées [109, 112].

Pour les médecins d'urgence ayant confiance en leur capacité à acquérir une vue apicale du cœur à 5 cavités et à utiliser des applications doppler, la mesure de l'ITV aortique ou sous

aortique est actuellement la meilleure méthode pour prédire l'effet d'un RV. L'identification d'une augmentation (Δ ITV_{sa}) supérieur à 12 % après une ELJP est fortement prédictive d'une augmentation du Qc. L'ITV carotidien avec ELJP est une alternative intéressante, car il est techniquement plus facile, mais nécessite une étude plus approfondie pour soutenir son utilisation [17, 112].

3) Etude de la fonction diastolique (pressions de remplissage du VG)

L'utilité des pressions de remplissage a été grandement remise en question et jugées non valables dans l'évaluation de la fonction cardiaque ou dans la prédiction de la RRV [112]. Néanmoins, chez un patient avec une instabilité hémodynamique, les pressions de remplissage sont un indicateur de la précharge du VG et de surcharge (OAP) [112].

Le profil de remplissage ventriculaire diastolique fournit des informations globales et non spécifiques de la fonction diastolique, résultant de l'interaction entre l'état de relaxation ventriculaire, la compliance ventriculaire et la valeur de la POD [109, 112, 114].

➤ Doppler pulsé au niveau mitral

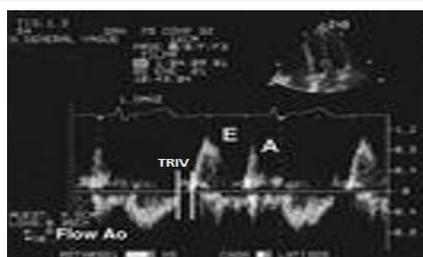


Figure 52 : Profil mitral (E, A) et TRIV (112)

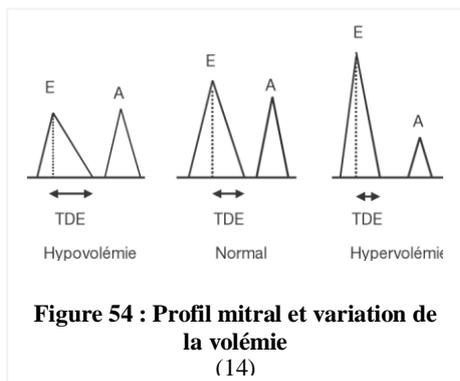
Le remplissage du VG est exploré par Doppler pulsé au de la valve mitrale (apicale 4 cavités). Deux ondes sont enregistrées en rythme nodal sinusal : onde E (remplissage proto-diastolique rapide et passif), et onde A (remplissage ventriculaire actif par contraction auriculaire) (Figure 52) [112, 118].

Après enregistrement des ondes E et A, le volume d'échantillon du doppler pulsé est placé entre la valve mitrale et le le flux aortique (coupe apicale 5 cavités), pour mesurer le temps de relaxation iso-volumétrique (TRIV) (Figure 52) [112].



Figure 53 : Profil mitral (112)

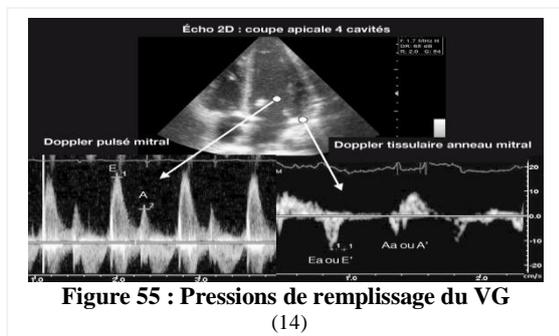
Typiquement, le *profil de remplissage mitral normal* présente une onde E légèrement plus grande que l'onde A, avec un E/A Ratio entre 1 et 2, un temps de décélération de l'onde E (TDE) d'environ 180 ms, et un TRIV de l'ordre de 90 ms (Figure 53) [112]. Un *trouble de la relaxation* est caractérisé par une diminution de l'onde E, une augmentation de l'onde A, un rapport E/A < 1, et une prolongation du TDE et du TRIV (Figure 53) [112]. Un *profil mitral restrictif* est caractérisé par une augmentation de l'onde E, une diminution de l'onde A, et raccourcissement du TDE et du TRIV (Figure 53) [112].



Une baisse des pressions de remplissage entraîne une diminution de l'onde E et une augmentation du TDE. À l'inverse, une élévation des pressions de remplissage augmente l'amplitude de l'onde E. En réanimation, un rapport $E/A > 2$ semble constituer un excellent élément de prédiction d'une PAPO > 18 mm Hg, avec une valeur prédictive positive de 100% (Figure 54) [14].

Des méthodes alternatives indépendantes de la précharge ont été proposées pour évaluer la fonction diastolique et elles sont plus sensibles pour démontrer une RRV :

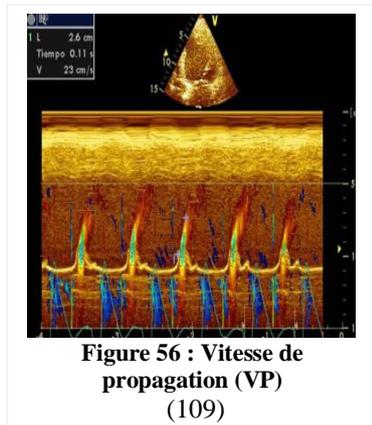
➤ **Doppler tissulaire pulsé au niveau de l'anneau mitral**



Le Doppler Tissue Imaging (DTI) ou Doppler tissulaire pulsé au niveau de l'anneau mitral, visualise deux ondes négatives : la première Ea ou E' (normale > 8 cm/s) et la deuxième Aa ou A' (Figure 55). Le rapport des deux pics de vitesse E/Ea est un indice statique de précharge [118].

Le « Ea » est un paramètre indicateur de la relaxation du VG. Le « E » est un indice dépendant de la précharge et de la relaxation, et le rapport E/Ea (dépendant de la précharge et de la relaxation / dépendant de la relaxation) permet d'annuler au numérateur et au dénominateur la relaxation [14, 118]. Dans ces conditions, le rapport E/Ea serait donc dépendant uniquement de la précharge : un rapport $E/Ea < 8$ est en faveur d'une précharge normale, $E/Ea > 15$ est évocateur d'une précharge élevée, E/Ea entre 8 et 15 est la zone grise (nécessité d'autres paramètres pour juger la précharge) [14, 118].

➤ **Vitesse de propagation en mode TM couleur**



La VP du flux est un indice de relaxation indépendant de la précharge. Une VP < 45 cm/s associé à un flux mitral d'aspect normal témoigne d'un profil mitral pseudo-normal. Le rapport E/VP serait donc dépendant uniquement de la précharge. Un rapport $E/VP > 2,5$ évoque une élévation des pressions de remplissage. Un rapport $E/VP < 1,5$ évoque une des pressions de remplissage normales [109, 115, 118].

4) Variation respiratoire de la VCI

Plusieurs études ont montré que la variabilité du volume vasculaire ou la variabilité respiratoire des diamètres de la VCI à l'échocardiographie peuvent reproduire fidèlement la RRV. L'échographie trans-thoracique (ETT) cardiaque est nécessaire pour obtenir les diamètres maximal et minimal en mode TM ou bidimensionnel [109].

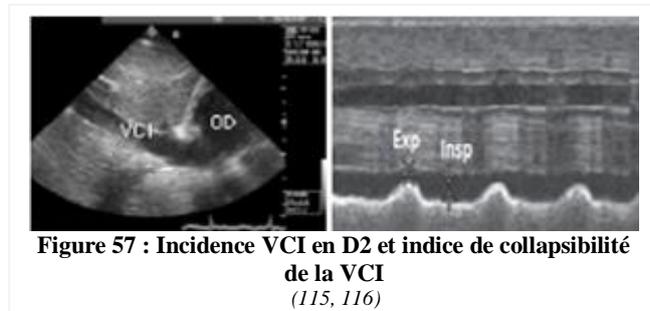


Figure 57 : Incidence VCI en D2 et indice de collapsibilité de la VCI (115, 116)

L'évaluation par ETT cardiaque en coupe sous-costale de la variation respiratoire du diamètre de la VCI à l'inspiration et à l'expiration en mode TM est mesurée à 2 - 3 cm en amont de l'oreillette droite (Figure 57) [115, 116].

- **En ventilation contrôlée**, il existe une distension inspiratoire de VCI (maximum à l'insufflation et minimum à l'exsufflation, par obstacle au retour veineux liée à l'insufflation en pression positive). Un indice de distensibilité de la VCI (IdVCI) est alors calculé grâce à la formule $[Id\ VCI = \text{diamètre maximum VCI} - \text{diamètre minimum VCI}] / [(\text{diamètre maximum VCI} - \text{diamètre minimum VCI})/2] * 100$. Un IdVCI supérieur à 12% prédit une augmentation significative du Qc après RV avec une sensibilité et une spécificité de 90%. Cependant, une valeur d'IdVCI < 12% classe bien les patients non répondeurs (Tableau 14), mais cette dernière assertion n'est plus vraie si le volume courant (Vt) est inférieur à 8 ml/Kg, ce qui est le cas chez la majorité des patients [114].

Le diamètre absolu de la VCI n'a d'intérêt que s'il est inférieur à 12 mm et dans ce cas une RRV positive peut être attendue. Pour les valeurs supérieures, le diamètre absolu de la VCI ne permet pas de prédire la RRV. La ventilation mécanique (qui provoque une forte prévalence de VCI dilatée) et diverses conditions qui augmentent la pression abdominale (chirurgie abdominale, pancréatite) limiteraient l'utilité de ce paramètre [114].

- **En ventilation spontanée**, contrairement à la VCS, la VCI n'est pas affectée par la pression intra-thoracique mais par une augmentation de la pression intra-abdominale [114]. La pression pleurale est toujours négative et la pression alvéolaire est négative à l'inspiration et positive à l'expiration. A l'inspiration, la pression intra-thoracique diminue et la pression intra-abdominale augmente. A l'expiration, la pression intra-thoracique augmente et la pression intra-abdominale diminue (Figure 58) [14]. Les veines ont une structure à basse pression et le collapsus de la VCI entrante dans le thorax survient à l'inspiration, par augmentation de la pression intra-abdominale, en conséquence la pression externe dépasse la pression interne de la VCI ; la pression trans-murale (pression interne – pression externe)

devient inférieure à la pression de fermeture (Figure 58). La diminution du retour veineux par collapsus de la VCI limite l'écoulement sanguin [14]. Le diamètre de la VCI a tendance à augmenter avec l'expiration, sauf en cas d'hypovolémie. L'indice de collapsibilité de la VCI (IcVCI) est calculé en utilisant la formule : $IcVCI = [diamètre\ maximum\ VCI - diamètre\ minimum\ VCI] / diamètre\ maxi\ VCI$ [109].

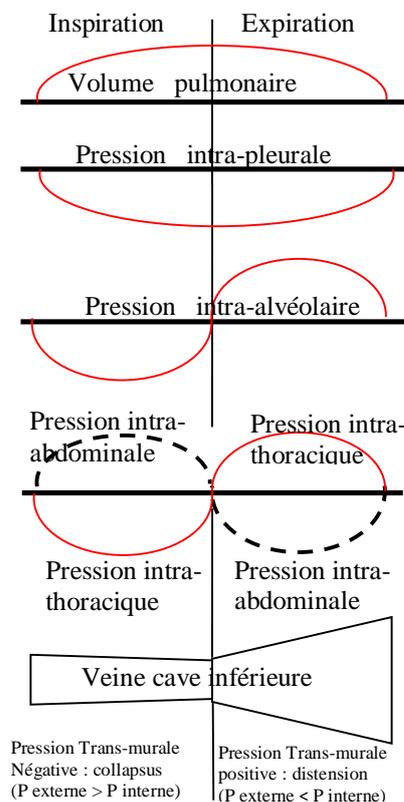


Figure 58 : Variations respiratoires de la VCI en ventilation spontanée

Un taux supérieur à 15% [12% - 17%] peut indiquer la nécessité d'un RV avec une sensibilité et une spécificité de 90% (Tableau 14) [109].

Au-delà de fournir une estimation de la PVC, l'IcVCI a été proposé comme prédicteur de la réserve de précharge, et ne s'est pas révélée fiable en tant que marqueur autonome de la RRV. Des rapports sur des changements du diamètre de la VCI chez des patients respirant spontanément ont montré que ceux-ci ne permettaient pas de prédire avec précision la RRV. Les variations respiratoires de la VCI supérieures à 40% chez les patients respirant spontanément ont une spécificité élevée (97%) et une valeur prédictive positive (90%) pour prédire une augmentation du Qc après RV, mais une sensibilité et une valeur prédictive négative faibles. Les variations respiratoires de la VCI sont en fait sujettes à la fois aux faux négatifs et aux positifs en raison de cinq grandes catégories :

le réglages du respirateur, les efforts inspiratoires du patient, l'hyperinflation pulmonaire, les affections cardiaques empêchant le retour veineux et les pressions intra-abdominales élevées [17].

Tableau 14 : Interprétation de la variabilité respiratoire des veines caves en échocardiographie

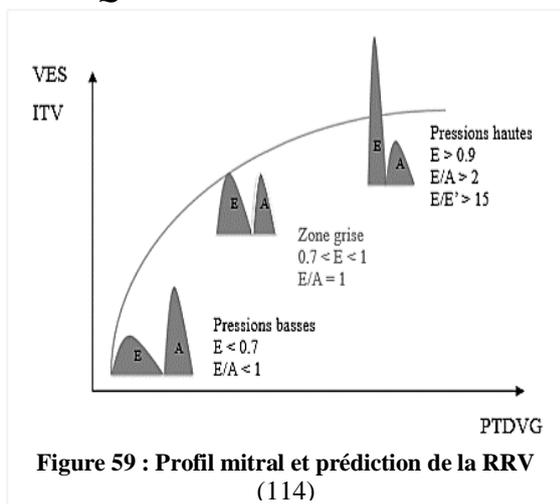
	Ventilation contrôlée	Ventilation spontanée
IcVCS (max-min/max)	> 36 % = répondeur < 36 % = non répondeur Risque de faux négatifs si Vt < 8ml/Kg	Non applicable
IdVCI (max-min)/((max+min)/2)	> 12 % = répondeur < 12 % = non répondeur si Vt > 8ml/kg Risque de faux négatifs si Vt < 8 ml/Kg.	Non applicable
IcVCI (max-min/max)	Non applicable	> 40 % = répondeur < 40 % = réponse non prévisible

Répondeur = augmentation de 15 % du Qc après RV ; Vt : Volume courant

5) Croisement de plusieurs indices

L'échocardiographie permet le croisement de plusieurs indices qui aboutissent à un véritable diagnostic du statut volémique [114].

- **Évaluation de la volémie par utilisation conjointe des pressions de remplissage et du Qc**



Le profil mitral est corrélé aux pressions de remplissage télé-diastoliques du ventricule gauche (PTDVG). Il est également corrélé aux valeurs de Brain Natriuretic Peptide (BNP) [114]. Le rapport E/Ea ne doit pas être utilisé pour diagnostiquer une hypovolémie mais plutôt pour détecter les patients à risque d'œdème pulmonaire lorsque le profil mitral (ondes E et A) est dans la zone grise entre 8 et 15 (Figure 59) [114].

On peut coupler le profil mitral à l'ITVsa pour confronter les valeurs de la PTDVG et du Qc pour appliquer les lois classiques de l'hémodynamique comme cité dans le (Tableau 15) [114].

Tableau 15 : Utilisation conjointe du profil mitral et le l'ITV pour prédire la RRV

	<i>Profil hémodynamique classique</i>	<i>Profil échocardiographique</i>
Hypovolémie	Pressions basses + débit bas	<ul style="list-style-type: none"> • E < 0,7 • E/A < 1 • ITV < 14 cm
Vasoplégie	Pressions normales ou hautes + débit haut	<ul style="list-style-type: none"> • E = 0,7 - 1 • E/A = 1 à 2 • ITV > 20 cm
Défaillance cardiaque gauche	Pressions hautes + débit bas	<ul style="list-style-type: none"> • E > 0,9 • E/A > ss2 • E/E' > 15 • ITV < 14 cm

ITV = Intégrale temps vitesse

- **ELJP couplée à l'ITVsa**

Une augmentation de 15% de l'ITVsa après ELJP classe bien les répondeurs. Cette épreuve est utilisable en ventilation spontanée ou contrôlée [114].

- **Épreuves de remplissage vasculaire sous contrôle de l'ITVsa**

Dans « l'épreuve mini-fluid » après la perfusion de 100 ml de cristalloïdes en une minute ou « l'épreuve remplissage graduées » après des bolus répétés de 250 ml toutes les 10 à 15 minutes, une augmentation de 10 à 15% de l'ITVsa permet de prédire une augmentation de 15% du Qc

après un RV de 500 ml de soluté chez un patient en état de choc intubé et ventilé. Elle peut être répétée et permet de limiter les risques d'un remplissage indu. Lorsque l'ITV n'augmente plus, le RV doit être arrêté [114].

- **Couplage ETT cardiaque et pleuropulmonaire**

Le concept d'échographie thoracique c'est à dire l'association d'une échographie pleuropulmonaire à l'échocardiographie, augmente la performance diagnostique de chacune des deux techniques. L'association d'un profil mitral évocateur de PTDVG élevée à des lignes B bilatérales permet de prédire le risque d'œdème pulmonaire avec une meilleure sensibilité et spécificité [114].

- **Évaluation de la fonction systolique ventriculaire gauche**

La fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) doit en théorie être chiffrée par les méthodes classiques de cardiologie : méthode de Simpson et de Teicholz. En pratique, ces mesures sont difficiles et peu reproductibles. Une altération visuelle sévère de la FEVG (< 30 %) associée à une valeur d'ITV basse (< 10 cm) alors que la volémie est normalisée impose le recours aux inotropes ou à l'assistance circulatoire [114].

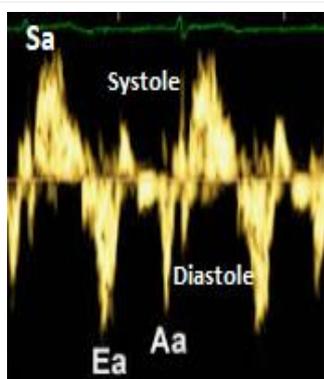


Figure 60 : Onde Sa au DTI mitral (117)

L'onde Sa (systolique) recueillie en Doppler tissulaire à l'anneau mitral est bien corrélée à la FEVG, car le déplacement de l'anneau mitral en systole reflète la fonction systolique longitudinale du VG. Elle est généralement supérieure à 8 cm/s en mode spectral et à 6 cm/s en mode couleur. Une valeur supérieure à 10 cm/s correspond à une FEVG normale. Une valeur comprise entre 6 et 8 cm/s correspond à une FEVG comprise entre 30 et 45 %. Une valeur < 6 cm/s correspond à une FEVG < 30 % (Figure 60) [114, 117].

La STDVG (reflétant le volume du VG) serait corrélée à la précharge ventriculaire. Certains auteurs retrouvent une valeur de STDVG significativement plus basse chez les répondeurs que chez les non-répondeurs au RV et également, une relation significative entre la STDVG basale et le pourcentage d'augmentation du VES après remplissage vasculaire [14].

Patients et méthodes

1. Objectifs

1) Objectif principal

Le principal objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de la prédiction (ou l'évaluation) non invasive de la RRV par ETT cardiaque durant les 3 premières heures du sepsis et du choc septique par rapport à l'évaluation clinique habituelle dans **l'amélioration de la mortalité hospitalière et de la survie.**

2) Objectifs spécifiques ou intermédiaires (Surrogate outcomes)

- Apport de l'ETT cardiaque dans la prédiction de la réponse au remplissage vasculaire
- Apport de l'ETT cardiaque dans la diminution de la survenue des incidents liés au remplissage vasculaire pendant l'épreuve de RV.

3) Objectifs secondaires

- Evaluer la gravité et mesurer les paramètres pronostiques de la prédiction de la mortalité ;
- Mesurer l'efficacité de la stratégie de réanimation initiale, durant les 3 premières heures du sepsis et du choc septique, recommandée pas la SSC en 2016 ;
- Evaluer l'efficacité de l'ELJP dans la prédiction de la RRV dans le groupe précharge dépendance et mesurer ses effets hémodynamiques par ETT cardiaque.

2. Patients et méthode

2.1. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude expérimentale de type essai clinique pronostique randomisé, contrôlé en groupes parallèles et mono-centrique.

2.2. Environnement et lieu de l'étude

L'étude est réalisée dans le service des urgences médicales comportant 20 lits, d'un hôpital universitaire de référence à Constantine (Algérie) : le CHUC Dr Benbadis.

2.3. Population de l'étude

2.3.1. Taille de l'échantillon

Il s'agit d'une étude sur un échantillon de 66 patients admis aux urgences médicales (Soins intensifs), de choix arbitraire. La taille de l'échantillon (n) est de 44 cas calculée avec une

prévalence de sepsis estimée à 10% (littérature) et selon la formule connue : $n = \frac{\varepsilon^2 * \alpha * P (1-P)}{e^2}$ (n : taille de l'échantillon ; ε : Ecart réduit = 1,96 ; α : Risque d'erreur max accepté = 5% ; P : Prévalence du sepsis (10%) ; e : Précision = 2%).

$n = 1,96^2 \times 0,05 \times 0,1 (1-0,1) / 0,02^2 = 44$. La taille de « n » est élargie à 66 pour assurer la marge de sécurité par rapport au nombre calculé près exclusion ou perte de vue des patients.

2.3.2. Techniques d'échantillonnage

Après un premier tirage au sort, la répartition des patients dans les deux groupes est aléatoire se fait de façon alternative (pair, impair) selon un ratio de 1:1 (Patient (GC), Patient 2 (GPD), Patient 3 (GC), Patient 4 (GPD), et ainsi de suite.

2.3.3. Critères d'éligibilité

2.3.3.1. Critères d'inclusion

- âge ≥ 15 ans ;
- présence d'un sepsis : un SOFA ≥ 2 et un qSOFA ≥ 2
- présence d'une infection : symptomatologie clinique et biologique (CRP ou procalcitonine positive) ;
- présence d'une hypotension artérielle : PAS < 100 mm Hg (une défaillance cardiovasculaire) ;
- absence de perfusion au préalable ;
- ventilation spontanée ;
- absence de signes d'insuffisance cardiaque gauche (clinique ou échographique).

2.3.3.2. Critères de non inclusion

- âge < 15 ans ;
- absence d'un sepsis : qSOFA < 2 et un SOFA < 2 ;
- absence d'infection (absence du syndrome infectieux clinique, CRP ou PCT négative) ;
- présence de perfusion au préalable ;
- absence d'hypotension artérielle : PAS ≥ 100 mm Hg ;
- patient anéchogène à l'ETT cardiaque ou sous ventilation mécanique ;
- présence de signes d'insuffisance cardiaque gauche (clinique ou échocardiographique) ;
- insuffisance rénale chronique anurique au stade terminal.

2.3.3.3. Critères d'exclusion

- absence d'infection suspectée initialement après investigation.
- apparition des signes d'intolérance au RV c'est à dire un œdème aigu du poumon (OAP) *avant la première heure* : cliniquement (dyspnée avec des râles crépitants) et/ou échocardiographiquement (pressions de remplissage du VG élevées) ;
- ventilation mécanique *avant la première heure* ;
- arrêt cardio-circulatoire *avant la première heure*.

2.4. Critères de jugement

➤ **Critère de jugement majeur** : Mortalité hospitalière

➤ **Critères de jugement spécifiques**

- réponse au remplissage vasculaire (RRV) : répondeur – non répondeur
- survenue d'incident lié au RV : avec incident – sans incident

➤ **Critères de jugement secondaires** :

- Groupe contrôle : PAM ≥ 65 mm Hg et débit urinaire $\geq 0,5$ ml/kg/h.
- Groupe de précharge dépendance : Δ ITV sous aortique (Δ ITV_{sa}) $\geq 12\%$ et Δ débit cardiaque (Δ Q_c) $\geq 15\%$.

Un pourcentage (%) d'augmentation se calcule par la formule suivante : $[Y_2 - Y_1/Y_1]*100$
(Y₁ : première ou ancienne valeur ; Y₂ : deuxième ou nouvelle valeur).

Les Δ ITV_{sa} et Δ Q_c sont des augmentations calculées par rapport à la mesure de base :

$$\Delta\text{ITV}_{\text{sa}} (\%) = \frac{\text{ITV}_{\text{sa}} \text{ nouvellement mesuré} - \text{ITV}_{\text{sa}} \text{ de base}}{\text{ITV}_{\text{sa}} \text{ de base}}$$

$$\Delta\text{Q}_c (\%) = \frac{\text{Q}_c \text{ nouvellement mesuré} - \text{Q}_c \text{ de base}}{\text{Q}_c \text{ de base}}$$

2.5. Collecte des données et variables mesurées

Durant les années 2016 - 2019, Les données collectées à l'aide de deux fiches techniques (Annexes 3 et 4) pour chaque patient inclus de chaque groupe. Elle est remplie par le responsable de l'étude, avec une partie commune aux deux fiches techniques et une partie spécifique pour chaque groupe. Les données collectées sont enregistrées initialement sur Excel puis transférées secondairement sur SPSS.

2.6. Moyens et méthodes

2.6.1. Moyens

- 1) **Matériel** : un *Dinamap* pour les mesures hémodynamiques cliniques : fréquence cardiaque (FC) ; fréquence respiratoire (FR) ; pression artérielle systolique (PAS) ; pression artérielle

diastolique (PAD) ; pression artérielle moyenne (PAM) ; saturation pulsée en oxygène (SpO₂). *Un appareil d'écho-doppler trans-thoracique cardiaque* mobile de marque « Esaote Mylab30 » avec une sonde sectorielle adaptée de 2,5 Mz de fréquence, pour les mesures échocardiographiques standards et spécifiques.

- 2) **Personnel** : dans ce protocole, le responsable de l'étude est aidé par un médecin (un résident ou un interne) et un infirmier.
- 3) **Collaboration scientifique** : Professeur Jean Louis Teboul (Réanimateur.Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, Université Paris XI, France).

2.6.2. Méthode

2.6.2.1. Etape 1 : Identification et inclusion

- 1) **Identification** : le sepsis et le choc septique sont identifiés selon la définition Sepsis-3.
- 2) **Inclusion** : elle est directement réalisée à l'admission au service (USI) de tout patient adulte ayant un sepsis (SOFA \geq 2 et qSOFA \geq 2) avec une PAS < 100 mm Hg, remplissant les critères d'inclusion et sans aucun critère de non inclusion.

2.6.2.2. Etape 2 : Mesures standards de la prise en charge de base

1. *Anamnèse* (Nom, prénom, âge, sexe, poids, taille, antécédents, traitement habituel, autonomie, facteurs de risque, histoire de la maladie) et un examen clinique complet avec Calcul des scores (index de masse corporelle (BMI), de l'indice de gravité simplifié (IGSII)) ;
2. Faire des prélèvements infectieux avant toute antibiothérapie :
 - Faire au moins deux séries d'hémocultures (Aérobie et anaérobie) : Sang veineux environ 10 ml par hémoculture (faites par un infirmier) ;
 - Prélèvements des autres sites infectieux en fonction de l'infection : Urines, liquide céphalo-rachidien (LCR), Crachats, cutanée,...etc.
3. Voie veineuse périphérique de gros calibre (G14/16/18) et bilan biologique complet et adapté ;
4. Administration d'antibiotiques à large spectre adaptés en fonction du site d'infection d'origine ou suspectée (faite par un infirmier sous prescription médicale) ;
5. Oxygénothérapie si SpO₂ < 94 % (faite par un infirmier sous prescription médicale) ;
6. Sondage vésicale.
7. Prise en charge thérapeutique selon les recommandations de la SSC 2016.

2.6.2.3. Etape 3 : Mesures de base

2.6.2.3.1. Cliniques

Les mesures hémodynamiques cliniques destinées aux deux groupes sont : la fréquence cardiaque (FC) ; la fréquence respiratoire (FR) ; la pression artérielle systolique (PAS) ; la pression artérielle diastolique (PAD) ; la pression artérielle moyenne (PAM) ; la saturation pulsée en oxygène (SpO₂) ; le débit urinaire (Qu) et le Glasgow Coma Score (GCS).

2.6.2.3.2. Echographiques

Une ETT cardiaque standard complète est systématique pour les malades des deux groupes avant inclusion et le début de l'épreuve de RV. Seul le GPD a bénéficié des mesures échographiques spécifiques lors de l'épreuve de RV et de l'ELJP. Toutes les mesures hémodynamiques échographiques du groupe interventionnel (précharge dépendance) sont assurées par le responsable de l'étude et par le même échographe « Esaote Mylab30 » avec une sonde sectorielle adaptée de 2,5 MHz de fréquence.

A. Mesures échographiques standards et techniques de mesure

- *En décubitus latéral gauche (dans la mesure du possible) et en coupe apicale 4 cavités :*
 - *en mode B (bidimensionnelle)* nous mesurons la surface télé-diastolique du VG (STDVG), le volume télé-diastolique du VG (VTDVG), la surface télé-systolique du VG (STSVG), le volume télé-systolique du VG (VTSVG), et la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) par la méthode Simpson monoplan ($STDVG - STSVG / STDVG$).
 - *en mode B et doppler pulsé mitral*, nous mesurons les pressions de remplissage du VG : l'onde E (Remplissage rapide et passif du VG) ; l'onde A (Remplissage actif du VG par la contraction auriculaire gauche) ; l'onde Ea (Vitesse de déplacement de l'anneau mitral) ; et les rapports E/A et E/Ea du VG (déterminants des pressions de remplissage du VG).
- *En décubitus dorsal, en coupe sous costale et en mode TM (temps mouvement)*, nous effectuons les mesures du diamètre de la veine cave inférieure (VCI) à l'inspiration ($DVCI_{insp}$) et à l'expiration ($DVCI_{exp}$), ainsi que l'index de collapsibilité de la VCI ($IcVCI$) calculé selon la formule suivante : $IcVCI = D VCI_{insp} - D VCI_{exp} / D VCI_{insp}$ et le pourcentage de variation ou d'augmentation de la VCI après RV selon la formule de pourcentage d'augmentation : $[Y_2 - Y_1 / Y_1] * 100$ (Y_1 : première ou ancienne valeur ; Y_2 : deuxième ou nouvelle valeur).

B. Mesures échographiques spécifiques

- *En décubitus latéral gauche (dans la mesure du possible), en coupe para-sternale gauche grand axe et en mode B (bidimensionnelle)* nous mesurons au niveau de la racine de l'aorte et entre les valves sigmoïdes aortiques, le diamètre (D) de la Chambre de Chasse du VG ($D_{cc}VG$) et la surface de la chambre de chasse du VG ($S_{cc}VG = \pi D_{cc}VG^2 / 4$).
- *En décubitus latéral gauche (dans la mesure du possible), en coupe apicale 5 cavités, en mode B et avec un doppler pulsé* nous mesurons l'intégral Temps Vitesse sous Aortique (ITV_{sa}) ; le volume d'Ejection Systolique ($VES = ITV_{sa} \times S_{cc}VG$) ; le débit cardiaque ($Q_c = VES \times FC$) et l'index cardiaque ($IC = Q_c / \text{Surface corporelle}$).

Le diamètre (D) de la Chambre de Chasse du VG ($D_{cc}VG$) et la surface de la chambre de chasse du VG ($S_{cc}VG$) ont été mesurés une fois avant le début l'épreuve de RV. La position de la sonde a été ajustée de manière à obtenir le meilleur signal.

Toutes les mesures de l' ITV_{sa} et du Q_c , sont faites ensuite en décubitus dorsal, en position couchée. Pour chaque mesure, la valeur de l' ITV_{sa} a été établie en moyenne sur cinq mesures consécutives chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

Pour l'épreuve de lever de jambe passif (ELJP), une élévation automatique du lit ou des membres inférieurs à 45°, tandis que le tronc du patient est maintenu en position zéro.

2.6.2.4. Etape 4 : Stratégie de RV et de prédiction de la RRV

2.6.2.4.1. Randomisation des patients

La randomisation est faite après inclusion des malades septiques et juste avant le début du remplissage vasculaire. Le premier patient (chiffre impair) est affecté au groupe après un tirage au sort, puis la répartition des autres patients dans les deux groupes se fait de façon aléatoire selon un ratio de 1:1.

Par exemple le premier patient (chiffre impair) est mis après un tirage au sort dans le groupes contrôle, le deuxième (chiffre pair) sera mis dans le groupe précharge dépendance, le troisième (chiffre impair) est affecté au groupe contrôle et le quatrième (chiffre pair) fera partie du groupe de précharge dépendance, et ainsi de suite.

2.6.2.4.2. Stratégie du RV

- La stratégie du Rv adoptée durant les 3 premières heures du sepsis est conforme aux directives de la SSC de 2016. Le soluté utilisé est le sérum salé isotonique (SSI) à 0,9%, et les 30 ml / Kg sont répartis de façon équitable sur 3 heures à raison de 5 ml / Kg / 30 min.

- Le début du RV à H₀ (admission) et poursuite du RV à raison de 5 ml/kg/30 min jusqu'à H₃ pour atteindre un volume maximal de 30 ml/kg.
- En cas d'apparition soudaine des signes d'intolérance au remplissage vasculaire (une dyspnée ou une hypoxémie avec des râles crépitants ou augmentation des pressions de remplissage du VG à l'ETT cardiaque), il est immédiatement procédé à l'arrêt du RV et l'introduction de la Dobutamine[®] si dysfonction myocardique (FEVG<45%) ou augmentation des pressions de remplissage gauches c'est-à-dire de la pression artérielle pulmonaire occluse (PAPO).
- La noradrénaline[®] est introduite systématiquement s'il est constaté une persistance d'une PAM < 65 mm Hg à la 3^e heure de RV ou d'emblée et indépendamment de la restauration de la volémie si PAD < 40 mm Hg.

2.6.2.4.3. Stratégie de prédiction de la RRV

Après inclusion et randomisation, l'épreuve de RV est débutée avec évaluation de la prédiction de la RRV selon 2 stratégies clinique et échographique. Elle est assurée selon l'algorithme des étapes de déroulement de l'essai (Figure 61) :

1) Groupe contrôle

a) Evaluation toutes les 30 minutes

Chaque 30 min nous mesurons les paramètres cliniques suivants (PAM, PAM, PAD, FC, FR, SpO₂, Qu et GCS). L'objectif est d'atteindre une PAM ≥ 65mm Hg et un Qu ≥ 0,5ml/kg/h :

- **objectif non atteint (PAM <65 mm Hg et Qu <0,5ml/kg/h) :** dans ce cas nous poursuivons le RV (5 ml/kg/30 min) jusqu'à atteindre un volume maximal de 30 ml/kg à la 3^e heure.
- **objectif atteint (PAM ≥ 65mmHg et Qu ≥ 0,5 ml/kg/h) :** dans cette situation nous arrêtons le RV sans recours à la NA[®] et nous mettons fin à l'épreuve de RV et à l'étude. Le patient est classé répondeur au RV
- **apparition des signes cliniques d'OAP (polypnée, désaturation et râles crépitants à l'auscultation pulmonaire) :** c'est un patient classé non répondeur au RV. Il nécessite l'arrêt du RV et de l'étude avec mise en route de la NA[®] à raison de 0,1 – 5 µg/kg/min, et introduction de la Dobutamine[®] après évaluation échographique (à partir de 8 µg/kg/min et s'il est constaté une dysfonction myocardique (FEVG <45%) ou une augmentation des pressions de remplissage gauches (E/Ea >8)).

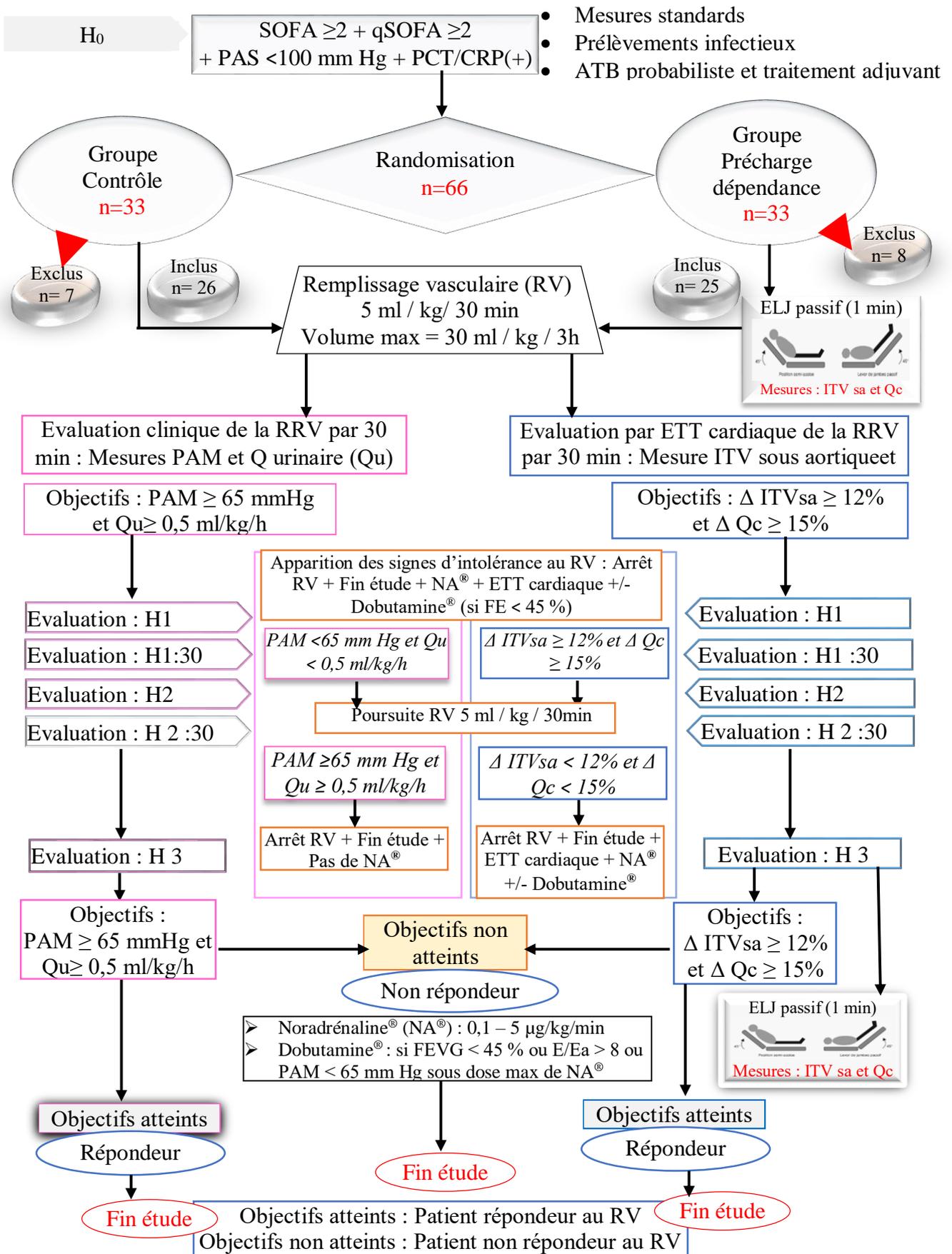


Figure 61 : Algorithme des étapes de déroulement de l'essai

b) Evaluation à la 3^e heure : à la 3^e heure nous remesurons les paramètres cliniques suivants (PAM, PAM, PAD, FC, FR, SpO₂, Qu et GCS) avec le même objectif (PAM \geq 65mm Hg et Qu \geq 0,5 ml/kg/h) :

- **objectif non atteint (PAM <65 mm Hg et Qu <0,5 ml/kg/h) :** c'est un patient classé non répondeur au RV, la NA[®] est mise en route à raison de 0 - 5 μ g/kg/min, la Dobutamine[®] est introduite si PAM toujours inférieure à 65 mm Hg après remplissage adéquat et sous dose maximale de NA[®] (5 μ g/kg/min), et l'étude est arrêtée.
- **objectif atteint c.à.d. PAM \geq 65 mm Hg et Qu \geq 0,5ml/kg/h :** c'est un patient classé répondeur au RV, dans cette situation nous arrêtons le RV sans recours à la NA[®] et nous mettons fin à l'épreuve de RV et à l'étude.
- **apparition des signes clinique d'OAP cliniques (polypnée, désaturation et râles crépitants) :** c'est un patient non répondeur au RV qui nécessite l'arrêt du RV et de l'étude avec mise en route de la NA[®] à raison de 0,1 à 5 μ g/kg/min, introduction de la Dobutamine[®] après évaluation échographique (à partir de 8 μ g/kg/min et s'il est constaté une dysfonction myocardique (FEVG <45%) ou une augmentation des pressions de remplissage gauches (E/Ea >8)).

c) Fin de l'épreuve

2) Groupe précharge dépendance

a) Evaluation ELJP par ETT cardiaque (avant le début du RV) :

Nous mesurons avant le début du RV, durant les 30 premières secondes après ELJP, les paramètres suivants (FC, ITVsa et Qc). Secondairement nous remettons le patient en position initiale (en position zéro ou la tête à 45°) et nous commençant le RV.

b) Evaluation toutes les 30 min : nous mesurons chaque 30 min les paramètres échographiques suivants (ITVsa et Qc). L'objectif est d'assurer une augmentation de l'ITVsa et du Qc (Δ ITVsa \geq 12% et Δ Qc \geq 15%) :

- **objectif atteint (Δ ITVsa \geq 12% et Δ Qc \geq 15%) :** dans ce cas le patient est hypovolémique sans dysfonction cardiaque permettant la poursuite du RV (5 ml / kg / 30 min) jusqu'à atteindre un volume maximal de 30 ml/kg à la 3^e heure.
- **objectif non atteint (ITV Δ ITVsa <12% et Δ Qc <15% ou apparition des signes d'OAP cliniques, polypnée, désaturation et râles crépitants à l'auscultation pulmonaire, ou échographiques avec E/Ea > 8) :** c'est un patient non répondeur au RV. Il nécessite l'arrêt du RV et de l'étude avec mise en route de la NA[®] à raison de 0,1 – 5 μ g/kg/min, introduction de la Dobutamine[®] (à partir de 8 μ g/kg/min et si la PAM est toujours inférieure à 65 mm

Hg sous dose max de NA[®] ou s'il est constaté une dysfonction myocardique (FEVG <45%) ou une augmentation des pressions de remplissage gauches (E/Ea >8)).

c) Evaluation à la 3^e heure :

❖ Evaluation par ETT cardiaque sans ELJP

A la 3^e heure nous mesurons les paramètres cliniques suivants (ITVsa et Qc) avec le même objectif « assurer une augmentation de l'ITVsa et du Qc (Δ ITVsa \geq 12% et Δ Qc \geq 15%) :

- **objectif atteint (Δ ITVsa \geq 12% et Δ Qc \geq 15%)** : c'est un patient classé répondeur au RV, et dans cette situation nous arrêtons le RV ainsi que l'étude sans recours à la NA[®].
- **objectif non atteint « ITV Δ ITVsa <12% et Δ Qc <15% ou apparition des signes d'OAP cliniques (polypnée, désaturation et râles crépitants à l'auscultation pulmonaire), ou échographiques (E/Ea > 8) »** : c'est un patient classé non répondeur au RV. Il nécessite l'arrêt du RV et de l'étude avec mise en route de la NA[®] à raison de 0,1 – 5 μ g/kg/min, ainsi que l'introduction de la Dobutamine[®] à partir de 8 μ g/kg/min (si la PAM est toujours inférieure à 65 mm Hg sous dose max de NA et s'il est constaté une dysfonction myocardique (FEVG <45%) ou une augmentation des pressions de remplissage gauches (E/Ea >8)).

❖ Evaluation par ETT cardiaque avec ELJP (après RV) :

Nous mesurons à la 3^e heure ou à la fin de l'étude après RV, durant les 30 premières secondes après ELJP, les paramètres suivants (FC, ITVsa et Qc). Nous remettons le patient en position initiale (en position zéro ou la tête à 45°) et nous arrêtons l'étude.

d) Fin de l'épreuve

2.6.2.5. Etape 5 : Evaluation finale

- **Groupe contrôle** : Faire des mesures cliniques (PAM, PAM, PAD, FC, FR, SpO₂, Qu) et calcul du GCS.
- **Groupe précharge dépendance** :

Faire une échographie complète mesurant les paramètres suivants : la fraction d'éjection (FE) du ventricule gauche (VG) ; la surface télédiastolique du VG (STDVG) ; le volume télédiastolique du VG (VTDVG) ; la surface télésystolique du VG (STSVG) ; le volume télésystolique du VG (VTSVG) ; la cinétique globale du VG et les pressions de remplissage du VG (onde E, onde A onde Ea, rapports E/A et E/Ea du VG, IcVCI).

Toutes les mesures hémodynamiques échographiques du groupe interventionnel (précharge dépendance) et durant toute l'étude sont assurées par le responsable de l'étude.

2.7. Déroulement de l'étude

- **Mai 2015 – Avril 2016** : Nous avons fait une formation sur la méthodologie de recherche (Elaboration d'un protocole de recherche, bibliographie, lecture critique d'un article, réaction d'un article, End note, SPSS, ...etc). Secondairement nous avons procédé à la constitution de la bibliographie, à l'élaboration d'un protocole de recherche. La réponse de la faculté après levée des réserves a duré 6 mois.
- **Mai 2016 – Mai 2017** : Après actualisation de la bibliographie, les définitions du sepsis ont changés, nécessitant l'ajustement du protocole sur une durée de 6 mois de recherche en modifiant les critères d'inclusion et les critères d'exclusion selon les nouvelles recommandations révisées en 2016. Une panne de gazométrie avec absence de recrutement a duré 18 mois.
- **Mai 2017 - 2018 – Décembre 2019** : Après recrutement des patients par intermittence dû un problème d'ordre technique (appareil de gazométrie en panne), le recueil des résultats est fait par deux fiches techniques enregistrées secondairement. L'analyse des résultats enregistrés sur Excel est faite par SPSS avec soumission des premiers résultats, avec rédaction de la partie théorique et pratique.
- **2020** : Cette année est consacrée à la rédaction de la partie pratique finalisée, la correction définitive de la thèse et de son édition, ainsi qu'à la programmation de la pré-soutenance et de la soutenance.

2.8. Bibliographie

Elle est faite par la recherche sur les moteurs de recherche des bases de données scientifiques (Pub Med, SNDL, Clinicalkey, ... etc) ; pour la gestion des références nous avons utilisé l'End note.

2.9. Méthodes statistiques

1) *Approche descriptive*

Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage (%) ; les variables quantitatives sont exprimées en pourcentage, moyenne et en écart type ; et le taux de survie est exprimé en pourcentage (%).

2) *Approche analytique*

La comparaison des variables qualitatives est faite par le TEST de Khi-deux ; le TEST de corrélation de Pearson est utilisé pour établir la relation entre les variables quantitatives ; la comparaison des courbes de survie s'est basé sur le Test de log-Rank (Mantel Cox) ; nous avons

utilisé le Test de Student est utilisé pour la comparaison deux échantillons indépendants, et la régression par modèle de Cox pour l'analyse multi-variable.

3) **Seuil de signification (probabilité)** : le p est inférieur à 5 % ($p < 0,05$) et l'intervalle de confiance est à 95%.

4) **Saisie et analyse** : EXCEL et SPSS.

2.10. Conflits d'intérêt : aucun conflit d'intérêt

2.11. Limite de l'étude et difficultés

1) *Evolution des définitions du sepsis*

La définition du sepsis recommandée par la SSC en 2012 utilisée comme critère d'inclusion a été modifiée en 2016, ce qui a nécessité la modification des critères d'inclusion adaptés à la nouvelle définition.

2) *Limites techniques*

a. *Dosage de lactate et gazométrie*

Le dosage de lactate est le critère de jugement principal dans l'essai mais devenu impossible par la présence intermittente de l'appareil de gazométrie, soit par manque de consommable ou par panne, a rendu l'étude irréalisable.

Le lactate est considéré comme un biais par ses nuances d'interprétation, cela pourrait affaiblir notre étude.

Ces conditions ont duré 2 ans et nous ont incités à modifier le critère de jugement principal « *le lactate* » remplacé par « *la mortalité à court terme* ».

b. *Biochimie*

Le CHU de Constantine est doté d'un laboratoire de biochimie mais nous ne pouvons pas avoir un bilan complet après 10:00 du matin. Le dosage de la PCT et de la CRP est disponible par intermittence.

c. *Bactériologie*

Les résultats des prélèvements bactériologiques faits ainsi que l'antibiogramme ne peuvent pas être obtenus avant 72 heures. Certains examens sont perdus ou égarés en cours de route par erreur d'acheminement ou non-conformité des prélèvements (non étiquetage, absence de bon et nature de prélèvement non précisée, etc).

Toutes ces raisons expliquent le retard ou la non adaptation de l'antibiothérapie probabiliste initialement débutée.

Résultats

1. Caractéristiques descriptives de la population

1.1. Caractéristiques générales de la population

1.1.1. Nombre de patients

Dans le respect des critères d’inclusion, de non-inclusion et d’exclusion, nous avons retenu 66 patients que nous avons répartis équitablement en deux groupes :

1) Patients inclus

- 26/33 (79%) patients sont inclus dans la groupe contrôle (Figure 63).
- 25/33 (76%) patients sont inclus dans le groupe précharge dépendance (Figure 64).

2) Patients exclus

- 7/33 (21%) patients sont exclus dans la groupe contrôle (Figure 63).
- 8/33 (24%) patients sont exclus dans le groupe précharge dépendance (Figure 64).

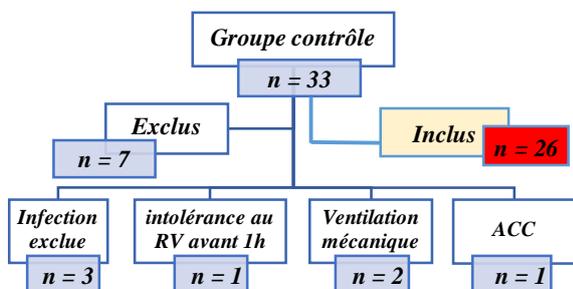


Figure 63 : Malades du groupe contrôle

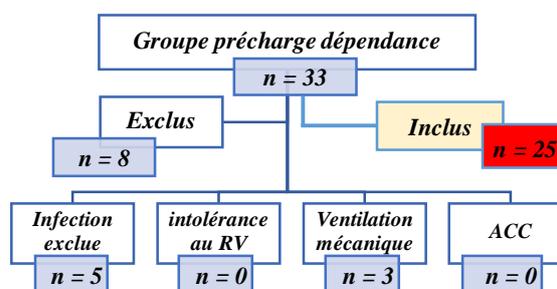


Figure 62 : Malades du groupe précharge dépendance

Les motifs d’exclusion des patients sont résumés dans le tableau 16 :

Tableau 16 : Caractéristiques des patients exclus

Causes	Grouppe contrôle n = 7	Grouppe précharge dépendance n = 8
<i>Absence d’infection initialement suspectée</i>	1 Etat de choc hypovolémique. 1 Anémie sévère. 1 Limitation de soins après le début de l’épreuve (AVCI récidivant avec altération de l’état général).	2 Etat de choc hypovolémique. 1 Pancréatite. 2 limitations de soins après début de l’épreuve (1 AVCI et 1 Tumeur pulmonaire métastasée).
<i>Apparition des signes d’intolérance au RV avant la première heure</i>	1 OAP	Aucun patient
<i>Ventilation mécanique avant la première heure</i>	2 détresses respiratoires.	2 détresses respiratoires. 1 altération de l’état de conscience (GCS < 8).
<i>Arrêt cardio-circulatoire avant la première heure</i>	1	Aucun patient

ACVI : accident vasculaire cérébral, OAP : œdème aigü du poumon, GCS : Glasgow coma score

1.1.2. Caractéristiques générales de base de la population

1.1.2.1. Répartition de la population selon l'âge

Tableau 17 : Répartition de la population selon l'âge

<i>Variables</i>	<i>Groupe Contrôle n= 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 25</i>
<i>Moyenne (année)</i>	63,5 ± 16,8	67,4 ± 15,27
<i>Age ≥ 75 ans (nombre, %)</i>	7 (26,9)	9 (36)

✓ C'est une population âgée avec une moyenne d'âge plus élevée dans le groupe précharge dépendance (67,4 ans) par rapport au groupe contrôle (63,5 ans). Nous avons plus de sujets âgés (≥ 75 ans) dans le groupe précharge dépendance.

1.1.2.2. Répartition de la population selon le sexe

Tableau 18 : Répartition de la population selon le sexe

<i>Variables (n)</i>	<i>Groupe Contrôle n= 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 25</i>
<i>Homme</i>	14 (54 %)	14 (56 %)
<i>Femme</i>	12 (46 %)	11 (44 %)
<i>Sex Ratio (homme/femme)</i>	1,2	1,3

✓ La répartition du sexe est identique dans les deux groupes avec une prédominance masculine similaire.

1.1.2.3. Répartition de la population selon les caractéristiques pondérales

Tableau 19 : Caractéristiques pondérales

<i>Variables</i>	<i>Groupe Contrôle n= 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 25</i>
<i>Poids (Kg)</i>	69 ± 10,4	71,5 ± 12,3
<i>Taille (cm)</i>	165,7 ± 7,1	167,9 ± 8,3
<i>IMC</i> <i>Moyenne/Ecart</i>	25 ± 4	25,2 ± 5,2
<i>SC (m²)</i> <i>rt type</i>	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,2

IMC : Indice de masse corporelle, SC : Surface corporelle

✓ Sur le plan pondéral les deux populations sont homogènes, avec un discret surpoids dans le groupe précharge dépendance.

1.1.2.4. Répartition de la population selon le score IGSII

Tableau 20 : Score IGSII (Indice de Gravité Simplifié)

<i>Variables (point)</i>	<i>Groupe Contrôle n= 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 25</i>
<i>Moyenne / Ecart type</i>	36,9 ± 27	41 ± 26,3
<i>Médiane</i>	51 [13 – 85]	44,5 [21 – 89]

✓ L'IGS II est élevé (> 30 points) dans les deux groupes. La moyenne est plus élevée dans le groupe précharge dépendance (41 points) que dans le groupe contrôle (36,9 points).

1.1.2.5. Répartition de la population selon le terrain et les comorbidités

1) Répartition de la population selon les facteurs de risque

Tableau 21 : Facteurs de risque

<i>Variables</i> (%)	<i>Groupe Contrôle</i> <i>n= 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance</i> <i>n= 25</i>
<i>HTA</i>	46,1	48
<i>Diabète</i>	38,7	36
<i>Dyslipémie</i>	11,5	12
<i>Obésité</i>	19,2	20
<i>Tabagisme</i>	3,9	12
<i>Grabataire</i>	23,1	8

HTA : hypertension artérielle

- ✓ Il s'agit d'une population à risque légèrement élevé pour la majorité des facteurs de risque avec une supériorité du tabagisme dans le GPD. Nous avons retrouvé plus de patients diabétiques et grabataires dans le GC.

2) Répartition de la population selon les antécédents

Tableau 22 : Antécédents

<i>Variables</i> (%)	<i>Groupe Contrôle</i> <i>n= 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance</i> <i>n= 25</i>
<i>Aucun</i>	11,5	4
<i>Cardiopathie ischémique</i>	11,5	4
<i>ACFA</i>	19,2	8
<i>AVC</i>	7,7	8
<i>Hypothyroïdie</i>	19,2	4
<i>Infection</i>	7,7	32
<i>Insuffisance respiratoire chronique</i>	15,4	20
<i>Psychose</i>	7,7	4

ACFA : Arythmie par fibrillation auriculaire, AVC : Accident vasculaire cérébral

- ✓ Les pathologies cardio-vasculaires sont plus fréquentes dans le groupe contrôle, et dans le groupe précharge dépendance, on note plus de pathologies respiratoires.

3) Répartition de la population selon le traitement en cours et hypotenseur ou ralentisseur de la FC

Tableau 23 : Traitement en cours et hypotenseur ou ralentisseur de la FC

<i>Variables</i> (%)	<i>Groupe Contrôle</i> <i>n= 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance</i> <i>n= 25</i>
<i>Bêta-bloquant</i>	15,4	28
<i>Vasodilatateur</i>	42,4	40
<i>Diurétique</i>	15,4	4

- ✓ Les bêtabloquants sont plus fréquemment retrouvés dans le groupe précharge dépendance.
- ✓ Les diurétiques sont surtout utilisés par les patients du groupe contrôle.
- ✓ Les vasodilatateurs sont utilisés de façon identique par les patients des deux groupes.

1.1.2.6. Répartition de la population selon le motif d'admission en USI

Tableau 24 : Motif d'admission en USI

<i>Variables (%)</i>	<i>Groupe Contrôle n= 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 25</i>
<i>PAS < 100 mm Hg</i>	100	100
<i>FR > 22 c/min</i>	100	96
<i>GCS < 15</i>	96,1	92
<i>Association des 3</i>	92,3	88

PAS : pression artérielle, FR : fréquence respiratoire, GCS : Glasgow coma score

✓ Tous les patients consultent pour une hypotension et polypnée avec ou sans AEC.

1.1.2.7. Répartition de la population selon la symptomatologie à l'admission

1) Répartition de la population selon le délai de consultation

Tableau 25 : Délai de consultation

<i>Variables (Jour)</i>	<i>Groupe Contrôle n= 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 25</i>
<i>Moyenne / Ecart type</i>	6,1 ± 11,31	2,6 ± 2
<i>Médiane</i>	3 [1 - 60]	2 [1 - 7]

✓ Les patients du groupe contrôle consultent tardivement par rapport au groupe précharge dépendance (6,1 jours vs 2,6 jours).

2) Répartition de la population selon les signes généraux à l'admission

Tableau 26 : Signes généraux à l'admission

<i>Variables Moyenne / écart type</i>	<i>Groupe Contrôle n= 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 25</i>
<i>Température (°C)</i>	38,5 ± 1,8	38,5 ± 1,5
<i>Dextro (g/l)</i>	1,7 ± 1,1	1,7 ± 1,1

✓ A l'admission, les patients des deux groupes sont fébriles avec une légère hyperglycémie.

3) Répartition de la population selon les signes cardiovasculaires à l'admission

Tableau 27 : Signes cardio-vasculaires à l'admission

<i>Variables</i>	<i>Groupe Contrôle n= 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 25</i>
<i>PAS (mm Hg)</i>	68,7 ± 16,2	67 ± 18,4
<i>PAD (mm Hg)</i>	37,1 ± 9,9	38,2 ± 11,6
<i>PAM (mm Hg)</i>	47,7 ± 11,4	47,6 ± 12,7
<i>FC (bpm)</i>	125 ± 20	123,3 ± 18,6
<i>Signes d'IVG (%)</i>	0	0
<i>Signes d'IVD (%)</i>	7,7	4
<i>Signes de choc (%)</i>	100	100
<i>Oligo-anurie (%)</i>	100	100

PAS : pression artérielle, PAD : pression artérielle diastolique, PAM : pression artérielle moyenne, FC : fréquence cardiaque, IVG : insuffisance ventriculaire gauche, IVD : insuffisance ventriculaire droite

✓ A l'admission, les patients des deux groupes présentent un état de choc avec une tachycardie et une anurie ou une oligo-anurie

4) Répartition de la population selon les signes Respiratoires à l'admission

Tableau 28 : Signes respiratoires à l'admission

Variables		Groupe Contrôle n= 26	Groupe précharge dépendance n= 25
FR	Moyenne / Ecart type	37 ± 5,9	33,1 ± 6,7
SpO ₂		81,2 ± 18,5	88 ± 5,3
FiO ₂		24,1 ± 11,9	22,8 ± 6,1
Signes de lutte (%)		46,1	44

FR : fréquence respiratoire, SpO₂ : saturation pulsée en oxygène, FiO₂ : fraction inspirée en oxygène

- ✓ A l'admission et dans les deux groupes, la polypnée est constante et la détresse respiratoire est présente chez moins de 50 % des patients.

5) Répartition de la population selon les signes Neurologiques à l'admission

Tableau 29 : Signes Neurologiques à l'admission

Variables		Groupe Contrôle n= 26	Groupe précharge dépendance n= 25
AEC	Moyenne /Ecart Type	12,5 ± 1,3	12,9 ± 1,6
	GCS ≤ 8 (%)	0	0
Signes déficitaires (%)		19,2	0

AEC : altération de l'état de conscience, GCS : Glasgow coma score

- ✓ A l'admission, l'AEC est modérée dans les deux groupes sans signes de gravité.

6) Répartition de la population selon les autres signes à l'admission

Tableau 30 : Autres signes à l'admission

Variables (%)	Groupe Contrôle n= 26	Groupe précharge dépendance n= 25
Signes digestifs	27	4
Signes urinaires	11,5	8
Signes cutanés	19,2	12

- ✓ A l'admission, les signes digestifs (coliques, distension, abdomen chirurgical), cutanés (lésions, nécrose) et urinaires (brulures) sont plus fréquents dans le groupe contrôle.

1.1.2.8. Répartition de la population selon la biologie à l'admission

1) Répartition selon la gazométrie à l'admission

Tableau 31 : Gazométrie à l'admission

Variables Moyenne /Ecart Type	Groupe Contrôle n= 26	Groupe précharge dépendance n= 25
PaO ₂	73 ± 21	70,4 ± 12,8
FiO ₂	29,2 ± 14,5	22,8 ± 6,1
PaO ₂ / FiO ₂	278,5 ± 81,5	294,5 ± 88,6
Lactate	5,5 ± 3,3	5,6 ± 2,6

PaO₂ : pression artérielle en oxygène, FiO₂ : fraction inspirée en oxygène

- ✓ A l'admission et dans les deux groupes, les patients sont hypoxiques avec un rapport PaO₂ / FiO₂ < 300 et un taux de lactate élevé supérieur à 4 mmol/l.

2) Répartition selon le bilan métabolique à l'admission

Tableau 32 : Bilan métabolique à l'admission

<i>Variables</i>		<i>Groupe Contrôle</i> <i>n= 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance</i> <i>n= 25</i>
<i>Urée</i>	<i>Moyenne /Ecart</i>	0,9 ± 0,7	0,8 ± 1,1
<i>Créatininémie</i>	<i>Type</i>	34,2 ± 24,8	22,9 ± 12,5
<i>Insuffisance rénale aiguë (%)</i>		80,8	76
<i>Bilirubine ≥ 12 mg/l (%)</i>		7,7	20
<i>Cytolyse hépatique (%)</i>		7,7	4
<i>Hyponatrémie (%)</i>		30,8	16
<i>Hyperkaliémie (%)</i>		15,4	0
<i>Hypokaliémie (%)</i>		26,9	24
<i>Hyperglycémie (%)</i>		38,5	44
<i>Hypoglycémie (%)</i>		11,5	12

- ✓ A l'admission, l'insuffisance rénale est présente chez plus de $\frac{3}{4}$ des patients et dans les deux groupes ; l'atteinte hépatique est peu fréquente dans les deux groupes ; la perturbation du milieu intérieur est peu fréquente avec une tendance à l'hyponatrémie et à l'hypokaliémie dans les deux groupes. Sur le plan glycémique la tendance est vers l'hyperglycémie dans les deux groupes.

3) Répartition selon le bilan hématologique à l'admission

Tableau 33 : Bilan hématologique à l'admission

<i>Variables</i>	<i>Groupe Contrôle</i> <i>n= 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance</i> <i>n= 25</i>
<i>GB x10³ éléments >12 (%)</i>	61,5	40
<i>GB x10³ éléments <4 (%)</i>	0	16
<i>Hb (Moyenne /Ecart Type)</i>	10,3 ± 2,05	10,2 ± 1,6
<i>Hb 7 – 11,9 g/dl (%)</i>	80,8	84
<i>Plaquettes (Moyenne /Ecart Type)</i>	205,8 ± 141,87	192 ± 137,9
<i>Thrombopénie < 150 x10⁹ éléments (%)</i>	38,5	52
<i>TP (Moyenne /Ecart Type)</i>	50,9 ± 17,7	63,1 ± 29,2

GB : globules blancs, Hb : hémoglobine, TP : taux de prothrombine

- ✓ A l'admission, dans les deux groupes on note une tendance à l'hyperleucocytose avec une fréquence plus élevée dans le groupe contrôle.
- ✓ L'anémie est présente chez plus d 80% des patients des deux groupes.
- ✓ La thrombopénie est plus fréquente dans le groupe précharge dépendance.

1.2. Caractéristiques du sepsis de la population

1.2.1. Diagnostic de l'infection

1.2.1.1. Répartition des patients selon le diagnostic principal

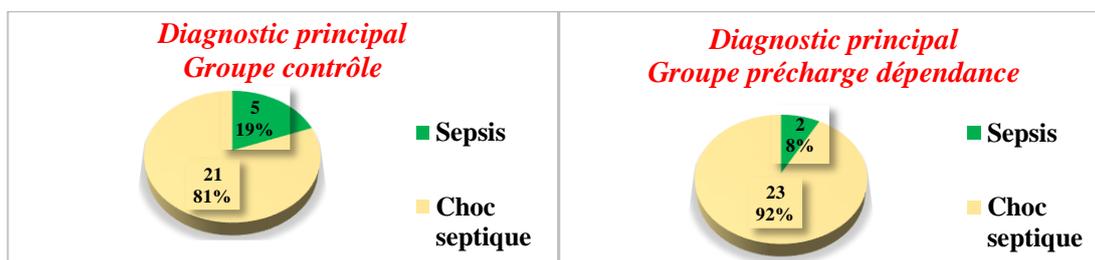


Figure 64 : Répartition des patients selon le diagnostic principal

✓ Le sepsis est peu fréquent et le choc septique est plus fréquent dans les deux groupes.

1.2.1.2. Répartition des patients selon l'origine de l'infection

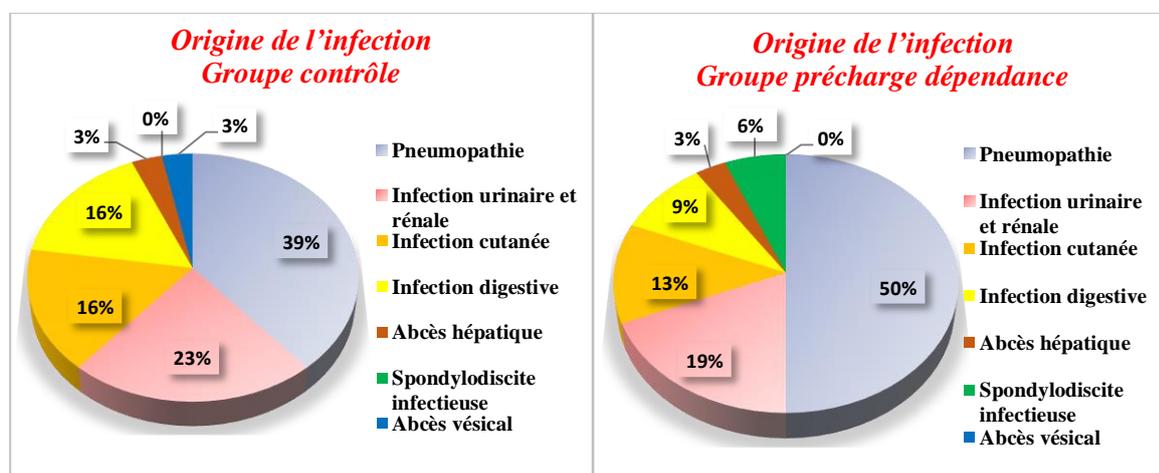


Figure 65 : Répartition des patients selon l'origine de l'infection

- ✓ Les infections respiratoires sont la cause la plus fréquente dans les deux groupes. La pneumopathie est présente chez 50% des patients du groupe précharge dépendance versus 39% des patients du groupe contrôle.
- ✓ Les infections urinaires et rénales viennent au 2^{ème} rang après la pneumopathie avec une fréquence légèrement élevée dans le groupe contrôle.
- ✓ Les infections cutanées occupent la 3^{ème} place après les deux précédentes et elles sont plus fréquentes dans le groupe contrôle (16%) que dans le groupe précharge dépendance (13%).
- ✓ Les infections digestives en 4^{ème} position sont plus fréquentes dans le groupe contrôle (16%) que dans le groupe précharge dépendance (9%).
- ✓ Dans les deux groupes, la fréquence des abcès de siège hépatique, vésical ou vertébral, sont négligeables en comparaison avec les autres infections.

1.2.1.3. Répartition des patients selon les scores qSOFA et SOFA à l'admission

Tableau 34 : Scores qSOFA et SOFA à l'admission

Variables		Groupe contrôle n = 26	Groupe précharge dépendance n = 25
qSOFA	2	(1) 3,8	(3) 12
(nombre) %	3	(25) 96,2	(22) 88
SOFA	Moyenne/Ecart type	9,6 ± 4	9,4 ± 4,06
	Médiane	7 [4 – 11]	7 [3 – 11]

qSOFA : quick sequential organ failure assessment, SOFA : sequential organ failure assessment

✓ A l'admission, la majorité des patients et dans les deux groupes a un score qSOFA à 3 mais c'est plus fréquent dans le groupe contrôle. La moyenne et la médiane du score SOFA sont légèrement plus élevées dans le groupe contrôle.

1.2.1.4. Répartition des patients selon les marqueurs biologiques de l'infection à l'admission

Tableau 35 : Marqueurs biologiques de l'infection à l'admission

Variables		Groupe contrôle n = 26	Groupe précharge dépendance n = 25
GB ≥ 12 x10 ³ éléments (%)		61,5	40
GR < 4 x10 ³ éléments (%)		0	16
Procalcitonine	Moyenne/Ecart type	37 ± 34,3	11,92 ± 10,09
CRP	type	182,1 ± 99,1	216,3 ± 109,2

GB : globules blancs, GR : globules rouges, CRP : C-reactive protein ou protéine C réactive

✓ A l'admission et dans les deux groupes, on note une tendance à l'hyperleucocytose avec une procalcitonine et une CRP positives et cela à des moyennes élevées.

1.2.1.5. Répartition des patients selon les prélèvements infectieux

1) Hémocultures et germes isolés

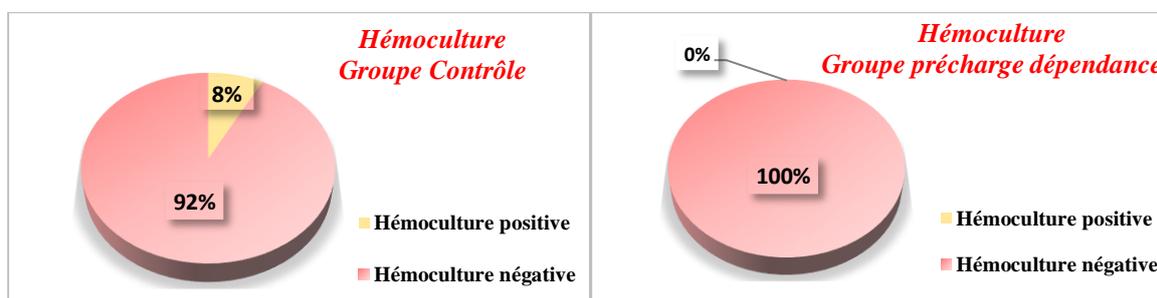


Figure 66 : Répartition des patients selon les résultats des hémocultures

✓ Dans le groupe contrôle la quasi-totalité des hémocultures sont négatives à l'exception de 8%. Dans le groupe précharge dépendance toutes les hémocultures sont négatives.

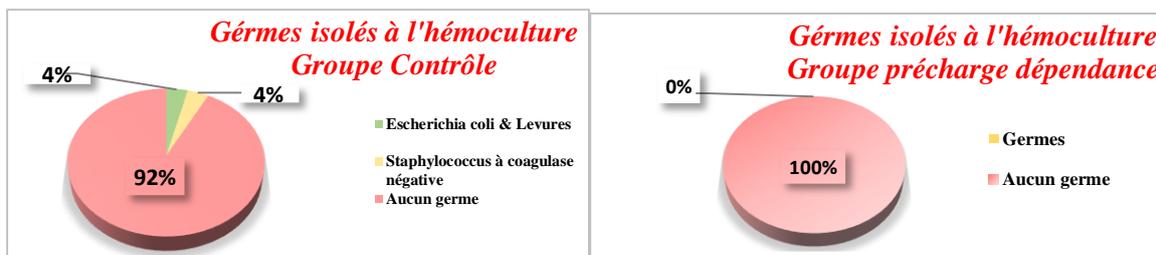


Figure 67 : Répartition des patients selon les germes isolés lors des hémocultures

- ✓ Dans le groupe contrôle, les germes isolés sont essentiellement des Bacilles Gram Négatif (BGN) et des Cocci Gram Positif (CGP) : une *Escherichia coli* (BGN) et des levures sur une hémoculture, ainsi qu'un *Staphylocoque* à *coagulase négative* (CGP) sur l'autre hémoculture.

2) Examen cytobactériologique des urines (ECBU) et germes isolés

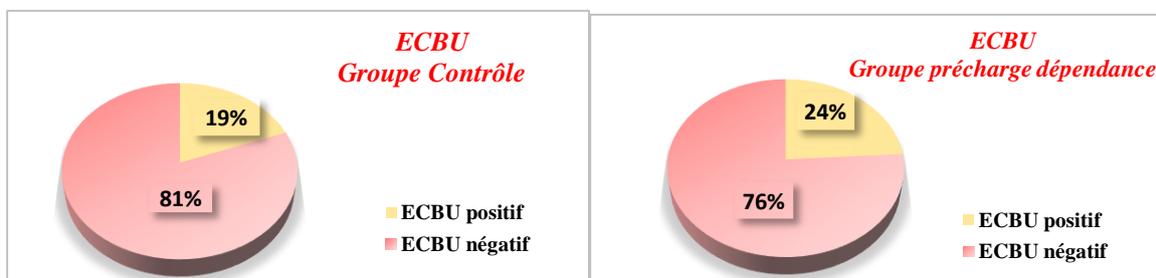


Figure 68 : Répartition des patients selon les résultats de l'ECBU

- ✓ Dans les deux groupes la quasi-totalité des ECBU sont négatifs à l'exception de 19 % dans le groupe contrôle et 24% dans le groupe précharge dépendance.

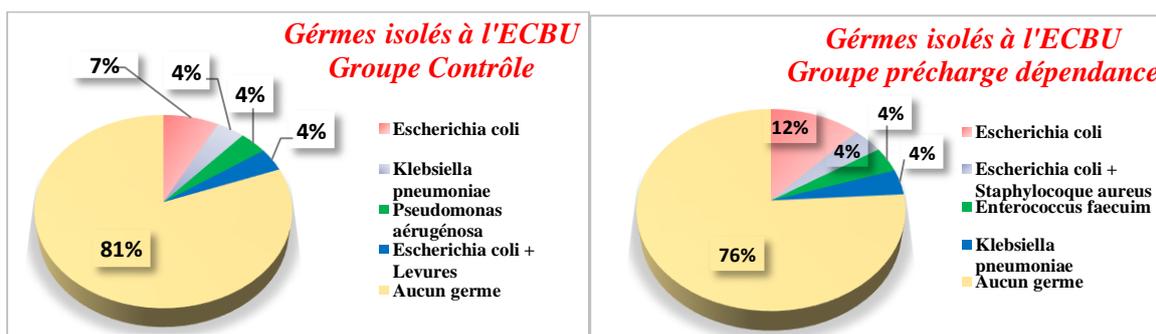


Figure 69 : Répartition des patients selon les germes isolés à l'ECBU

- ✓ Dans le groupe contrôle, les germes isolés sont essentiellement des levures ainsi que des BGN (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*).
- ✓ Dans le groupe précharge dépendance, les germes isolés sont essentiellement des BGN et des CGP : *Escherichia coli* (BGN), *Staphylocoque auréus* (CGP), *Enterococcus faecium* (CGP) et *Klebsiella pneumoniae* (BGN).

3) Prélèvement cutané et germes isolés

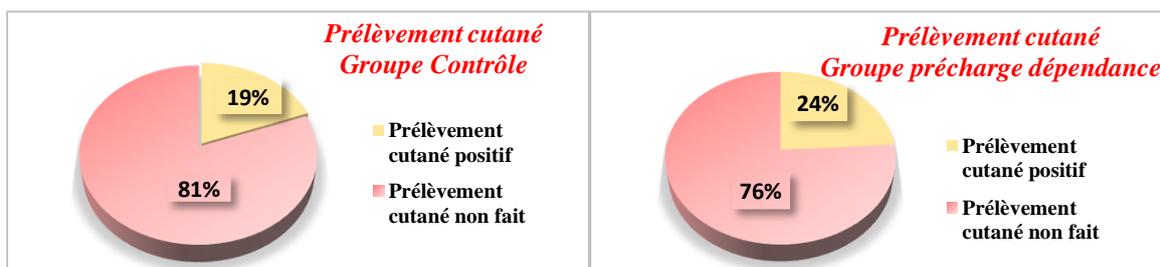


Figure 70 : Répartition des patients selon les résultats du prélèvement cutané

- ✓ Dans les deux groupes, les prélèvements cutanés sont tous positifs et faits chez 19% des patients du groupe contrôle et 24% des patients du le groupe précharge dépendance.

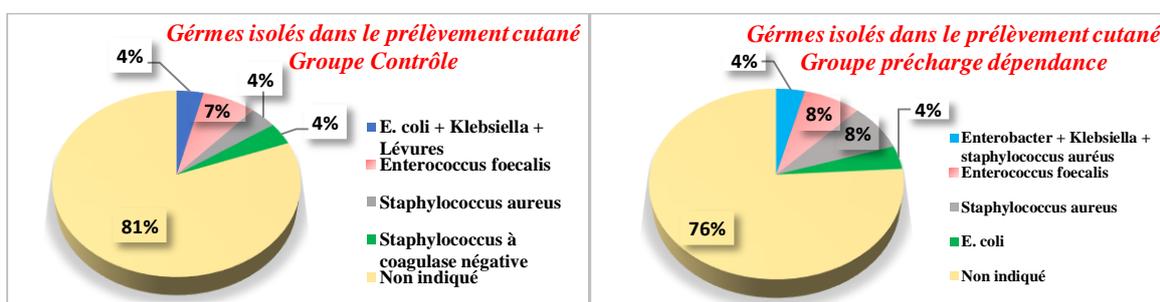


Figure 71 : Répartition des patients selon les germes isolés dans le prélèvement cutané

- ✓ Dans le groupe contrôle, les germes isolés sont essentiellement des levures ainsi que des BGN et des CGP : *Escherichia coli* (BGN), *Klebsiella pneumoniae* (BGN), *Enterococcus foecalis* (CGP), *Staphylocoque aureus* (CGP), *Staphylocoque à coagulase négative* (CGP). Dans le groupe précharge dépendance, les germes isolés sont essentiellement des BGN et des CGP : *Enterobacter* (BGN), *Klebsiella pneumoniae* (BGN), *Enterococcus faecalis* (CGP), *Staphylocoque aureus* (CGP) et *Escherichia coli* (BGN).

4) Prélèvement du liquide péritonéal per opératoire et germes isolés

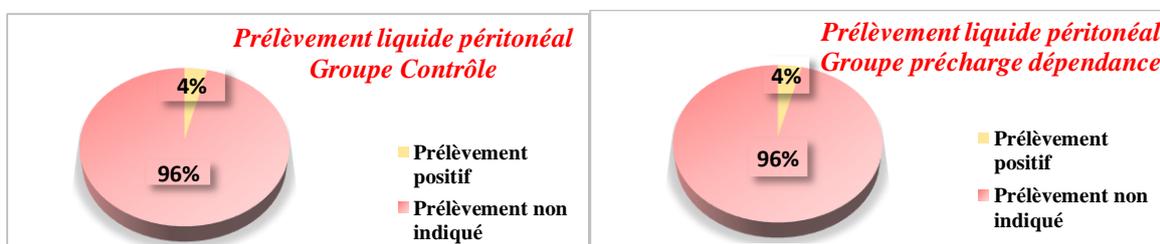


Figure 72 : Répartition des patients selon les résultats du prélèvement du liquide péritonéal en per opératoire

- ✓ Un prélèvement dans chaque groupe (une péritonite purulente dans le groupe contrôle et une ascite infecté dans le groupe précharge dépendance) est fait est revenu positif.

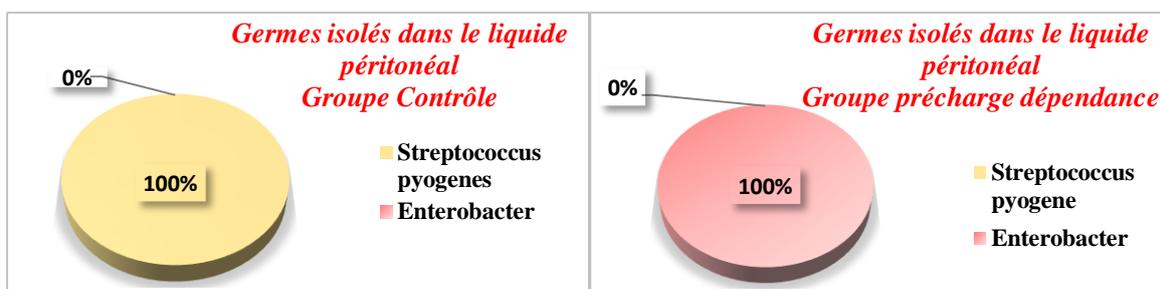


Figure 73 : Répartition des patients selon les germes isolés dans le liquide péritonéal

- ✓ Dans le groupe contrôle, le germe isolé est un CGP (*Streptococcus pyogenes*).
- ✓ Dans le groupe précharge dépendance, le germe isolé est un BGN (*Enterobacter*).

5) Répartition selon les résultats des autres prélèvements infectieux

Tableau 36 : Répartition des résultats des autres prélèvements infectieux

Variables Nombre (%)	Groupe contrôle n = 26	Groupe précharge dépendance n = 25
<i>ECB du LCR négatif</i>	(6) 24	(1) 4
<i>PL non indiquée</i>	(20) 76,9	(24) 96
<i>ECB des selles négatif</i>	(1) 3,8	(1) 4
<i>ECB des selles non indiqué</i>	(25) 96,1	(24) 96
<i>Prélèvement vaginal négatif</i>	(1) 3,8	0
<i>Prélèvement vaginal non indiqué</i>	(25) 96,1	(25) 100

LCR : liquide céphalorachidien, PL : ponction lombaire, ECB : examen cyto bactériologique

- ✓ Les prélèvements des autres sites (liquide céphalo-rachidien, selle, gynécologique) ne sont pas systématiques sauf s’il y a une indication. Dans les deux groupes et sur les rares examens faits, ils sont revenus négatifs chez tous patients en ayant bénéficié.
- ✓ La ponction lombaire a été le plus fréquemment pratiquée dans le groupe contrôle.

1.2.1.6. Répartition selon le rôle de l'imagerie dans le diagnostic de l'infection

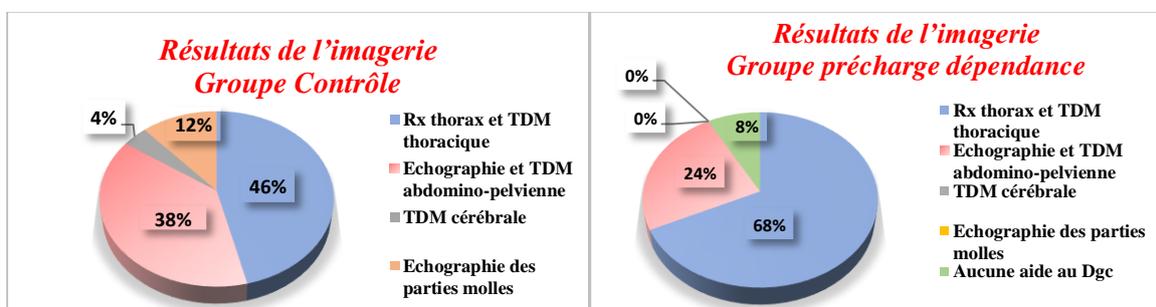


Figure 74 : Répartition des patients selon le rôle de l'imagerie dans le diagnostic de l'infection

- ✓ Dans les deux groupes, la radiographie et la TDM thoraciques ainsi que l'échographie et la TDM abdominopelviennes sont les examens les plus utilisés.

1.2.2. Répartition des patients selon le contrôle du foyer infectieux

Tableau 37 : Contrôle du foyer infectieux

<i>Variables</i>	<i>Groupe contrôle n = 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance n = 25</i>
Intervention (nombre) %	(4) 15,4	(5) 20
<i>Laparotomie</i>	(2) 7,7	(1) 4
<i>Drainage percutané</i>	(1) 3,8	0
<i>Débridement</i>	(1) 3,8	0
<i>Soins locaux</i>	0	(4) 16
Délai intervention (h)	37,5 ± 12,4	4 ± 2,2
<i>Laparotomie</i>	39	8
<i>Drainage percutané</i>	24	-
<i>Débridement</i>	48	-
<i>Soins locaux</i>	-	3

- ✓ Pour le contrôle du foyer infectieux, on note peu d'intervention dans les deux groupes.
- ✓ Le délai d'intervention est tardif dans le groupe contrôle par rapport au groupe précharge dépendance.

1.2.3. Répartition des patients selon la prise en charge

1) Répartition de la population selon l'oxygénothérapie et la ventilation

Tableau 38 : Oxygénothérapie non invasive

<i>Variables (nombre) %</i>	<i>Groupe Contrôle n= 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 25</i>
Oxygénothérapie (lunettes ou masque facial)	100	100
VNI	(4) 15,4	(4) 16
Aggravation après VNI et VM	1	4

VNI : ventilation non invasive, VM : ventilation mécanique

- ✓ Dans les deux groupes, tous les patients ont nécessité une oxygénothérapie.
- ✓ La ventilation non invasive (VNI) est peu utilisée (4 patients dans chaque groupe) et exclusivement pour des pneumopathies (8/8). La SpO₂ est comprise entre 81 et 89% en air ambiant n'atteignant pas 94% sous masque facial.
- ✓ Dans le groupe contrôle 1/4 a un sepsis et 3/4 ont un choc septique sur pneumopathie, 2/4 ont évolué favorablement et 2 patients âgés de 84 ans sont décédés (un LDS et l'autre a nécessité une ventilation mécanique à la 12^{ème} suite à un ACC brutal).
- ✓ Dans le groupe précharge dépendance 4/4 ont un choc septique et ils ont été ventilés secondairement durant leur séjour suite à une aggravation brutale : soit par apparition d'un bronchospasme à H4 (1 cas) ou d'un OAP (1 cas) ou d'un ACC brutal (1 cas) à H18, ou aggravation d'une hypoxie à H48 (1 cas).

Tableau 39 : Ventilation mécanique

<i>Variables</i>	<i>Groupe Contrôle n = 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance n = 25</i>
<i>VM durant séjour (nombre) %</i>	(16) 61,5	(17) 68
<i>Heure VM (h) Moyenne/Ecart type</i>	27,6 ± 45,6	43,9 ± 64,3
<i>Causes VM (nombre) %</i>		
<i>Défaillance brutale</i>	(9) 34,6	(15) 60
<i>ACC</i>	(2) 7,7	(3) 12
<i>DR sur OAP</i>	(3) 11,5	(3) 12
<i>DR sans OAP</i>	(1) 3,8	(7) 28
<i>AEC (GCS < 8)</i>	(3) 11,5	(3) 12
<i>DMV</i>	(3) 11,5	(2) 8

VM : ventilation mécanique, ACC : arrêt cardiocirculatoire, DR : détresse respiratoire, OAP : œdème aiguë du poumon, AEC : altération de l'état de conscience, DMV : défaillance multiviscérale

- ✓ Aucun patient n'a été ventilé durant l'épreuve de RV. La ventilation mécanique (VM) est mise en route à distance de l'épreuve suite à une aggravation clinique soit cardio-vasculaire « OAP (3/26 ou 11,5% GC versus 3/25 ou 12% GPD) ou ACC (2/26 ou 7,7% GC versus 3/25 ou 12% GPD) » ou détresse respiratoire (1/26 ou 3,8% GC versus 7/25 ou 28% GPD) ou altération de l'état de conscience avec un GCS < 8 (3/26 ou 11,5% GC versus 3/25 ou 12% GPD) ou aggravation clinique « défaillance multi-viscérale : DMV » (3/26 ou 11,5% GC versus 2/25 ou 8% GPD).
- ✓ La VM est plus pratiquée dans le groupe précharge dépendance que dans le groupe contrôle (68% versus 61,5%), mais plus précocement dans le groupe contrôle par rapport au groupe précharge dépendance (27,6 ± 45,6 versus 43,9 ± 64,3).
- ✓ La défaillance brutale est la cause de VM la plus fréquente dans le groupe précharge dépendance plus que dans le groupe contrôle (15/25 ou 60% versus 9/26 ou 34,6%).

2) Répartition de la population selon l'antibiothérapie empirique

Tableau 40 : Antibiothérapie empirique

<i>Variables</i>	<i>Groupe contrôle n = 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance n = 25</i>
<i>Antibiothérapie (%)</i>	100	100
<i>Association 3 ATB (%)</i>	53,8	48
<i>Association 2 ATB (%)</i>	46,2	44
<i>Mono-antibiothérapie (%)</i>	0	8
<i>Adaptation des antibiotiques sur antibiogramme (%)</i>	19,2	12
<i>Durée antibiothérapie (j) moyenne/écart type</i>	3,6 ± 2,9	3,9 ± 3,3

- ✓ Tous les patients et dans les deux groupes ont eu une antibiothérapie. L'association de 3 antibiotiques est plus utilisée dans le groupe contrôle (53,8%) par rapport au groupe

précharge dépendance (48%). L'association de 2 antibiotiques est plus utilisée dans le groupe contrôle (46,2 %) par rapport au groupe précharge dépendance (44%).

- ✓ L'adaptation de l'antibiothérapie sur antibiogramme disponible n'est faite que chez 19,2% des patients du groupe contrôle et 12% des patients du groupe précharge dépendance.
- ✓ La raison de la non adaptation de l'antibiothérapie est multiple, soit par défaut d'isolement de germe, soit par faute de disponibilité de l'antibiogramme et le décès précoce, soit par la non nécessité d'adaptation pour des germes multi-résistants.

3) Répartition des patients selon le traitement adjuvant

Tableau 41 : Répartition des patients selon le traitement adjuvant

<i>Variables (%)</i>	<i>Groupe contrôle n = 26</i>	<i>Groupe précharge dépendance n = 25</i>
<i>Insuline</i>	15,9	24
<i>KCl</i>	7,6	24
<i>NaCl 10 %</i>	7,6	4
<i>Transfusion sanguine</i>	15,3	12
<i>CGR</i>	15,3	8
<i>Plaquettes</i>	3,8	0
<i>Stéroïdes (HHC)</i>	0	0
<i>EER</i>	3,8	4
<i>Nutrition entérale</i>	100	100
<i>Nutrition parentérale</i>	0	0

KCl : Chlorure de potassium, NaCl : chlorure de sodium, CGR : culot globulaire rouge, HHC : hémisuccinate d'hydrocortisone, EER : épuration extra-rénale

- ✓ L'insuline est faiblement utilisée chez les patients ayant une hyperglycémie. 15,9 % dans le groupe contrôle sont traités par insuline versus 24 % dans le groupe précharge dépendance.
- ✓ Dans le groupe précharge dépendance, la kalithérapie est plus utilisée et l'apport de NaCl à 10 % est moindre, contrairement au groupe contrôle.
- ✓ La transfusion de CGR et de plaquettes est faible dans les deux groupes, mais plus utilisée dans le groupe contrôle.
- ✓ L'HHC n'est utilisée chez aucun patient en respect des recommandations.
- ✓ L'Épuration Extra-Rénale (EER) n'est utilisée qu'après épreuve de RV et durant le séjour des 2 patients. Un malade du groupe contrôle en a bénéficié pour traitement d'une insuffisance rénale compliquant une occlusion sur étranglement de la vessie dans le sac herniaire ingunal, et une patiente du groupe précharge dépendance pour acidose métabolique sévère par fuite de bicarbonate (HCO_3^-).
- ✓ L'alimentation est exclusivement entérale chez tous les patients des deux groupes.

1.3. Caractéristiques de la population décédée

1.3.1. Répartition de la population décédée selon l'évolution des patients

Tableau 42 : Répartition selon l'évolution des patients

Variables		Groupe Contrôle n= 26	Groupe précharge dépendance n= 25
<i>Favorable et retour à domicile</i>		7 (26,9)	8 (32)
<i>Transfert</i>	<i>Effectif (%)</i>	4 (15,4)	4 (16)
<i>Mortalité hospitalière</i>		18 (69,2)	17 (68)
<i>Aux Urgences médicales</i>		15 (57,7)	13 (52)
<i>Après transfert</i>		3 (11,5)	4 (16)
<i>Limitation de soins</i>		3 (11,5)	1 (4)
<i>Durée de séjour (j)</i>	<i>Moyenne/</i>	3,7 ± 3	3,9 ± 3,3
<i>Durée de survie (j)</i>	<i>Ecart type</i>	9,9 ± 11,5	13,3 ± 16,8

- ✓ Huit patients sont transférés dans les deux groupes, soit vers le bloc opératoire ou la réanimation ou la médecine interne. Dans le groupe contrôle, 3/4 patients transférés sont décédés, et une patiente a survécu après transfert en médecine interne. Tous les patients transférés du groupe précharge dépendance sont décédés. Tous les patients décédés après transfert (7/8) sont inclus dans la mortalité hospitalière.
- ✓ La mortalité hospitalière dans la population globale est légèrement plus élevée dans le groupe contrôle 69,2% versus 68% dans le groupe précharge dépendance.
- ✓ La limitation de soins (LDS) est faible mais les patients du groupe contrôle ont été les plus souvent concernés (3/26 LDS : un patient de 62 ans avec un cancer bronchique métastasé et 2 sujets âgés grabataires dont un a fait un AVC et l'autre un ACC brutal). Dans le groupe précharge dépendance, on note un seul patient âgé qui refuse les soins.
- ✓ La durée moyenne de séjour est légèrement plus prolongée dans le groupe précharge dépendance et elle ne dépasse pas les 4 jours dans les deux groupes.
- ✓ La survie est légèrement meilleure dans le groupe précharge dépendance avec une moyenne de 13,3 jours versus 9,9 jours dans le groupe contrôle.

1.3.2. Répartition de la population décédée selon les caractéristiques générales

1.3.2.1. Répartition de la population décédée selon l'âge

Tableau 43 : Age chez la population décédée

Variables (année)	Groupe Contrôle n= 18	Groupe précharge dépendance n= 17
<i>Moyenne/Ecart type</i>	65,5 ± 16,5	74,3 ± 10,1

- ✓ La moyenne d'âge des patients décédés est plus élevée dans le groupe précharge dépendance (74,3 ans) par rapport au groupe contrôle (65,5 ans).

1.3.2.2. Répartition de la population décédée selon le sexe

Tableau 44 : Sexe chez la population décédée

<i>Variables</i>	<i>Groupe Contrôle n= 18</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 17</i>
<i>Homme (nombre, %)</i>	11 (61 %)	10 (59 %)
<i>Femme (n)</i>	7 (39 %)	7 (41 %)
<i>Sex Ratio (homme/femme)</i>	1,6	1,4

✓ La répartition selon le sexe des patients décédés est identique dans les deux groupes avec une prédominance masculine similaire.

1.3.2.3. Répartition de la population décédée selon la durée de séjour

Tableau 45 : Durée de séjour de la population décédée

<i>Variables</i>	<i>Groupe Contrôle n= 18</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 17</i>
<i>Moyenne/ Ecart type (J)</i>	3,3 ± 3,2	3,3 ± 3,4
<i>Médiane (J)</i>	2 [1 – 14]	2 [1 – 15]
<i>< 24 h (nombre, %)</i>	(6) 33,3	(5) 29,4

✓ Les patients décédés ont une durée de séjour courte avec une moyenne de 3,3 jours.

✓ Les patients décédés en moins de 24 heures représentent 33,3% dans le groupe contrôle et 29,4% dans le groupe précharge dépendance.

1.3.2.4. Répartition de la population décédée selon la durée de survie

Tableau 46 : Durée de survie de la population décédée

<i>Variables (jour)</i>	<i>Groupe Contrôle n= 18</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 17</i>
<i>Moyenne/ Ecart type</i>	3 ± 3,3	3,4 ± 3,8
<i>Médiane</i>	2 [1 – 14]	2 [1 – 15]

✓ La durée moyenne de survie des patients décédés est plus élevée dans le groupe précharge dépendance (moyenne et médiane) par rapport au groupe contrôle.

1.3.2.5. Répartition de la population décédée selon les caractéristiques pondérales

Tableau 47 : Caractéristiques pondérales chez la population décédée

<i>Variables (kg)</i>	<i>Groupe Contrôle n= 18</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 17</i>
<i>Moyenne/ Ecart type</i>	70 ± 11,2	72,7 ± 12,6

✓ Sur le plan pondéral les deux groupes des patients décédés sont homogènes, avec cependant un poids plus élevé dans le groupe précharge dépendance.

1.3.2.6. Répartition de la population décédée selon le score IGSII

Tableau 48 : Score IGSII (Indice de Gravité Simplifié) chez la population décédée

<i>Variables (points)</i>	<i>Groupe Contrôle n= 18</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 17</i>
<i>Moyenne/ Ecart type</i>	35,3 ± 30,2	37,8 ± 29,9
<i>Médiane</i>	48,5 [13 – 85]	36 [21 – 89]

✓ Chez les patients décédés, l'IGS II est élevé (> 30 points) dans les deux groupes. La moyenne est légèrement plus élevée dans le groupe précharge dépendance (37,8) versus (35,3) dans le groupe contrôle.

1.3.2.7. Répartition de la population décédée selon le terrain et les comorbidités

1) Répartition de la population décédée selon les facteurs de risque

Tableau 49 : Facteurs de risque chez la population décédée

<i>Variables (nombre) %</i>	<i>Groupe Contrôle n= 18</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 17</i>
<i>HTA</i>	(7) 38,8	(10) 58,8
<i>Diabète</i>	(8) 44,4	(6) 35,3
<i>Dyslipidémie</i>	(2) 11,1	(3) 17,6
<i>Obésité</i>	(4) 22,2	(4) 23,5
<i>Tabagisme</i>	(1) 5,5	(3) 17,6
<i>Grabataire</i>	(5) 27,7	(1) 5,8

HTA : hypertension artérielle

✓ L'HTA et le diabète sont les facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés chez les patients décédés. Les patients décédés du groupe précharge dépendance ont plus d'HTA que de diabète, contrairement à ceux du groupe contrôle qui ont plus de diabète que d'HTA.

2) Répartition de la population décédée selon les antécédents

Tableau 50 : Antécédents chez la population décédée

<i>Variables (nombre) %</i>	<i>Groupe Contrôle n= 18</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 17</i>
<i>Aucun</i>	(1) 5,5	(1) 5,8
<i>Cardiopathie ischémique</i>	(2) 11,1	(0) 0
<i>ACFA</i>	(2) 11,1	(1) 5,8
<i>AVC</i>	(1) 5,5	(0) 0
<i>Hypothyroïdie</i>	(4) 22,2	(1) 5,8
<i>Infection antérieure</i>	(1) 5,5	(7) 41,2
<i>Insuffisance respiratoire chronique</i>	(2) 11,1	(5) 29,4
<i>BPCO</i>	(0) 0	(3) 17,6
<i>Asthme</i>	(0) 0	(1) 5,8
<i>Psychose</i>	(2) 11,1	(1) 5,8

ACFA : Arythmie par fibrillation auriculaire, AVC : Accident vasculaire cérébral, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

✓ Les pathologies les plus fréquentes chez les patients décédés sont cardio-vasculaires dans le groupe contrôle et respiratoires (BPCO) dans le groupe précharge dépendance.

1.3.2.8. Répartition de la population décédée selon le motif d'admission en USI

Tableau 51 : Motif d'admission en USI chez la population décédée

<i>Variables (%)</i>	<i>Groupe Contrôle n= 18</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 17</i>
<i>PAS < 100 mm Hg</i>	100	100
<i>FR > 22 c/min</i>	100	100
<i>GCS < 15</i>	92	94,1

PAS : pression artérielle, FR : fréquence respiratoire, GCS : Glasgow coma score

- ✓ Tous les patients décédés consultent pour une hypotension avec un retentissement respiratoire dans 100 % des cas. Le retentissement neurologique est retrouvé dans 94,1 % dans le groupe précharge dépendance versus 92 % dans le groupe contrôle.

1.3.2.9. Répartition de la population décédée selon la symptomatologie à l'admission

1) Répartition de la population décédée selon le délai de consultation

Tableau 52 : Délai de consultation chez la population décédée

<i>Variables (jour)</i>	<i>Groupe Contrôle n= 18</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 17</i>
<i>Moyenne / Ecart type</i>	7,8 ± 13,5	3,2 ± 2,3
<i>Médiane</i>	4 [1 - 60]	2,5 [1 - 7]

- ✓ Les patients décédés du groupe contrôle consultent tardivement avec une moyenne de 7,8 jours. Dans le groupe précharge dépendance, la consultation des patients décédés est plus précoce avec une moyenne de 3,2 jours.

2) Répartition de la population décédée selon la symptomatologie clinique

Tableau 53 : Symptomatologie clinique chez la population décédée

<i>Variables</i>	<i>Groupe Contrôle n= 18</i>	<i>Groupe précharge dépendance n= 17</i>
<i>PAS (mm Hg)</i>	70,6 ± 16,5	72,3 ± 18,7
<i>PAD (mm Hg)</i>	38,6 ± 9,9	41,1 ± 11,8
<i>PAM (mm Hg)</i>	49,4 ± 11,6	51,5 ± 12,9
<i>FC (bpm)</i>	131,1 ± 16,6	126,6 ± 19
<i>FR (c/min)</i>	37,5 ± 5,8	36,1 ± 6,7
<i>GCS (points)</i>	12,5 ± 1,3	13 ± 1,6
<i>Signes de choc (%)</i>	100	100
<i>Oligo-anurie (%)</i>	100	100
<i>Signes de lutte (%)</i>	44,4	64,7
<i>GCS ≤ 8 (%)</i>	0	0

PAS : pression artérielle, PAD : pression artérielle diastolique, PAM : pression artérielle moyenne, FC : fréquence cardiaque, FR : fréquence respiratoire, GCS : Glasgow coma score

- ✓ Les patients décédés des deux groupes présentent un état de choc avec une tachycardie et une anurie ou une oligo-anurie. La polypnée est constante et l'AEC est modérée. La détresse respiratoire est plus fréquente 64,7% des patients décédés du groupe précharge dépendance.

1.3.2.10. Répartition de la population décédée selon la biologie à l'admission

Tableau 54 : Biologie chez la population décédée

Variables (%)		Groupe Contrôle n= 18	Groupe précharge dépendance n= 17
PaO ₂ / FiO ₂		276,5 ± 82,8	272,4 ± 88,6
Lactate (mmol/l)	Moyenne/	5,9 ± 3,9	6,2 ± 2,9
Créatinine (mg/l)	Ecart type	35,1 ± 24,8	23,3 ± 12,5
Insuffisance rénale aigue	(nombre)	(13) 72,2	(14) 82,3
Plaquettes <150000 /élémt	%	(9) 50	(9) 52,9

PaO₂ : pression artérielle en oxygène, FiO₂ : fraction inspirée en oxygène

- ✓ Dans les deux groupes, les patients décédés sont hypoxiques avec un rapport PaO₂/FiO₂ <300 et un taux de lactate élevé supérieur à 4 mmol/L.
- ✓ L'insuffisance rénale est présente chez plus de 3/4 des patients décédés des deux groupes.
- ✓ La thrombopénie est présente chez la moitié des patients décédés dans les deux groupes.

1.3.3. Répartition de la population décédée selon les caractéristiques du sepsis

1.3.3.1. Répartition des patients décédés selon les scores qSOFA et SOFA à l'admission

Tableau 55 : Scores qSOFA et SOFA à l'admission des patients décédés

Variables		Groupe Contrôle n= 18	Groupe précharge dépendance n= 17
qSOFA	2 Effectif (%)	0 %	1 (5,8 %)
	3 Effectif (%)	18 (100 %)	16 (94,2 %)
SOFA	Moyenne	7,4 ± 1,6	7 ± 2,1
	Médiane	7 [5 – 11]	7 [3 – 11]

qSOFA : quick sequential organ failure assessment, SOFA : sequential organ failure assessment

- ✓ La majorité des patients décédés et dans les deux groupes ont un score qSOFA à 3.
- ✓ La moyenne et la médiane du score SOFA sont légèrement plus élevée dans le groupe contrôle chez patients décédés.

1.3.3.2. Répartition des patients décédés selon l'origine de l'infection

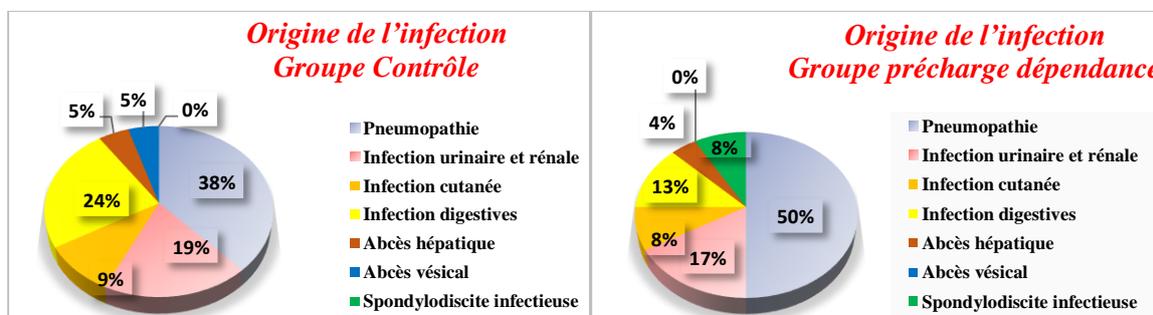


Figure 75 : Répartition des patients décédés selon l'origine de l'infection

- ✓ La pneumopathie est l'étiologie la plus fréquente chez patients décédés dans les deux groupes (50% groupe précharge dépendance vs 38% groupe contrôle).

- ✓ Les infections urinaires et rénales viennent au 2^{ème} rang après la pneumopathie avec une fréquence légèrement élevée dans le groupe contrôle chez patients décédés.
- ✓ Les infections digestives en 3^{ème} position sont plus fréquents chez patients décédés dans le groupe contrôle (24%) que dans le groupe précharge dépendance (8%).
- ✓ Les infections cutanées occupent la 4^{ème} place après les trois précédentes et dans les deux groupes chez patients décédés.
- ✓ Dans les deux groupes et chez les patients décédés, les abcès de siège hépatique, vésical et vertébral sont négligeables par rapport aux autres sites d'infection mais ils sont de mauvais pronostic.

1.3.3.3. Répartition des patients selon les prélèvements infectieux chez les patients décédés

- 1) **Hémocultures et germes isolés** : dans le groupe contrôle la quasi-totalité des hémocultures des patients décédés sont négatives à l'exception de 11,1%. Dans le groupe précharge dépendance toutes les hémocultures des patients décédés sont négatives.
- 2) **Examen cyto bactériologique des urines (ECBU) et germes isolés** : dans les deux groupes la quasi-totalité des ECBU des patients décédés sont négatifs à l'exception de 22,2 % dans le groupe contrôle et 17,6 % dans le groupe précharge dépendance.
- 3) **Prélèvement cutané et germes isolés** : dans les deux groupes, la quasi-totalité des prélèvements cutanés faits chez les patients décédés sont négatifs à l'exception de 16,6 % dans le groupe contrôle et 23,5 % dans le groupe précharge dépendance.
- 4) **Prélèvement liquide péritonéal et germes isolés** : dans le groupe contrôle et sur le seul prélèvement du liquide péritonéal fait chez un patient décédé, le germe isolé est un CGP. Dans le groupe précharge dépendance, aucun prélèvement n'est fait chez les patients décédés.

Les germes isolés dans les différents prélèvements infectieux sont des BGN, des levures et des CGP.

2. Apport de l'ETT cardiaque

2.1. Apport de l'ETT cardiaque dans la prédiction de la RRV

2.1.1. Répartition globale de la RRV

Tableau 56 : Répartition globale de la RRV

Groupe	Groupe	Effectif / %	Répondeur au RV		Total
			Oui	Non	
Groupe	Contrôle	Effectif	16	10	26
		% dans Groupe	61,5	38,5	100
	Précharge dépendance	Effectif	23	2	25
		% dans Groupe	92	8	100
Total	Effectif	39	12	51	
	% dans Groupe	76,5	23,5	100	

$p = 0,010$; Risque relatif (RR) = 1,49 ; IC à 95% [1,08 – 2,06]

- ✓ La RRV est de 76,5% dans l'ensemble de la population étudiée avec une nette supériorité dans le groupe précharge dépendance par rapport au groupe contrôle (92% vs 61,5%) et une différence significative ($p < 0,05$). Les patients du groupe précharge dépendance ont 49% plus de probabilité d'être classés répondeurs selon le risque relatif (RR) de 1,49 ; IC95% [1,08 – 2,06].
- ✓ 8 % uniquement de non répondeurs dans le groupe précharge dépendance versus 38,5 % dans le groupe contrôle avec une différence significative ($p < 0,05$).

2.1.2. Répartition de la gravité diagnostique selon la RRV

1) Répartition des patients en sepsis selon la RRV

Tableau 57 : Répartition des patients en sepsis selon la RRV

Diagnostic principal	Groupe	Groupe	Effectif / %	Répondeur au RV		Total
				Oui	Non	
Sepsis	Groupe	Contrôle	Effectif	4	1	5
			% dans Groupe	80	20	100
		Précharge dépendance	Effectif	1	1	2
			% dans Groupe	50	50	100
	Total	Effectif	5	2	7	
		% dans Groupe	71,4	28,6	100	

$p = 0,427$

- ✓ Dans l'ensemble de la population de sepsis 71,4 % des patients sont répondeurs avec une différence non significative entre les deux groupes ($p = 0,427$).
- ✓ Dans le groupe précharge dépendance, nous avons 2 patients en sepsis dont 1 patient classé non répondeur en présence d'une augmentation de Δ ITVsa mais sans augmentation de Δ Qc (les pressions de RV du ventricule gauche sont normales).
- ✓ Dans le groupe contrôle et parmi les 5 patients en sepsis, on note un seul patient non répondeur avec un objectif de PAM atteint et une anurie persistante à la fin de l'épreuve.

2) Répartition des patients en choc septique selon la RRV

Tableau 58 : Répartition des patients en choc septique selon la RRV

Diagnostic principal	Groupe	Effectif / %	Répondeur RV		Total	
			Oui	Non		
Choc septique	Groupe	Contrôle	Effectif	12	9	21
		% dans Groupe		57,1	42,9	100
	Précharge dépendance	Effectif	22	1	23	
		% dans Groupe		95,7	4,3	100
Total		Effectif	34	10	44	
		% dans Groupe		77,3	22,7	100

$p = 0,002$; $RR = 1,67$; $IC \text{ à } 95\% [1,14 - 2,45]$

- ✓ La RRV est de 77,3% dans l'ensemble de la population de choc septique avec une nette supériorité dans le groupe précharge dépendance par rapport au groupe contrôle (95,7% vs 57,1%) et une différence significative ($p < 0.05$). Les patients en choc septique du groupe précharge dépendance ont 67% plus de probabilité d'être classés répondeurs selon le risque relatif (RR) de 1,67 [IC95% : 1,14 – 2,45].
- ✓ 4,3% seulement de patients en choc septique sont non répondeurs dans le groupe précharge dépendance versus 42,9% dans le groupe contrôle avec une différence significative ($p < 0.05$).

2.1.3. Répartition de la RRV selon la gravité diagnostique

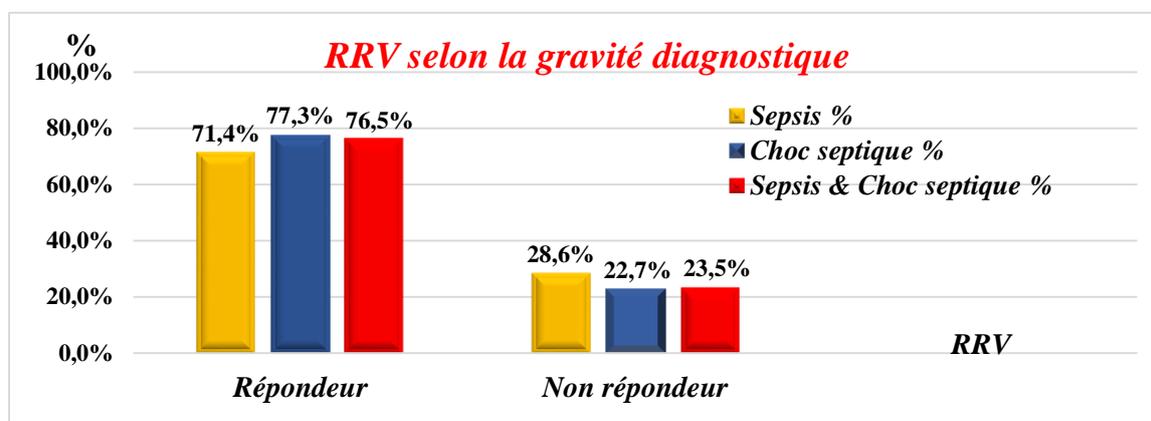


Figure 76 : RRV selon la gravité diagnostique

- ✓ Dans la population septique, nous avons plus de répondeurs (76,5 %) que de non répondeurs (23,5 %) avec une différence significative ($p = 0.03$).
- ✓ En comparaison avec le sepsis, la RRV est meilleure dans le choc septique avec une valeur de p significative ($p < 0.05$).
- ✓ Dans le choc septique, nous avons plus de répondeurs et peu de non répondeurs ($p < 0.05$).
- ✓ Dans le sepsis, nous avons plus de non répondeurs par rapport au choc septique ($p < 0.05$).

2.1.4. Effets du RV sur les indices échocardiographiques des répondeurs du GPD

Tableau 59 : Effets du RV sur les indices échocardiographiques chez les répondeurs du GPD

Variables (Moyenne/Ecart type)	Avant RV	Après RV
<i>FE VG</i>	61,4 ± 8,6	66,9 ± 10
<i>Onde E</i>	57,5 ± 21,7	73,2 ± 25,1
<i>E/A</i>	1,2 ± 0,5	1,5 ± 0,5
<i>E/Ea</i>	3,8 ± 1,3	5,2 ± 1,6
<i>VCI inspiration</i>	14,2 ± 4,8	21,2 ± 4,5
<i>VCI expiration</i>	7,9 ± 4	13,3 ± 4,5
<i>Index de collapsibilité VCI (IC VCI)</i>	47,2 ± 15,2	39,3 ± 16,9
<i>Surface chambre de chasse (Scc)</i>	3,2 ± 0,4	-
<i>Diamètre chambre de chasse (Dcc)</i>	20,3 ± 1,2	-
<i>ITV_{sa}</i>	9,2 ± 1,6	15,9 ± 1,9
<i>VES</i>	34,3 ± 9,7	45,4 ± 11,5
<i>Qc</i>	3,6 ± 0,9	4,8 ± 1
<i>IC</i>	1,9 ± 0,5	2,6 ± 0,4

FE VG : fraction d'éjection ventriculaire gauche, Onde E : remplissage rapide, Rapport E/A et E/Ea pour mesurer la fonction diastolique du VG, VCI : veine cave inférieure, ICVCI

- ✓ Après épreuve de RV, on note une amélioration des indices hémodynamiques statiques et dynamiques dans le groupe précharge dépendance.

2.2. Apport de l'ETT cardiaque dans l'amélioration de la mortalité

2.2.1. Mortalité hospitalière

2.2.1.1. Répartition globale de la mortalité hospitalière

Tableau 60 : Répartition globale de la mortalité hospitalière

<i>Groupe</i>	<i>Effectif / %</i>	<i>Mortalité Hospitalière</i>		<i>Total</i>
		<i>Oui</i>	<i>Non</i>	
<i>Contrôle</i>	<i>Effectif</i>	18	8	26
	<i>% dans Groupe</i>	69,2	30,8	100
<i>Précharge dépendance</i>	<i>Effectif</i>	17	8	25
	<i>% dans Groupe</i>	68	32	100
<i>Total</i>	<i>Effectif</i>	35	16	51
	<i>% dans Groupe</i>	68,6	31,4	100

$p = 0,925$

- ✓ La mortalité hospitalière est légèrement supérieure dans le groupe contrôle par rapport au groupe précharge dépendance, mais de façon non significative ($p = 0,925$).

2.2.1.2. Répartition de la gravité diagnostique selon la mortalité hospitalière

1) Répartition des patients en sepsis selon la mortalité hospitalière

Tableau 61 : Répartition des patients en sepsis selon la mortalité hospitalière

<i>Diagnostic principal * Groupe</i>	<i>Effectif / %</i>	<i>Mortalité Hospitalière</i>		<i>Total</i>
		<i>Oui</i>	<i>Non</i>	
<i>Contrôle</i>	<i>Effectif</i>	0	5	5
	<i>% dans Groupe</i>	0	100	100
<i>Précharge dépendance</i>	<i>Effectif</i>	0	2	2
	<i>% dans Groupe</i>	0	100	100
<i>Total</i>	<i>Effectif</i>	0	7	7
	<i>% dans Groupe</i>	0	100	100

- ✓ Chez les patients en sepsis, on ne note aucun décès dans les deux groupes.

2) Répartition des patients en choc septique selon la mortalité hospitalière

Tableau 62 : Répartition des patients en choc septique selon la mortalité hospitalière

Dgc principal * Groupe		Effectif / %	Mortalité Hospitalière		Total	
			Oui	Non		
Choc septique	Groupe	Contrôle	Effectif	18	3	21
		% dans Groupe		85,7	14,3	100
	Précharge dépendance	Effectif	17	6	23	
		% dans Groupe		73,9	26,1	100
	Total	Effectif	35	9	44	
		% dans Groupe		79,5	20,5	100

p = 0,332

- ✓ La mortalité hospitalière des patients en choc septique est plus élevée dans le groupe contrôle (85,7 %) par rapport au groupe précharge dépendance (73,9 %), mais la différence est non significative (p = 0.332).

2.2.1.3. Répartition de la mortalité hospitalière selon la gravité diagnostique

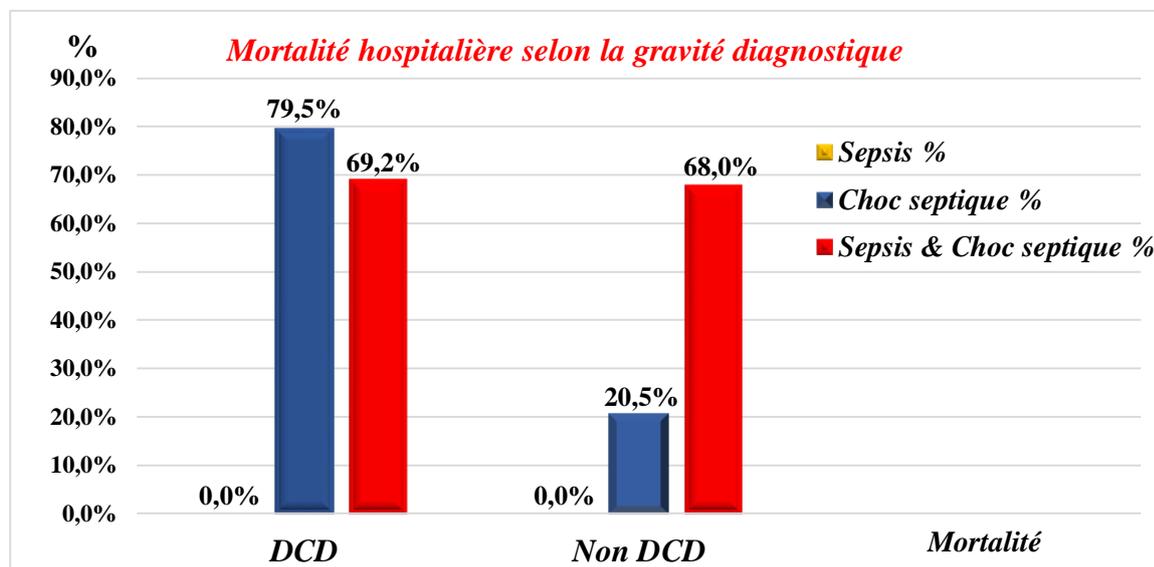


Figure 77 : Mortalité hospitalière selon la gravité diagnostique

- ✓ La mortalité hospitalière est nulle dans le sepsis et elle est plus élevée dans le choc septique.

2.2.1.4. Répartition de la RRV selon la mortalité hospitalière

Tableau 63 : Répartition de la RRV selon la mortalité hospitalière

Groupe	RRV	Mortalité hospitalière (+)		Mortalité hospitalière (-)		Total		p	
		Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%		
			Répondeur	10	62,5	6	37,5		16
Population générale	Groupe contrôle	Non répondeur	8	80	2	20	10	100	0,350
		Répondeur	16	69,6	7	30,4	23	100	
Choc septique	Groupe précharge dépendance	Non répondeur	1	50	1	50	2	100	0,570
		Répondeur	10	83,3	2	16,7	12	100	
Choc septique	Groupe contrôle	Non répondeur	8	88,9	1	11,1	9	100	0,610
		Répondeur	16	72,7	6	27,3	22	100	
Choc septique	Groupe précharge dépendance	Non répondeur	1	100	0	0	1	100	0,740
		Répondeur	16	72,7	6	27,3	22	100	

- ✓ Dans la population globale (sepsis et choc septique) et dans le groupe contrôle, la mortalité hospitalière est nettement supérieure chez les non répondeurs (8/10 ou 80 %) contre 10/16 ou 62,5 % chez les répondeurs, mais de façon non significative (p = 0,350). Dans le groupe précharge dépendance, la mortalité hospitalière est plus élevée chez les répondeurs (16/23 ou 69,6 %) que chez les non répondeurs (1/2 ou 50 %), mais de façon non significative (p = 0,570).
- ✓ Dans le choc septique et dans le groupe contrôle, la mortalité hospitalière est plus élevée chez les non répondeurs (8/9 ou 88,9 %) contre 10/12 ou 83,3 % chez les répondeurs, mais de façon non significative (p = 0,610). Dans le groupe précharge dépendance, la mortalité hospitalière est plus élevée chez les non répondeurs (1/1 ou 100 %) que chez les répondeurs (16/22 ou 72,7 %), mais de façon non significative (p = 0,740).
- ✓ Dans la population globale, la mortalité hospitalière chez les répondeurs est plus élevée dans le groupe précharge dépendance par rapport au groupe contrôle (69,6 % vs 62,5 %). Dans le choc septique, elle est plus élevée dans le groupe contrôle par rapport au groupe précharge dépendance (83,3 % vs 72,7 %).

2.2.1.5. Répartition la mortalité hospitalière chez les réponders selon le groupe et la population

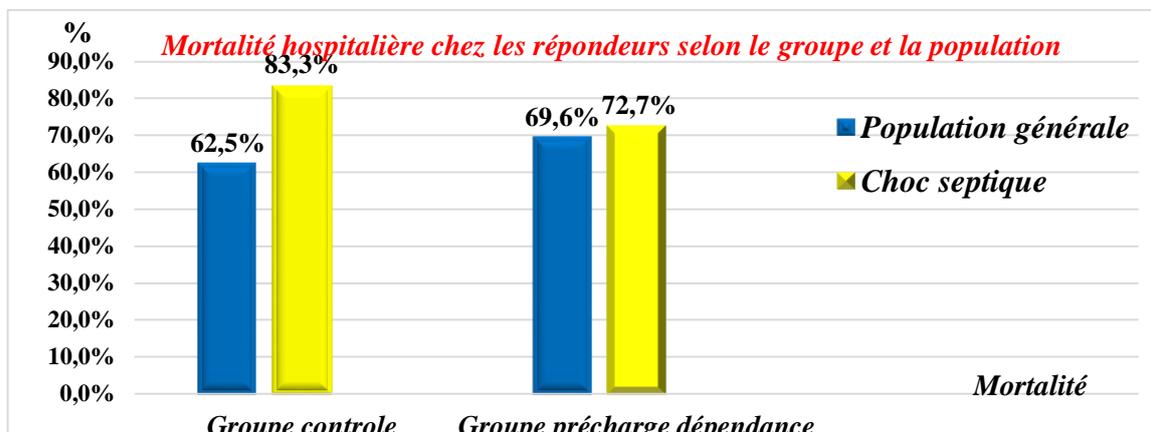


Figure 78 : Mortalité hospitalière chez les réponders selon le groupe et la population

- ✓ La mortalité hospitalière est plus élevée chez les réponders du groupe précharge dépendance que du groupe contrôle (69,6 % versus 62,5 %) et chez les non réponders du groupe contrôle par rapport au groupe précharge dépendance (80 % versus 50 %).

2.2.2. Mortalité globale

2.2.2.1. Répartition globale de la mortalité globale

Tableau 64 : Répartition globale de la mortalité globale

Groupe	Effectif / %	Mortalité Globale		Total
		Oui	Non	
Groupe Contrôle	Effectif	19	7	26
	% dans Groupe	73,1	26,9	100
Groupe Précharge dépendance	Effectif	18	7	25
	% dans Groupe	72	28	100
Total	Effectif	37	14	51
	% dans Groupe	72,5	27,5	100

$p = 0,931$

- ✓ La mortalité globale est légèrement plus élevée dans le groupe contrôle par rapport au groupe précharge dépendance (73,1 % versus 72%), mais la différence est non significative ($p = 0,931$). Dans le groupe contrôle 18/19 sont décédés à l'hôpital et 1/19 ayant un sepsis sur infection urinaire et un Kc bronchique, mis sortant après LDS et décédé à J7. Dans le groupe précharge dépendance 1/18 grabataire ayant un choc septique sur infection urinaire et cutané, est décédé à J10 après sa sortie (refus des soins). 17/18 sont décédés à l'hôpital.

2.2.2.2. Répartition de la gravité diagnostique selon la mortalité globale

1) Répartition des patients en sepsis selon la mortalité globale

Tableau 65 : Répartition des patients en sepsis selon la mortalité globale

Diagnostic principal * Groupe		Effectif / %	Mortalité Globale		Total	
			Oui	Non		
Sepsis	Groupe	Contrôle	Effectif	1	4	5
		% dans Groupe		20	80	100
	Précharge dépendance	Effectif	0	2	2	
		% dans Groupe		0	100	100
	Total	Effectif	1	6	7	
		% dans Groupe		14,3	85,7	100

$p = 0,495$

- ✓ Chez les patients en sepsis nous n'avons aucun décès dans le groupe précharge dépendance versus 20 % (1 patient / 5) de mortalité globale dans le groupe contrôle, mais la différence est non significative ($p = 0,495$).

2) Répartition des patients en choc septique selon la mortalité globale

Tableau 66 : Répartition des patients en choc septique selon la mortalité globale

Diagnostic principal * Groupe		Effectif / %	Mortalité Globale		Total	
			Oui	Non		
Choc septique	Groupe	Contrôle	Effectif	18	3	21
		% dans Groupe		85,7	14,3	100
	Précharge dépendance	Effectif	18	5	23	
		% dans Groupe		78,3	21,7	100
	Total	Effectif	36	8	44	
		% dans Groupe		81,8	18,2	100

$p = 0,522$

- ✓ La mortalité globale chez les patients en choc septique est plus élevée dans le groupe contrôle avec une différence non significative ($p = 0,522$).

2.2.2.3. Répartition de la mortalité globale selon la gravité diagnostique

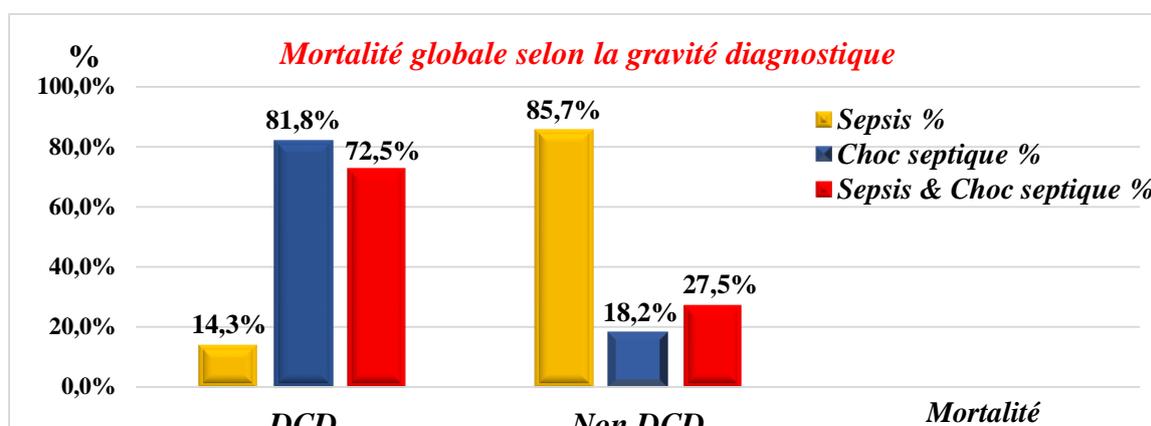


Figure 79 : Mortalité globale selon la gravité diagnostique

- ✓ La mortalité globale est faible dans le sepsis de l'ordre, de 14,3 % ($p = 0,495$).
- ✓ La mortalité globale est élevée dans le choc septique de l'ordre, de 81,8 % ($p = 0,522$).

2.3. Apport de l'ETT cardiaque dans l'amélioration de la survie

2.3.1. Répartition globale de la survie

Tableau 67 : Répartition globale de la survie

Variables	Groupe contrôle (%)	Groupe précharge dépendance (%)
1 jour	73,1	72
2 Jours	53,8	60
3 Jours	46,2	48
7 Jours	30,8	44
28 Jours	26,9	28

$p = 0,882$

- ✓ Le pourcentage de survie des patients à 24 heures n'est pas à 100 % dans les deux groupes.
- ✓ Du 2^{ème} au 28^e jour, la survie est meilleure dans le groupe précharge dépendance en comparaison avec le groupe contrôle, mais de façon non significative ($p = 0,882$).

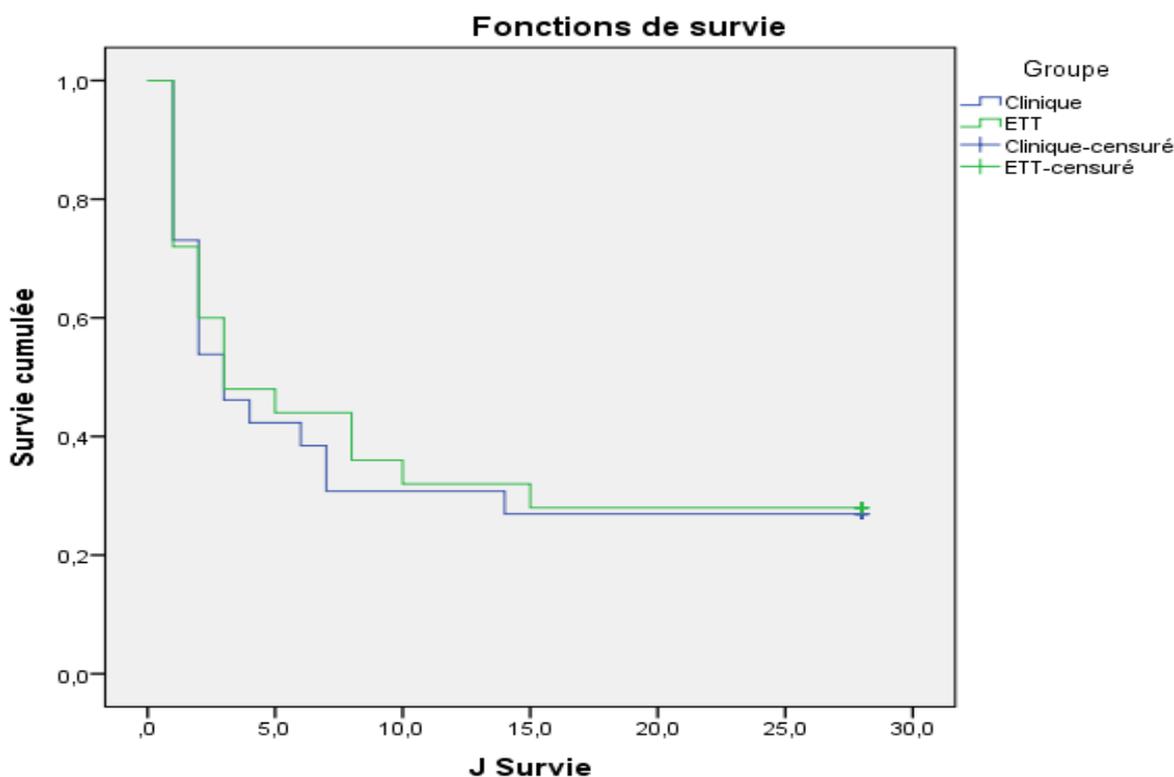


Figure 80 : Fonction de survie globale dans le GC (clinique) et le GPD (ETT)

$p = 0,882$

- ✓ Sur la courbe de survie des patients et jusqu'à J28, on note une supériorité du groupe précharge dépendance mais de façon non significative ($p = 0,882$).

2.3.2. Répartition de la gravité diagnostique selon la survie

1) Répartition des patients en sepsis selon la survie

Tableau 68 : Répartition des patients en sepsis selon la survie

Variables	Groupe contrôle (%)	Groupe précharge dépendance (%)
1 jour	100	100
2 Jours	100	100
3 Jours	100	100
7 Jours	80	100
28 Jours	80	100

$p = 0,307$

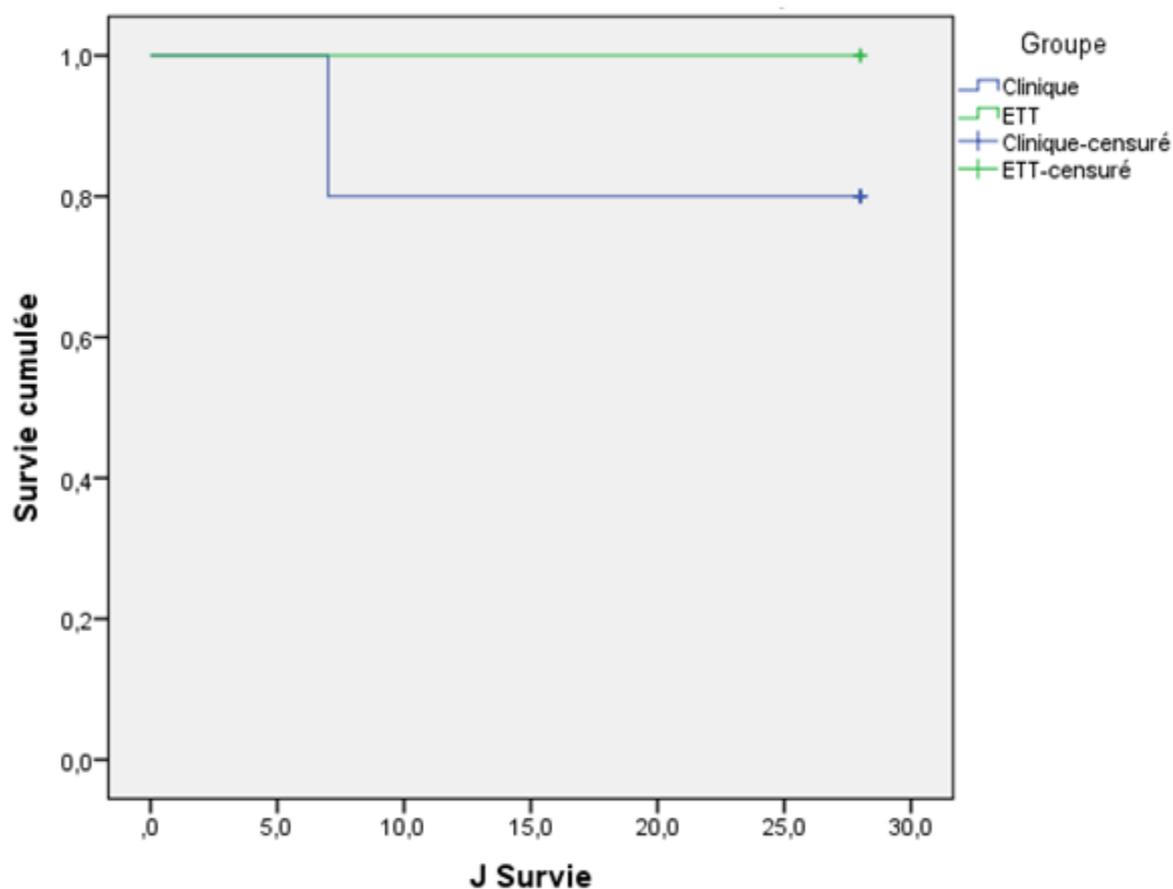


Figure 81: Fonction de survie dans le sepsis et selon les groupes

- ✓ de J1 à J3 tous les patients en sepsis survivent à 100 % dans les deux groupes
- ✓ de J7 à J28 la survie des patients en sepsis est meilleure dans le groupe précharge dépendance que dans le groupe contrôle, mais de façon non significative ($p = 0,307$).

2) Répartition des patients en choc septique selon la survie

Tableau 69 : Répartition des patients en choc septique selon la survie

Variables	Groupe contrôle (%)	Groupe précharge dépendance (%)
1 jour	66,7	69,6
2 Jours	42,9	56,5
3 Jours	33,3	43,5
7 Jours	19	39,1
28 Jours	14,3	25,4

$p = 0,307$

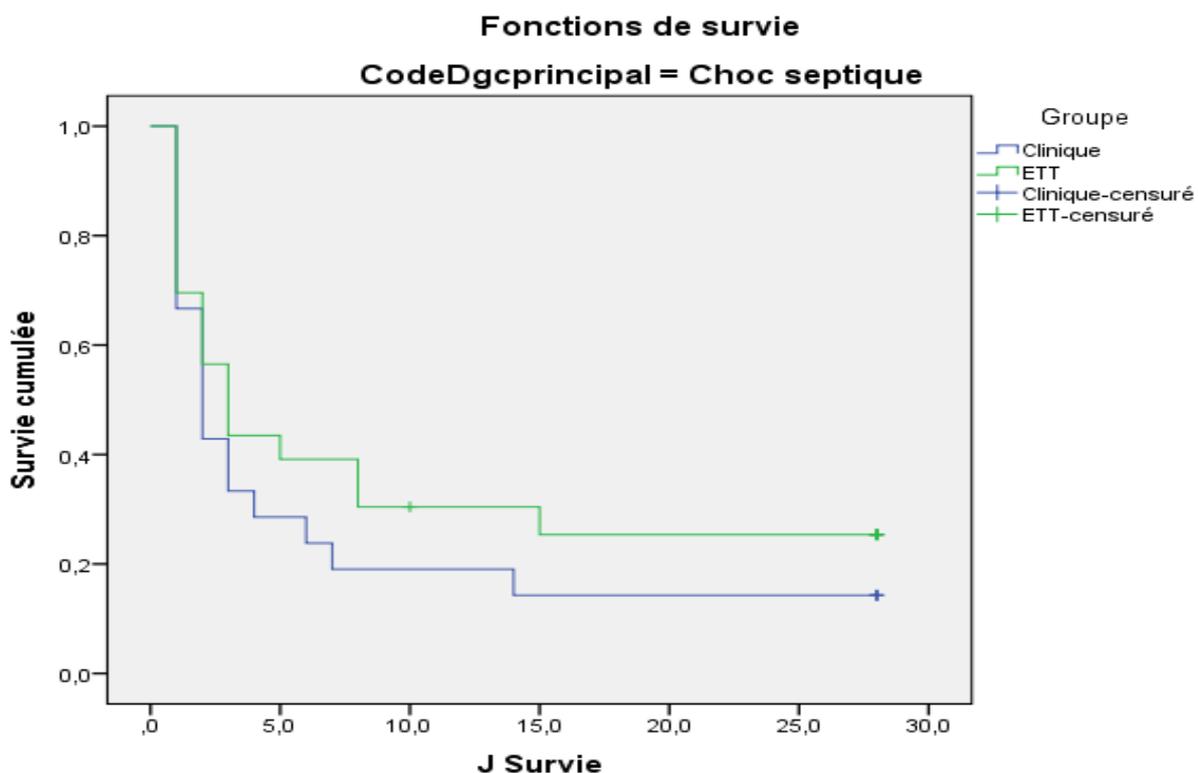


Figure 82 : Fonction de survie dans le choc septique et selon le GC (Clinique) et le GPD (ETT)

- ✓ De J1 à J28, la survie des patients en choc septique est meilleure dans le groupe précharge dépendance par rapport au groupe contrôle, mais de façon non significative ($p = 0,307$).
- ✓ La survie de patients en choc septique de J1 à J3 ne dépasse jamais les 70 % dans les deux groupes.
- ✓ De J7 à J28, la survie des patients en choc septique est nettement meilleure dans le groupe précharge dépendance en comparaison avec le groupe contrôle mais de façon non significative ($p = 0,307$) et ne dépasse jamais les 40 %.

2.4. Apport de l'ETT cardiaque dans la diminution des incidents liés au RV

2.4.1.1. Répartition globale de la survenue des incidents durant l'étude

Tableau 70 : Répartition globale de la survenue des incidents durant l'étude

Groupe	Effectif / %	Incidents durant l'étude		Total	
		Oui	Non		
Groupe	Contrôle	Effectif	5	21	26
		% dans Groupe	19,2	80,8	100
	Précharge	Effectif	2	23	25
	dépendance	% dans Groupe	8	92	100
Total	Effectif	7	44	51	
	% dans Groupe	13,7	86,3	100	

$p = 0,244$

- ✓ Il y a plus d'incidents dans le groupe contrôle (19,2 %) que dans le groupe précharge dépendance (8%) mais la différence est non significative ($p = 0,244$).
- ✓ Dans le groupe contrôle, on note deux AEC, deux détresses respiratoires (OAP, hypoxie) et un ACC. Dans le groupe précharge dépendance, les deux incidents sont l'ACC et la baisse de l'ITVsa.

2.4.1.2. Répartition de la gravité diagnostique selon la survenue des incidents durant l'étude

1) Répartition des patients en sepsis selon la survenue des incidents durant l'étude

Tableau 71 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue des incidents durant l'étude

Diagnostic principal * Groupe	Effectif / %	Incident durant l'étude		Total	
		Oui	Non		
Sepsis	Contrôle	Effectif	0	5	5
		% dans Groupe	0	100	100
	Précharge	Effectif	0	2	2
	dépendance	% dans Groupe	0	100	100
	Total	Effectif	0	7	7
		% dans Groupe	0	100	100

- ✓ Dans les deux groupes nous ne relevons aucun incident chez les patients en sepsis.

2) Répartition des patients en choc septique selon la survenue des incidents durant l'étude

Tableau 72 : Répartition des patients en choc septique selon la survenue des incidents durant l'étude

Diagnostic principal * Groupe		Effectif / %	Incident durant l'étude		Total	
			Oui	Non		
Choc septique	Groupe	Contrôle	Effectif	5	16	21
		% dans Groupe		23,8	76,2	100
	Précharge dépendance	Effectif	2	21	23	
		% dans Groupe		8,7	91,3	100
	Total	Effectif	7	37	44	
		% dans Groupe		15,9	84,1	100

p = 0,171

- ✓ La survenue des incidents dans le choc septique est moindre et la majorité des patients n'a pas eu d'incidents dans les deux groupes. Nous avons 76,2 % de patient dans le groupe contrôle versus 91,3 % dans le groupe précharge dépendance, qui n'ont pas d'incidents et avec une différence non significative (p = 0,171).
- ✓ Les incidents représentent 23,8 % dans le groupe contrôle et 8,7 % dans le groupe précharge dépendance et la différence est non significative (p = 0,171).

2.4.1.3. Répartition de la survenue des incidents durant l'étude selon la gravité diagnostique

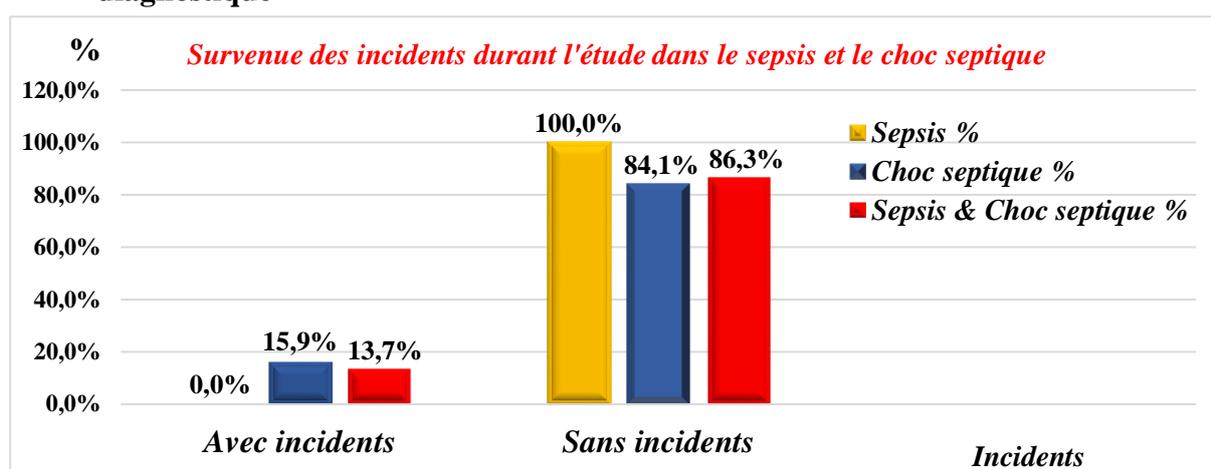


Figure 83 : Survenue des incidents durant l'étude dans le sepsis et le choc septique

- ✓ Durant notre étude, nous n'avons eu aucun incident dans le sepsis et les incidents sont faibles et surviennent surtout dans le choc septique.

2.4.1.4. Répartition de la survenue de l'OAP durant l'étude

1) Répartition globale de la survenue de l'OAP durant l'étude

Tableau 73 : Répartition globale de la survenue de l'OAP durant l'étude

Groupe	Effectif / %	OAP		Total	
		Oui	Non		
Groupe	Contrôle	Effectif	1	25	26
		% dans Groupe	3,8	96,2	100
	Précharge	Effectif	0	25	25
	dépendance	% dans Groupe	0	100	100
Total		Effectif	1	50	51
		% dans Groupe	2	98	100

$p = 0,322$

- ✓ Dans le groupe contrôle, on note un seul patient (3,8%) ayant fait un OAP durant l'épreuve de RV versus zéro patient dans le groupe précharge dépendance, mais la différence est non significative ($p = 0,322$).
- ✓ L'épreuve de RV est sans incidents dans 100% des patients du groupe précharge dépendance versus 96,2% dans le groupe contrôle. La différence est non significative ($p = 0,322$).

2) Répartition de la gravité diagnostique selon la survenue des incidents durant l'étude

➤ Répartition des patients en sepsis selon la survenue l'OAP durant l'étude

Tableau 74 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue l'OAP durant l'étude

Diagnostic principal * Groupe	Effectif / %	OAP		Total		
		Oui	Non			
Sepsis	Groupe	Contrôle	Effectif	0	5	5
			% dans Groupe	0	100	100
	Précharge	Effectif	0	2	2	
		dépendance	% dans Groupe	0	100	100
	Total		Effectif	0	7	7
			% dans Groupe	0	100	100

- ✓ Dans le sepsis nous n'avons eu aucun incident du type OAP durant l'épreuve de RV.

➤ Répartition des patients en choc septique selon la survenue l’OAP durant l’étude

Tableau 75 : Répartition des patients en choc septique selon la survenue l’OAP durant l’étude

Diagnostic principal * Groupe		Effectif / %	OAP		Total	
			Oui	Non		
Choc septique	Groupe	Contrôle	Effectif	1	20	21
		% dans Groupe	4,8	95,2	100	
	Précharge dépendance	Effectif	0	23	23	
		% dans Groupe	0	100	100	
	Total	Effectif	1	43	44	
		% dans Groupe	2,3	97,7	100	

$p = 0,290$

- ✓ Dans le choc septique nous n’avons eu qu’un seul incident d’OAP durant l’épreuve de RV et cela dans le groupe contrôle.
- ✓ Aucun incident d’OAP durant l’épreuve de RV dans le groupe précharge dépendance.

3) Répartition de la survenue de l’OAP durant l’étude selon la RRV

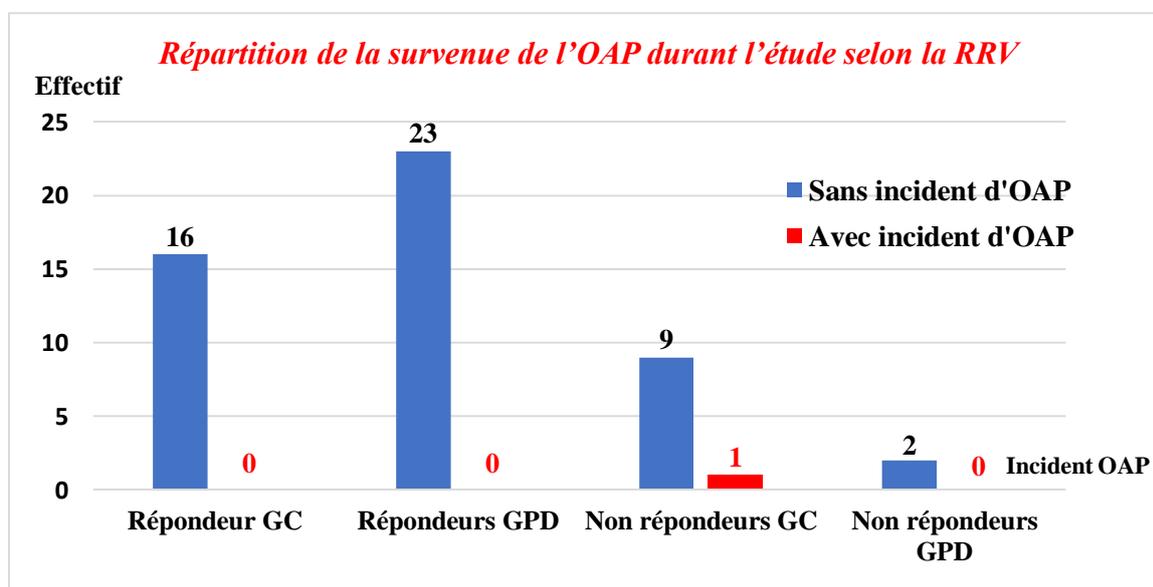


Figure 84 : Répartition de la survenue l’OAP durant l’étude selon la RRV

- ✓ Nous avons zéro incident chez les répondeurs au RV des deux groupes et chez les non répondeurs du groupe précharge dépendance.

3. Evaluation de la gravite et prédiction de la mortalité

3.1. Corrélation entre les différents scores

1) Corrélation globale entre IGS II, qSOFA admission et SOFA admission

Tableau 76 : Corrélation globale entre IGS II, qSOFA admission et SOFA admission

		<i>IGSII</i>	<i>qSOFA admission</i>	<i>SOFA admission</i>
<i>IGSII</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	1	0,045	0,221
	<i>p</i>		0,754	0,120
	<i>N</i>	51	51	51
<i>qSOFA admission</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	0,045	1	-0,187
	<i>p</i>	0,754		0,189
	<i>N</i>	51	51	51
<i>SOFA admission</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	0,221	-0,187	1
	<i>p</i>	0,120	0,189	
	<i>N</i>	51	51	51

- ✓ *IGS II et qSOFA admission* : il n'y a pas une corrélation entre les deux avec un p non significatif ($p = 0,754$).
- ✓ *IGS II et SOFA admission* : il n'y a pas de corrélation entre les deux avec un p non significatif ($p = 0,120$).
- ✓ *qSOFA admission et SOFA admission* : il n'y a pas de corrélation entre les deux marqueurs avec un p non significatif ($p = 0,189$).

2) Corrélation globale entre IGS II, qSOFA H24 et SOFA H24

Tableau 77 : Corrélation globale entre IGS II, qSOFA H24 et SOFA H24

		<i>IGSII</i>	<i>qSOFA H24</i>	<i>SOFA H24</i>
<i>IGSII</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	1	-0,212	-0,070
	<i>p</i>		0,134	0,626
	<i>N</i>	51	51	51
<i>qSOFA H24</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	-0,212	1	0,779**
	<i>p</i>	0,134		0,000
	<i>N</i>	51	51	51
<i>SOFA H24</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	-0,070	0,779**	1
	<i>p</i>	0,626	0,000	
	<i>N</i>	51	51	51

- ✓ *IGS II et qSOFA H24* : il n'y a pas une corrélation entre les deux avec un p non significatif ($p = 0,134$).
- ✓ *IGS II et SOFA H24* : il n'y a pas de corrélation entre les deux avec un p non significatif ($p = 0,626$).
- ✓ *qSOFA H24 et SOFA H24* : il y a une très bonne corrélation entre les deux avec un p très significatif ($p < 0,05$).

3) Corrélation entre IGS II, qSOFA admission et qSOFA H24

➤ Corrélation globale entre IGS II, qSOFA admission et qSOFA H24

Tableau 78 : Corrélation globale entre IGS II, qSOFA admission et qSOFA H24

		<i>IGSII</i>	<i>qSOFA admission</i>	<i>qSOFA H24</i>
<i>IGSII</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	1	0,045	-0,212
	<i>p</i>		0,754	0,134
	<i>N</i>	51	51	51
<i>qSOFA admission</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	0,045	1	0,287*
	<i>p</i>	0,754		0,041
	<i>N</i>	51	51	51
<i>qSOFA H24</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	-0,212	0,287*	1
	<i>p</i>	0,134	0,041	
	<i>N</i>	51	51	51

✓ *qSOFA admission et qSOFA H24* : il y a une très bonne corrélation entre les deux avec un p très significatif (< 0,05)

➤ Corrélation dans le choc septique entre IGS II, qSOFA admission et qSOFA H24

Tableau 79 : Corrélation dans le choc septique entre IGS II, qSOFA admission et qSOFA H24

		<i>IGSII</i>	<i>qSOFA admission</i>	<i>qSOFA H24</i>
<i>IGSII</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	1	0,078	-0,296
	<i>p</i>		0,614	0,051
	<i>N</i>	44	44	44
<i>qSOFA admission</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	0,078	1	0,403**
	<i>p</i>	0,614		0,007
	<i>N</i>	44	44	44
<i>qSOFA H24</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	-0,296	0,403**	1
	<i>p</i>	0,051	0,007	
	<i>N</i>	44	44	44

Dans le choc septique :

- ✓ *IGS II avec qSOFA admission* : il n'y a pas de corrélation entre les deux avec un p non significatif (p = 0,614).
- ✓ *IGS II avec qSOFA H24* : il n'y a pas de corrélation entre les deux avec un p non significatif (p = 0,051), mais la corrélation est meilleure en comparaison avec le qSOFA à l'admission.
- ✓ *qSOFA admission et qSOFA H24* : il y a une très bonne corrélation entre les deux avec un p très significatif (< 0,05).

4) Corrélation entre IGS II, Δ qSOFA et Δ SOFA

➤ Corrélation globale entre IGS II, Δ qSOFA et Δ SOFA

Tableau 80 : Corrélation globale entre IGS II, Δ qSOFA et Δ SOFA

		<i>IGSII</i>	<i>Δ qSOFA</i>	<i>Δ SOFA</i>
<i>IGSII</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	1	-0,234	-0,180
	<i>p</i>		0,098	0,207
	<i>N</i>	51	51	51
<i>Δ qSOFA</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	-0,234	1	0,809**
	<i>p</i>	0,098		0,000
	<i>N</i>	51	51	51
<i>Δ SOFA</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	-0,180	0,809**	1
	<i>p</i>	0,207	0,000	
	<i>N</i>	51	51	51

- ✓ *IGS II avec Δ qSOFA* : il n'y a pas de corrélation entre les deux avec un p non significatif (p = 0,098).
- ✓ *IGS II avec Δ SOFA* : il n'y a pas de corrélation entre les deux avec un p non significatif (p = 0,207).
- ✓ *Δ qSOFA et Δ SOFA* : il y a une très bonne corrélation entre les deux avec un p très significatif (< 0,05).

➤ Corrélation dans le choc septique entre IGS II, Δ qSOFA et Δ SOFA

Tableau 81 : Corrélation dans le choc septique entre IGS II, Δ qSOFA et Δ SOFA

		<i>IGSII</i>	<i>Δ qSOFA</i>	<i>Δ SOFA</i>
<i>IGSII</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	1	-0,350*	-0,202
	<i>P</i>		0,020	0,189
	<i>N</i>	44	44	44
<i>Δ qSOFA</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	-0,350*	1	0,708**
	<i>P</i>	0,020		0,000
	<i>N</i>	44	44	44
<i>Δ SOFA</i>	<i>Corrélation de Pearson</i>	-0,202	0,708**	1
	<i>P</i>	0,189	0,000	
	<i>N</i>	44	44	44

Dans le choc septique :

- ✓ *IGS II avec Δ qSOFA* : il y a une bonne corrélation entre les deux avec un p significatif (< 0,05).
- ✓ *IGS II avec Δ SOFA* : il n'y a pas de corrélation entre les deux avec un p non significatif (p = 0,189).
- ✓ *Δ qSOFA et Δ SOFA* : il y a une très bonne corrélation entre les deux avec un p très significatif (< 0,05)

3.2. Evaluation de la capacité du qSOFA, SOFA et IGSII dans la prédiction de la mortalité

3.2.1. Test d’hypothèse des scores

1) IGS II à l’admission

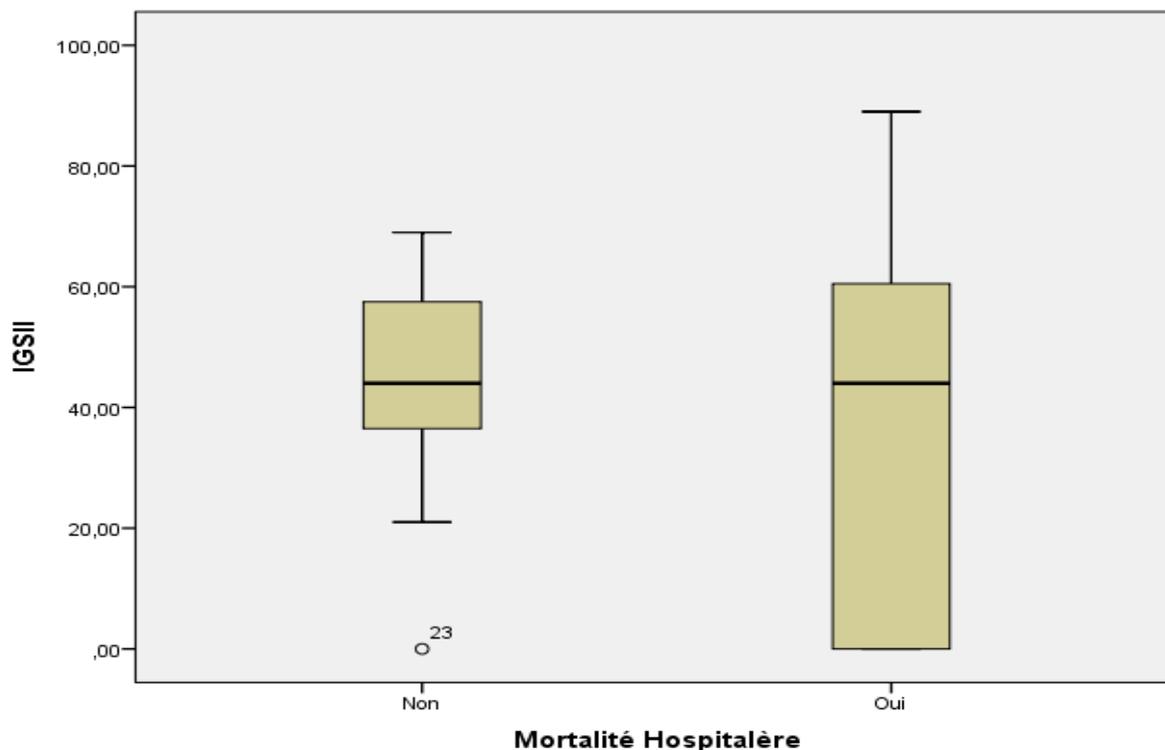


Figure 85 : IGSII et mortalité hospitalière

✓ Les malades décédés et non décédés ont la même moyenne d’IGSII à l’admission avec un $p = 0,533$ (*non significatif*)

Tableau 82 : Test d’hypothèse de l’IGSII

<i>Hypothèse nulle</i>	<i>Test</i>	<i>p</i>	<i>Décision</i>
La distribution de l’IGSII est identique sur les catégories de mortalité hospitalière	Test U de Mann-Whitney d’échantillons indépendants	0,533	Retenir l’hypothèse nulle

- ✓ Le test d’hypothèse a retenu l’hypothèse nulle (la distribution de l’IGSII est identique dans toutes les catégories de mortalité hospitalière dans le sepsis et le choc septique)
- ✓ L’IGSII n’est pas un bon indice de prédiction de la mortalité hospitalière dans le sepsis et le choc septique.

2) qSOFA à l'admission

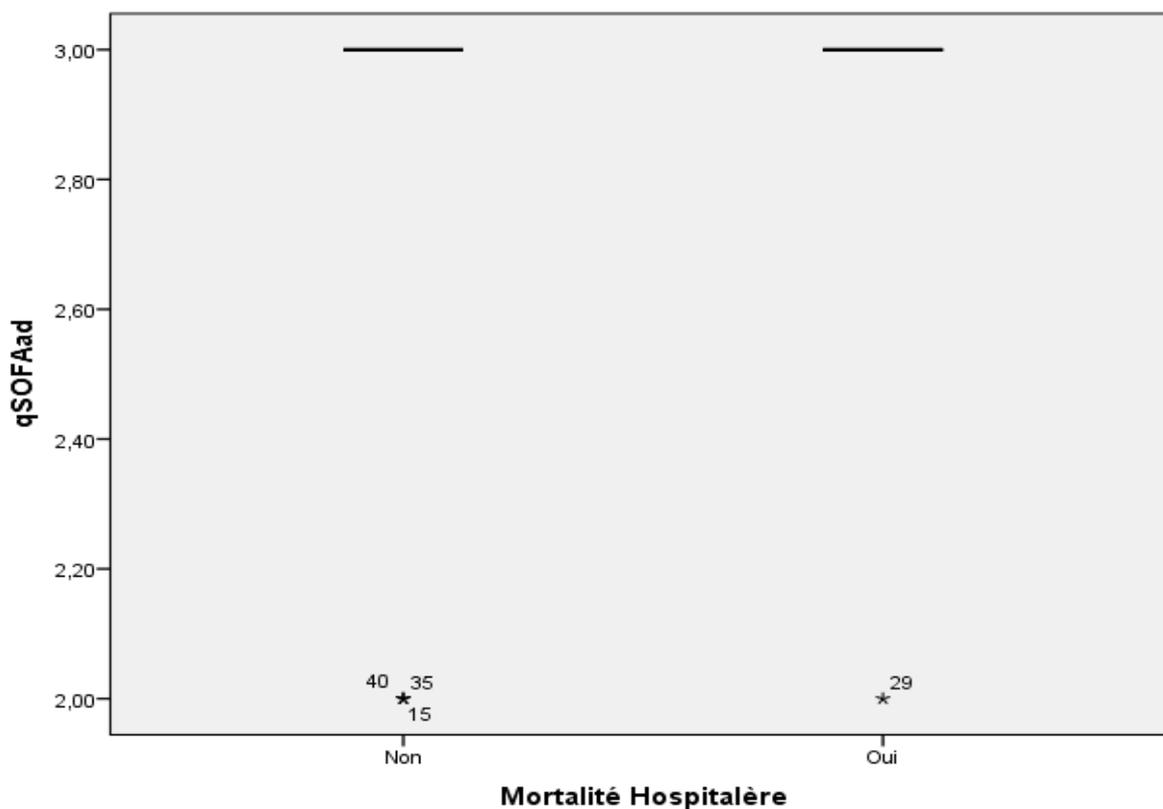


Figure 86 : qSOFA à l'admission et mortalité hospitalière

✓ Les malades décédés et non décédés ont le même qSOFA à l'admission (= 3) avec un p non significatif ($p = 0,052$).

Tableau 83 : Test d'hypothèse du qSOFA

Hypothèse nulle	Test	p	Décision
La distribution du qSOFA est identique sur les catégories de mortalité hospitalière	Test U de Mann-Whitney d'échantillons indépendants	0,052	Retenir l'hypothèse nulle

- ✓ Le test d'hypothèse a retenu l'hypothèse nulle (la distribution du qSOFA est identique les dans toutes catégories de mortalité hospitalière)
- ✓ Le qSOFA à l'admission n'est pas un bon indice de prédiction de la mortalité hospitalière dans le sepsis et le choc septique.

3) SOFA à l'admission

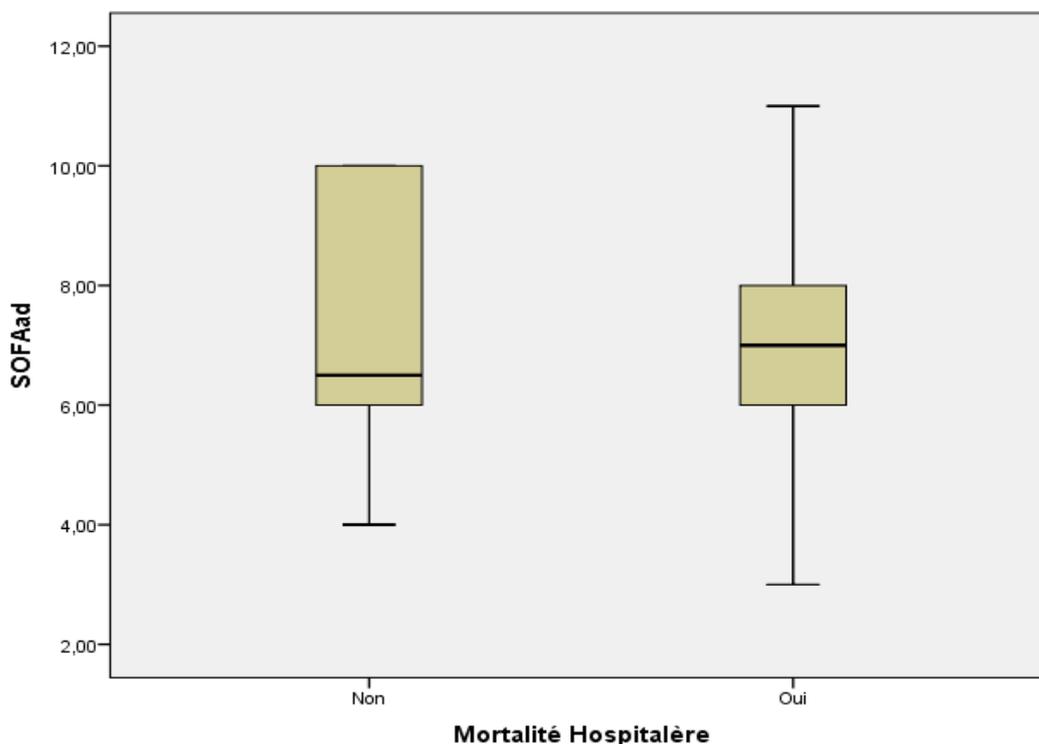


Figure 87 : SOFA à l'admission et mortalité hospitalière

- ✓ Les malades décédés et non décédés ont une moyenne de SOFA à l'admission presque identique avec un p non significatif ($p = 0,967$).

Tableau 84 : Test d'hypothèse du SOFA à l'admission

<i>Hypothèse nulle</i>	<i>Test</i>	<i>p</i>	<i>Décision</i>
La distribution du SOFA à l'admission est identique sur les catégories de mortalité hospitalière	Test U de Mann-Whitney d'échantillons indépendants	0,967	Retenir l'hypothèse nulle

- ✓ Le test d'hypothèse a retenu l'hypothèse nulle (la distribution du SOFA à l'admission est identique dans toutes les catégories de mortalité hospitalière)
- ✓ Le SOFA à l'admission n'est pas un bon indice de prédiction de la mortalité hospitalière dans le sepsis et le choc septique.

4) qSOFA à H24

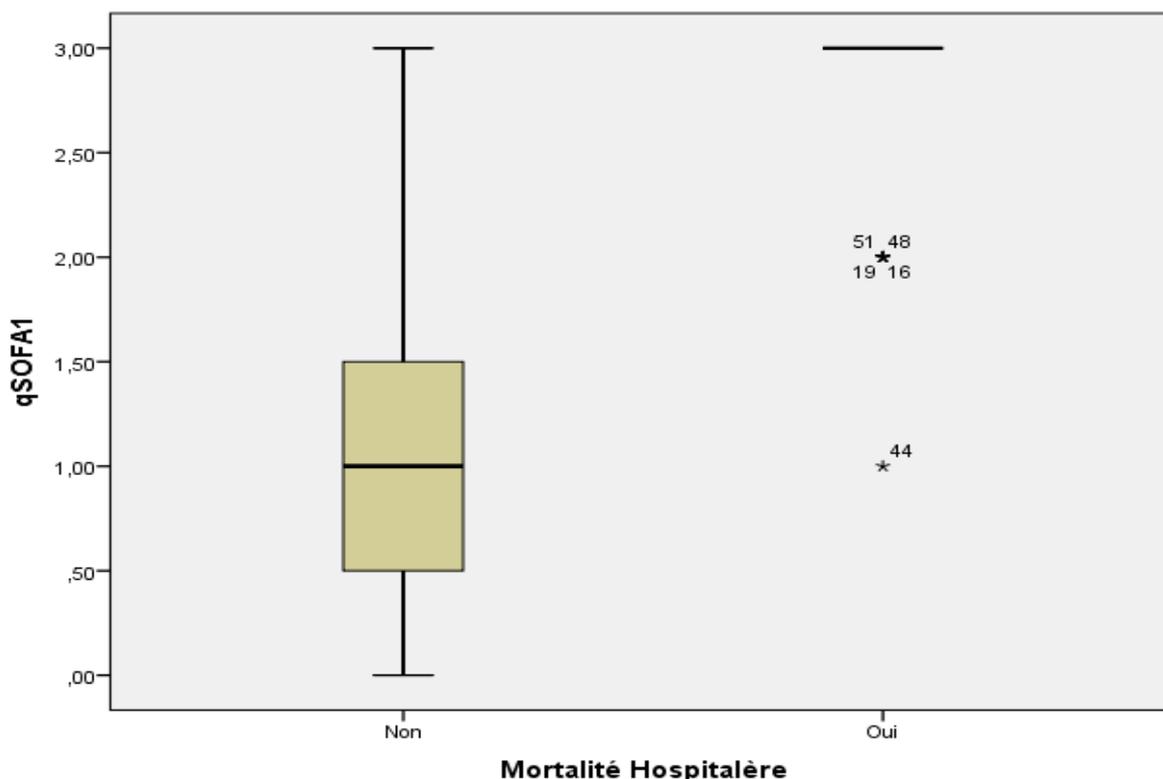


Figure 88 : qSOFA à H24 et mortalité hospitalière

✓ Les malades décédés et non décédés n’ont pas le même qSOFA à H24. Il est *significativement élevé dans groupe décédé* ($p = 0,000$).

Tableau 85 : Test d’hypothèse du qSOFA à H24

<i>Hypothèse nulle</i>	<i>Test</i>	<i>p</i>	<i>Décision</i>
La distribution du qSOFA à H24 est identique sur les catégories de mortalité hospitalière	Test U de Mann-Whitney d’échantillons indépendants	0,000	Rejeter l’hypothèse nulle

- ✓ Le test d’hypothèse a rejeté l’hypothèse nulle (la distribution du qSOFA à H24 est identique dans toutes les catégories de mortalité hospitalière)
- ✓ Le qSOFA à H24 est un bon indice de prédiction de la mortalité hospitalière dans le sepsis et le choc septique.

5) SOFA à H24

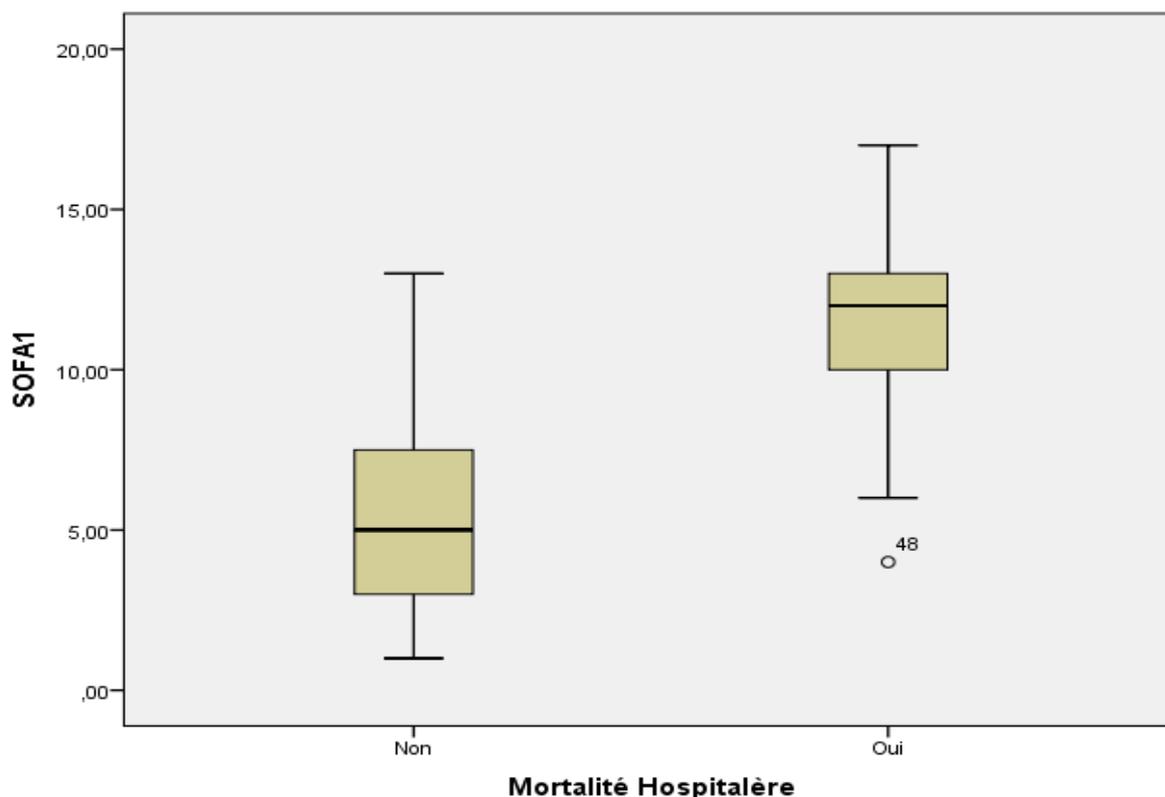


Figure 89 : SOFA à H24 à l’admission et mortalité hospitalière

- ✓ Les malades décédés et non décédés n’ont pas le même SOFA à H24. Il est *significativement élevé dans groupe décédé* ($p = 0,000$).

Tableau 86 : Test d’hypothèse du SOFA à H24

<i>Hypothèse nulle</i>	<i>Test</i>	<i>p</i>	<i>Décision</i>
La distribution du SOFA à H24 est identique sur les catégories de mortalité hospitalière	Test U de Mann-Whitney d’échantillons indépendants	0,000	Rejeter l’hypothèse nulle

- ✓ Le test d’hypothèse a rejeté l’hypothèse nulle (la distribution du SOFA à H24 est identique dans toutes les catégories de mortalité hospitalière)
- ✓ Le SOFA à H24 est un bon indice de prédiction de la mortalité hospitalière dans le sepsis et le choc septique.

6) Δ qSOFA

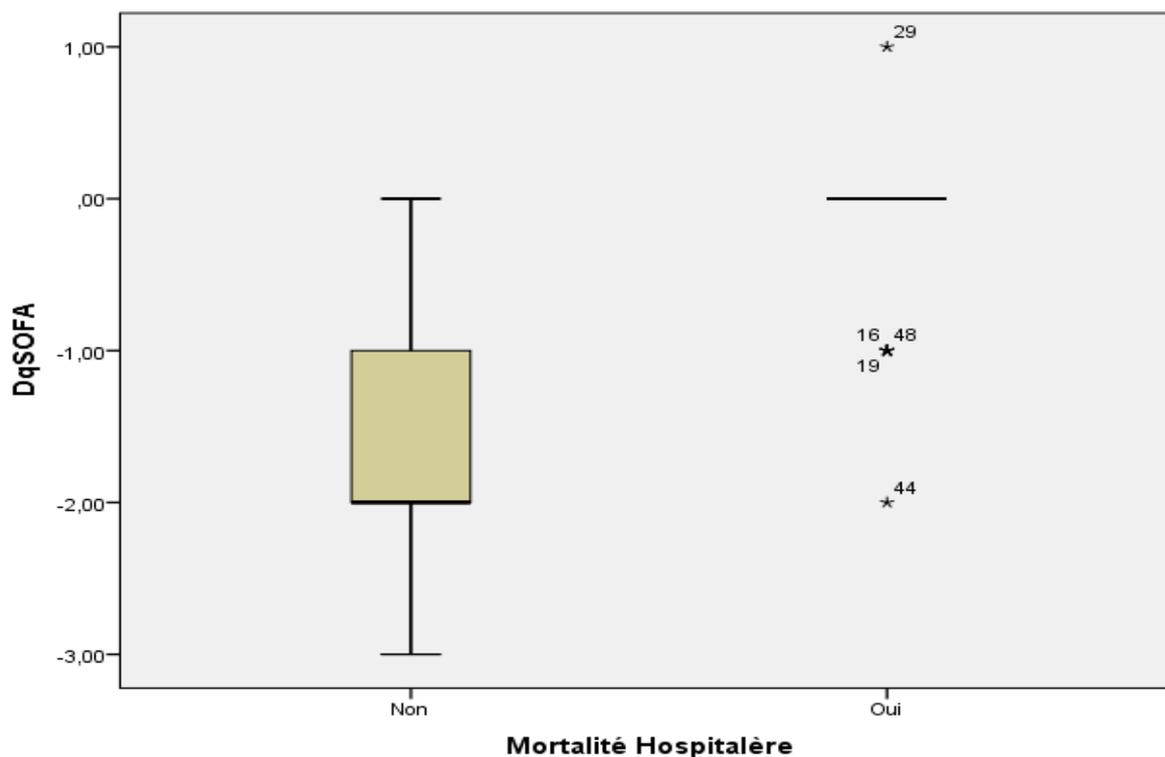


Figure 90 : Δ qSOFA et mortalité hospitalière

- ✓ Les malade décédés et non décédés n’ont pas le même Δ qSOFA (admission – H24). Il est *significativement élevé dans groupe décédé* ($p = 0,000$).

Tableau 87 : Test d’hypothèse du Δ qSOFA

<i>Hypothèse nulle</i>	<i>Test</i>	<i>p</i>	<i>Décision</i>
La distribution du Δ qSOFA est identique sur les catégories de mortalité hospitalière	Test U de Mann-Whitney d’échantillons indépendants	0,000	Rejeter l’hypothèse nulle

- ✓ Le test d’hypothèse a rejeté l’hypothèse nulle (la distribution du Δ qSOFA est identique dans toutes les catégories de mortalité hospitalière)
- ✓ Le Δ qSOFA est un bon indice de prédiction de la mortalité hospitalière dans le sepsis et le choc septique.

7) Δ SOFA

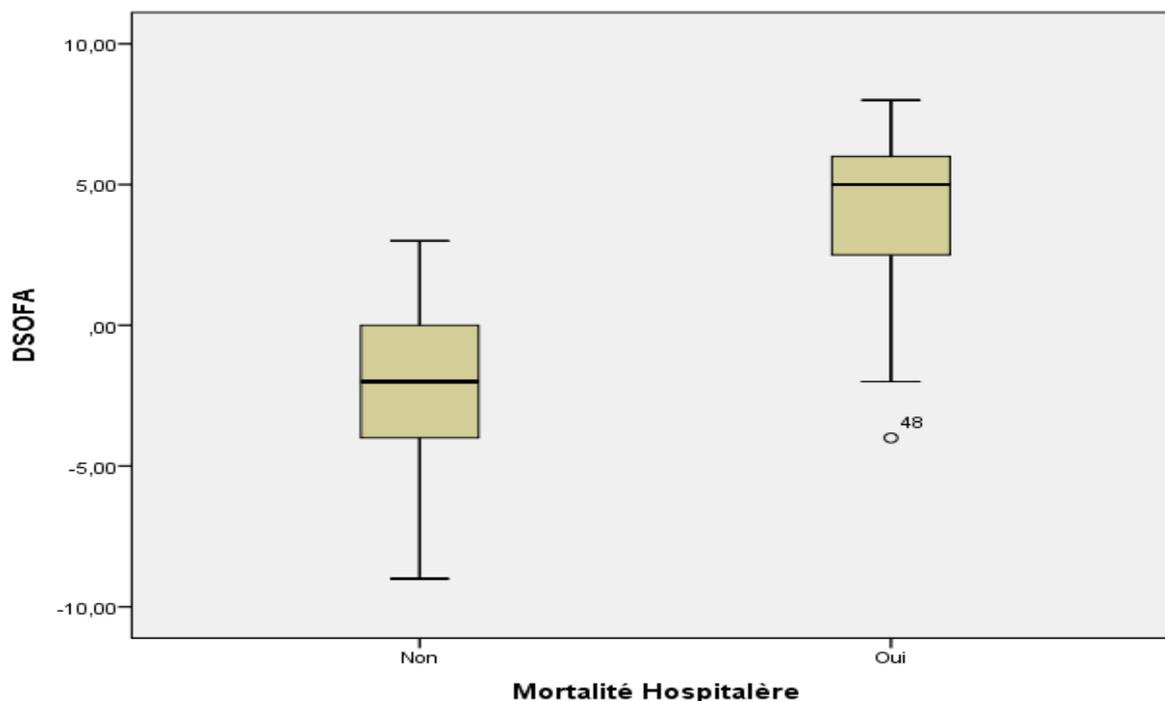


Figure 91 : Δ SOFA et mortalité

- ✓ Les malade décédés et non décédés n’ont pas le même Δ SOFA (admission – H24). Il est *significativement élevé dans groupe décédé* ($p = 0,000$).

Tableau 88 : Test d’hypothèse du Δ SOFA

<i>Hypothèse nulle</i>	<i>Test</i>	<i>p</i>	<i>Décision</i>
La distribution du Δ SOFA est identique sur les catégories de mortalité hospitalière	Test U de Mann-Whitney d’échantillons indépendants	0,000	Rejeter l’hypothèse nulle

- ✓ Le test d’hypothèse a rejeté l’hypothèse nulle (la distribution du Δ SOFA est identique dans toutes les catégories de mortalité hospitalière)
- ✓ Le Δ SOFA est un bon indice de prédiction de la mortalité hospitalière dans le sepsis et le choc septique.

3.2.2. Régression de Cox

Tableau 89 : Analyse des variables influençant la mortalité par la régression de Cox

	Moyenne	Risque relatif	95,0% CI pour RR		p
		(RR)	Inférieur	Supérieur	
Age	65,4	1,034	1,008	1,060	0,009
Dgc principal	1,9	863049,7	0,000	6,826 +241	0,961
Incidents durant épreuve	0,1	2,402	0,956	6,032	0,062
IGSII	38,8	0,980	0,966	0,994	0,006
Groupe	1,5	0,812	0,390	1,691	0,578
qSOFA admission	2,9	2,838	0,349	23,053	0,329
SOFA admission	7,2	1,071	,892	1,286	0,462

- ✓ Dans notre étude et en utilisant l'analyse de régression de Cox pour contrôler les variables prédictives de la mortalité, seul l'âge (RR 1,034 ; IC95% [1,008 - 1,060] ; p = 0,009) et l'IGSII (RR0,980 ; IC95% [0,966 - 0,994] ; p = 0,006), étaient des facteurs pronostiques indépendants avec un p significatif (p < 0,05).
- ✓ Dans notre étude, la gravité diagnostique (p = 0,961), le groupe c'est à dire évaluation par ETT cardiaque ou par la clinique (p = 0,578), le qSOFA à l'admission (p = 0,329), le SOFA à l'admission (p = 0,462), et le traitement vasopresseur ne sont pas des facteurs pronostiques indépendants de la mortalité hospitalière avec leur « p » non significatifs.

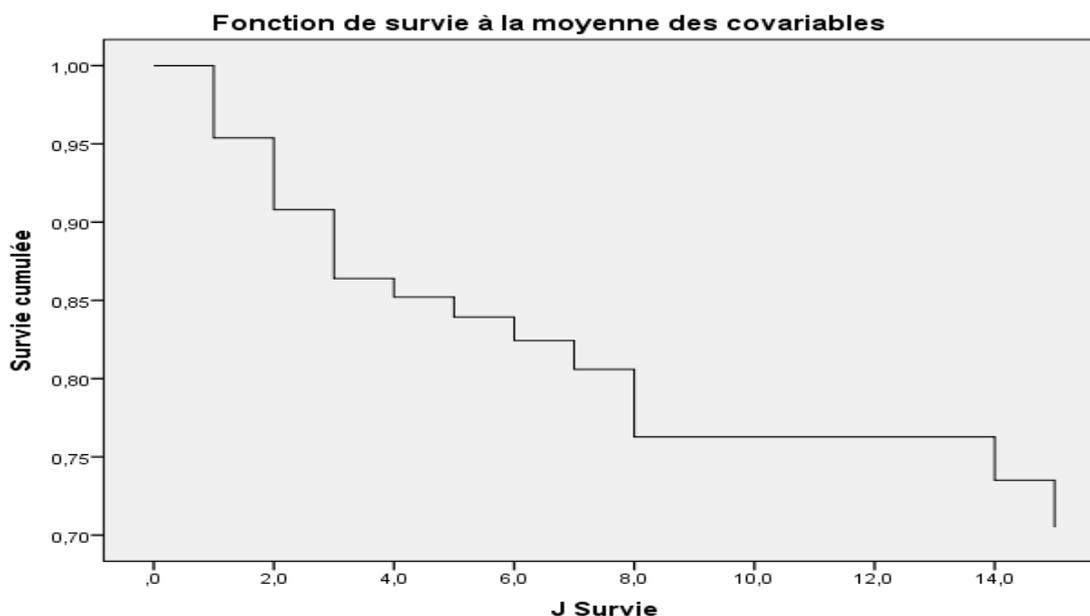


Figure 92 : Fonction de la survie selon la régression de Cox

4. Evaluation de l'efficacité de la stratégie de la réanimation initiale du sepsis et du choc septique (2016)

4.1. Réanimation initiale du sepsis et du choc septique

4.1.1. Remplissage vasculaire (RV)

1) Volume perfusé durant les 3 premières heures de la réanimation liquidienne du sepsis et du choc septique

Tableau 90 : Volume perfusé durant les 3 premières heures de la réanimation liquidienne

<i>Variables</i>	<i>Groupe Contrôle</i> <i>n = 26</i>	<i>Groupe précharge</i> <i>dépendance</i> <i>n = 25</i>
<i>Poids (kg)</i>	68,9 ± 10,6	71,5 ± 12,5
<i>Volume théorique (30 ml / kg)</i>	2,1 ± 0,3	2,1 ± 0,5
<i>Volume théorique (5 ml / kg / 30 min)</i>	345,9 ± 52,3	356,8 ± 68
<i>Volume réellement perfusé (ml)</i>	2 ± 0,4	2,1 ± 0,5

- ✓ Le volume total théorique calculé en fonction du poids du patient est de 2,1 L en moyenne dans les deux groupes. Le poids des patients du groupe précharge dépendance est légèrement plus élevé.
- ✓ La moyenne du volume total réellement perfusé est légèrement plus élevé dans le groupe précharge dépendance. Il est de 2 L dans le groupe contrôle et de 2,1 L dans le groupe précharge dépendance.
- ✓ Le volume moyen réellement reçu toutes les 30 minutes est légèrement plus élevé dans le groupe précharge dépendance. Il est de 345,9 ml dans le groupe contrôle et de 356,8 ml dans le groupe précharge dépendance.

2) Répartition des patients selon le volume réellement perfusé et l'atteinte des objectifs

Tableau 91 : Répartition des patients selon le volume réellement perfusé et l'atteinte des objectifs

Volume réellement perfusé (L)	Groupe	Objectif atteint		Objectif non atteint		Total	
		Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
1 - 1,5	Groupe contrôle	2	12,5	3	30	5	9,8
	Groupe précharge dépendance	3	13	2	100	5	9,8
1,6 - 2	Groupe contrôle	7	43,7	2	20	9	17,6
	Groupe précharge dépendance	6	26,1	0	0	6	11,8
2,1 - 2,5	Groupe contrôle	7	43,7	4	40	11	21,5
	Groupe précharge dépendance	10	43,5	0	0	10	19,6
2,6 - 3	Groupe contrôle	0	0	1	10	1	2
	Groupe précharge dépendance	4	17,4	0	0	4	7,9
Total		39	76,5	12	23,5	51	100

- ✓ Chez les répondeurs, l'objectif est atteint avec un volume réellement perfusé compris entre 1 et 2,5 L dans le groupe contrôle, et entre 1 et 3 L dans le groupe précharge dépendance.
- ✓ Le volume réellement perfusé chez les non répondeurs varie entre 1 et 3 L.

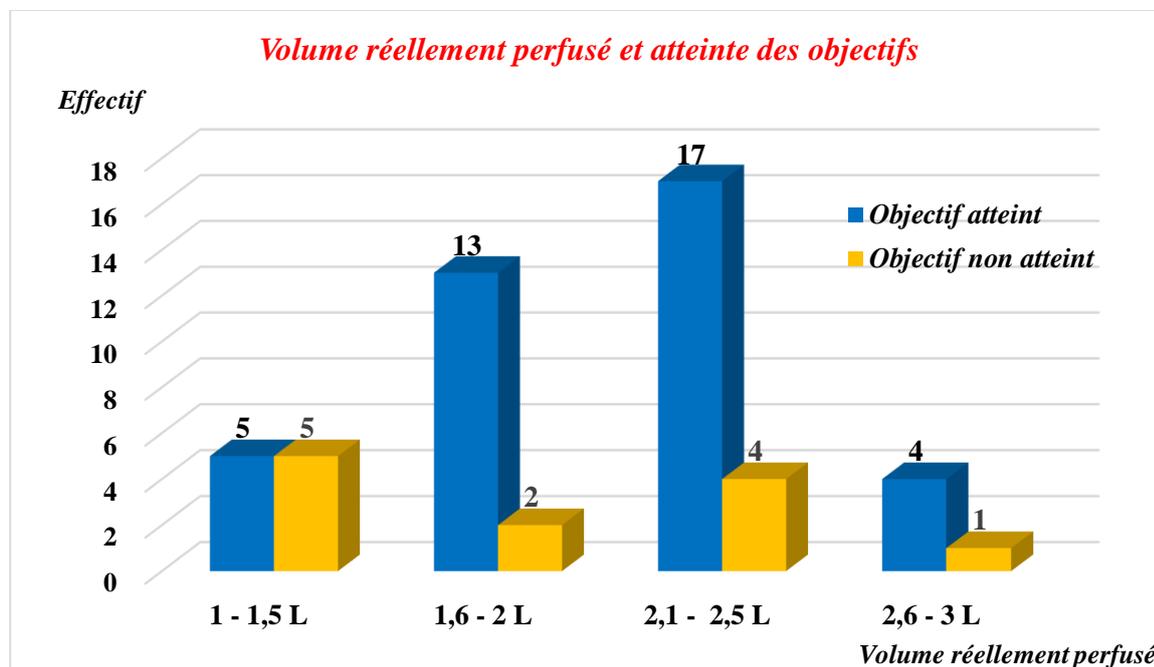


Figure 93 : Atteinte des objectifs selon le volume réellement perfusé

- ✓ Dans les 2 groupes, la majorité des patients ont atteint les objectifs avec des volumes entre 1,6 et 2,5 L.

3) Répartition des patients selon l'heure d'atteinte des objectifs lors du RV

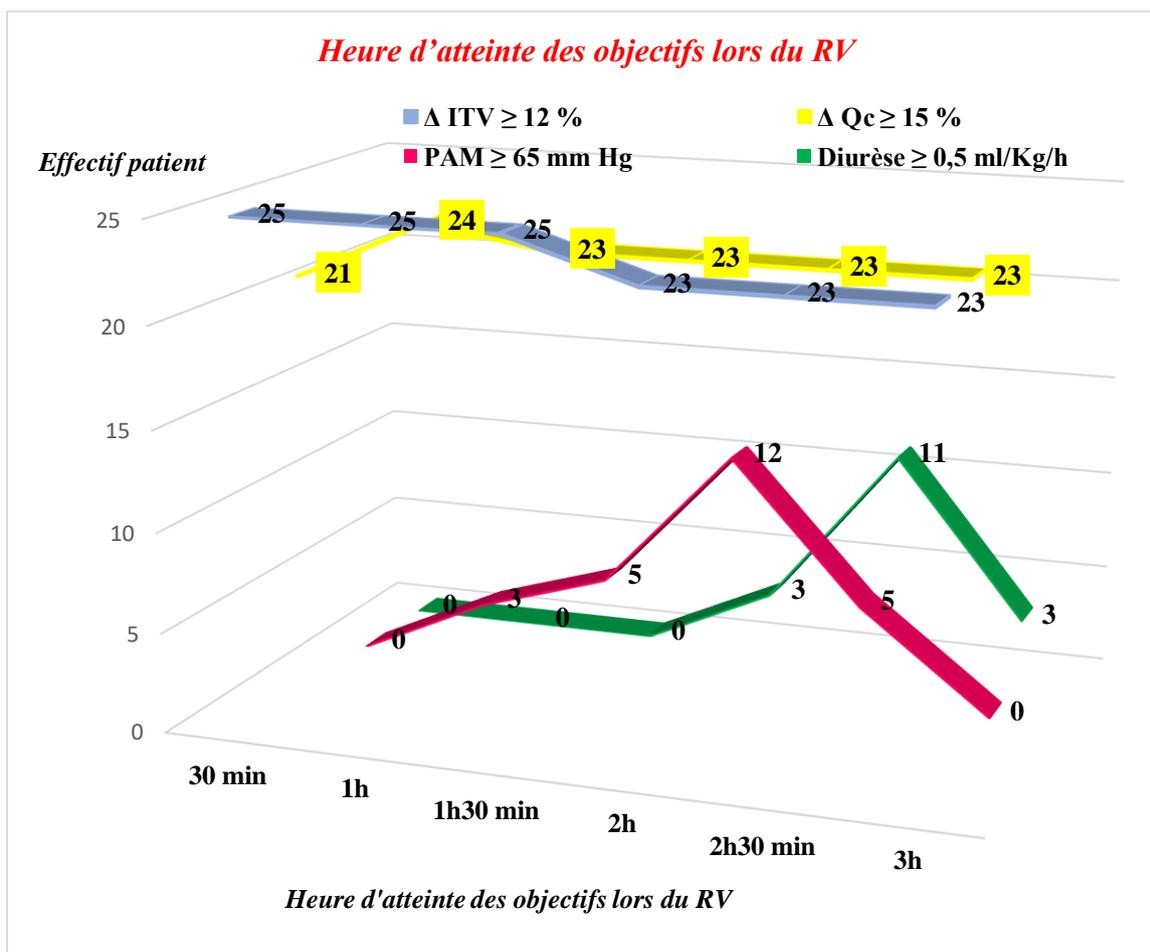


Figure 94 : Répartition des patients selon l'heure d'atteinte des objectifs lors du RV

- ✓ Dans le groupe précharge dépendance, l'atteinte des objectifs est précoce et majoritaire jusqu'à la fin de l'épreuve de RV, contrairement à celle du groupe contrôle, où elle est moindre, tardive et minoritaire à la fin de l'épreuve de RV.
- ✓ Dans le groupe contrôle l'objectif de la PAM est plus précocement atteint par rapport à celui de la diurèse. Parmi les 10 patients non répondeurs, un seul patient n'a pas atteint l'objectif de la PAM, alors que 9 patients n'ont pas atteint l'objectif de la diurèse avec une oligo-anurie persistante jusqu'à la fin de l'épreuve de RV.
- ✓ Dans le groupe précharge dépendance, 23/25 patients ont un $\Delta ITV_{sa} \geq 12\%$ depuis le début de l'épreuve du RV jusqu'à la fin. 4/25 patients seulement ont atteint 100% mais tardivement. Dans le groupe précharge dépendance, pour les 2 non répondeurs, l'un a baissé le ΔITV_{sa} ainsi que le ΔQc , et l'autre n'a pas augmenté son ΔQc malgré l'augmentation de son ΔITV_{sa} .

4) Répartition des patients selon l'heure d'arrêt de l'épreuve de RV

Tableau 92 : Heure d'arrêt de l'épreuve RV

<i>H arrêt Epreuve RV</i>	<i>Effectif / %</i>	<i>Groupe</i>		<i>Total</i>	
		<i>Contrôle</i>	<i>Précharge dépendance</i>		
<i>H arrêt Epreuve RV</i>	<1,5	<i>Effectif</i>	0	0	0
		<i>% dans Groupe</i>	0	0	0
	1,5	<i>Effectif</i>	0	1	1
		<i>% dans Groupe</i>	0	4	2
	2,0	<i>Effectif</i>	3	1	4
		<i>% dans Groupe</i>	11,5	4	7,8
	2,5	<i>Effectif</i>	2	0	2
		<i>% dans Groupe</i>	7,7	0	3,9
	3,0	<i>Effectif</i>	21	23	44
		<i>% dans Groupe</i>	80,8	92	86,3
	<i>Total</i>	<i>Effectif</i>	26	25	51
		<i>% dans Groupe</i>	100	100	100

- ✓ Dans le groupe précharge dépendance, l'épreuve de RV a été interrompue chez deux patients ; un pour AEC (GCS à 8) avec VM et le 2^{ème} a baissé son Δ ITVsa (< 12%).
- ✓ Dans le groupe contrôle, l'épreuve de RV a été arrêtée chez 5 patients après VM pour : 2 détresse respiratoire (un OAP et une hypoxie) ; 2 AEC avec un GCS à 8 et 1 ACC.
- ✓ Par ailleurs les 44 patients (21 du groupe clinique et 23 du groupe précharge dépendance) ont poursuivi l'épreuve de RV jusqu'à la fin (H3).

5) Répartition des patients selon l'heure d'arrêt de l'épreuve de RV et de l'atteinte des objectifs

- Répartition des patients selon l'heure d'arrêt de l'épreuve de RV et de l'atteinte des objectifs dans le groupe contrôle

Tableau 93 : Heure d'arrêt de l'épreuve et de l'atteinte des objectifs dans le groupe contrôle

	<i>Groupe</i>	<i>Atteinte Objectif</i>		<i>Total</i>		
		<i>Oui</i>	<i>Non</i>			
<i>Contrôle</i>	<i>H arrêt Epreuve RV</i>	2h	<i>Effectif</i>	0	3	3
			<i>% dans Atteinte Objectif</i>	0	30	11,5
	2,5h	<i>Effectif</i>	1	1	2	
		<i>% dans Atteinte Objectif</i>	6,3	10	7,7	
	3h	<i>Effectif</i>	15	6	21	
		<i>% dans Atteinte Objectif</i>	93,8	60	80,8	
	<i>Total</i>	<i>Effectif</i>	16	10	26	
		<i>% dans Atteinte Objectif</i>	100	100	100	

- ✓ Dans le groupe contrôle, parmi les 16 réponders, un a arrêté l'épreuve de RV avant la 3^{ème} heure à H2:30 et les 15 réponders ont poursuivi l'épreuve de RV jusqu'à la fin (H3).

➤ Répartition des patients selon l'heure d'arrêt de l'épreuve de RV et de l'atteinte des objectifs dans le GPD

Tableau 94 : Heure d'arrêt de l'épreuve de RV et de l'atteinte des objectifs dans le GPD

Groupe * H arrêt RV		Effectif / %	Atteinte Objectif		Total
			Oui	Non	
Précharge dépendance	1,5h	Effectif	1	0	1
		% dans Atteinte Objectif	4,3	0	4
	2h	Effectif	0	1	1
		% dans Atteinte Objectif	0	50	4
	3h	Effectif	22	1	23
		% dans Atteinte Objectif	95,7	50	92
Total		Effectif	23	2	25
		% dans Atteinte Objectif	100	100	100

✓ Dans le groupe précharge dépendance, parmi les 2 non réponders, un a pu terminer l'épreuve de RV (3^{ème} heure) sans atteindre les objectifs. Les 22 réponders /23 ont pu terminer l'épreuve de RV, et un seul a atteint les objectifs après 1h :30.

4.1.2. Agents vasopresseurs

1) Noradrénaline®

➤ Utilisation de la NA®

Tableau 95 : Utilisation de la NA®

Groupe	Effectif / %	Noradrénaline®		Total
		Oui	Non	
Contrôle	Effectif	21	5	26
	% dans Groupe	80,8	19,2	100
Précharge dépendance	Effectif	23	2	25
	% dans Groupe	92	8	100
Total	Effectif	44	7	51
	% dans Groupe	86,3	13,7	100

p = 0,244

✓ La NA® est utilisée comme un support vaso-actif dans 86,3% de la population étudiée, mais est plus intensément dans le GPD par rapport au GC (92% versus 80,8%) avec une différence non significative (p = 0,244).

➤ Délai d'introduction de la NA®

Tableau 96 : Délai d'introduction de la NA® : Test T de Student

	Groupe	N	Moyenne	Ecart type
Heure introduction NA®	Contrôle	21	1h 12 sec	1,9
	Précharge dépendance	23	1h 09 sec	1,4

p = 0,949

✓ En utilisant le Test T de Student, la NA® est précocement introduite dans les deux groupes, avec une différence non significative (p = 0,949).

2) Dobutamine®

➤ Utilisation de la Dobutamine®

Tableau 97 : Utilisation de la Dobutamine®

Groupe	Effectif / %	Dobutamine®		Total	
		Oui	Non		
Groupe	Contrôle	Effectif	2	24	26
	% dans Groupe	7,7	92,3	100	
Précharge dépendance	Effectif	0	25	25	
	% dans Groupe	0	100	100	
Total	Effectif	2	49	51	
	% dans Groupe	4	96	100	

$p = 0,157$

✓ La Dobutamine® est utilisée seulement chez 2/51 patients exclusivement dans le groupe contrôle (suite à un OAP pendant l'épreuve de RV à H2 :30 min).

➤ Délai d'introduction de la Dobutamine®

Tableau 98 : Délai d'introduction de la NA : Test T de Student

	Groupe	N	Moyenne	Ecart type
Heure introduction	Contrôle	26	2h30	0,9
Dobutamine®	Précharge dépendance	25	0	0

$p = 0,078$

✓ En utilisant le *Test T de Student*, la Dobutamine est introduite exclusivement dans le groupe contrôle à $2h30 \pm 0,9$.

4.2. Evaluation non invasive de la RRV durant l'épreuve de RV

4.2.1. Evolution des paramètres cliniques et hémodynamiques dans le groupe contrôle

1) Evolution de la fréquence cardiaque (FC) sous RV

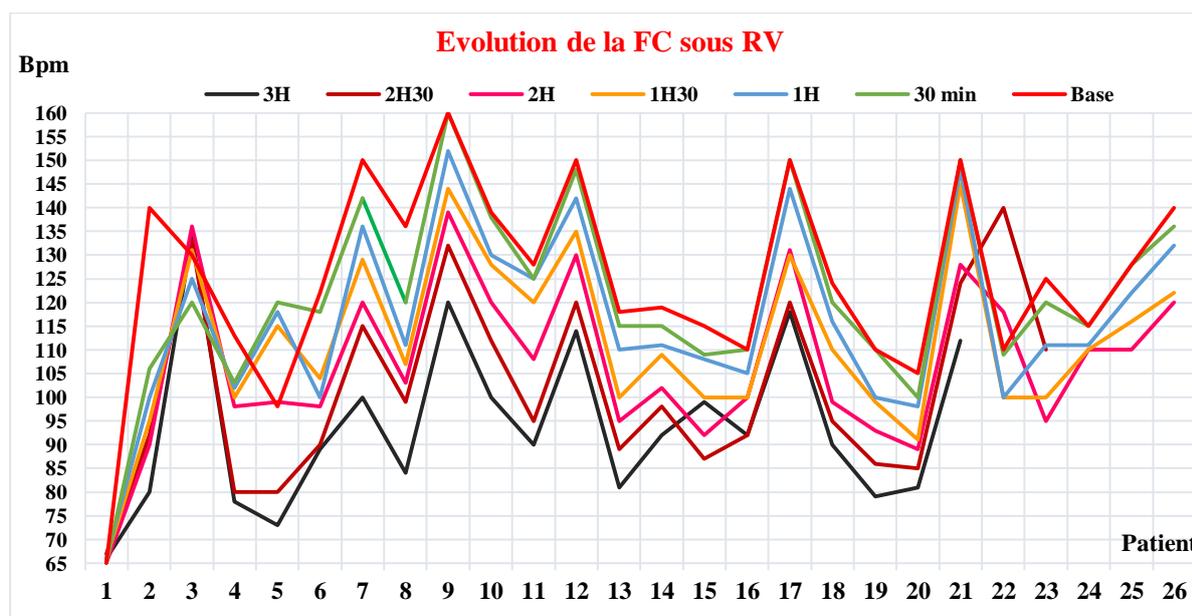


Figure 95 : Evolution de la fréquence cardiaque sous RV

✓ De haut en bas la fréquence cardiaque (FC) baisse sous RV.

2) Evolution de la pression artérielle systolique (PAS) sous RV

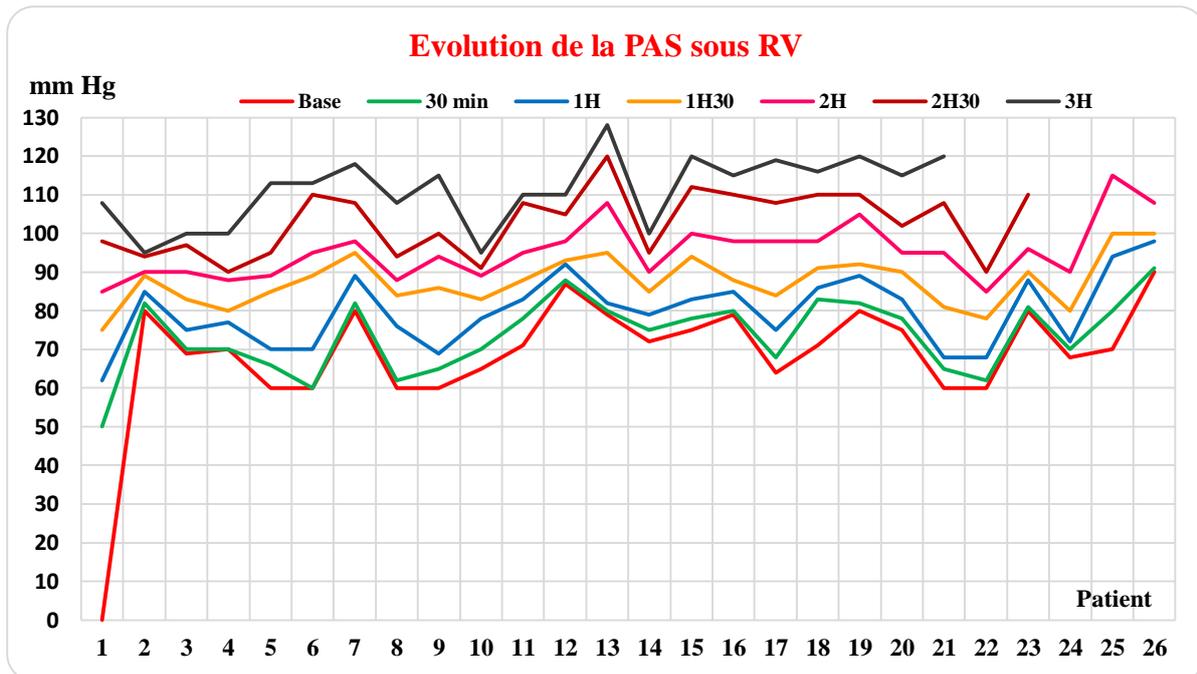


Figure 96 : Evolution de la PAS sous RV

✓ De bas en haut la PAS augmente sous RV.

3) Evolution de la pression artérielle moyenne (PAM) sous RV

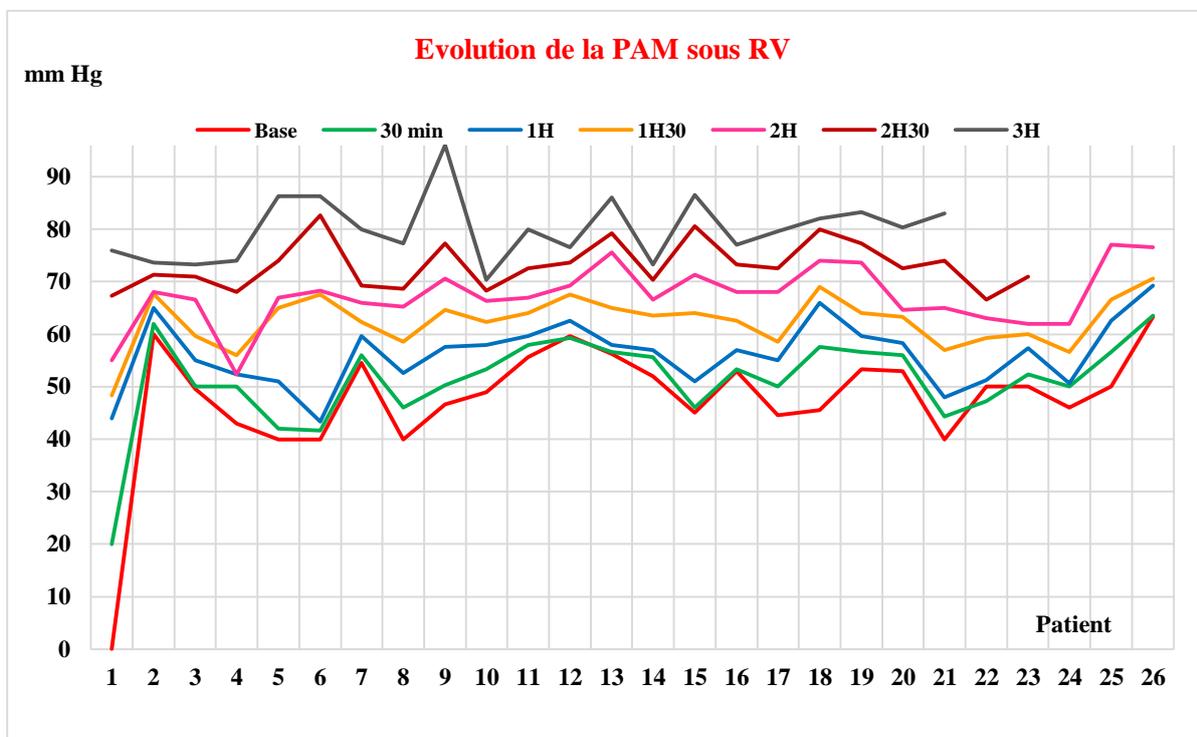


Figure 97 : Evolution de la PAM sous RV

✓ De bas en haut la PAM augmente sous RV.

4) Evolution de la pression artérielle diastolique (PAD) sous RV

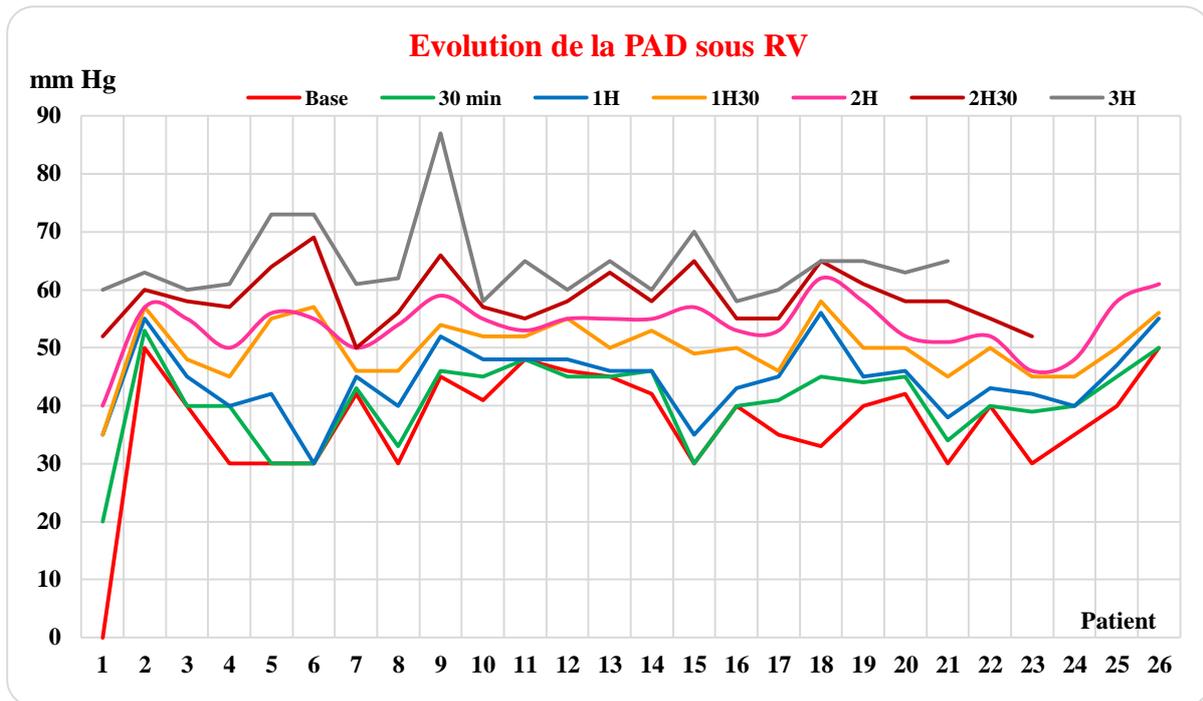


Figure 98 : Evolution de la PAD sous RV

✓ De bas en haut la PAD augmente sous RV.

5) Evolution de la diurèse sous RV

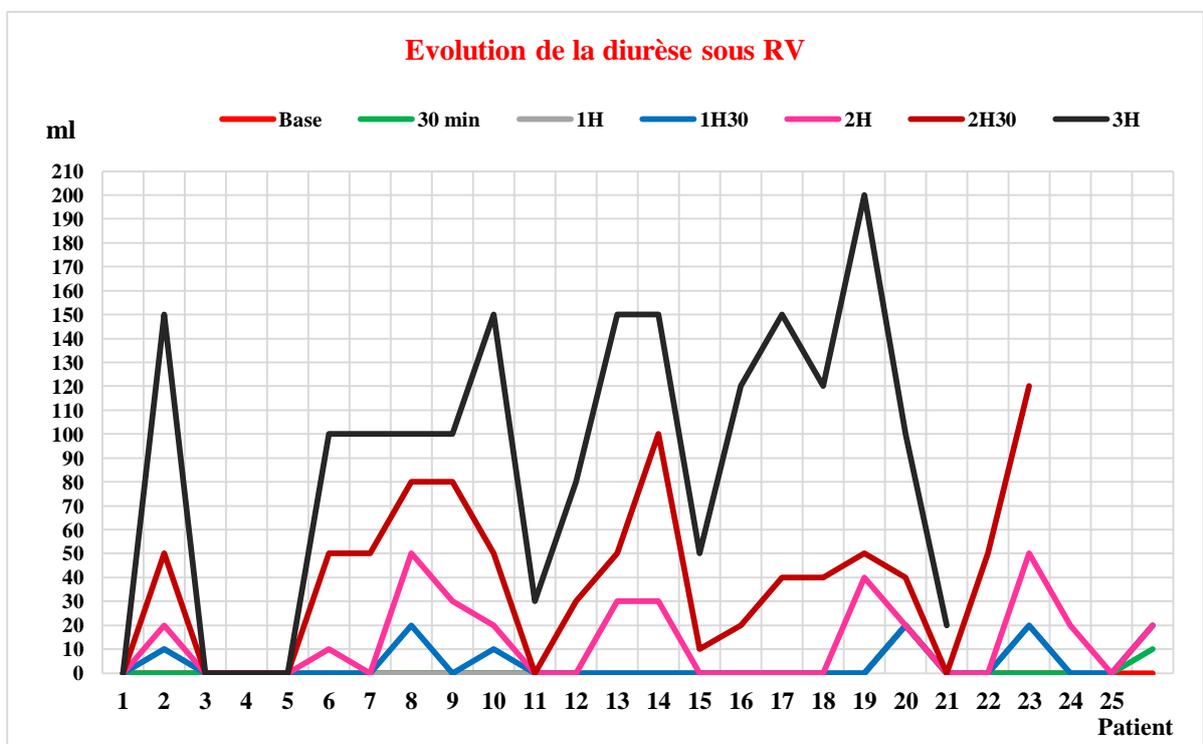


Figure 99 : Evolution de la diurèse sous RV

✓ De bas en haut la diurèse n'augmente et très faiblement sous RV qu'à partir de 2^{ème} heure.

6) Evolution de la fréquence respiratoire (FR) sous RV

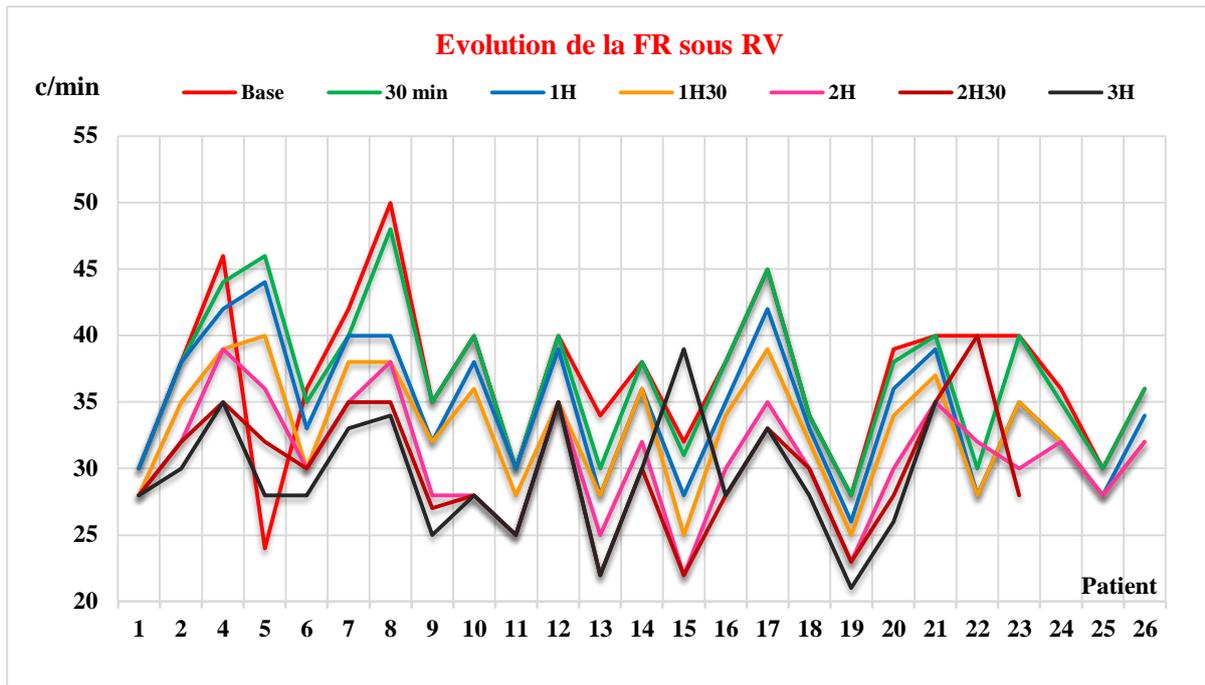


Figure 100 : Evolution de la FR sous RV

✓ De haut en bas la FR baisse sous RV.

7) Evolution de la saturation pulsée en oxygène (SpO2) sous RV

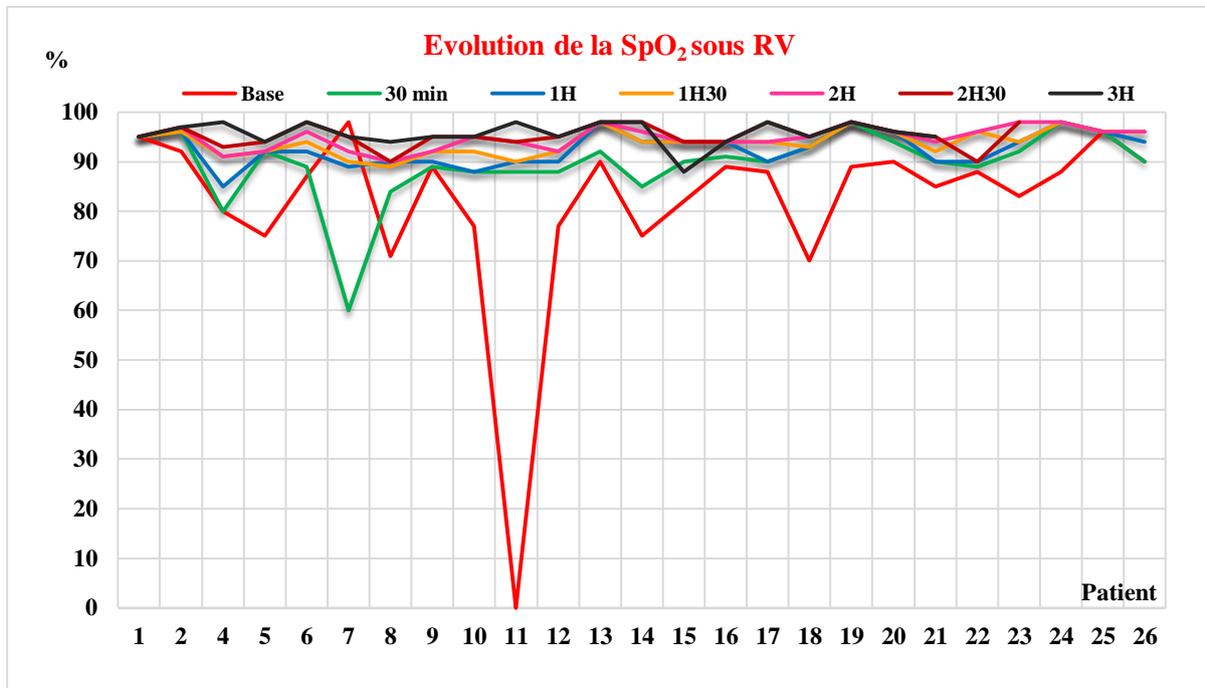


Figure 101 : Evolution de la SpO2 sous RV

✓ De bas en haut la SpO2 augmente sous RV.

4.2.2. Evolution des paramètres cliniques et hémodynamiques dans le GPD

1) Evolution de la fréquence cardiaque (FC) sous RV

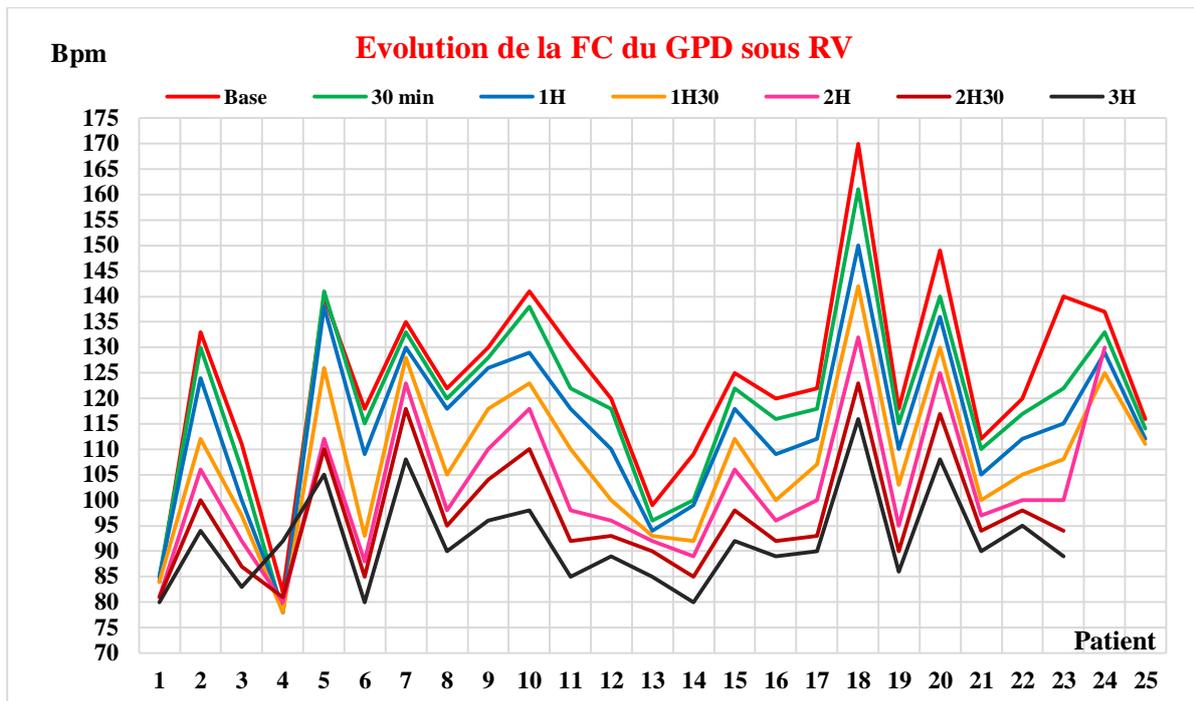


Figure 102 : Evolution de la FC du GPD sous RV

✓ De haut en bas la FC baisse sous RV.

2) Evolution de l'intégrale temps vitesse sous aortique (ITVsa) sous RV

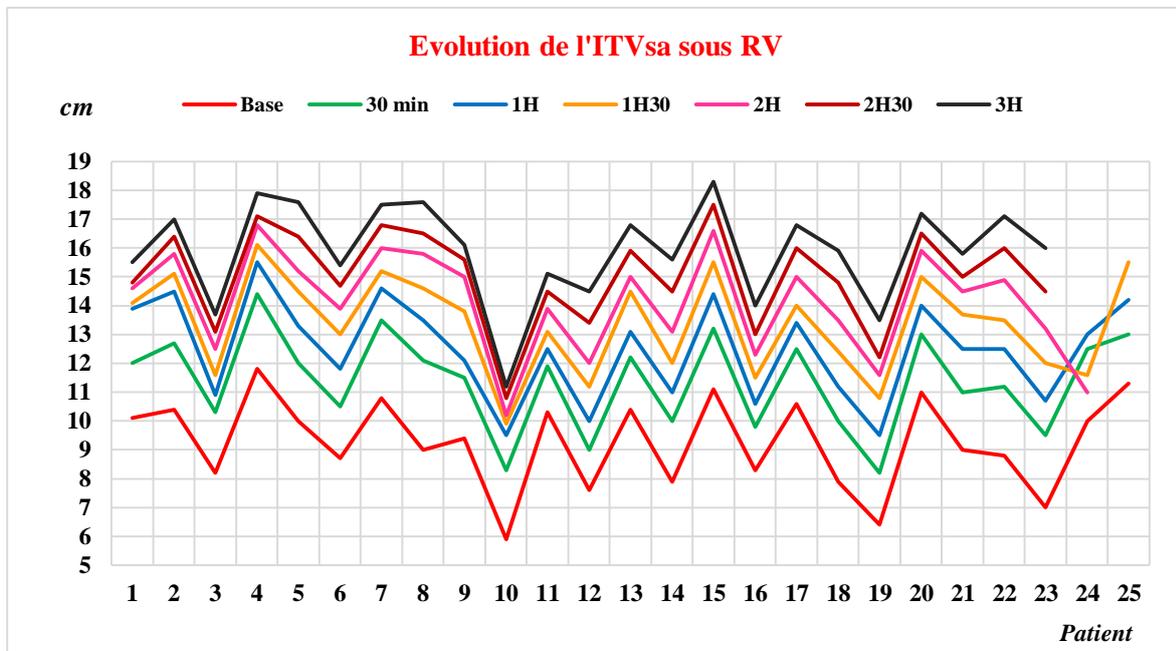


Figure 103 : Evolution de l'ITVsa sous RV

✓ De bas en haut l'ITVsa augmente sous RV.

3) Evolution du Δ intégrale temps vitesse sous aortique (Δ ITVsa) sous RV

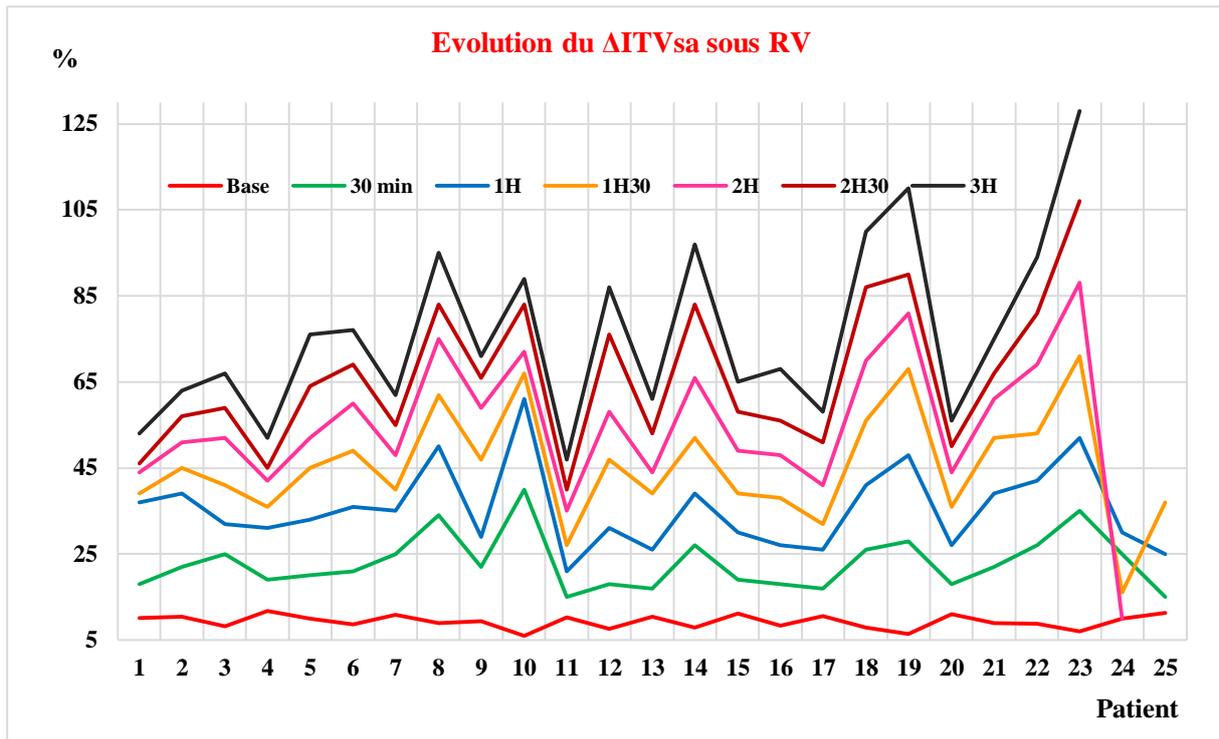


Figure 104 : Evolution du Δ ITVsa sous RV

✓ De bas en haut le Δ ITVsa augmente sous RV.

4) Evolution du débit cardiaque (Q_c) sous RV

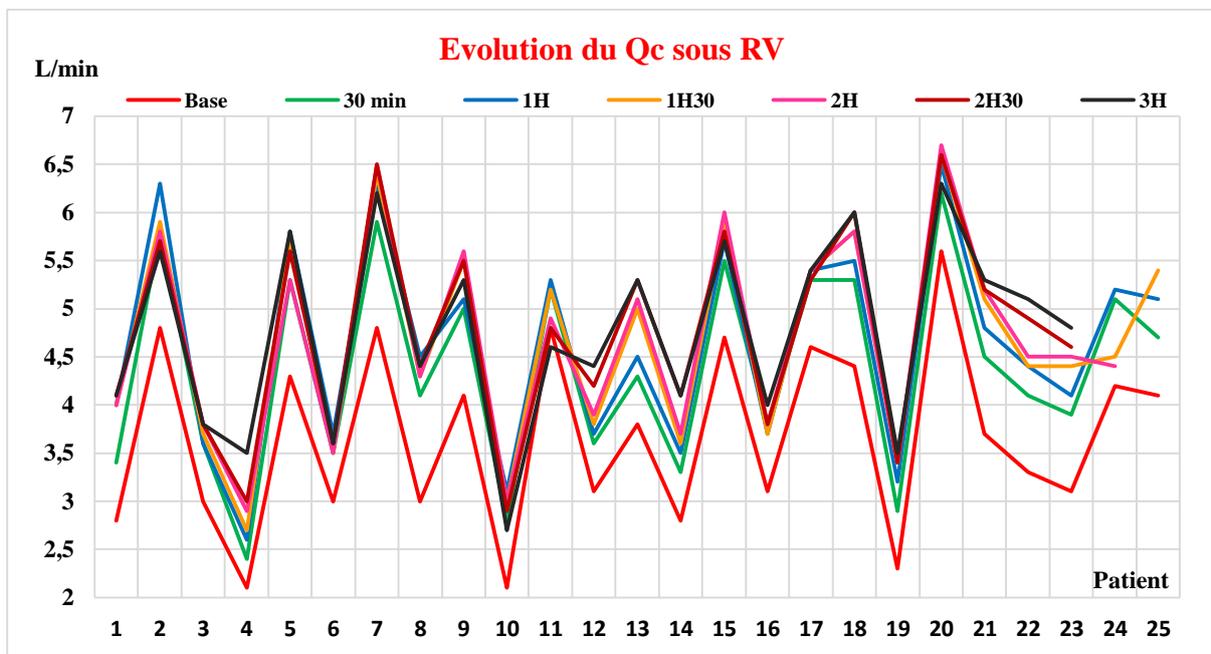


Figure 105 : Evolution du Q_c sous RV

✓ De bas en haut le Q_c augmente sous RV mais faiblement.

5) Evolution de Δ débit cardiaque (ΔQc) sous RV

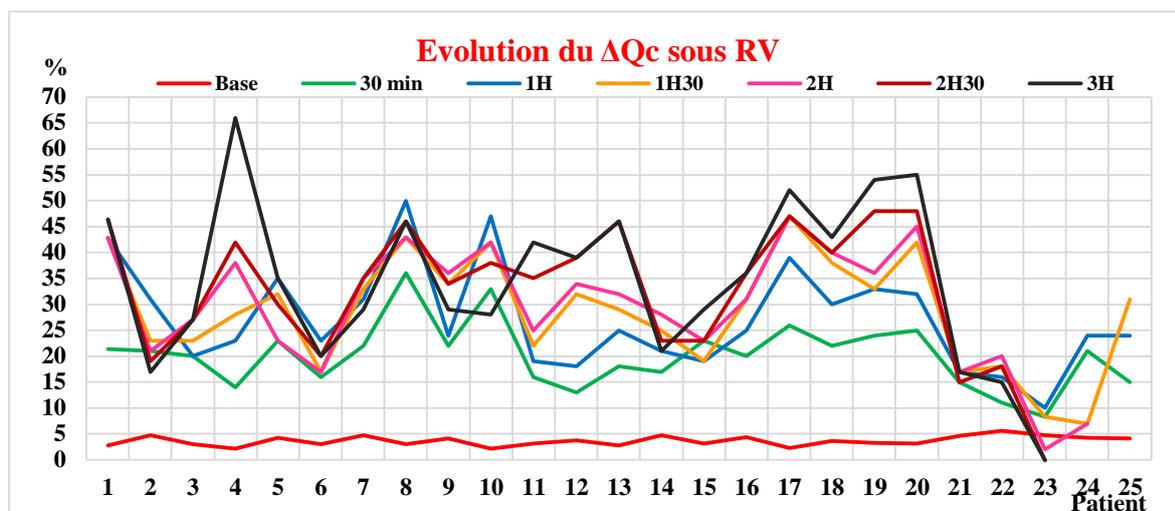


Figure 106 : Evolution du ΔQc sous RV

- ✓ De bas en haut le ΔQc augmente sous RV à l'exception de 2 patients : une patiente N° 23 classée non répondeur qui a augmenté son $\Delta ITVsa$ et a baissé sa FC sous RV maintenant ainsi son débit cardiaque stable et proche de son Qc basal, ainsi que le patient N° 24 classé non répondeur avec baisse du $\Delta ITVsa$ et ΔQc et l'épreuve est arrêtée après 2h. Le patient N° 25 classé répondeur augmente son ΔQc mais l'épreuve est arrêtée après ventilation du patient pour détresse respiratoire d'apparition brutale sur hypoxie et sans signes d'IVG.

6) Evolution de l'index cardiaque (Ic) sous RV

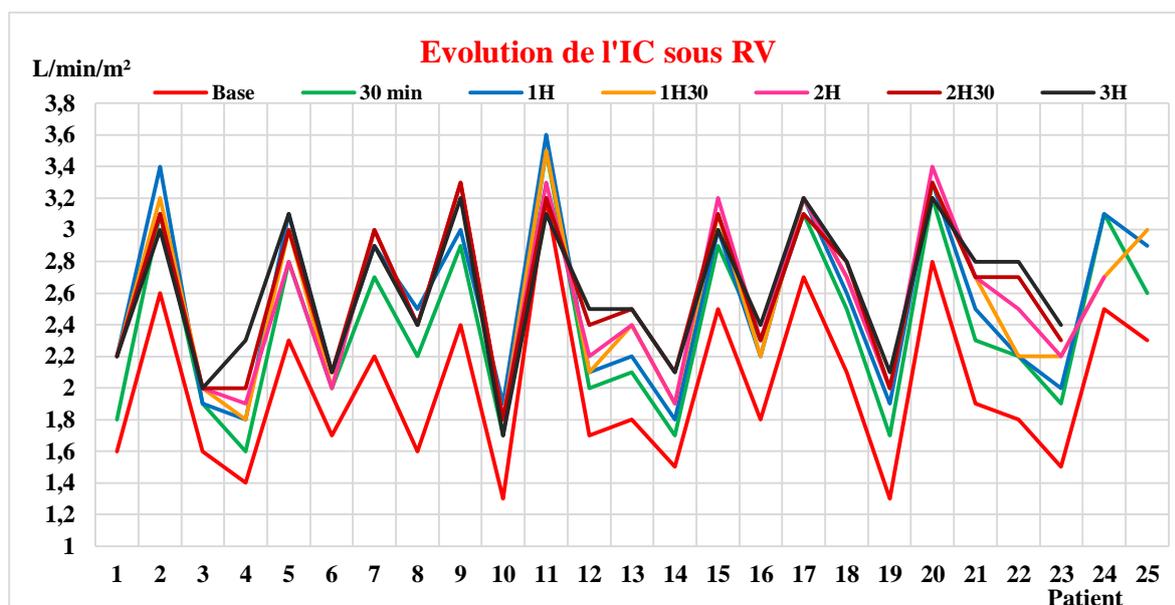


Figure 107 : Evolution de l'IC sous RV

- ✓ De bas en haut l'index cardiaque (IC) augmente sous RV.

4.3. Evaluation de la survenue des incidents à distance de l'épreuve de RV

4.3.1. Répartition de la survenue d'un OAP à distance de l'épreuve de RV

1) Répartition globale de la survenue d'un OAP à distance de l'épreuve de RV

Tableau 99 : Répartition globale de la survenue d'un OAP à distance de l'épreuve de RV

<i>Diagnostic principal</i>		<i>Effectif / %</i>	<i>OAP</i>		<i>Total</i>	
			<i>Oui</i>	<i>Non</i>		
<i>Total</i>	<i>Groupe</i>	<i>Contrôle</i>	<i>Effectif</i>	3	23	26
		<i>% dans Groupe</i>		11,5	88,5	100
	<i>Précharge dépendance</i>	<i>Effectif</i>	3	22	25	
		<i>% dans Groupe</i>		12	88	100
	<i>Total</i>	<i>Effectif</i>	6	45	51	
		<i>% dans Groupe</i>		11,8	88,2	100

OAP : œdème aigu du poumon

p = 0,959

- ✓ La fréquence de l'OAP après épreuve de RV est identique dans les deux groupes (3 patients dans chaque groupe) avec une différence non significative.

2) Répartition de la gravité diagnostique selon la survenue d'un OAP à distance de l'épreuve de RV

- Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'un OAP à distance de l'épreuve de RV

Tableau 100 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'un OAP à distance du RV

<i>Diagnostic principal</i>		<i>Effectif / %</i>	<i>OAP</i>		<i>Total</i>	
			<i>Oui</i>	<i>Non</i>		
<i>Sepsis</i>	<i>Groupe</i>	<i>Contrôle</i>	<i>Effectif</i>	0	5	5
		<i>% dans Groupe</i>		0	100	100
	<i>Précharge dépendance</i>	<i>Effectif</i>	0	2	2	
		<i>% dans Groupe</i>		0	100	100
	<i>Total</i>	<i>Effectif</i>	0	7	7	
		<i>% dans Groupe</i>		0	100	100

OAP : œdème aigu du poumon

- ✓ Aucun incident d'OAP après épreuve de RV dans le sepsis et dans les deux groupes

➤ Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'un OAP à distance de l'épreuve de RV

Tableau 101 : Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'un OAP à distance du RV

Diagnostic principal			Effectif / %	OAP		Total	
				Oui	Non		
Choc septique	Groupe	Contrôle	Effectif	3	18	21	
			% dans Groupe	14,3	85,7	100	
	Précharge dépendance	Total	Effectif	3	20	23	
			% dans Groupe	13	87	100	
				Effectif	6	38	44
				% dans Groupe	13,6	86,4	100

OAP : œdème aigu du poumon
p = 0,905

- ✓ Dans le choc septique la fréquence de l'OAP après une épreuve de RV est légèrement plus élevée dans le groupe contrôle par rapport au groupe précharge dépendance (3/21 ou 14,3 % versus 3/23 ou 13 %), avec une différence non significative.

4.3.2. Répartition de la survenue d'une défaillance brutale à distance de l'épreuve de RV

1) Répartition globale de la survenue d'une défaillance brutale à distance due l'épreuve de RV

Tableau 102 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'une défaillance brutale à distance du RV

Diagnostic principal			Effectif / %	Défaillance brutale		Total	
				Oui	Non		
Total	Groupe	Contrôle	Effectif	12	14	26	
			% dans Groupe	46,2	53,8	100	
	Précharge dépendance	Total	Effectif	15	10	25	
			% dans Groupe	60	40	100	
				Effectif	27	24	51
				% dans Groupe	53	47	100

p = 0,322

- ✓ Dans le groupe précharge dépendance, il y a plus de défaillance brutale d'organe que dans le groupe contrôle (60 % versus 40 % avec une différence non significative).
- ✓ L'aggravation clinique est brutale dans 53 % de la population étudiée.

2) Répartition de la gravité diagnostique selon la survenue d'une défaillance brutale à distance de l'épreuve de RV

➤ Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'une défaillance brutale à distance de l'épreuve de RV

Tableau 103 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'une défaillance brutale à distance du RV

Diagnostic principal		Effectif / %	Défaillance brutale		Total	
			Oui	Non		
Total	Groupe	Contrôle	Effectif	0	5	5
		% dans Groupe		0	100	100
	Précharge dépendance	Effectif	0	2	2	
		% dans Groupe	0	100	100	
	Total	Effectif	0	7	7	
		% dans Groupe	0	100	100	

✓ Aucun incident de défaillance brutale après épreuve de RV dans le sepsis et dans les deux groupes.

➤ Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'une défaillance brutale à distance de l'épreuve de RV

Tableau 104 : Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'une défaillance brutale à distance du RV

Diagnostic principal		Effectif / %	Défaillance brutale		Total	
			Oui	Non		
Total	Groupe	Contrôle	Effectif	12	9	21
		% dans Groupe		57,1	42,9	100
	Précharge dépendance	Effectif	15	8	23	
		% dans Groupe	65,2	34,8	100	
	Total	Effectif	27	17	44	
		% dans Groupe	61,4	38,6	100	

$p = 0,583$

✓ Dans les deux groupes, la survenue de la défaillance brutale survient exclusivement chez les patients en choc septique et surtout dans le groupe précharge dépendance par rapport au groupe clinique (65,2 % versus 57,1 % avec une différence non significative).

4.3.3. Répartition de la survenue d'un arrêt cardio-circulatoire à distance de l'épreuve de RV

1) Répartition globale de la survenue d'un ACC à distance de l'épreuve de RV

Tableau 105 : Répartition globale de la survenue d'un ACC à distance du RV

Diagnostic principal		Effectif / %	ACC		Total	
			Oui	Non		
Total	Groupe	Contrôle	Effectif	3	23	26
		% dans Groupe	11,5	88,5	100	
	Précharge dépendance	Effectif	3	22	25	
		% dans Groupe	12	88	100	
	Total	Effectif	6	45	51	
		% dans Groupe	11,8	88,2	100	

ACC : arrêt cardio-circulatoire
p = 0,959

- ✓ La fréquence de l'ACC après l'épreuve de RV est identique dans les deux groupes.
- ✓ L'ACC à distance de l'épreuve de RV est survenu dans 11,8 % de la population étudiée.

2) Répartition de la gravité diagnostique selon la survenue d'un ACC à distance de l'épreuve de RV

- Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'un ACC à distance de l'épreuve de RV

Tableau 106 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'un ACC à distance du RV

Diagnostic principal		Effectif / %	ACC		Total	
			Oui	Non		
Sepsis	Groupe	Contrôle	Effectif	0	5	5
		% dans Groupe	0	100	100	
	Précharge dépendance	Effectif	0	2	2	
		% dans Groupe	0	100	100	
	Total	Effectif	0	7	7	
		% dans Groupe	0	100	100	

ACC : arrêt cardio-circulatoire

- ✓ On ne note aucun incident d'ACC après épreuve de RV dans le sepsis et dans les deux groupes.

➤ Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'un ACC à distance de l'épreuve de RV

Tableau 107 : Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'un ACC à distance du RV

Diagnostic principal		Effectif / %	ACC		Total	
			Oui	Non		
Choc septique	Groupe	Contrôle	Effectif	3	18	21
		% dans Groupe		14,3	85,7	100
	Précharge dépendance	Effectif	3	20	23	
		% dans Groupe		13	87	100
	Total	Effectif	6	38	44	
		% dans Groupe		13,6	86,4	100

ACC : arrêt cardio-circulatoire
p = 0,905

- ✓ Dans les deux groupes l'ACC après l'épreuve de RV survient chez les patients ayant un choc septique. La fréquence de la survenue de l'ACC après l'épreuve de RV est identique dans les deux groupes.

4.3.4. Répartition de la survenue d'une détresse respiratoire à distance de l'épreuve de RV

1) Répartition globale de la survenue d'une DR à distance de l'épreuve de RV

Tableau 108 : Répartition globale de la survenue d'une DR à distance du RV

Diagnostic principal		Effectif / %	DR		Total	
			Oui	Non		
Total	Groupe	Contrôle	Effectif	4	22	26
		% dans Groupe		15,3	84,7	100
	Précharge dépendance	Effectif	9	16	25	
		% dans Groupe		36	64	100
	Total	Effectif	13	38	51	
		% dans Groupe		25,4	74,6	100

DR : détresse respiratoire
p = 0,084

- ✓ On note plus de détresse respiratoire à distance de l'épreuve de RV dans le groupe précharge dépendance (36 %) que dans le groupe contrôle (15,3 %).

2) Répartition de la gravité diagnostique selon la survenue d'une DR à distance de l'épreuve de RV

➤ Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'une DR à distance du RV

Tableau 109 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'une DR à distance du RV

Diagnostic principal		Effectif / %	DR		Total	
			Oui	Non		
Sepsis	Groupe	Contrôle	Effectif	0	5	5
		% dans Groupe	0	100,0%	100,0%	
	Précharge dépendance	Effectif	0	2	2	
		% dans Groupe	0	100,0%	100,0%	
	Total	Effectif	0	7	7	
		% dans Groupe	0	100,0%	100,0%	

DR : détresse respiratoire

✓ Aucun incident dans les deux groupes

➤ Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'une DR à distance de l'épreuve de RV

Tableau 110 : Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'une DR à distance du RV

Diagnostic principal		Effectif / %	DR		Total	
			Oui	Non		
Choc septique	Groupe	Contrôle	Effectif	4	17	21
		% dans Groupe	19	81	100	
	Précharge dépendance	Effectif	9	14	23	
		% dans Groupe	39,1	60,9	100	
	Total	Effectif	13	31	44	
		% dans Groupe	25,5	74,5	100	

DR : détresse respiratoire

$p = 0,137$

✓ La détresse respiratoire après épreuve de RV survient exclusivement chez les patients ayant un choc septique dans les deux groupes, et dans le groupe précharge dépendance (39,1 %) plus que dans le groupe contrôle (19 %) avec une différence non significative $p = 0,137$.

4.3.5. Répartition de la survenue d'une AEC à distance de l'épreuve de RV

1) Répartition globale de la survenue d'une AEC à distance de l'épreuve de RV

Tableau 111 : Répartition globale de la survenue d'une AEC à distance du RV

Diagnostic principal		Effectif / %	AEC		Total	
			Oui	Non		
Total	Groupe	Contrôle	Effectif	3	23	26
		% dans Groupe		11,5	88,5	100
	Précharge dépendance	Effectif	2	23	25	
		% dans Groupe		8	92	100
	Total	Effectif	11	40	51	
		% dans Groupe		21,5	78,5	100

AEC : altération de l'état de conscience

$p = 0,725$

- ✓ L'AEC brutale après épreuve de RV survient dans 21,5 % de la population étudiée, et plus fréquente dans le groupe contrôle (11,5 %) que dans le groupe précharge dépendance (8 %), avec une différence non significative ($p = 0,725$).

2) Répartition de la gravité diagnostique selon la survenue d'une AEC à distance de l'épreuve de RV

- Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'une AEC à distance de l'épreuve de RV

Tableau 112 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'une AEC à distance du RV

Diagnostic principal		Effectif / %	AEC		Total	
			Oui	Non		
Sepsis	Groupe	Contrôle	Effectif	0	5	5
		% dans Groupe		0	100	100
	Précharge dépendance	Effectif	0	2	2	
		% dans Groupe		0	100	100
	Total	Effectif	0	7	7	
		% dans Groupe		0	100	100

AEC : altération de l'état de conscience

- ✓ On ne note aucune altération de l'état de conscience chez les patients en sepsis dans les deux groupes.

➤ Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'une AEC à distance de l'épreuve de RV

Tableau 113 : Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'une AEC à distance du RV

Diagnostic principal		Effectif / %	AEC		Total	
			Oui	Non		
Choc septique	Groupe	Contrôle	Effectif	3	18	21
		% dans Groupe		14,3	85,7	100
	Précharge dépendance	Effectif	2	21	23	
		% dans Groupe		8,7	91,3	100
	Total	Effectif	5	39	44	
		% dans Groupe		9,8	94,2	100

AEC : altération de l'état de conscience

$p = 0,587$

- ✓ L'AEC à distance de l'épreuve de RV est fréquente chez les patients en choc septique des deux groupes, mais plus fréquente dans le groupe contrôle (14,3%) que dans le groupe précharge dépendance (8,7%) avec une différence non significative.

4.3.6. Répartition de la survenue d'une défaillance multi-viscérale à distance de l'épreuve de RV

1) Répartition globale de la survenue d'une DMV à distance de l'épreuve de RV

Tableau 114 : Répartition globale de la survenue d'une DMV à distance du RV

Diagnostic principal		Effectif / %	DMV		Total	
			Oui	Non		
Choc septique	Groupe	Contrôle	Effectif	9	17	26
		% dans Groupe		34,6	65,4	100
	Précharge dépendance	Effectif	3	22	25	
		% dans Groupe		12	88	100
	Total	Effectif	12	39	51	
		% dans Groupe		23,5	76,5	100

DMV : défaillance multi-viscérale

$p = 0,057$

- ✓ La défaillance multi-viscérale est plus fréquente dans le groupe contrôle (34,6 %) que dans le groupe précharge dépendance (12 %) avec une différence non significative ($p = 0,057$). La DMV est présente dans 23,5 % de la population étudiée.

2) Répartition de la gravité diagnostique selon la survenue d'une DMV à distance de l'épreuve de RV

➤ Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'une DMV à distance de l'épreuve de RV

Tableau 115 : Répartition des patients en sepsis selon la survenue d'une DMV à distance du RV

Diagnostic principal		Effectif / %	DMV		Total	
			Oui	Non		
Sepsis	Groupe	Contrôle	Effectif	0	5	5
		% dans Groupe		0	100	100
	Précharge dépendance	Effectif	0	2	2	
		% dans Groupe		0	100	100
	Total	Effectif	0	7	7	
		% dans Groupe		0	100	100

DMV : défaillance multi-viscérale

✓ On ne note aucun incident de DMV à distance de l'épreuve de RV chez les patients en sepsis dans les deux groupes.

➤ Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'une DMV à distance de l'épreuve de RV

Tableau 116 : Répartition des patients en choc septique selon la survenue d'une DMV à distance du RV

Diagnostic principal		Effectif / %	DMV		Total	
			Oui	Non		
Choc septique	Groupe	Contrôle	Effectif	9	12	21
		% dans Groupe		42,9	57,1	100
	Précharge dépendance	Effectif	3	20	23	
		% dans Groupe		13	87	100
	Total	Effectif	12	32	44	
		% dans Groupe		27,3	72,7	100

DMV : défaillance multi-viscérale

$p = 0,027$

La DMV à distance de l'épreuve de RV est exclusivement retrouvée chez les patients en choc septique dans les deux groupes. La DMV est plus fréquente dans le groupe contrôle (42,9%) que dans le groupe précharge dépendance (13%) avec une différence non significative.

5. Evaluation de l'efficacité de l'ELJP dans la prédiction de la RRV par échocardiographie avant et après RV

L'efficacité de l'ELJP dans la prédiction de la RRV, faite uniquement dans le groupe précharge dépendance, est mesurée par ETT cardiaque avant et après RV par un volume de 30 ml/kg :

1) Evolution de la FC Avant /Après RV et Avant /Après ELJP

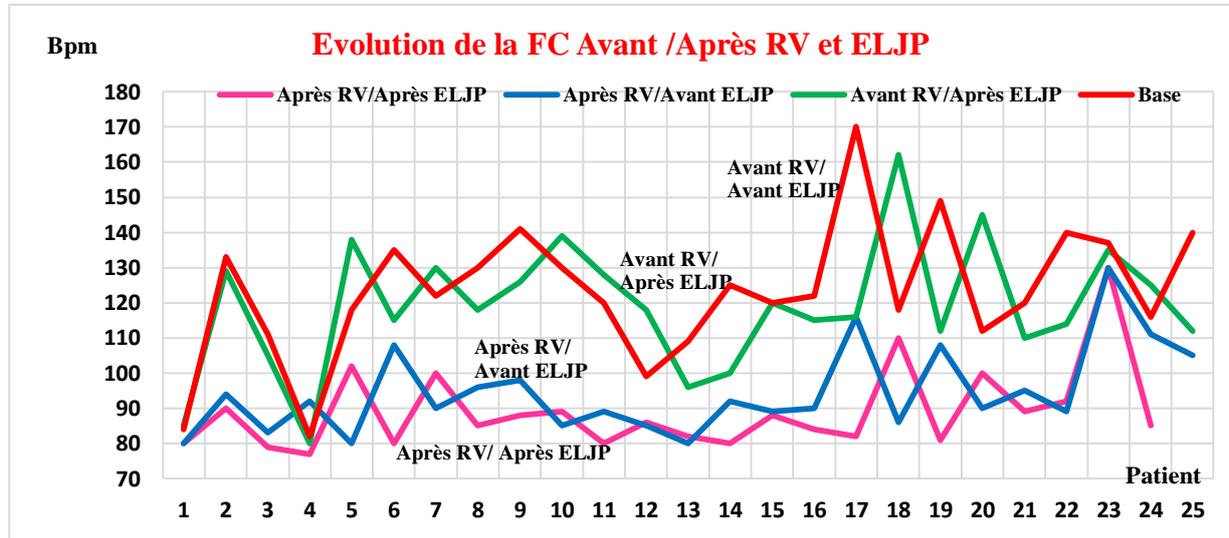


Figure 108 : Evolution de la FC avant /Après RV et ELJP

✓ De haut en bas la FC baisse après RV et après ELJP

2) Evolution de l'ITVsa Avant /Après RV et Avant /Après ELJP

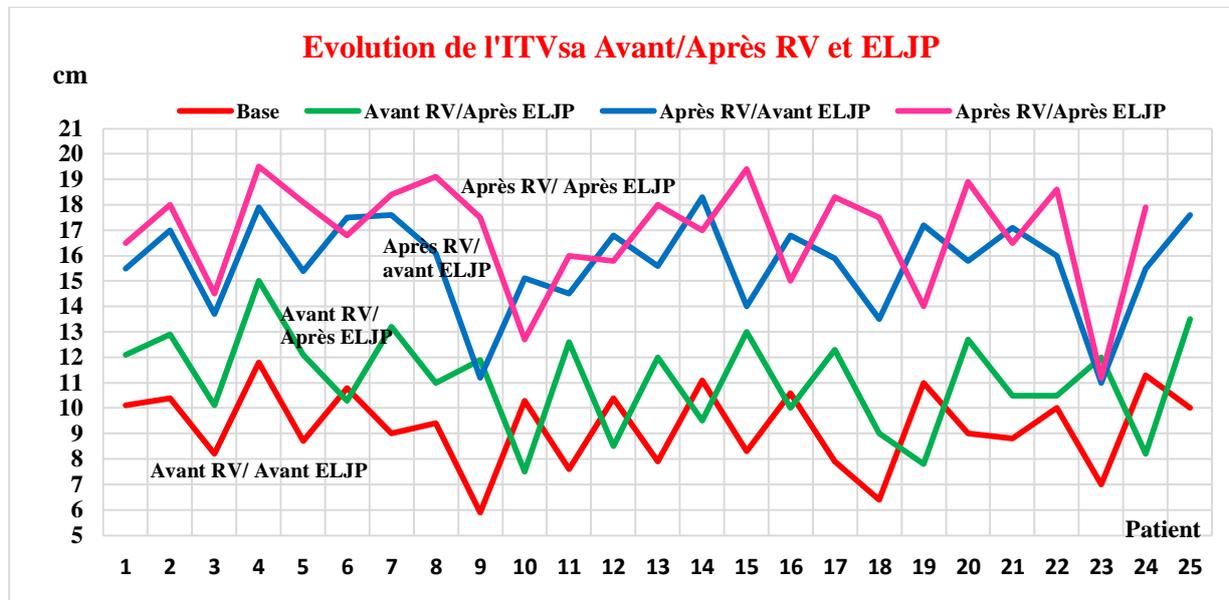


Figure 109 : Evolution ITVsa Avant/Après RV et ELJP

De bas en haut l'ITVsa augmente après RV et après ELJP

3) Evolution du Δ ITVsa après ELJP Avant /Après RV par rapport aux ITVsa de base

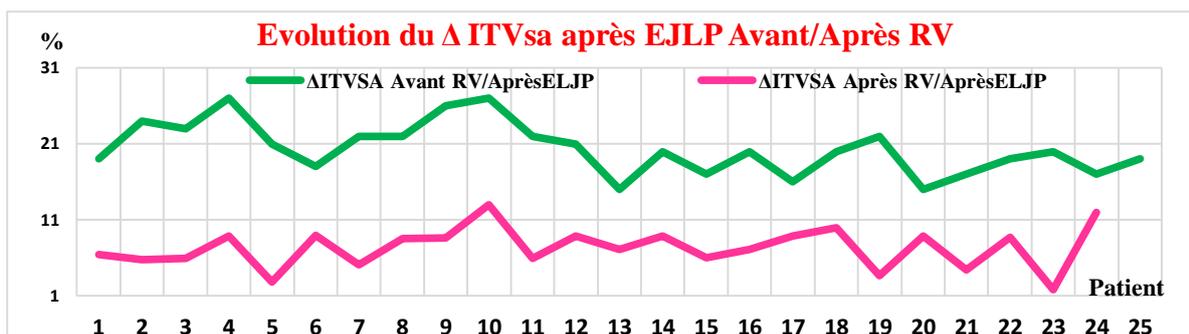


Figure 110 : Evolution du Δ ITVsa après ELJP Avant /Après RV

- ✓ Avant RV, le pourcentage d'augmentation de l'ITVsa après ELJP est plus élevé par rapport à celui après RV et qui est très faible.

4) Evolution de Qc Avant /Après RV et Avant /Après ELJP

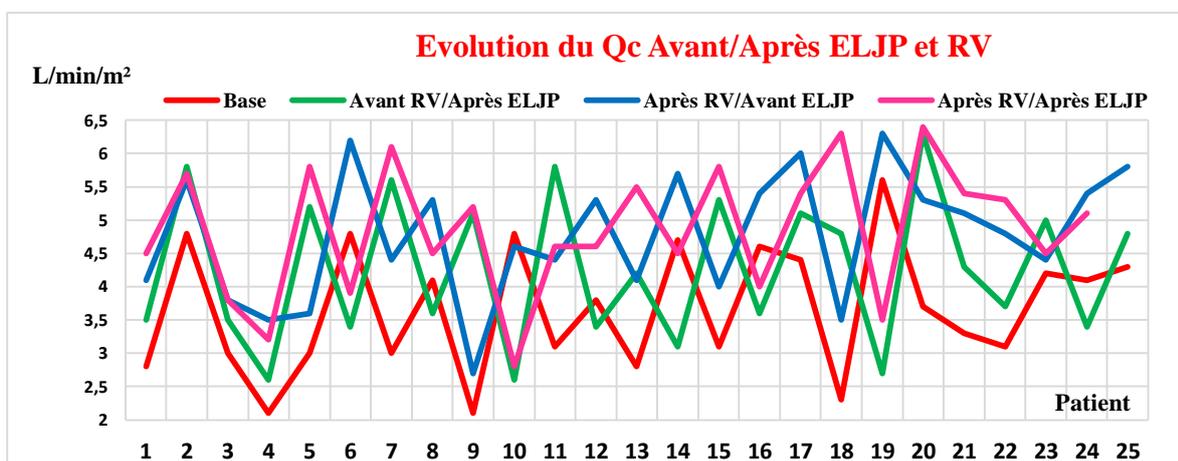


Figure 111 : Evolution du Qc Avant /Après RV et ELJP

- ✓ De bas en haut le Qc augmente après ELJP et RV, mais faiblement.

5) Evolution du Δ Qc après ELJP Avant /Après RV par rapport Qc de base

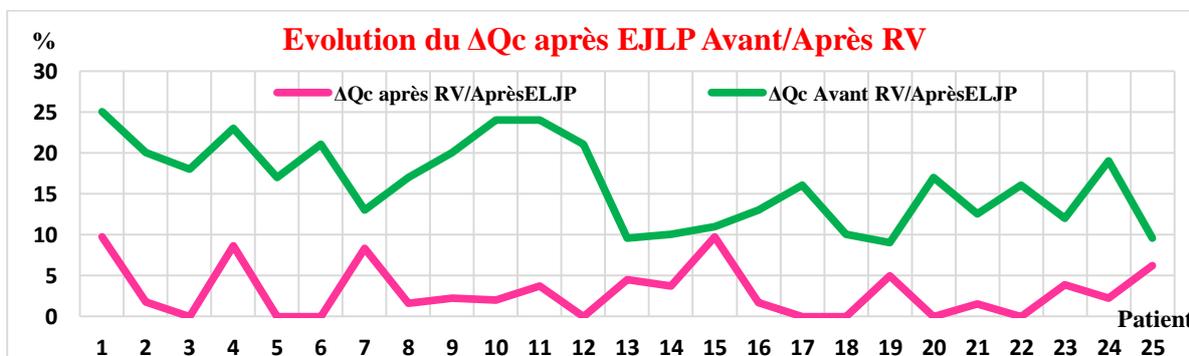


Figure 112 : Evolution du Δ Qc après ELJP Avant/Après RV

- ✓ Avant RV, le pourcentage d'augmentation du Qc après ELJP est plus élevé par rapport à celui après RV et qui est très faible.

Discussion

1. Forces et limites

Lors d'une étude de recherche scientifique il est nécessaire de faire une analyse plus fine de la stratégie choisie afin de vérifier sa validité interne et externe. Le biais désigne une erreur systématique dans l'estimation d'un paramètre. Il doit être distingué des fluctuations aléatoires d'échantillonnage qui représentent seulement un défaut de précision de l'estimation, et qui survient lorsque la probabilité d'erreur est la même dans les deux groupes à comparer (non différentielles) ; ce type d'erreur amène toujours une sous-estimation de l'association « effet-conséquence ». Par ailleurs les erreurs systématiques sont dites différentielles et la direction du biais est imprévisible [119, 121].

1.1. Validité interne

La validité interne (c'est-à-dire l'étude elle-même) d'une mesure signifie l'absence de biais ou d'erreur systématique sur le paramètre mesuré [120].

1) Biais de sélection

Les biais de sélection est le processus par lequel les sujets sont choisis au sein de la population [119, 121]. Le processus de randomisation est très important car il élimine les biais de sélection dans les études. Quand la sélection est réalisée par ordinateur, ou par pile ou face, toute attitude consciente ou inconsciente du chercheur sera évitée [122].

Dans notre étude, la sélection des patients est faite par un tirage au sort pour le premier choix puis par attribution alternative dans les deux groupes (pair et impair). *Le processus de randomisation est respecté supprimant ainsi tout biais de sélection ou source de biais de sélection, ce qui apporte un effet positif et un argument d'efficacité à notre étude.*

2) Biais de recueil de l'information ou de classement

Le biais de classement désigne une erreur systématique de mesure de l'exposition ou de la maladie, et donc une erreur de classement « malade/ non malade » [119, 121].

Dans notre étude nous n'avons pas un biais de recueil d'information ou de classement car nous avons utilisé les critères d'une définition recommandée par la SSC, sans aucune influence subjective de l'enquêteur ou de connaissance du patient des critères de la définition. Pour chaque groupe et chaque patient, nous avons une fiche technique séparée (Annexe 1 et 2) et remplie par le responsable de l'étude lui-même et pour tous les patients.

3) Biais de confusion

Un facteur de confusion est un facteur lié à la fois à la cause (ou l'effet) et à la maladie (ou la conséquence) étudiée, et perturbe l'association entre ces deux dernières [119, 121].

Dans notre étude *plusieurs variables prètent à confusion et sont considérés comme un biais de confusion liés essentiellement à la gravité initiale* : soit du terrain (IGS II, âge, facteurs de risque et antécédents), ou du tableau clinique et du diagnostic (sepsis ou choc septique), ou liée au dysfonctionnement d'organe. *Ce sont tous des facteurs associés et ils influencent à la fois la prédiction de la RVV et la MH. Ces biais de confusion pourront sur ou sous-estimer l'effet de la prédiction ou de l'évaluation non invasive de la RVV sur la MH (effet pronostique) :*

- **IGSII** : il est élevé dans les deux groupes (> 30 points) de la population générale et celle des patients décédés. Il est plus élevé dans le groupe précharge dépendance (GPD) plus que le groupe contrôle (GC) ($41 \pm 26,3$ versus $36,9 \pm 27$).
- **Age** : la population est plus âgée dans le GPD avec une moyenne d'âge légèrement plus élevée par rapport au GC : 67,4 ans versus 63,5 ans. Nous avons légèrement plus de sujets âgés (≥ 75 ans) dans le GPD que dans le GC (9/25 ou 36 % versus 7/26 ou 26,9 %).
- **Facteurs de risque et ATCD** : les populations des deux groupes sont à risque, mais nous n'avons aucune preuve statistique de supériorité.
- **Gravité clinique à l'admission** : tous les patients de la population générale et ceux décédés, consultent pour une hypotension avec un retentissement respiratoire dans 100 % des cas. Le retentissement neurologique est retrouvé dans 94,1 % des cas dans le GPD versus 92 % dans le GC. Cela signifie qu'à l'admission, la gravité clinique est certaine dans les deux groupes avec une légère supériorité dans le GPD.
- **Gravité diagnostique** : le sepsis est peu fréquent (8 % des cas GPD versus 19 % GC) et le choc septique est majoritaire dans les deux groupes mais plus fréquent dans le GPD (92 % GPD versus 81 % GC) : la gravité est certaine dans les deux groupes par la fréquence la plus élevée du choc septique par rapport au sepsis, mais elle est plus élevée dans le GPD. La pneumopathie est l'origine de l'infection la plus fréquente dans les deux groupes (50 % GPD versus 39% GC) : le risque de défaillance respiratoire et de ventilation mécanique est plus important dans le GPD par rapport au GC.
- **Dysfonctionnement d'organe** : dans les deux groupes, la défaillance cardiovasculaire est la plus fréquente chez les patients de la population générale et ceux décédés, avec nécessité de la NA[®] comme un support vaso-actif dans 86,3 % des cas, et de façon plus intense dans le GPD plus que dans le GC (92 % versus 80,8 %). Dans les deux groupes, la polypnée est

constante et la détresse respiratoire est la cause de décès la plus fréquente dans le GPD plus que dans le GC (64,7 % versus 44,4 %). Cela témoigne de la supériorité de la gravité du dysfonctionnement d'organe lié au choc septique dans le GPD.

L'association des trois détresses (cardiovasculaire, respiratoire et neurologique) est plus fréquente dans le GC par rapport au GPD (92,3 % versus 88 %). Dans les deux groupes, l'insuffisance rénale est présente chez plus de trois quart des patients décédés, et la thrombopénie est retrouvée chez la moitié des patients décédés.

Notre étude a une validité interne mais relative par la présence de biais de confusion risquant une sur ou sous-estimation du lien de causalité entre la prédiction de la RVV et la MH.

1.2. Validité externe

La validité externe concerne la population « cible » de laquelle on peut extrapoler les résultats, et implique de vérifier s'il n'y a pas d'erreurs dues au hasard responsable de la fluctuation d'échantillonnage [120]. La sélection par tirage au sort et l'attribution alternative des patients dans les groupes peuvent affaiblir une étude par défaut de précision [119].

Dans notre essai nous pensons que ce mode de sélection (le tirage au sort et la répartition au hasard des malades), a rendu l'échantillon inhomogène dans la gravité, les caractéristiques générales de base de la population et taille inégale de l'échantillon des « R » et « NR » des groupes. Cela a créé une différence initiale d'emblée et la comparaison entre les deux groupes devient ainsi relative prêté à l'erreur et à l'influence sur les résultats par défaut de précision probable rendant la validité externe relative. En sachant que la taille inégale de l'échantillon des « R » et « NR » influence automatiquement et partiellement le pourcentage des patients « R » et « NR » qui décèdent et ceux qui survivent : le nombre des R du GPD (23/25 ou 92 % GPD vs 16/26 ou 61,1 % GC) et le nombre des NR du GC (10/26 ou 38,5 % GC vs 2/25 ou 8 % GPD), sont plus élevés expliquant ainsi le taux de MH plus élevé dans ces deux sous groupes.

Cependant la supériorité de la gravité dans le GPD est relative, le fait que dans les deux groupes, il s'agit surtout de sujets âgées avec une détresse vitale ou plus. Ainsi que la probabilité d'erreur systématique et inévitable est dite non différentielle (c.à.d. la même dans les deux groupes à comparer). Cela plaide plutôt pour une validité interne et externe de notre étude.

Le protocole pour cet essai clinique pronostique randomisé contrôlé (comparant de façon parallèle le GPD et le GC) et mono-centrique, devrait apporter une réponse à une question clé pour le monitoring hémodynamique précoce de la réanimation liquidienne de la prise en charge des 3 premières heures des patients atteints de sepsis et de choc septique. Il enquête sur l'impact de *la prédiction non invasive de la RRV par ETT cardiaque* (considérée comme effet), en comparaison avec l'évaluation non invasive clinique habituelle et standard, *sur l'amélioration de la mortalité hospitalière (MH) et de la survie* (considérée comme conséquence principale). Cela impose la démonstration initiale et obligatoire de l'efficacité de l'ETT cardiaque dans la prédiction de la RRV (effet) et l'identification de la population des répondeurs. L'efficacité de la prédiction de la RRV signifie une meilleure RRV c'est-à-dire plus de répondeurs et sans incidents liés au RV. L'amélioration de la qualité de la RRV et la diminution de la survenue des incidents liés au RV représentent ainsi les objectifs dis spécifiques ou intermédiaires (ou surrogate outcomes) en épidémiologie, et indispensables à l'aboutissement de l'objectif principal.

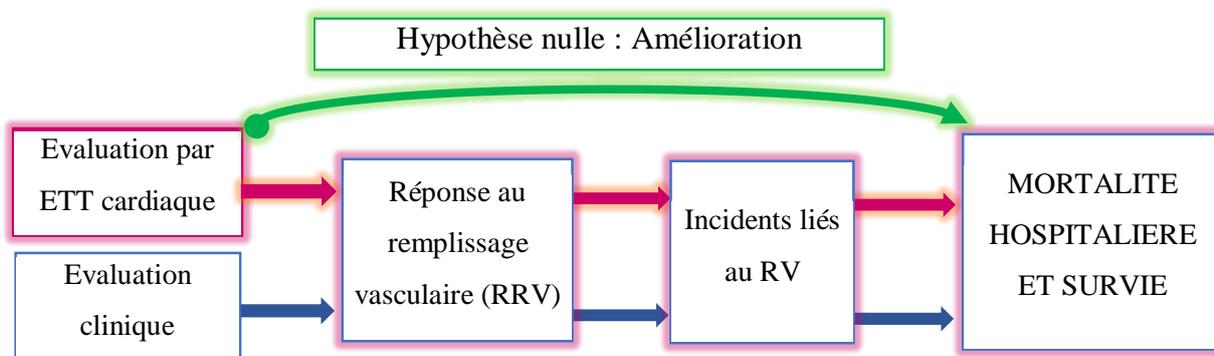
L'amélioration de la mortalité hospitalière (MH) et de la survie par ETT cardiaque chez les patients répondeurs est conditionnée par l'amélioration de deux objectifs spécifiques (ou intermédiaires) précédants dans le temps la MH et la survie et indispensables pour l'identification de la population des répondeurs.

Durant notre discussion, nous vérifions à travers nos résultats et de façon comparative entre les deux groupes (contrôle évalué cliniquement et de précharge dépendance évalué par ETT cardiaque) le lien de causalité, la supériorité, l'égalité ou l'infériorité de chaque objectif avec une revue de la littérature.

2. Objectif principal

Depuis la déclaration de Barcelone et jusqu'à l'heure actuelle, le message clé et l'objectif essentiel de la Surviving Sepsis Campaign (SSC) dans le traitement du choc septique est l'optimisation de la prise en charge initiale pour diminuer la mortalité. En examinant de plus près ce concept, il semble légitime de supposer qu'une évaluation hémodynamique précoce et non invasive par échocardiographie du RV lors de la réanimation initiale, de toute hypotension entraînée par un sepsis ou un choc septique, pourrait améliorer le pronostic des patients (MH et survie).

Notre hypothèse nulle est que « l'évaluation non invasive précoce par ETT cardiaque, de la réanimation liquidienne initiale (3 premières heures) du sepsis et du choc septique, améliore la MH et la survie, par amélioration de la prédiction de la RRV et diminution de la survenue des incidents liés au RV.



Dans notre étude et selon nos résultats, l'évaluation non invasive précoce par ETT cardiaque, de la réanimation liquidienne initiale du sepsis et du choc septique n'a pas amélioré la MH, mais elle a amélioré la survie, la prédiction de la RRV et la survenue des incidents liés au RV. A travers ce modeste travail, examinant cette hypothèse nulle, nous ne pouvons pas conclure initialement et de façon absolue, car nous ne pouvons pas la rejeter partiellement à cause de la non amélioration de la MH, alors qu'il y a plusieurs arguments pour la retenir :

- ***L'amélioration de la survie, de la prédiction de la RRV et de la survenue des incidents liés au RV.***
- ***la sous-estimation de l'effet positif de l'ETT cardiaque sur l'amélioration de la mortalité hospitalière***, par défaut de précision et la présence de biais de confusion, inévitables et dûs à la sélection hasardeuse ainsi qu'à l'attribution alternative des patients dans les groupes. D'un autre côté le choix sélectif des patients serait un biais plus grand !

2.1. Apport de l'évaluation par ETT cardiaque dans l'amélioration de la mortalité hospitalière

Selon la synthèse de nos résultats sur la MH et la survie, nous avons :

Une MH globale élevée dans les deux groupes dépassant les 50 %, mais elle est plus élevée dans le GC par rapport au GPD : 18 décès du GC (ou 69,2 %) versus 17 décès du GPD (ou 68 %). Cependant la différence est non significative ($p = 0,925$).

Selon la RRV, la MH est plus élevée chez les patients répondeurs « R » du GPD et chez les patients non répondeurs « NR » du GC :

- chez les patients « R » : 16/23 « R » ou 69,6 % sont décédés dans le GPD versus 10 décès /16 « R » ou 62,5 % dans le GC.
- chez les patients « NR » 8/10 « NR » ou 80 % sont décédés dans le GC versus 1/2 « NR » ou 50 % est décédé dans le GPD.
- dans le GPD et parmi les 17 décès : 16/17 (ou 94,1 %) sont « R » et 1/17 (ou 5,9 %) seulement est « NR », mais la différence est non significative ($p = 0,570$).
- dans le GC, sur les 18 patients décès : 10/18 (ou 55,6 %) sont « R » et 8/18 (ou 44,4 %) sont « NR », mais la différence est non significative ($p = 0,350$).

Ces constatations signifient que l'évaluation non invasive par ETT cardiaque n'a pas amélioré la MH. En conséquence, nous ne pouvons pas conclure initialement sur l'hypothèse nulle, pour plusieurs raisons sus citées.

La question de la causalité d'une relation, entre un facteur (effet ou cause) et une pathologie (ou conséquence), intervient après l'objectivation d'une association statistiquement significative (une relation de cause à effet). Une enquête d'observation ne permet pas de conclure à une relation causale contrairement à un essai randomisé bien conduit [119]. Une simple corrélation n'est pas synonyme de causalité. Un groupe de conditions minimales appelé « critères de Bradford Hill aussi connus sous le nom de critères de Hill », constitué de neuf critères, est utilisé pour fournir une preuve adéquate d'une relation causale entre deux évènements [119, 123] :

A. Critères internes à l'étude

1. Relation temporelle (temporalité) : Les causes doivent précéder les conséquences ;
2. Force de l'association : plus l'ampleur des effets liés à l'association sont larges, plus un lien causal est probable, même si un faible effet n'implique pas une absence de lien de causalité (risque relatif ou odds ratio élevé) ;
3. Relation type dose-effet : une plus large dose mène à un plus large effet ;

4. Spécificité de la cause et de l'effet : une cause produit un effet particulier dans une population particulière en l'absence d'autres explications ;
5. Cohérence interne de l'étude : prise en compte la plus complète possible des facteurs de confusion et minimisation des biais de sélection ou de classification.

B. Critères externes à l'étude

1. Stabilité ou constance de l'association : sa répétition dans le temps et l'espace et reproductibilité dans diverses situations (différentes périodes, régions ou populations) ;
2. Cohérence des résultats avec les résultats d'études publiées : les mêmes observations sont réalisées dans différentes populations et cohérence avec les connaissances générales et les hypothèses qui ont conduit à la réalisation de l'enquête ;
3. Plausibilité : plausibilité biologique, possibilité d'expliquer les mécanismes impliqués par une preuve expérimentale (chez l'animal ou chez l'homme) ;
4. Analogie (possibilité d'explications alternatives).

Selon les critères de Hill, nous essayons de confirmer le lien de causalité entre la prédiction de RRV par ETT cardiaque, considérée comme effet, et la MH en est la conséquence :

2.1.1. Critères internes de l'étude

2.1.1.1. Relation temporelle (temporalité)

Dans laquelle, l'effet doit précéder les conséquences. Dans notre étude, ce critère est rempli, car la prédiction de la RRV par ETT cardiaque (effet) précède la mortalité (conséquence).

2.1.1.2. Force de l'association

Plus l'ampleur des effets liés à l'association est large, plus un lien causal est probable. Elle est mesurée par des outils statistiques médicaux et épidémiologiques :

- *X² (Khi carré ou chi carré)* : la liaison entre deux variables est statistiquement significative si $X^2 > 3,84$. Dans notre étude le), la liaison entre la MH et la prédiction de la RRV par ETT cardiaque n'est pas statistiquement significative ($X^2 = 0,21$: $p < 0,90$).
- *Coefficient Q de Yule* : il mesure l'intensité de la liaison entre les deux variables. Dans notre étude il est de 0,16 signifiant une intensité légère de la liaison entre la MH et la prédiction de la RRV par ETT cardiaque.
- *Risque relatif (RR)* : dans notre étude le RR est de 1,14 (supérieur à 1) et signifiant que le risque de MH est accru dans le GPD (patients évalués par ETT cardiaque).

- **Odds Ratio (OR)** : utilisé pour estimer le RR de la maladie en cas d'impossibilité de le mesurer. L'Odds ratio (OR) est toujours supérieur au risque relatif (RR). Dans notre étude l'OR est égal à 1,37 (IC95% [0,36 – 5,27]). Cela signifie que les patients du GPD, ayant bénéficié d'une ETT cardiaque pour la prédiction de la RRV, ont 37% plus de probabilité de mourir selon le risque relatif estimé par l'OR.

2.1.1.3. Relation type dose-effet

Dans laquelle, une plus large dose mène à un plus large effet. Dans notre étude la relation « dose - effet » sera établie en deux temps : initialement nous démontrons la relation entre le volume perfusé « dose » et son effet hémodynamique c'est à dire la RRV « effet » où les patients sont classés répondeur (précharge dépendant) ou non répondeur (non précharge dépendant), puis établir la relation entre le pourcentage de répondeurs « dose » et son impact sur le pronostic c'est à dire la MH « effet » :

Dans les deux groupes, le volume total théorique (calculé en fonction du poids des patients) et réellement perfusé durant les 3 premières heures, ne dépasse pas 2,1 litres en moyenne. Dans le GPD, l'atteinte des objectifs est précoce et majoritaire jusqu'à la fin de l'épreuve de RV, contrairement à celle du GC, où elle est moindre, tardive et minoritaire à la fin de l'épreuve de RV. Cela signifie que la majorité des patients du GPD a reçu plus de volume ;

Le pourcentage de répondeurs est plus élevé dans le GPD par rapport au GC (92% vs 61,5%) avec une différence significative ($p < 0,05$). Les patients du GPD ont 49 % plus de probabilité d'être classés répondeurs selon le RR de 1,49 (IC95% [1,08 – 2,06]) ;

Selon ces interprétations, la relation « dose - effet » entre le volume perfusé et la RRV est largement établie par l'évaluation échocardiographique par rapport à l'évaluation clinique.

Contrairement à la relation « dose – effet » entre la RRV et la MH n'est pas établie par l'évaluation par l'ETT cardiaque dans la population septique globale (la MH est plus élevé chez les patients répondeurs du GPD), mais elle est établie chez les patients répondeurs en choc septique (la MH est inférieure chez les patients répondeurs du GPD par rapport à ceux du GC).

2.1.1.4. Spécificité de la cause et de l'effet

Une cause produit un effet particulier dans une population particulière en l'absence d'autres explications. Dans notre étude et selon la régression par le modèle de Cox seul l'âge et l'IGSII sont des facteurs pronostiques indépendants fortement associés à la mortalité. L'évaluation de la RRV par ETT cardiaque n'est pas un facteur pronostique indépendant fortement associé à la mortalité.

2.1.1.5. Cohérence interne de l'étude

Elle signifie la prise en compte la plus complète possible des facteurs de confusion et minimisation des biais de sélection ou de classification. Nous n'avons pas un biais de sélection ou classement, et nous avons pris en compte le le biais de confusion ainsi que le défaut de précision : donc notre étude a une cohérence interne.

2.1.2. Critères externes à l'étude

2.1.2.1. Stabilité ou constance de l'association

C'est la répétition de l'association dans le temps et l'espace et la reproductibilité dans diverses situations (différentes périodes, régions ou populations). En l'absence d'autres études similaires, ce critère ne peut être évalué dans notre étude.

2.1.2.2. Cohérence des résultats avec les résultats d'études publiées

Elle signifie que les mêmes observations sont réalisées chez différentes populations. L'idée de ce modeste travail a commencé avec notre tendance personnelle au monitoring hémodynamique non invasif et à la réanimation liquidienne dans le choc septique, transformée en un protocole de recherche d'un travail de thèse, affiné avec le professeur Jean Louis Teboul. Après une recherche sur les différentes bases de données, nous n'avons pas trouvé une étude similaire et la comparabilité pour ce critère ne peut pas être établie avec notre étude.

2.1.2.3. Plausibilité

La plausibilité biologique est la possibilité d'expliquer les mécanismes impliqués par une preuve expérimentale (chez l'animal ou chez l'homme). Notre travail est une étude expérimentale utilisée comme preuve expérimentale chez l'homme, pour pouvoir expliquer la possibilité d'amélioration pronostique dans la phase initiale du sepsis et du choc septique, par l'évaluation précoce et non invasive de la RRV par ETT cardiaque. Ce critère est rempli.

2.1.2.4. Analogie ou possibilité d'explications alternatives

Bien que l'incidence réelle du sepsis soit inconnue, des estimations prudentes indiquent que le sepsis est une des principales causes de mortalité et de maladies graves dans le monde [3]. Dans notre étude l'incidence de la MH liée au sepsis dans l'ensemble de la population étudiée est de 58,9 %. Dans la littérature et bien qu'une tendance à l'amélioration du pronostic ait été observée, la mortalité liée au sepsis et au choc septique reste très élevée et variable. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2018 a estimé le nombre de cas de sepsis à 30

millions, les cas de sepsis sévère à 19,4 millions et la mortalité à 6 millions de décès par an dans le monde [3, 52, 53]. Selon les données de la SSC en 2012, les décès représentaient 41% en Europe contre environ 28,3% aux USA [53]. En 2016 25% des patients septiques décèdent [1]. A Constantine et au service des Urgences Médicales (UM) sur une étude faite en 2007 [124] et en comparaison avec une étude de cohorte prospective menée sur une période d'un an (1997 – 1998) dans 28 unités de soins intensifs de huit pays d'Europe et du Canada [45], la mortalité est plus élevée dans notre service par rapport à l'étude européenne 54 % versus 34 %.

Dans notre étude, la MH est légèrement plus élevée dans le GC 69,2 % versus 68 % dans le GPD ; Dans le GPD, la MH est plus élevée chez les répondeurs (16/23 ou 69,6 %) que chez les non répondeurs (1/2 ou 50 %), mais de façon non significative ($p = 0,570$). Dans le GC, la MH est nettement supérieure chez les non répondeurs (8/10 ou 80 %) contre 10/16 ou 62,5 % chez les répondeurs, mais de façon non significative ($p = 0,350$).

Selon ces résultats, l'évaluation de la RRV par ETT cardiaque n'a pas diminué la MH. La variabilité de cette dernière est très marquée et dépendra de multiples facteurs : la gravité, le type de patient (population étudiée), le lieu d'analyse et la zone hospitalière, le délai d'identification du sepsis et du choc septique, les biomarqueurs du sepsis, la précocité de la PEC initiale, notamment la réanimation liquidienne, ainsi le rôle pronostique de l'évaluation de la RRV ETT cardiaque.

2.1.2.4.1. Gravité et mortalité

Dans la littérature, les facteurs de risque de gravité de sepsis sont liés à la fois à la prédisposition du patient à l'infection et à la probabilité d'un dysfonctionnement organique aigu si l'infection se développe. Il existe de nombreux facteurs de risque bien connus pour les infections qui provoquent le plus souvent un choc septique, y compris des maladies chroniques (syndrome d'immunodéficience acquise, maladie pulmonaire obstructive chronique et cancers) et l'utilisation d'agents immunosuppresseurs. L'âge, le sexe et la race ou le groupe ethnique ont tous une incidence sur la gravité du sepsis, qui est plus élevée chez les nourrissons et les personnes âgées que dans les autres groupes d'âge, plus élevée chez les hommes que chez les femmes et plus élevée chez les noirs que chez les blancs [5]. Des études suggèrent que les infections aiguës aggravent les maladies chroniques préexistantes ou entraînent de nouvelles maladies chroniques, conduisant au décès à long terme chez les survivants de maladies aiguës [55]. Dans notre étude et en comparaison avec la littérature, la prédisposition à l'infection et les facteurs de risque ne sont pas différents. La population est vieillissante avec un âge moyen de 67,4 ans \pm 15,27 dans le GPD versus 63,5 ans \pm 16,8 dans le GC. L'âge moyen de la population

décédée est de 74,3 ans \pm 15,6 dans le GPD versus 65,5 ans \pm 17,1 dans le GC, avec une prédominance masculine dans la population générale et celle décédée. Les pathologies cardiovasculaires et l'hypothyroïdie sont plus fréquentes chez les patients décédés dans le GC. Dans le GPD, les pathologies respiratoires, en particulier la décompensation de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), et l'infection antérieure prédominent chez les patients décédés, justifiant ainsi le taux de MH plus élevé dans ce groupe.

En 2016, Je Eun Song a évalué les facteurs de risque de mortalité à J₇ et J₂₈, à travers une cohorte rétrospective, dans un service d'urgence urbain, entre 2007 et 2011, incluant 436 patients en choc septique qui ont reçu des traitements selon les recommandations de la SSC de 2012. En conclusion, le risque de mortalité des patients en choc septique reste élevé chez les patients présentant des taux élevés de lactate (OR 1,286 ; IC 95% [1,016 – 1,627] ; $p = 0,036$) et des lésions rénales aiguës (OR 0,953 ; IC 95% [0,913 – 0,996] ; $p = 0,032$) [125]. Dans notre étude et pendant l'épreuve de RV, l'analyse multivariée selon la régression par le modèle de Cox, seul l'âge (RR 1,034 ; IC95% [1,008 - 1,060] ; $p = 0,009$) et l'IGSII (RR 0,980 ; IC95% [0,966 - 0,994] ; $p = 0,006$) étaient des facteurs pronostiques indépendants avec un p significatif ($p < 0,05$). La RRV, la gravité diagnostique ($p = 0,961$), le groupe ($p = 0,578$), le qSOFA à l'admission ($p = 0,329$), le SOFA à l'admission ($p = 0,462$), ne sont pas des facteurs pronostiques indépendants de la MH avec leur « p » non significatifs. Cela suppose probablement que la taille de l'échantillon soit insuffisante pour neutraliser l'âge et l'IGSII.

Selon l'enquête française « Episepsis » en 2001, la durée médiane d'hospitalisation (intervalle) était de 25 (0-112) jours chez les malades qui survivent et de 7 (0-90) jours chez les malades qui ne survivent pas. L'insuffisance hépatique et l'insuffisance cardiaque chronique, l'insuffisance rénale aiguë et le choc, le SAPS II au début d'un sepsis grave et les scores totaux de SOFA sur 24 h étaient les facteurs de risque indépendants les plus fortement associés au décès [47-49]. Dans notre étude, la durée moyenne d'hospitalisation et la médiane chez les malades qui survivent est plus élevée dans le GPD (5,3 \pm 3,5 et 3 [2 – 10]) par rapport au GC (4,6 \pm 3 et 3 [1 – 7]), ainsi que la durée moyenne de survie qui est plus élevée dans le GPD (25,8 \pm 12,1 et 4 [10 – 28]) par rapport au GC (25,4 \pm 12,2 et 4 [7 – 28]). La durée moyenne de séjour des patients décédés est légèrement plus élevée dans le GPD (3,3 \pm 3,3 et 3 [1 – 15]) par rapport au GC (3,3 \pm 2,9 et 3 [1 – 14]). Les patients décédés en moins de 24 heures représentent 33,3 % dans le GC et 29,4 % dans le GPD. La durée moyenne de survie des patients décédés est plus élevée dans le GPD (moyenne et médiane) par rapport au GC. Les patients décédés

dans les deux groupes ont une durée de séjour courte avec une moyenne de 3,3 jours, cela signifie une gravité certaine et justifiée de tous nos patients recensés dans une USI. Dans notre établissement (CHU de Constantine), les malades septiques non compliqués sont souvent admis au service des maladies infectieuses

Dans la littérature, il est également important de souligner la présence d'un dysfonctionnement organique qui fait partie de la définition actuelle du sepsis, mais avec une variabilité énorme selon l'étude analysée : 30 à 50% ont un organe défaillant, 20 à 30% deux et 20 -25% trois ou plus au moment de la détection. L'insuffisance respiratoire est la plus commune des organes défaillants dans toutes les études [3]. Dans notre étude et à l'admission, tous les patients consultent pour une hypotension (100%) avec un retentissement respiratoire (100%). Les patients sont hypoxiques avec un rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$ et un taux de lactate élevé supérieur à 4 mmol/l. Le retentissement neurologique est retrouvé chez 96,1 % des patients dans le GPD versus 92 % dans le GC. L'association des trois dysfonctions (cardiovasculaire, respiratoire et neurologique) est plus fréquente dans le GC par rapport au GPD (92,3 % versus 88 %). L'insuffisance rénale est fréquente (80,8 % dans le GC et 76 % dans le GPD).

Dans la littérature, le dysfonctionnement des organes est souvent défini par la mise en place d'un traitement symptomatique (ventilation mécanique et le support hémodynamique). Les études épidémiologiques tiennent donc compte de « l'incidence traitée » plutôt que de l'incidence réelle [5]. Dans notre étude, « l'incidence traitée » est élevée, car la ventilation mécanique (VM) est fréquente et plus pratiquée dans le GPD que dans le GC (68 % versus 61,5 %) sur défaillance brutale ou détresse respiratoire sur hypoxie. Ainsi que la NA[®] est utilisée comme un support vaso-actif chez 86,3 % de la population globale, et plus intensivement dans le GPD par rapport au GC (92 % versus 80,8 %).

Dans notre étude, la MH est nulle dans le sepsis et plus élevée chez nos patients âgés de sexe masculin et en choc septique. En supprimant une variable de confusion « sepsis » et en comparant la MH chez les patients en « choc septique », elle est plus élevée dans le GC (85,7%) par rapport au GPD (73,9%), avec une différence non significative ($p = 0.332$).

La MH est plus élevée chez les patients répondeurs du GPD (69,6% ; $p = 0,57$) que ceux du GC (62,5% ; $p = 0,35$), avec une différence non significative. Mais elle est plus élevée chez les patients répondeurs en choc septique du GC (83,3% ; $p = 0,61$) que ceux du GPD (72,7% ; $p = 0,74$), avec une différence non significative.

Selon ces résultats, l'évaluation de la RRV par ETT cardiaque a réduit la MH dans le choc septique en comparaison avec l'évaluation clinique standard et cela malgré une gravité initiale supérieure dans le GPD par rapport au GC. Le « p » sera probablement plus significatif en augmentant la taille de l'échantillon.

2.1.2.4.2. Population et mortalité

Dans la littérature, et en 2001, dans l'enquête française « Episepsis », parmi 3738 admissions, 546 (14,6%) patients ont un sepsis sévère ou un choc septique, le plus souvent dès l'admission (70% des cas). L'âge médian des patients était de 65 ans et 54,1% avaient au moins un dysfonctionnement chronique du système organique. L'évaluation séquentielle des défaillances d'organes (SOFA) au début du sepsis sévère étaient de 9 (1-24) » [47, 48]. Les hommes sont plus fréquemment touchés par rapport aux femmes [44]. En 2007, au service des Urgences Médicales (UM) du CHU de Constantine, 39% de nos patients ont un sepsis et 61% se présentent en sepsis grave et en choc septique [124].

Dans notre étude, le sepsis est peu fréquent (19 % GC versus 8 % GPD) et le choc septique est majoritaire (81 % GC versus 92 % GPD) dans les deux groupes. L'âge moyen de la population est de $63,5 \pm 16,8$ dans le GC et de $67,4 \pm 15,27$ dans le GPD (26,9 % dans le GC contre 36 % dans le GPD ont plus de 75 ans). La répartition du sexe est identique dans les deux groupes avec une prédominance masculine similaire (sex ratio égale à 1,2 dans le GC versus 1,3 dans le GPD). 88,8 % des patients dans le GC contre 96 % dans le GPD, avaient au moins un dysfonctionnement chronique. Le SOFA est légèrement plus élevé dans notre étude par rapport à littérature ($9,6 \pm 4$; 7 [4 – 11] dans le GC et $9,4 \pm 4,06$; 7 [3 – 11] dans le GPD).

Dans la littérature, l'infection en USI est relativement documentée et les infections en cause sont très majoritairement d'origine respiratoire « pneumonies » [6, 47-49]. L'infection est microbiologiquement documentée dans moins de 70 % des cas. Les hémocultures ne sont généralement positives que dans un tiers des cas et dans un tiers des cas. Le *Staphylococcus aureus* et le *Streptococcus pneumoniae* sont les germes à Gram positif les plus courants, tandis que *l'Escherichia coli*, le *Klebsiella* et le *Pseudomonas aeruginosa* sont les germes à Gram négatif les plus fréquents [5, 44, 50].

Dans notre étude, la pneumopathie est l'origine de l'infection la plus fréquente dans les deux groupes (50 % GPD versus 39% GC). Les infections urinaires et rénales (23 % GC versus 19 % GPD) sont au 2^{ème} rang, suivies des infections cutanées (16 % GC versus 13 % GPD) et digestives (16 % GC versus 9 % GPD). Les hémocultures sont souvent négatives (92 % GC

versus 100 % GPD), l'examen cyto bactériologique (ECBU) sont souvent négatifs (81 % GC versus 76 % GPD). L'origine de l'infection est identique à la population théorique, mais la preuve bactériologique est faible et les germes isolés sont essentiellement des Bacilles Gram Négatif (BGN), des Cocci Gram Positif (CGP) et faiblement des champignons. Les microorganismes les plus fréquents sont essentiellement des Bacilles Gram Négatif (BGN) : « *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aërugéna* », et des Cocci Gram Positif (CGP) « *Enterococcus faecalis*, *Staphylocoque auréus* ».

Les caractéristiques générales et le profil septique de notre population est en une cohérence avec la littérature. La preuve bactériologique est faible et l'antibiothérapie est empirique rarement adaptée.

2.1.2.4.3. Admission aux USI et mortalité

Le taux de la mortalité est variable selon le lieu d'analyse et la zone hospitalière. L'admission dans une USI définit déjà un patient grave à l'admission. Le sepsis sévère est une des principales causes de décès aux États-Unis et la cause de décès la plus courante chez les patients gravement malades dans les USI non coronariens. Les infections respiratoires en particulier la pneumonie, sont le site d'infection le plus courant et sont associées à la mortalité la plus élevée [55].

Pourquoi les malades des USI sont gravement malades ? Selon Jean Louis Vincent, nous avons eu tendance à définir un patient comme gravement malade lorsqu'il est admis à l'USI, et nous avons tenté d'élaborer des critères d'admission en USI. Souvent, nous manquons une occasion d'intervenir avant l'admission à l'USI, à un moment où le développement de l'insuffisance organique peut être empêché. Il y a eu quelques tentatives de coordination des équipes d'intervention rapide avec les services de soins intensifs, mais les résultats mitigés de ces interventions peuvent s'expliquer en partie par la reconnaissance tardive de la progression de la maladie. Nous n'utilisons pas suffisamment de protocoles ou pas de protocoles (c'est le cas dans notre CHUC) ou nous utilisons trop de protocoles. Les protocoles peuvent aider certains établissements à assurer la prestation appropriée et uniforme des soins, et peuvent améliorer les résultats cliniques, mais ne devraient pas devenir des médicaments «livre de cuisine». Les médecins pourraient se fier aveuglément aux protocoles et ne plus évaluer de façon critique leurs patients. Nous devons baser nos interventions sur une bonne compréhension des altérations sous-jacentes, souvent encadrées en termes physiopathologiques, conduisant à une médecine personnalisée [126].

Dans notre étude, ainsi que dans notre USI et conformément à la littérature, la MH est plus élevée chez les patients en choc septique, secondaires le plus fréquemment à une pneumonie. Les patients n'ont pas bénéficié d'une prise en charge spécifique au préalable en dehors d'un traitement symptomatique pour certains d'entre eux. Dans notre établissement, il n'y a pas de coopération entre le service des urgences médicales et celui des maladies infectieuses. Le tri des patients se fait au niveau de la consultation externe des urgences médicales. Les patients ayant peu de signes de gravité sont orientés vers le service des maladies infectieuses et ceux présentant une détresse vitale sont admis à notre niveau. Les protocoles écrits sont quasi-inexistants et ne sont pas uniformes au sein du même CHU. Les malades sortants sont directement libérés à domicile en l'indisponibilité fréquente de lits d'aval et du fait de l'absence de coopération inter-service et d'un réseau de soins de sepsis multidisciplinaire.

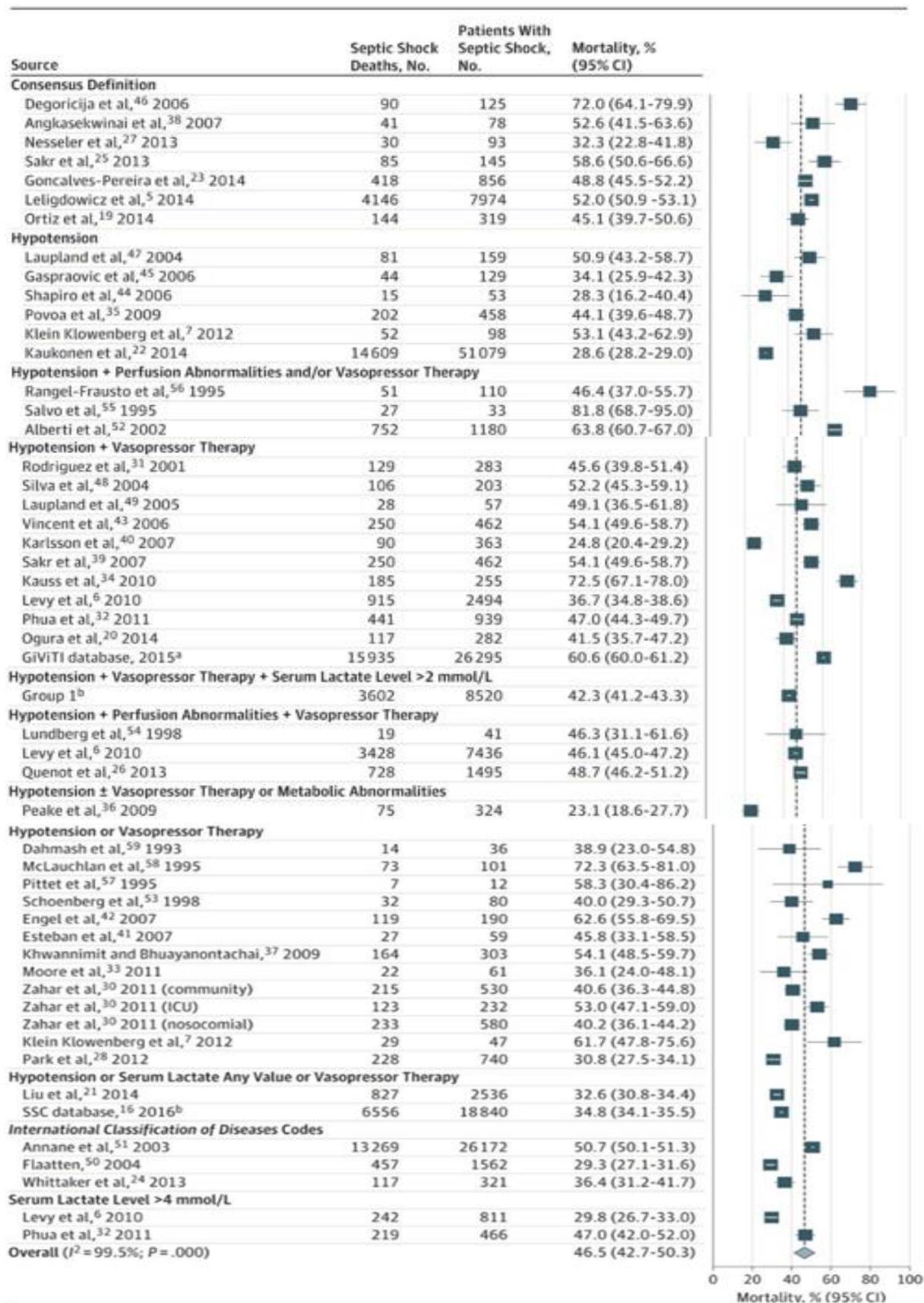
Le sepsis reste une maladie qui continue à prendre de l'ampleur dans notre ville et notre pays en l'absence de sensibilisation des citoyens, de conscience de la gravité, de protocole uniforme et d'un programme de prise en charge et de prévention établi et appliqué à l'échelle nationale.

2.1.2.4.4. Identification du sepsis et du choc septique selon la définition sepsis-3 et mortalité

Les définitions du sepsis et du choc septique influencent la mortalité et la survie. En effet des définitions claires du sepsis et du choc septique apportent une aide prouvée aux cliniciens dans la reconnaissance diagnostique et le traitement précoce, permettant ainsi l'amélioration du pronostic [127].

Une revue systématique faite par la SCCM/ESICM a évalué les différents critères utilisés pour identifier le choc septique dans les études publiées entre 1992 et 2015 sur Medline. Elle a identifié 44 études rapportant une mortalité associée au choc septique, et qui était de 46,5% (IC 95% [42,7% - 50,3%] ; $p < 0,001$) (Tableau 117) [128].

Tableau 117 : Méta-analyse rapportant la mortalité par choc septique



Sur la base de données de la SSC, le processus Delphi a identifié l'hypotension, le taux de lactate sérique et le traitement vasopresseur comme variables pour tester les études de cohorte. Sur la

base de ces 3 variables seules ou en combinaison, 6 groupes de patients ont été générés (Figure 113). Basé sur ces paramètres, les patients des 6 groupes spécifiques ont été développés et leur prévalence ainsi que leur mortalité associée sont analysées [97, 128].

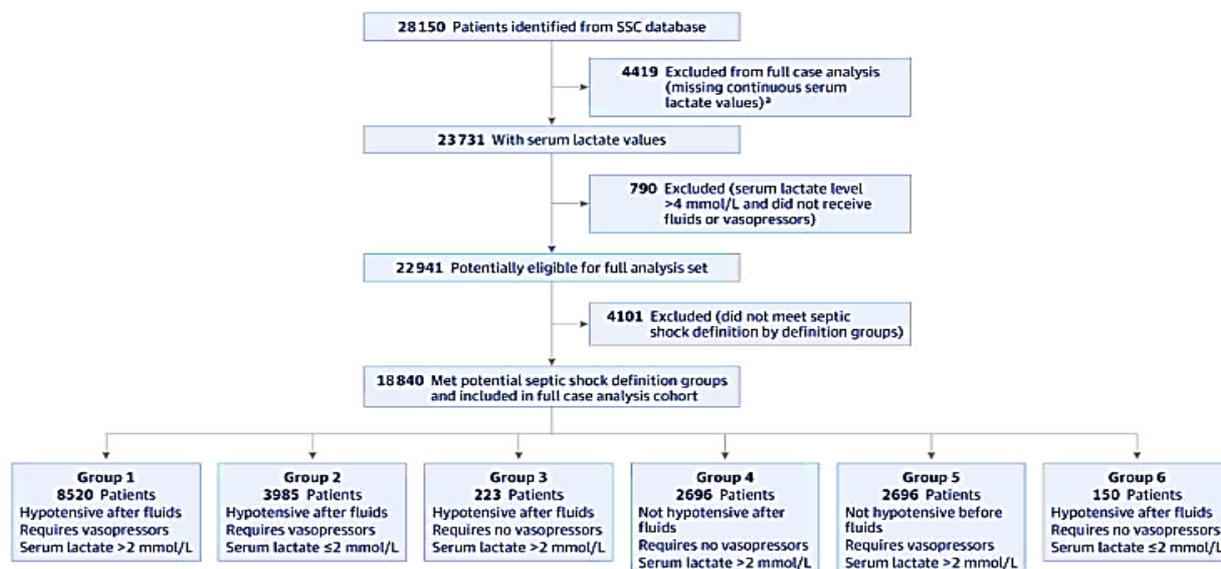


Figure 113 : Sélection de la cohorte de la base de données de la SSC

L'hypotension a été définie comme une PAM < 65 mm Hg, le traitement vasopresseur pour maintenir une PAM \geq 65 mm Hg est traité comme une variable binaire, et le taux de lactate sérique > 2 mmol/L est considéré comme anormal. Le champ « après RV » de la base de données de la SSC était considéré comme équivalent à une réanimation liquidienne adéquate. « Avant RV » fait référence aux patients qui n'ont pas reçu de réanimation liquidienne. Le niveau de lactate sérique > 2 mmol/L après réanimation liquidienne mais sans hypotension ni besoin de vasopresseur (groupe 4) est défini comme un « choc cryptique ». Les mesures manquantes de lactate (n = 4419 [15,7%]) et les patients avec un lactate > 4 mmol/L qui n'ont pas reçu de liquides conformément aux directives de la SSC (n = 790 [2,8%]) ont été exclus de l'analyse complète des cas. Sur les 22 941 patients, 4101 codés comme ayant un sepsis grave ont été exclus. Ainsi, les 18 840 patients restants ont été classés dans les groupes de choc septique 1 à 6 (Figure 113) [128].

- Le groupe 1 (n = 8520) ayant les critères de la définition Sepsis-3 « hypotension après RV + nécessité de vasopresseurs pour maintenir une PAM \geq 65 mm Hg + un taux de lactate sérique > 2 mmol/L (18 mg/dL) » (Figure 113), avait une mortalité significativement plus élevée (42,3% ; IC 95% [41,2% à 43,3%]), en comparaison avec les 5 autres groupes dérivés (Tableau 118) [97, 128];

- Le groupe 1 « sepsis-3 » est le plus fréquent, suivi des groupes 2 (n = 3985) ayant les critères de la définition Sepsis-2 « hypotension après RV + nécessité de vasopresseurs pour maintenir une PAM ≥ 65 mm Hg + un taux de lactate sérique ≤ 2 mmol/L » et du groupe 4 (n = 3296) « pas d'hypotension après RV + pas de nécessité de vasopresseur + un taux de lactate > 2 mmol/L ». La mortalité brute dans ces 2 groupes étaient respectivement de 30,1% et 25,7% (Tableau 118) [97, 128, 129].
- Le groupe 3 (n = 223) associe « une hypotension après RV + pas de nécessité de vasopresseur + un taux de lactate > 2 mmol/L ». Des tendances à la hausse statistiquement significatives de la mortalité brute ont été observées dans les catégories de taux sériques de lactate croissants au sein des groupes 1, 3 et 4.

Le groupe de travail a convenu que le groupe 1 était le plus conforme à la définition de choc septique proposée, générant ainsi les critères du choc septique de la Sepsis-3. Ces taux élevés de mortalité dans les deux groupes 1 et 2 du choc septique et la controverse, qui persiste, concerne l'inclusion de lactate dans la définition Sepsis-3 du choc septique et le taux exact de la mesure du lactate (> 2 mmol/L) utilisé dans la définition (Tableau 118) [97, 128, 129].

Tableau 118 : Mortalité dans le choc septique (cohorte SSC)

DISTRIBUTION AND MORTALITY IN SEPTIC SHOCK COHORTS FROM SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN DATABASE					
	<i>Hypotension after fluids</i>	<i>Vasopressors</i>	<i>Lactate >2 mmol/L</i>	<i>Prevalence, Surviving Sepsis Campaign Database (n=18,840 patients)</i>	<i>Hospital mortality</i>
Group 1 ^a	Yes	Yes	Yes	8,520 (45.2%)	42.3%
Group 2 ^b	Yes	Yes	No	3,985 (21.2%)	30.1%
Group 3	Yes	No	Yes	223 (1.2%)	28.7%
Group 4	No	No	Yes	3,266 (17.3%)	25.7%
Group 5	Never (pre)	No	Yes	2,696 (14.3%)	29.7%
Group 6	Yes	No	No	150 (0.8%)	18.7%

^aMeets criteria for new Sepsis-3 septic shock definition.

^bMeets criteria for old Sepsis-2 septic shock definition.

Data compiled from: Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock. For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:775-787.

Sepsis-3 = Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock.

En 2018, Rob GH Driessen et al ont analysé une étude comportant une cohorte prospective de 632 patients septiques d'USI. La mortalité en USI a été comparée entre le groupe de patients répondant à la définition Sepsis-3 pour le choc septique et celui répondant à la définition Sepsis-2. Sur les 632 patients septiques, 482 (76,3 %) avaient un choc septique selon la définition Sepsis-2 et 300 patients (48,4%) selon la définition Sepsis-3. Les patients répondant à la définition Sepsis-3 avaient une mortalité globale en USI plus élevée que ceux répondant à la définition Sepsis-2 (38,9 contre 34%). La MH était de 43% pour les patients classés selon les critères de la Sepsis-2 contre 47% pour les patients classés selon les critères de la Sepsis-3 [97, 127].

Dans notre étude, la MH selon la définition Sepsis-3 est nulle dans le sepsis mais plus élevée dans le choc septique, et plus élevée dans le GC plus que le GPD (18/21 ou 85,7 % versus 17/23

ou 73,9 %), avec une différence non significative ($p = 0,332$). Elle est plus élevée par rapport à la moyenne de la mortalité du choc septique de la littérature (Tableau 117). L'hyperlactatémie chez les patients ayant bénéficié est en moyenne à $5,5 \pm 3,3$ dans le GC versus $5,6 \pm 2,6$ dans le GPD. Les patients sélectionnés sur la base de la définition Sepsis-3 n'ont pas tous bénéficié du dosage des lactates du fait de son non disponibilité en permanence durant l'étude. Nous y avons pallié en incluant la présence d'une hypotension avec une PCT ou une CRP positive et la nécessité d'un support vaso-actif pour maintenir une PAM ≥ 65 mm Hg.

Dans la littérature, l'identification du sepsis et du choc septique est un problème qui reste toujours posé. Elle tente d'atteindre deux objectifs : fournir un test de dépistage rapide et établir un diagnostic définitif. Cependant, il reste difficile de savoir si une telle définition peut y parvenir, *plusieurs problèmes se présentent* :

1) Problème N° 1 : Spécificité à l'infection

Dans toutes les définitions de sepsis, le diagnostic dépend de la présence ou non d'une suspicion d'infection. Les lignes directrices de la définition Sepsis-3 recommandent que l'infection soit suspectée chez tout patient présentant un dysfonctionnement inexpliqué de n'importe quel organe. Cette description qui correspond aussi aux patients gravement malades des USI, est si large et prête à confusion [78].



La définition Sepsis-3 est moins spécifique de l'infection (sélectionnée par un seul composant [infection suspectée]) que la définition Sepsis-2 ayant deux composantes qui ont un certain degré de sélection pour les patients infectés ([infection suspectée, SIRS]) (Figure 114) [78].

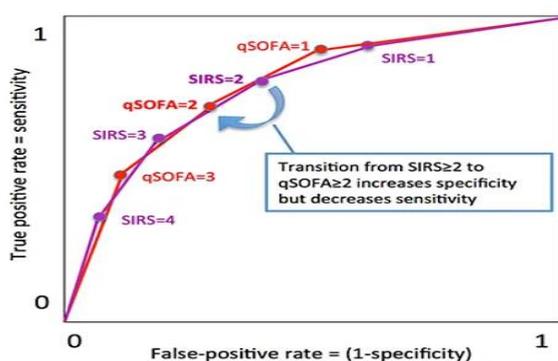


Figure 115 : Courbe ROC qSOFA versus SIRS de prédiction de la mortalité dans le sepsis

Le qSOFA a remplacé les critères SIRS pour son non spécificité, mais cela se fait au prix d'une sensibilité plus faible (Figure 115) [135].

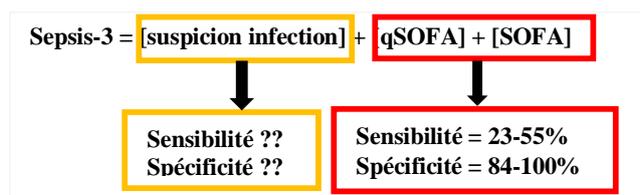


Figure 116 : Performance de la définition sepsis-3 dans la prédiction de la mortalité

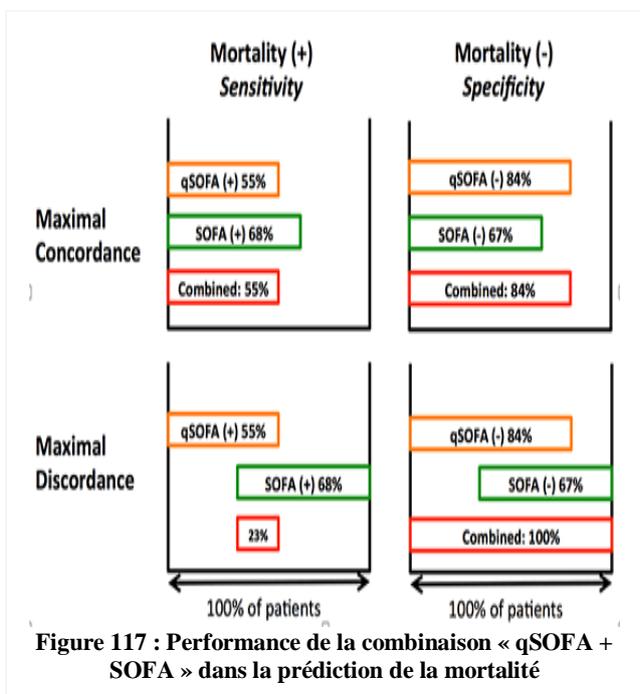


Figure 117 : Performance de la combinaison « qSOFA + SOFA » dans la prédiction de la mortalité

La sensibilité globale de la définition Sepsis-3 pour le sepsis pourrait être inférieure à 55% en dehors des soins intensifs (Figure 116) [78].

La performance combinée de « qSOFA + SOFA » pour la prédiction de la mortalité n'est pas rapportée. Bien que des preuves soient fournies concernant les performances du qSOFA et du SOFA, aucune preuve n'est fournie concernant les performances de la combinaison de « qSOFA + SOFA ».

Étant donné que les scores qSOFA et SOFA ne sont pas statistiquement indépendants. Deux possibilités extrêmes : qSOFA et SOFA étant soit au maximum concordants soit au maximum discordants (Figure 117) [78].

La discordance des scores améliore la spécificité de la combinaison (car un seul test doit être négatif pour exclure sepsis), cependant, elle altère la sensibilité (car les deux tests doivent être positifs pour statuer sur la possibilité d'un sepsis). Les tests sont presque certainement plus concordants que discordants. Sans preuves, la seule conclusion définitive est que les tests combinés ont une sensibilité entre 23 – 55% et une spécificité entre 84 – 100% (Figure 117) [78]. Dans notre étude nous avons utilisé la combinaison qSOFA+SOFA, qui est concordante (les deux scores sont positifs) ce qui augmente beaucoup plus la sensibilité et la spécificité.

2) Problème N° 2 : Rôle diagnostique de la Sepsis-3

Selon la définition Sepsis-3, le besoin de vasopresseurs et l'hyperlactémie sont nécessaires simultanément pour diagnostiquer un choc septique. L'absence d'un élément pourra exclure :

- **des patients normotendus avec hyperlactatémie** en phase précoce, correspondant au choc septique compensé ou cryptique (groupe 5 du tableau 118 : *pas d'hypotension avant RV + pas de nécessité de vasopresseur + un taux de lactate > 2 mmol/L*). La prévalence de ce groupe est de 14,3% mais leur taux de mortalité n'était pas faible (29,7%) [76, 130].

- *des patients en hypotension sans hyperlactatémie* où un patient infecté avec une hypotension peut ne pas être considéré comme étant en choc septique sans que le taux de lactate ne soit connu (c'est le cas dans notre étude de 10/26 dans le GC et 8/25 dans le GPD sans taux de lactate connu). Cela implique que l'utilité de la définition « Sepsis-3 » est limitée dans les milieux à faibles ressources, où les niveaux de lactate ne sont pas fréquemment disponibles [76] (c'est la situation la plus fréquente dans notre établissement). Dans l'identification du sepsis, la combinaison des scores qSOFA et SOFA n'est pas fondée sur des preuves chez les patients en dehors des soins intensifs. Un test de dépistage idéal, doit être rapide, facile à réaliser et hautement sensible. Un test de confirmation est souvent plus cher ou difficile à réaliser, mais ayant une sensibilité et une spécificité élevées [78]. L'algorithme de diagnostic du sepsis est conçu avec un qSOFA comme test de dépistage et un SOFA comme test de confirmation (Figure 118) [78].

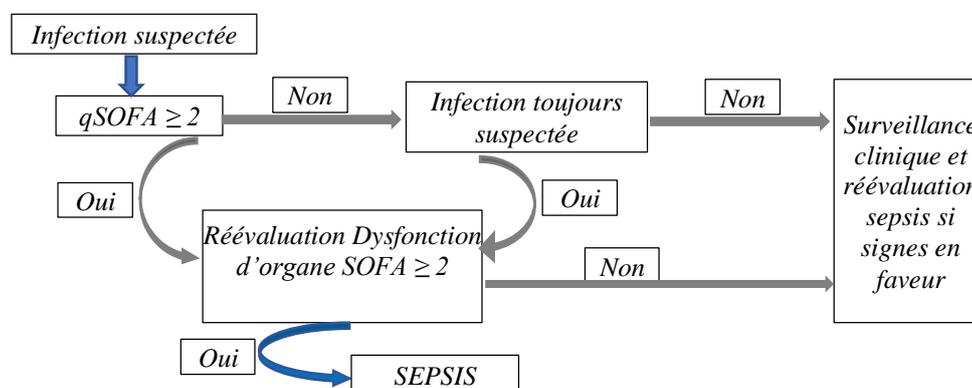


Figure 118 : Identification du sepsis par combinaison qSOFA - SOFA

À première vue, cela a un sens inversé, car le qSOFA est simple, rapide, moins sensible (55%) et plus spécifique (84 %), tandis que le test SOFA est complet, complexe, plus sensible (68%) et moins spécifique (67 %) (Tableau 119), ce qui rend cette séquence de test illogique. Ainsi, le SOFA n'apporte pas plus au qSOFA chez les patients en dehors des soins intensifs [78]. Dans notre étude nous avons utilisé la combinaison qSOFA+SOFA.

Tableau 119 : Capacité de prédiction de la mortalité liée au sepsis hors USI

Test	Area under ROC curve	Sensitivity for mortality	Specificity for mortality
SIRS ≥ 2	0.76	64%	65%
SOFA ≥ 2	0.79	68%	67%
qSOFA ≥ 2	0.81	55%	84%

3) Problème N° 3 : Rôle pronostique de la Sepsis-3

Selon la définition Sepsis-3, la combinaison de l'hypotension et de l'hyperlactatémie est associée à une mortalité significativement plus élevée dans le choc septique. Les niveaux de

lactate dans la pratique clinique sont souvent utilisés comme substitut de la gravité de la maladie et pour évaluer la réponse aux interventions thérapeutiques. L'utilisation du lactate comme outil de pronostic clinique a été suggérée pour la première fois en 1964 par Broder et Weil, lorsqu'ils ont observé qu'un niveau de lactate supérieur à 4 mmol/L était associé à de mauvais pronostic chez les patients en état de choc [95]. Conformément à la littérature et selon l'analyse de l'étude de Rob GH Driessen et al publiée en 2018, la MH pour des niveaux de lactate inférieurs à 6 mmol/L n'a pas indiqué de risque accru de décès à l'hôpital. La MH des patients en choc septique avec des taux normaux de lactate sanguin est étonnamment élevée (26,2%). Les taux de lactate inférieur à 6 mmol/L n'ont pas permis d'identifier les patients présentant une mortalité accrue en soins intensifs. Le seuil lactique de 2 mmol/L peut être trop bas pour signaler des patients avec une augmentation réelle de la mortalité en USI (Tableau 120) [127].

Dans notre étude l'hypotension est présente chez tous les patients. 50 % des patients du GC ayant un taux de lactate inférieur à 2 mmol / L sont décédés et il existe une mortalité non négligeable dans les deux groupes pour un taux de lactate entre 2 et 4 mmol/L (50 % dans le GC versus 60 % dans le GPD). La MH est à 100 % pour un taux de lactate entre 6 et 8 mmol/L dans le GC et ≥ 8 mmol/L dans le GPD (Tableau 120).

Tableau 120 : Mortalité hospitalière et lactate : comparaison avec l'étude de Driessen

<i>Lactate (mmol/l)</i>	<i>Théorie n (482)</i>	<i>GC n (26)</i>	<i>GPD n (25)</i>	<i>Mortalité hospitalière</i>		
				<i>Théorie (%)</i>	<i>GC (n, %)</i>	<i>GPD (n, %)</i>
< 2	172	2	0	26,2	1 (50)	0
2 à < 4	144	2	5	25	1 (50)	3 (60)
4 à < 6	63	6	5	23,8	5 (83,3)	2 (40)
6 à < 8	41	3	4	51	3 (100)	3 (75)
≥ 8	62	3	3	75,8	2 (66,6)	3 (100)

Les mesures de lactate uniques, évaluées à l'admission à l'hôpital, sont considérées comme étant utiles en termes de prédiction de la mortalité [95]. Dans la définition Sepsis-3 du choc septique, une augmentation du taux de lactate sérique est positionnée comme un indicateur indirect d'une anomalie métabolique cellulaire et comme une variable indépendamment associée à la mortalité aiguë (validité prédictive) [128, 131-133]. En 2009, dans une étude de cohorte monocentrique, Mikkelsen et al ont retenu en conclusion que le lactate sérique initial était associé à une mortalité indépendante du dysfonctionnement d'organe et du choc cliniquement apparents chez les patients admis aux urgences avec un sepsis sévère [133].

Des erreurs courantes lors de l'interprétation d'un taux élevé de lactate, qui est souvent interprété à tort comme un test de sepsis [78]. Dans une étude de Dugas et al publiée en 2012, il y a une association entre des niveaux élevés de lactate, une maladie du foie et un choc septique

vasopresseur-dépendant. L'association entre l'élévation du niveau de lactate et les lésions hépatiques dans l'étude de Dugas illustre un facteur de confusion potentiel qui peut survenir chez les patients atteints de sepsis étant donné la fréquence élevée de l'atteinte hépatique concomitante. L'utilisation de la lactatémie comme seul indicateur du besoin RV supplémentaire dans le choc septique peut être inadéquate [134].

Selon Kruse et al, la corrélation entre les niveaux de lactate dans le sang artériel et veineux s'est avérée acceptable, et l'échantillonnage veineux (moins d'inconvénients) doit donc être encouragé [131]. L'utilisation du garrot pendant la collecte de sang et l'utilisation de routine de la glace pour le transport n'affectent pas les niveaux d'acide lactique à condition que les échantillons soient mesurés dans les 15 à 30 minutes qui suivent [95].

Il n'y a pas d'accord sur l'intervalle de temps optimal entre l'échantillonnage en série du lactate. En 2010, Jansen et al. visait à réduire le lactate de 20% par 2 heures, et le traitement guidé par le lactate a réduit de manière significative la mortalité hospitalière de manière significative. La surveillance initiale du lactate présente un bénéfice clinique et un intervalle entre 2 et 6 heures semble raisonnable pour le suivi [131].

4) *Problème N° 4 : Rôle de la Sepsis-3 dans l'évaluation de la dysfonction d'organe*

Le dysfonctionnement des organes causé par une infection oblige les cliniciens à adopter une approche plus concentrée et objective de l'évaluation de la fonction des organes [135]. Le SOFA est couramment utilisé dans la pratique clinique, mais les informations nécessaires sont lourdes à collecter et ne sont généralement pas disponibles immédiatement pour aider à la prise de décisions cliniques [99, 136]. Hors USI, le qSOFA a l'avantage de pouvoir être facilement obtenu en pratique clinique, mais il doit être interprété avec soin pour définir le sepsis [76, 97, 136, 137], car il peut être moins spécifique dans les maladies qui provoquent directement l'hypotension en touchant le cœur, la tachypnée en touchant le poumon, ou l'altération de l'état de conscience (AEC) en touchant le cerveau. Dans de tels cas, le patient aura souvent un critère de qSOFA comme conséquence directe de sa maladie (anomalie primaire ou secondaire) (Tableau 121) [78].

Tableau 121 : Exemples d'anomalies dans les critères du qSOFA

<i>Critères qSOFA</i>	<i>Fausse anomalie</i>	<i>Anomalie primaire</i>	<i>Anomalie secondaire</i>
PAS ≤ 100 mm Hg	Hypotension de base	Choc cardiogénique ou IDM	Choc septique ou hémorragique
FR ≥ 22 c/min	Anxiété ou douleur	Pneumonie ou asthme	Choc septique ou acidose métabolique
GCS < 15	Démence ou sédation	Intoxication aiguë ou AVC	Choc septique ou hypoxémie / hypercapnie

Le qSOFA est incompatible avec un modèle pronostique validé dans la pneumopathie (CURB-65 : Confusion-Urée-Rythme respiratoire-Blood pressure-Age > 65 ans). C'est un score de six points utilisé pour stratifier les patients atteints de pneumopathies communautaires et leur prise en charge [78]. Un score de 0 à 1 justifie un traitement à domicile (Tableau 122), il a une sensibilité et une spécificité de 74 et 73% pour un score de 2 [138, 139].

Tableau 122 : Mortalité via qSOFA versus CURB-65

<i>Critères qSOFA</i>	<i>Critères CURB-65</i>
GCS < 15	Confusion
	Urée > 7 mmol/l
FR ≥ 22 c / min	Rythme respiratoire : FR ≥ 30 c / min
PAS ≤ 100 mm Hg	Pression artérielle (BP) : PAS < 90 mm Hg ou PAD ≤ 60 mm Hg
	Age > 65 ans
Interprétation qSOFA	Interprétation CURB-65
> 1 : Mortalité liée au sepsis 10 %	0 : Mortalité 0,6 %
	1 : Mortalité 2,7 %
	2 : Mortalité 6,8 %
	3 : Mortalité 14 %
	4 : Mortalité 28 %

La pneumonie est la source la plus courante de choc septique. Cela conduit naturellement à une comparaison du qSOFA avec le CURB-65 pour la pneumonie [78]. La comparaison suggère que le qSOFA surestime la mortalité d'un patient atteint de pneumonie [78].

5) *Problème N° 5 : Validité de la Sepsis-3 en pratique*

La sepsis-3 n'est pas une ligne directrice consensuelle aux États-Unis. Elle a été approuvée uniquement par la SCCM, l'ATS et l'American Association of Critical Care Nurses [78]. La critique s'est principalement concentrée sur les aspects suivants : l'étrange application de critères différents à la suspicion et à l'identification du même phénomène pathologique, ayant fréquemment la même présentation clinique, selon que le patient était admis ou non aux soins intensifs. Ainsi que ses critères découlaient d'une analyse purement rétrospective des bases de données de la SSC [77].

Le sepsis et en particulier le choc septique doivent être reconnus comme des urgences médicales dans lesquelles le temps compte, comme dans les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et l'infarctus aigu du myocarde (IDM) [136]. Au lieu des signes généraux (fièvre et tachycardie), nous devons découvrir les altérations cellulaires de base caractérisant une maladie grave ainsi que l'état du patient. Une définition clinique satisfaisante de sepsis nous échappe depuis que les anciens Grecs ont inventé le terme [78, 126].

La définition Sepsis-3 malgré sa simplicité par rapport à la définition Sepsis-2, a beaucoup de limites et de contraintes, pour l'identification rapide d'un sepsis ou d'un choc septique avant l'apparition ou l'aggravation de la défaillance d'organe. La mise en route précoce d'une

thérapeutique adaptée est discutée devant ces limites et son utilisation dans le diagnostic du sepsis et du choc septique pourrait être un facteur pronostique aggravant la mortalité.

Dans notre étude et pour l'identification du sepsis et du choc septique dans une USI nous avons utilisé la combinaison « qSOFA+SOFA » étant donné que ces scores sont statistiquement dépendants. La mortalité dans notre étude ne pourra être qu'élevée du fait que la majorité de nos patients, à l'admission, ont un dysfonctionnement d'organe sévère avec un qSOFA à 3 et un SOFA à 9 en moyenne.

2.1.2.4.5. Biomarqueurs de sepsis (PCT et CRP) et mortalité

La PCT fait partie intégrante du processus inflammatoire et affecte directement le pronostic, reflétant la gravité de l'inflammation et de la mortalité. En 1998, les résultats de Nylen démontrent expérimentalement qu'une augmentation de la PCT exacerbe la mortalité dans le sepsis et sa neutralisation augmente la survie. Dans le groupe 1 témoin (péritonite induite à *Escherichia coli*), les concentrations de PCT ont augmenté peu de temps après l'induction de sepsis et ont atteint un pic à 12 heures. Dans le groupe 2, l'administration de la PCT exogène par voie IV, au moment de l'induction de la péritonite à *Escherichia coli*, a significativement augmenté la mortalité par rapport aux animaux témoins (93% vs 43%, $p = 0,02$). Dans le groupe 3, le blocage prophylactique de la PCT, par injections intrapéritonéales d'un antisérum de chèvre, a protégé presque tous les animaux des effets létaux du sepsis avec un taux de mortalité à 102 heures de 6% contre 62% ($p < 0,003$) [140].

En 2008 selon Becker et al et après recherche sur PubMed entre 1965 et 2007, la mesure de la PCT sérique a une utilité certaine en tant que marqueur de l'inflammation systémique sévère, de l'infection et de sepsis. Cependant, les publications concernant son utilité diagnostique et pronostique sont contradictoires. La variabilité considérable des caractéristiques des patients et des paramètres cliniques, rendent difficile son interprétation. Ainsi, le test n'est pas un indicateur spécifique d'infection ou de sepsis, ou un facteur aggravant d'une maladie, le milieu clinique et les complications peuvent rendre précaires toute estimation fiable de la gravité ou du pronostic [92].

En 2011 selon Riedel et al, la PCT est un marqueur utile pour exclure un sepsis et une inflammation systémique dans l'urgence [93].

En 2012 une étude d'observation mono-centrique d'un an, Freund démontre que la PCT était la meilleure variable indépendante pour identifier le sepsis tandis que le lactate était le meilleur pour diagnostiquer le sepsis sévère. Les patients dont le lactate était supérieur à 2 mmol/L et la PCT supérieure à 0,8 ng/mL présentaient un risque accru d'aggravation [94].

Il existe un intérêt croissant pour l'utilisation de l'association HAT (Hydrocortisone, Acide ascorbique «Vitamine C», Thiamine) comme traitement d'appoint dans la prise en charge des patients atteints de sepsis et de choc septique.

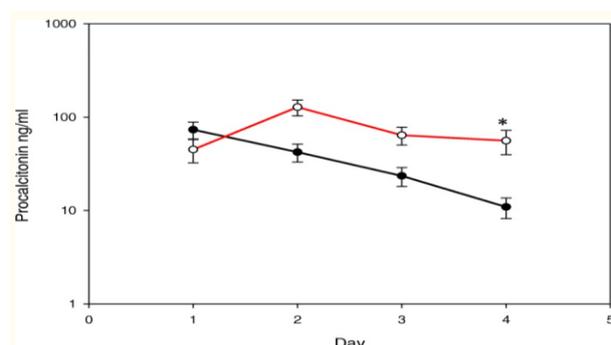


Figure 119 : Évolution dans le temps de la PCT sérique (groupe HAT vs témoin)

En 2019 et dans une étude pilote pivot, Marik a mesuré quotidiennement la PCT au cours de la période de traitement de 4 jours dans le groupe ayant reçu HAT par rapport au groupe témoin. La PCT diminuait de façon exponentielle de 86% chez les patients traités contre 34% chez les témoins ($p < 0,001$) (Figure 119) [141].

La PCT est une découverte critique car elle permet le changement précoce des antibiotiques (élargissement du spectre) et le contrôle ainsi d'un foyer infectieux plus agressif [141].

Contrairement au qSOFA, la CRP et la PCT, au contraire se sont avérés prédire avec précision l'infection et la mortalité. Ces 2 marqueurs ont été acceptés dans la définition Sepsis-2, mais n'étaient pas inclus dans la Sepsis-3. En 2019, Hua BSc et al, ont mené une cohorte rétrospective multicentrique de 1318 patients inclus entre 2015 et 2016, afin de déterminer si la combinaison des biomarqueurs avec le score qSOFA améliorerait potentiellement sa capacité à prédire le risque de mortalité par sepsis [142]. En utilisant le score qSOFA+PCT, au total, 752 (53,1%) patients pouvaient être diagnostiqués avec un sepsis, contrairement à 208 (15,8%) patients par le score qSOFA seul [142].

1) **Comparaison de la corrélation des marqueurs de laboratoire et du qSOFA :** la corrélation entre les niveaux sériques de biomarqueurs, le qSOFA et la gravité clinique testée par le X^2 , est plus élevée entre la PCT et le qSOFA, suivi de la CRP et des globules blancs (GB) (Figure 120) [142].

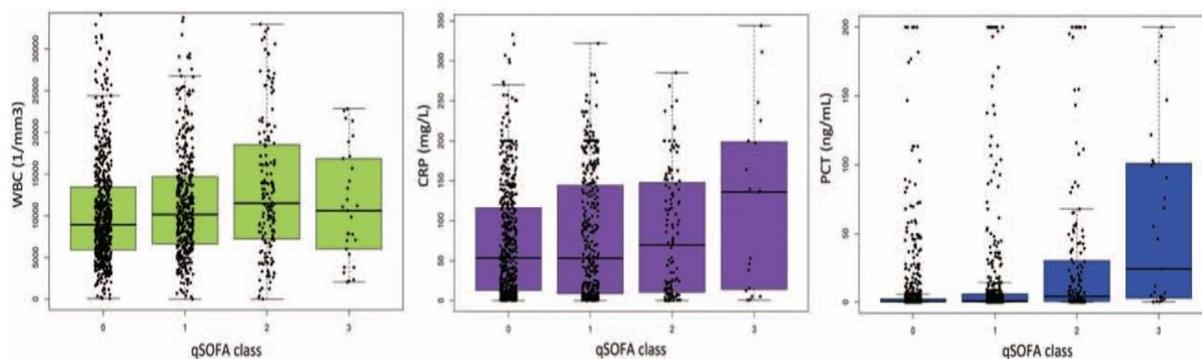


Figure 120 : Corrélation entre les niveaux sériques de GB, CRP, PCT, le qSOFA et la gravité clinique

2) **Comparaison de la discrimination, des performances, et le reclassement** : afin d'évaluer la valeur pronostique des biomarqueurs biologiques (CRP, PCT) en comparaison avec le qSOFA et le SIRS, les valeurs prédictives de 4 groupes (SIRS, qSOFA, qSOFA+CRP et qSOFA+PCT) ont été comparé (Tableau 123) [142].

- **la discrimination** : elle est définie par l'AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve) et la combinaison qSOFA+PCT avait la plus grande AUROC, suivi de qSOFA+CRP, qSOFA et SIRS.
- **la performance** : elle est définie par les critères d'information de Bayes et la combinaison qSOFA+PCT a eu les meilleures performances, suivi de qSOFA, qSOFA+CRP et SIRS.
- **le reclassement** : il est indiqué par l'Integrated Discrimination Improvement (IDI) et le Net Reclassification Improvement (NRI). La combinaison qSOFA+PCT pourrait mieux reclasser les patients dans une catégorie de risque de mortalité plus appropriée que le qSOFA, la combinaison qSOFA+CRP et le SIRS (Tableau 123) [142].

Tableau 123 : Prédiction de la mortalité (CRP, PCT, qSOFA)

Variables	SIRS	qSOFA	qSOFA_CRP	qSOFA_PCT
Area under the ROC curve	0.56 (0.52 to 0.60)	0.67 (0.62 to 0.71)	0.69 (0.64 to 0.73)	0.73 (0.69 to 0.77)
Bayes information criteria	842.63	812.25	815.37	807.09
Integrated discrimination improvement (IDI)	NA	0.042 (0.022 to 0.061) <i>P</i> < .0001	0.0028 (-0.0019 to 0.0076) <i>P</i> = .24	0.0097 (0.0017 to 0.018) <i>P</i> = .018
Net reclassification improvement (NRI)	NA	0.55 (0.38 to 0.72) <i>P</i> < .0001	0.29 (0.12 to 0.47) <i>P</i> = .0012	0.35 (0.17 to 0.52) <i>P</i> = .00011

3) **Performance, spécificité et sensibilité** : En comparant les performances de SIRS, qSOFA et qSOFA+PCT, la corrélation est meilleure entre le taux de mortalité et la combinaison qSOFA+PCT suivie par le qSOFA (Figure 121) [142].

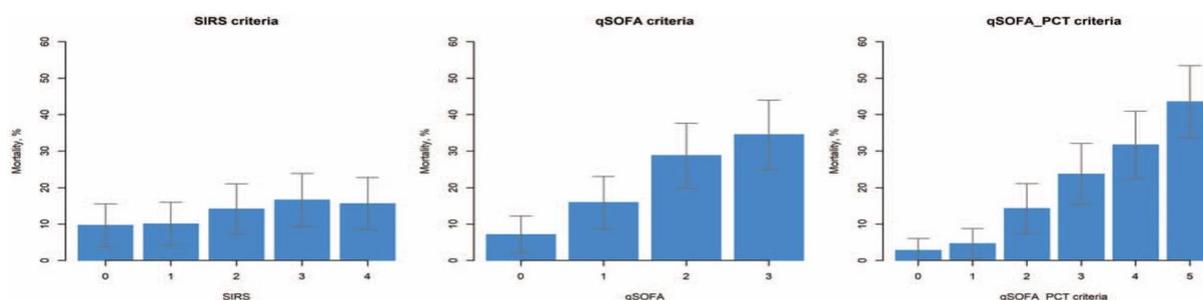


Figure 121 : Taux de mortalité observé dans les catégories de gravité SIRS, qSOFA+PCT

Afin de prédire la MH liée au sepsis, la combinaison qSOFA+PCT ≥ 2 améliore considérablement la sensibilité de qSOFA (de 32,6% à 86,5%) et la VPN élevée (de 89,3% à 95,8%), mais au dépend d'une spécificité compromise (de 87% à 47,5%) (Tableau 124) [142] :

Tableau 124 : Prédiction de la mortalité liée au sepsis (SIRS, qSOFA et qSOFA+PCT)

Variables	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Derivation cohort				
SIRS ≥ 2	74.7% (67.7%–80.9%)	35.6% (32.8%–38.5%)	15.3% (14.1%–16.6%)	90.0% (87.4%–92.2%)
qSOFA ≥ 2	32.6% (25.8%–40.0%)	87.0% (87.3%–91.0%)	29.4% (24.3%–35.2%)	89.3% (88.3%–90.3%)
qSOFA_PCT ≥ 2	86.5% (80.6%–91.2%)	47.5% (44.6%–50.5%)	20.5% (19.2%–21.8%)	95.8% (93.9%–97.1%)
Validation cohort				
SIRS ≥ 2	70.5% (54.8%–83.2%)	43.2% (38.5%–48.0%)	11.2% (9.3%–13.4%)	93.5% (90.0%–95.9%)
qSOFA ≥ 2	39.1% (25.1%–54.6%)	94.9% (92.4%–96.8%)	42.1% (24.3%–35.2%)	93.7% (88.3%–90.3%)
qSOFA_PCT ≥ 2	90.9% (78.3%–97.5%)	50.3% (45.5%–55.1%)	15.6% (14.0%–17.5%)	98.2% (95.5%–99.3%)

La sensibilité et la VPN élevées de la combinaison qSOFA+PCT justifient son utilisation comme outil de dépistage initial [142]. Dans les milieux cliniques où le dépistage par PCT n'est pas facilement disponible, les critères SIRS conserveraient leur valeur en tant qu'outil de dépistage simple et peu coûteux. Dans plusieurs études de validation, le SIRS ≥ 2 montre systématiquement une sensibilité plus élevée que le qSOFA. Nous proposons donc que lorsque la PCT ne peut pas être obtenue, le SIRS devrait rester un outil de dépistage et le qSOFA comme outil de confirmation [142].

Dans notre étude, nous avons adopté l'algorithme de Hua BSc et al dans l'application de la sepsis-3, où le sepsis est retenu chez tous nos patients ayant « un qSOFA ≥ 2 + un SOFA ≥ 2 + un contexte infectieux clinique et PCT ou CRP positive ».

Le dépistage de l'infection est fait par la combinaison « qSOFA ≥ 2 + un SOFA ≥ 2 » et la confirmation par la combinaison « qSOFA + PCT » (CRP à défaut de PCT).

Parmi les 15/66 patients exclus (7/26 GC vs 8/25 GPD), 3/7 du GC et 5/8 du GPD sont exclus pour absence d'infection suspectée initialement cliniquement et éliminée par le dosage négatif de la PCT ou la CRP (Tableau 17).

Dans notre étude nous n'avons pas calculé la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives négatives et positives de la PCT et de la combinaison « qSOFA+PCT » pour la prédiction de la mortalité.

Il a été démontré que la PCT est un marqueur raisonnablement sensible pour différencier le sepsis des SIRS stériles. Dans une grande méta-analyse (3244 patients), la PCT seule avait une sensibilité de 77% et une spécificité de 79% dans le diagnostic de sepsis avec une précision valable pour divers situations (sujets âgés, insuffisance rénale, maladie auto-immune). L'ajout de la PCT au score qSOFA peut augmenter sa sensibilité, cependant, la précision de la PCT peut être compromise chez les patients atteints de neutropénie, de cancer de la thyroïde hyperfonctionnel et de certaines maladies infectieuses subaiguës (endocardite infectieuse). Le qSOFA + PCT doit être utilisé avec prudence dans ces populations spécifiques [142].

2.1.2.4.6. Précocité de la prise en charge et mortalité

Une controverse considérable existe sur la rapidité avec laquelle le sepsis doit être traité. Certains cliniciens s'interrogent sur les avantages potentiels d'un traitement rapide, citant l'absence de données issues d'essais randomisés, le potentiel d'effets indésirables et la mise en œuvre difficile de ces efforts dans des environnements où le personnel est souvent surchargé de travail. En 2017, Seymour et Christopher, ont examiné rétrospectivement l'association entre le délai du traitement et la mortalité ajustés en fonction du risque, à partir des données de 185 hôpitaux de New York (protocoles et rapport sur le traitement du sepsis du 1^{ier} avril 2014 au 30 juin 2016). Les soins consistent à l'obtention d'une hémoculture avant l'administration d'antibiotiques, la mesure du taux sérique de lactate, et l'administration d'antibiotiques à large spectre, l'administration d'un bolus de 30 ml/Kg de RV chez les patients présentant une hypotension ou un lactate de ≥ 4 mmol/L, l'initiation de vasopresseurs pour l'hypotension réfractaire, et la réévaluation du lactate sérique [143].

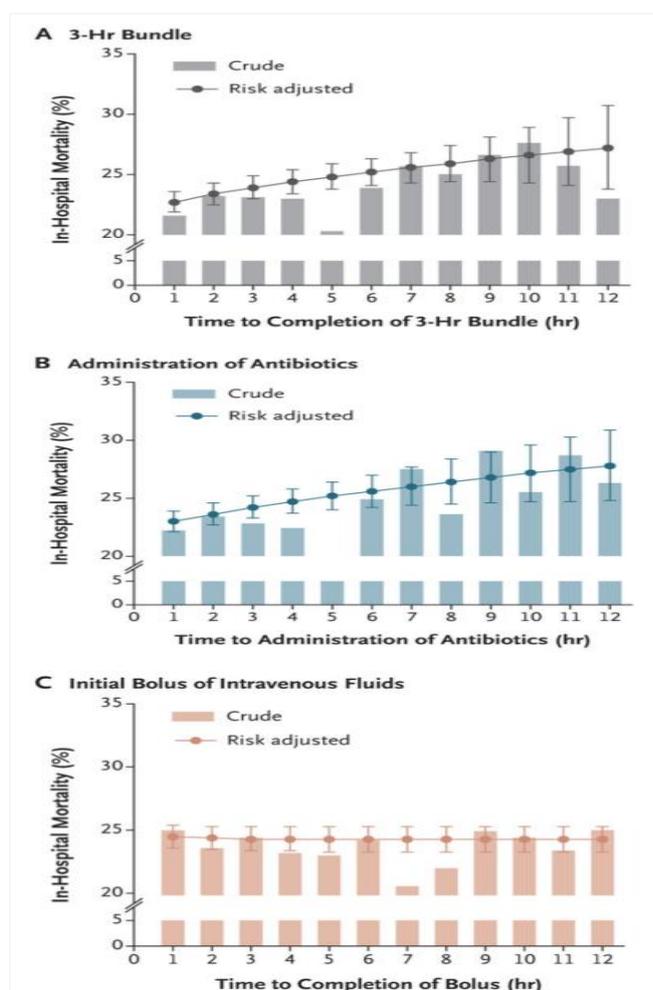


Figure 122 : Risque de mortalité hospitalière avec : (A) le temps d'achèvement du protocole de soins de sepsis de 3 heures, (B) le temps d'administration des antibiotiques à large spectre, (C) temps d'achèvement du RV. Les barres I représentent des IC à 95% (143).

En fonction du délai de début de soins, deux lots sont identifiés. Un lot de 3 heures (Soins reçus de H₀ – H₃) et un lot entre H₃ et H₁₂. Dans un modèle multi-variable, chaque heure avant la fin du cycle de 3 heures était associée à une mortalité plus élevée (OR 1,04 par heure; IC95% [1,02 - 1,05] ; p <0,001). Le risque de MH est 14% plus élevé dans le lot entre 3h à 12h (OR 1,14 ; IC 95%, [1,07 - 1,21] ; p < 0,001) (Figure 122, A).

L'association entre le moment de l'administration d'antibiotiques et la MH était similaire (OR 1,04 par heure; IC 95% [1,03 - 1,06] ; p < 0,001). La MH est 14% plus élevée chez les patients qui ont reçu des antibiotiques entre 3h à 12h par rapport à ceux ayant reçu des antibiotiques dans les 3 heures (OR 1,14 ; IC 95% [1,06 - 1,22] ; p = 0,001) (Figure 122, B).

La MH selon le temps d'achèvement du RV, en moyenne, le délai de 3h à 12h était associé à une mortalité 3 points de pourcentage plus élevée que celle associée à l'achèvement du RV au cours de la première heure (Figure 122, C) [143].

Dans le lot 3h, le délai médian jusqu'à la fin du protocole était de 1,30 heure [0,65 - 2,35], le délai médian d'administration des antibiotiques était de 0,95 heure [0,35 - 1,95] et le délai médian jusqu'à la fin du RV était de 2,56 heure [1,33 - 4,20]. Seymour a constaté qu'un délai plus long avant la fin du protocole de soins de 3 heures pour les patients atteints de sepsis et l'administration d'antibiotiques à large spectre étaient chacun associés à une mortalité hospitalière ajustée au risque plus élevée. Il n'y a pas d'association entre le temps écoulé avant la fin du RV et la mortalité à l'hôpital, l'association est devenue significative, bien que de très petite ampleur (OR 1,001 par heure ; 95% [1,000 - 1,002] ; P = 0,03). Il a constaté que le délai d'obtention d'une hémoculture et mesure du taux de lactate chaque heure étaient associés à la MH (OR 1,04 par heure; IC 95% [1,02 à 1,06] ; p < 0,001).

Il existe plusieurs explications biologiques à l'association entre le délai de réalisation d'un ensemble de traitement de 3 heures et le résultat : *Premièrement*, une administration plus rapide d'antibiotiques réduit la virulence des agents pathogènes, modifie la réponse de l'hôte et pourrait réduire l'incidence de dysfonctionnements d'organes ultérieurs. *Deuxièmement*, les cliniciens qui décident plus rapidement de mesurer le niveau de lactate sérique peuvent identifier un choc non reconnu jusqu'à présent et sont mieux préparés à effectuer une réanimation guidée par le lactate que les cliniciens qui sont plus lents à mesurer le niveau de lactate sérique. *Troisièmement*, les médecins ont une grande variation dans la façon dont ils identifient le sepsis, même lorsqu'ils sont confrontés à des cas similaires, d'où la nécessité d'une suspicion clinique rapide à la fois de l'infection et de l'aggravation du dysfonctionnement des organes [143].

La mise en route d'une réanimation structurée initiale précoce, principalement concentrée sur la réanimation liquidienne intraveineuse, l'antibiothérapie à large spectre dès diagnostic du sepsis et le traitement vasopresseur dès indication, pourrait améliorer le pronostic du sepsis et du choc septique.

1) Précocité de l'antibiothérapie et mortalité

Les directives internationales de pratique clinique et les Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) recommandent l'identification rapide du sepsis, le traitement avec des agents antibiotiques à large spectre et le RV. Ces recommandations sont étayées par des études précliniques et observationnelles suggérant qu'un traitement précoce avec des antibiotiques et

un RV pourrait réduire le nombre de décès évitables [143]. Une étude de cohorte rétrospective est réalisée entre juillet 1989 et juin 2004 par Kumar et al, sur 2 731 patients adultes atteints de choc septique, dans 14 USI et 10 hôpitaux. L'administration d'un antibiotique efficace pour les agents pathogènes isolés ou suspectés dans la première heure d'hypotension documentée a été associée à un taux de survie de 79,9%. Chaque heure de retard dans l'administration d'antibiotiques au cours des 6 heures suivantes a été associée à une diminution moyenne de la survie de 7,6% [144].

En 2012, les directives de la SSC contiennent des recommandations spécifiques du délai d'administration des antibiotiques : « L'administration d'antimicrobiens intraveineux efficaces dans la première heure suivant la reconnaissance du choc septique (grade 1B) et de sepsis sévère sans choc septique (grade 1C) est l'objectif de la thérapie » [2].

En 2015 l'étude de SA Sterling a pour objectifs d'examiner et de méta-analyser les données disponibles sur l'association entre le moment de l'administration d'antibiotiques et la mortalité [145]. 1123 publications ont été identifiées et 11 ont été incluses dans l'analyse. Parmi les 11 études incluses, 16 178 patients ayant reçu des antibiotiques au-delà de 3 heures (>3h) après tri aux urgences avaient un risque de mortalité (OR 1,16 ; IC95% [0,92 - 1,46] ; p = 0,21). Un total de 11 017 patients ayant reçu des antibiotiques dès reconnaissance du sepsis sévère ou du choc septique (< 1h : groupe de référence avaient un risque de mortalité (OR 1,46 ; IC 95% [0,89 - 2,40] ; p = 0,13). En conclusion, aucun avantage significatif en termes de mortalité lié à l'administration d'antibiotiques dans les 3 heures suivant le tri aux urgences ou dans l'heure suivant la reconnaissance du sepsis sévère et du choc septique [145]. Il existe de multiples explications potentielles à ces constatations d'absence de bénéfice en termes de mortalité, lorsque les antibiotiques sont administrés dans les trois heures suivant le tri ou dans l'heure suivant la reconnaissance d'un sepsis sévère ou d'un choc septique : *Premièrement*, étant donné d'abord la complexité de la physiopathologie du sepsis et du dysfonctionnement d'organe qui en résulte, il est peu probable qu'une intervention ponctuelle limitée, telle que l'administration d'une dose unique d'antibiotiques, ait un impact profond et singulier sur la survie. *Deuxièmement*, il est plausible que, chez certains patients, l'initiation de la réanimation avant l'administration d'antibiotiques fournisse la situation la plus idéale, pour que l'hôte ait une réponse hémodynamique soutenue et robuste à la propagation de la cascade inflammatoire qui en résulte qui peut être déclenchée par libération de composants lors de la lyse bactérienne. *En outre*, aucun essai clinique randomisé n'a examiné directement l'impact du moment des antibiotiques sur les résultats et pour des raisons éthiques évidentes [145].

Dans notre étude, la MH est élevée dans les deux groupes (69,2% GC vs 68% GPD). Cela est due probablement et en partie à plusieurs facteurs d'ordre infectieux tel que :

- le délai tardif d'administration de l'antibiothérapie empirique dû au délai de consultation tardif surtout des patients du GC ($6,1 \pm 11,3$; $3[1 - 60]$) et par rapport au patients du GPD ($2,6 \pm 2$; $2[1 - 7]$) qui consultent plus précocement mais au-delà d'une heure.
- la faible preuve bactériologique et les germes isolés qui sont essentiellement des Bacilles Gram Négatif (BGN) et des Cocci Gram Positif (CGP). Les hémocultures et l'examen cytobactériologique (ECBU) sont souvent négatifs respectivement (92% GC vs 100% GPD) et (81% GC vs 76% GPD).
- la rareté de l'adaptation de l'antibiothérapie empirique chez tous les patients et (19,2% GC vs 12% GPD) soit par défaut d'isolement de germe, ou par faute de disponibilité de l'antibiogramme, ou le décès précoce, ou la non nécessité d'adaptation pour les germes multi-résistants.
- la faible intervention instrumentale ainsi que le délai tardif d'intervention sur le foyer infectieux dans le GC par rapport au GPD (15,4% vs 20% et $37,5h \pm 12,4$ versus $4h \pm 2,2$). Le foyer infectieux est surtout pulmonaire, urinaire, digestif et cutané.

2) Précocité de la réanimation hémodynamique et mortalité

L'amélioration remarquable de la mortalité a propulsé la réanimation liquidienne précoce et protocolisée au premier plan de la prise en charge du sepsis. En 2001, Rivers et ses collègues ont présenté un rapport sur un essai contrôlé randomisé mono-centrique de 263 patients portant sur une thérapie précoce ciblée (Early Goal Directed Therapy : EGDT) par rapport aux soins habituels chez des patients présentant un choc septique dans un service d'urgence urbain des États-Unis. La thérapie standard impliquait un cathétérisme veineux central et un protocole ciblant une PVC entre 8 à 12 mm Hg, une PAM ≥ 65 mm Hg et un débit urinaire $\geq 0,5$ ml/kg/h. L'EGDT incluait tous les éléments de la thérapie standard en plus d'un cathéter mesurant la saturation en oxygène veineux central (SvO₂). Elle est faite sur une durée de six heures au service des urgences avant l'admission en réanimation et avec administration protocolisée de :

- 500 ml de cristalloïde IV toutes les 30 minutes pour atteindre une PVC de 8 à 12 mm Hg ;
- vasopresseurs pour maintenir une PAM ≥ 65 mm Hg ;
- transfusion sanguine ou dobutamine pour atteindre la SvO₂ $\geq 70\%$.

Au cours des six heures d'intervention, les patients EGDT ont reçu plus de liquide IV (5 L vs 3,5 L, $p < 0,001$), transfusions de globules rouges (64,1% contre 18,5%, $p < 0,001$) et dobutamine

(13,7% contre 0,8%, $p < 0,001$). La MH était de 16% inférieure avec EGDT par rapport à la thérapie standard (46,5% contre 30,5%, $p = 0,009$), ce qui a incité de nombreuses institutions dans le monde à adopter l'EGDT [8, 146].

Plus d'une décennie après l'étude EGDT originale, trois essais contrôlés randomisés multicentriques, financés par le gouvernement, aux États-Unis (*Protocolized Care for Early Septic Shock [ProCESS]* : en Australie, Nouvelle-Zélande, Finlande, Hong Kong), (*Australasian Resuscitation In Sepsis Evaluation [ARISE]* à la République d'Irlande), et (*Protocolised Management In Sepsis [ProMISe]* au Royaume-Uni ou l'Angleterre), ont tenté de confirmer les avantages de l'EGDT [146].

Les enquêteurs ProCESS, ARISE et ProMISe ont donc planifié cette méta-analyse prospective des données individuelles des patients (appelée étude de méta-analyse de réanimation protocolaire dans le sepsis ou *Protocolized Resuscitation in Sepsis Meta-Analysis [PRISM]*). Avant l'inscription du premier patient dans le premier essai, ils ont harmonisé les critères d'inclusion, les protocoles d'intervention, les résultats, les principales mesures d'utilisation des ressources et la collecte de données dans les trois essais [146]. Les objectifs de cette étude étaient d'utiliser les données regroupées des trois essais pour déterminer l'effet de l'EGDT par rapport aux soins habituels sur la mortalité toutes causes confondues à 90 jours (critère de jugement principal). Les critères de jugement secondaires étaient la MH et à 28 jours ; la durée de survie à 1 an ; la durée du séjour dans l'urgence, l'USI et à l'hôpital ; la durée de la VM ; les vasopresseurs ; la dialyse ; les coûts et la rentabilité à 90 jours [146].

De mars 2008 à juillet 2014, les trois essais ont recruté 4211 patients dans 138 hôpitaux aux pays sus cités. 448 patients exclus et 3763 patients assignés au hasard aux soins habituels (1892 patients) ou à l'EGDT (1871 patients). La mortalité à 90 jours ne différait pas significativement entre les deux groupes (24,9% EGDT vs 25,4% soins habituels ; OR 0,97 ; IC95% [0,82 - 1,14] ; $p = 0,68$) [8, 146]. La durée de séjour dans l'USI et l'utilisation de vasopresseurs étaient plus importantes dans le groupe EGDT que dans le groupe de soins habituels (Tableau 125). Aucun autre résultat secondaire ne différait significativement. Il n'y avait pas de différence significative dans la durée de survie à 1 an entre les deux groupes (OR 0,98 ; IC95% [0,86 - 1,11] ; $P = 0,75$) [146].

Tableau 125 : Résultats des essais ProCESS, ARISE et ProMISe

Outcome	EGDT (N = 1857)	Usual Care (N = 1880)	Incremental Effect (95% CI)	P Value	
				Overall Comparison	Comparison among Trials
Primary outcome: death at 90 days — no./total no. (%)	462/1852 (24.9)	475/1871 (25.4)	0.97 (0.82 to 1.14)†‡	0.68	0.73
Secondary outcomes: mortality					
Death at hospital discharge — no./total no. (%)§	370/1857 (19.9)	365/1878 (19.4)	1.02 (0.85 to 1.21)†	0.86	0.42
Death at 28 days — no./total no. (%)	375/1854 (20.2)	385/1873 (20.6)	0.96 (0.81 to 1.15)†	0.68	0.57
Secondary outcomes: duration of stay from randomization					
In ED — hr					
Median	1	1			
IQR	0 to 3	0 to 3			
Mean	2.1±3.3	2.2±3.0	-0.1 (-0.3 to 0.1)¶	0.19	<0.001
In ICU					
Admitted to ICU — no. (%)	1684 (90.7)	1532 (81.5)			
First stay — days					
Median among patients admitted	3	4			
IQR	2 to 6	2 to 6			
Mean overall	4.9±6.6	4.5±6.4	0.5 (0.1 to 0.9)¶	0.02	0.76
Total stay, including readmissions — days					
Median among patients admitted	4	4			
IQR	2 to 7	2 to 7			
Mean overall	5.3±7.1	4.9±7.0	0.5 (0.0 to 0.9)¶	0.04	0.78
In hospital — days§					
Median	9	9			
IQR	5 to 17	5 to 17			
Mean	14.8±17.5	14.9±26.2	-0.1 (-1.5 to 1.4)¶	0.92	0.39
Secondary outcomes: receipt and duration of organ support in ICU					
Respiratory support: invasive mechanical ventilation in ICU					
Receipt — no./total no. (%)	565/1852 (30.5)	544/1874 (29.0)	1.05 (0.89 to 1.24)†	0.57	0.04**
Duration — days					
Median among patients receiving support	4	4			
IQR	2 to 8	2 to 8			
Mean overall	2.1±5.5	1.9±5.2	0.2 (-0.2 to 0.5)¶	0.36	0.58
Cardiovascular support: vasopressors or inotropes in ICU					
Receipt — no./total no. (%)	1040/1854 (56.1)	923/1873 (49.3)	1.42 (1.23 to 1.64)†	<0.001	0.40
Duration — days					
Median among patients receiving support	2	2			
IQR	1 to 4	1 to 4			
Mean overall	1.9±3.7	1.6±2.9	0.3 (0.1 to 0.5)¶	0.01	0.52
Renal support: renal-replacement therapy in ICU					
Receipt — no./total no. (%)	204/1852 (11.0)	198/1874 (10.6)	1.02 (0.81 to 1.28)†	0.88	0.91
Duration — days					
Median among patients receiving support	3	4			
IQR	2 to 7	2 to 7			
Mean overall	0.7±3.3	0.6±2.4	0.0 (-0.1 to 0.2)¶	0.68	0.99
Cost-effectiveness analysis††					
Total costs up to 90 days — \$					
ProCESS	32,178±30,181	30,930±30,150	1276 (-1799 to 4352)¶	0.42	
ARISE	25,014±25,737	22,973±22,822	2042 (-264 to 4352)¶	0.08	
ProMISe	14,112±15,120	12,906±16,017	1183 (-1418 to 3783)¶	0.37	
EQ-5D-5L score among survivors at 90 days‡‡	0.623±0.313	0.625±0.309	-0.002 (-0.039 to 0.000)¶	0.91	
QALYs among all patients to 90 days	0.058±0.048	0.058±0.048	0.000 (-0.004 to 0.004)¶	0.96	
Incremental net benefit at 90 days — \$\$\$					
ProCESS			-1266 (-4373 to 1841)	0.43	
ARISE			-2032 (-4378 to 314)	0.09	
ProMISe			-1172 (-3813 to 1469)	0.39	

* Plus-minus values are means ±SD. For details on data harmonization, see Table S1 in the Supplementary Appendix. CI denotes confidence interval, ICU intensive care unit, and QALY quality-adjusted life-year.
† Shown is the adjusted odds ratio, with adjustment for age, sex, last systolic blood pressure before randomization (<90 or ≥90 mm Hg), APACHE II score, and receipt of invasive mechanical ventilation (yes or no).
‡ The unadjusted odds ratio for the primary outcome was 0.98 (95% CI, 0.84 to 1.14; P=0.78).
§ Data were censored at 60 days after randomization in the ProCESS trial.
¶ Shown is the difference in means.
|| The incremental effect (difference in means) according to trial was as follows: ProCESS, 0.3 (95% CI, -0.1 to 0.7); ARISE, -0.6 (95% CI, -0.9 to -0.3); and ProMISe, 0.2 (95% CI, 0.0 to 0.4).
** The incremental effect (adjusted odds ratio) according to trial was as follows: ProCESS, 1.51 (95% CI, 1.12 to 2.04); ARISE, 0.98 (95% CI, 0.78 to 1.23); and ProMISe, 0.98 (95% CI, 0.76 to 1.26).
†† Missing data were multiply imputed.
‡‡ Quality of life was assessed with the use of the EuroQol questionnaire (EQ-5D-5L; a score of 0 indicates death and 1 perfect quality of life), which was administered to eligible patients in the ProMISe trial at 90 days after randomization. For all patients in the ProCESS and ARISE trials and those in the ProMISe trial who did not complete an EQ-5D-5L questionnaire, we used all available covariate information to estimate each patient's quality-of-life score with multiple imputation.
\$\$\$ The incremental net benefit was calculated by multiplying the QALY gain (or loss) by \$100,000 and subtracting from this the incremental cost.

La diminution de la mortalité liée au sepsis et au choc septique est le principal objectif de la SSC qui recommande en 2016 la précocité de l'administration d'une antibiothérapie probabiliste et de la réanimation hémodynamique. Cette dernière est essentiellement basée sur la réanimation liquidienne et le traitement vasopresseur qui conditionnent le pronostic du choc septique. Après comparaison des différentes recommandations de la SSC entre 2004 et 2016, le délai et la durée « 6 heures » de la réanimation initiale recommandée entre 2004 et 2012 ont

été raccourcie à « 3 heures » en 2016 puis en un seul pack « d'1 heure » en En 2018 par combinaison de deux délais (3h et de 6h). Plus d'une heure peut être nécessaire pour que la réanimation soit terminée, mais l'initiation de la réanimation et du traitement, comme le prélèvement de lactate et des hémocultures, le RV et l'administration d'antibiotiques, et l'initiation d'un traitement vasopresseur en cas d'hypotension, doit être immédiate (Tableau 126) [98].

Tableau 126 : Recommandations de la SSC 2018 de la SSC « Pack d'1 heure »

<i>Élément de bundle</i>	<i>Niveau de recommandation et niveau de preuve</i>
Mesurer le niveau de lactate. Mesurer à nouveau si le lactate initial est > 2 mmol / L	Recommandation faible, preuves de faible qualité
Obtenir des hémocultures avant l'administration d'antibiotiques	Énoncer de meilleures pratiques
Administrer des antibiotiques à large spectre	Forte recommandation, qualité de preuve modérée
Administrer rapidement 30 ml / kg de cristalloïde pour hypotension ou lactate \geq 4 mmol / L	Forte recommandation, faible qualité des preuves
Appliquer des vasopresseurs si le patient est hypotendu pendant ou après la réanimation liquidienne pour maintenir une MAP \geq 65 mm Hg	Forte recommandation, qualité de preuve modérée

La nature convaincante des preuves dans la littérature, qui a démontré une association entre l'observance des recommandations et l'amélioration de la survie chez les patients atteints de sepsis et de choc septique, a conduit à l'adoption des mesures de la SSC. Nous pensons que le nouveau protocole reflète fidèlement les soins cliniques réels. Un principe directeur est que ces patients complexes ont besoin d'une évaluation initiale détaillée, puis d'une réévaluation continue de leur réponse au traitement. Conformément aux recommandations de la SSC, l'heure « zéro » ou « heure de présentation » est définie comme l'heure de tri au service d'urgence ou, si elle est renvoyée d'un autre lieu de soins, à partir de la première annotation de graphique compatible avec tous les éléments du sepsis (ou du choc septique déterminé par examen des dossiers) [98].

a) Réanimation liquidienne intraveineuse (RV) et mortalité

En 2016, Leisman et al ont évalué l'association de l'initiation d'un RV dans les 30 minutes, suivant l'identification du sepsis sévère ou du choc septique dans les services d'urgence, avec la MH et la durée de séjour à l'hôpital. Il s'agissait d'une cohorte prospective d'observation de

tous les patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique pendant 13 mois au service d'urgence. Après initiation du RV de 30 ml/kg de cristalloïde dans les 30 minutes suivant l'identification du sepsis sévère ou du choc septique, l'analyse secondaire a comparé le délai d'amorçage du RV (30, 31-60, 61-180, >180 minutes) [147]. Le lactate initial était de 2,8 mmol/L et 86 % des sujets ont reçu des antibiotiques par voie intraveineuse en 180 minutes. 64% ont eu un RV amorcé dans les 30 minutes avec une mortalité plus faible (13,3% contre 18,3% ; IC 95% [1,4 - 8,5]), tout comme la médiane de la durée séjour à l'hôpital (6 jours ; IC95% [6 - 7] vs 7 jours ; IC 95% [7 - 8]). Dans la régression multivariée qui comprenait un ajustement pour l'âge, le lactate, l'hypotension, la dysfonction aiguë des organes et le score de l'indice de gravité d'urgence, le RV dans les 30 minutes était associé à une mortalité plus faible (OR 0,63 ; IC 95% [0,46 - 0,86]) et une durée de séjour plus courte de 12% (OR 1,14 ; IC 95% [1,02 - 1,27]). Dans l'analyse secondaire, la mortalité a augmenté avec l'initiation d'une réanimation liquidienne intraveineuse tardive : 13,3% (≤ 30 min) contre 16% (31-60 min) contre 16,9% (61-180 min) contre 19,7% (> 180 min). La médiane de la durée de séjour à l'hôpital a également augmenté avec l'initiation tardive du RV : 6[6 - 7 jours] contre 7 [6 - 7 jours] contre 7[6 - 8 jours] contre 8[7 à 9 jours] [147]. En conclusion, le moment de l'initiation de RV a été associé à une amélioration de la mortalité et pourrait être utilisé comme indicateur de performance dans la gestion du sepsis et du choc septique [147]. Ainsi la SSC en 2018 recommande le début immédiat de la réanimation liquidienne initiale pour se terminer dans l'heure ou un peu plus suivant la reconnaissance du sepsis et du choc septique [98].

b) Traitement vasopresseurs et mortalité

Dans les recommandations de la SSC de 2016, le traitement vasopresseur est initié en l'absence de réponse à la réanimation liquidienne et ce à partir de la 3^{ème} heure [1]. En 2018 et selon la SSC, la restauration urgente d'une pression de perfusion adéquate aux organes vitaux est un élément clé de la réanimation. Cela ne devrait pas être retardé. Si la tension artérielle n'est pas rétablie après la réanimation liquidienne initiale, les vasopresseurs doivent être commencés dans la première heure pour atteindre une PAM ≥ 65 mm Hg. Les effets physiologiques des vasopresseurs et la sélection combinée inotrope / vasopresseur dans le choc septique sont décrits dans un grand nombre de revues de littérature [98].

Les vasopresseurs sont couramment utilisés pour restaurer et maintenir la pression artérielle chez les patients atteints de choc septique. En 2019, Scheeren et al ont évalué la pratique actuelle et les objectifs thérapeutiques concernant l'utilisation des vasopresseurs dans le choc septique. Sur une enquête (de novembre 2016 à avril 2017) accessible aux membres de la

Société européenne de médecine intensive (ESICM) sur l'utilisation des vasopresseurs, avec des questions mises en ligne et anonyme (facteurs déclenchants, agent de premier choix, posologie, calendrier, cibles, traitements supplémentaires et effets des vasopresseurs). Un total de 839 médecins de 82 pays (65% de soins intensifs) a répondu. Le principal déclencheur de l'utilisation des vasopresseurs était « une réponse insuffisante de la PAM à la réanimation liquidienne initiale » (83%). Le vasopresseur de première intention était « la noradrénaline » (97%), « ciblant principalement une PAM > 60–65 mm Hg » (70%), avec « des cibles plus élevées chez les patients souffrant d'HTA » (79%). Les experts se sont mis d'accord sur 10 recommandations, dont 9 étaient basées sur un accord unanime ou fort ($\geq 80\%$). Ils ont recommandé de ne pas retarder le traitement par vasopresseur jusqu'à la fin de la réanimation liquidienne, mais plutôt de commencer tôt par la noradrénaline pour atteindre une PAM cible ≥ 65 mm Hg [148].

Les catécholamines font partie intégrante de la réponse au stress de l'hôte et augmentent généralement de manière appropriée en cas de besoin. En cas de maladie grave et prolongée, ils peuvent contribuer à des dommages importants avec des effets biologiques indésirables sur la fonction cardiaque, les voies inflammatoires, immunitaires, métaboliques et de coagulation. Un bon exemple est la cardiomyopathie de Takotsubo où l'insuffisance cardiaque survient après un stress émotionnel important avec des catécholamines circulantes plus élevées. Selon Singer dans un article publié en 2020 « sans le vouloir, nous contribuons probablement à la toxicité des catécholamines dans notre gestion du patient septique gravement malade grâce à l'utilisation de catécholamines exogènes qui portent les mêmes effets néfastes que les catécholamines endogènes ». Les catécholamines sont actuellement des agents de première intention recommandés pour le choc septique et sont utilisées pour tenter de surmonter l'hyporéactivité vasculaire et la dépression myocardique associées au sepsis. L'utilisation de doses plus élevées de catécholamines est cependant associée à de moins bons résultats. Ceci est généralement attribué à la gravité de la maladie sous-jacente du patient et une contribution iatrogène n'est pas prise en compte - mais devrait peut-être l'être [149].

Les bêta-bloquants ont de multiples actions, sur la fonction cardiaque et d'autres organes. Ils réduisent le travail cardiaque par des effets inotropes et chronotropes négatifs. Surtout, en ralentissant une fréquence cardiaque excessive, la fonction ventriculaire systolique ou diastolique est améliorée. Ils agissent également sur la réactivité des récepteurs adrénergiques, permettant l'amélioration de l'action des catécholamines et la réduction des doses pour obtenir le même effet hémodynamique. En dehors du cœur, ils améliorent le tonus vasculaire et

l'efficacité métabolique. Ils ont des effets anti-inflammatoires et une action anti-thrombotique. La première utilisation du bêta-bloquant dans le sepsis remonte à près de 50 ans avec une utilisation réussie chez certains patients en état de choc réfractaire. Il est clair que le patient doit être suffisamment réanimé et stabilisé avant de commencer les bêtabloquants. Idéalement, l'utilisation d'un agent à action brève comme l'Esmolol ou le Landiolol permet une titration facile, ou l'arrêt de la perfusion, en cas d'hypotension ou de bradycardie excessive, les effets indésirables disparaissent en quelques minutes. La plus grande étude menée à ce jour est celle de Morelli et al, qui ont randomisé 154 patients en choc septique pour recevoir soit un placebo, soit de l'Esmolol pour réduire la fréquence cardiaque à 80-95 bpm. Cela a été réalisé avec succès sans augmentation des taux de complications par rapport au placebo. Surtout, il y avait également des avantages en termes de récupération plus précoce de la fonction rénale, d'arrêt de la perfusion de noradrénaline, de diminution de troponine (indiquant une diminution des dommages cardiaques) et d'amélioration des taux de survie [149].

Dans notre étude, tous les patients consultent pour une hypotension et la NA[®] est le vasopresseur de première intention, utilisée dans 86,3 % de la population étudiée. Elle est introduite à partir de la 3^{ème} heure si toujours PAM < 65 mm Hg après RV et précocement avant la 3^{ème} heure si PAD ≤ 40 mm Hg dans les deux groupes. En utilisant le « *Test T de Student* » et la moyenne, le délai d'introduction de la NA[®] est précoce dans les deux groupes, mais un peu plus précoce dans le GPD que dans le GC (1h 09sec ± 1,4 vs 1h 12sec ± 1,9 ; p = 0,949). L'objectif cible est une PAM ≥ 65 mm Hg, avec des cibles plus élevées chez les patients souffrant d'une HTA chronique ou d'hypertension intracrânienne (HIC). Le début de la réanimation initiale hémodynamique et l'antibiothérapie empirique sont immédiats dès la suspicion clinique du sepsis ou du choc septique, mais au-delà de la première heure car l'arrivée des patients est tardive (6,1h ± 11,3 ; 3[1 - 60] GC vs 2,6h ± 2 ; 2[1 - 7] GPD). Ce sont des facteurs aggravants pouvant justifier la non efficacité du protocole de la réanimation hémodynamique (recommandé en 2016 et adopté dans notre étude) ainsi que et le taux de mortalité plus élevé.

Selon la littérature, la non efficacité démontrée du protocole de la réanimation hémodynamique recommandé en 2016 et adopté dans notre étude, est un facteur qui peut limiter l'impact d'une intervention instantanée par ETT cardiaque et d'une évaluation hémodynamique précoce, cela laisse suggérer un rôle bénéfique de l'évaluation non invasive de la RRV par ETT cardiaque sur l'amélioration de la MH.

3) Traitement adjuvant et Mortalité

L'évolution rapide du sepsis entraîne plusieurs défaillances d'organes. Durant les dernières 30 années, de nouvelles approches thérapeutiques pour le sepsis ont été explorées. Cependant, il n'y a pas suffisamment de preuves de l'efficacité thérapeutique au-delà des traitements de base (antibiotiques, vasopresseurs et RV) ; les traitements adjuvants peu coûteux et couramment utilisés dans le sepsis sont seulement faiblement recommandés par les lignes directrices de 2016 [150].

La vitamine C est requise dans la synthèse du collagène et des globules rouges et contribue au système immunitaire. Il s'agit d'un antioxydant et elle joue également un rôle dans le métabolisme du fer en tant que promoteur de son absorption [151]. La thiamine (vitamine B₁ ou aneurine) est indispensable à la transformation des glucides et de pyruvate en énergie, au bon fonctionnement du système nerveux ainsi que des muscles et protège contre le bériberi [150, 152]. La vitamine C baisse rapidement chez les patients gravement malades et elle est plus basse chez les patients avec sepsis. C'est un puissant antioxydant qui protège l'endothélium vasculaire et maintient l'intégrité micro-vasculaire. Elle est aussi un cofacteur pour la synthèse des catécholamines pour maintenir la tonicité vasculaire et le Qc, un stimulateur de la prolifération lymphocytaire, et elle aide les neutrophiles à tuer les bactéries. Elle améliore le chimiotactisme des globules blancs [150]. Dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre un placebo de 24 patients, la vitamine C réduit le SOFA et les marqueurs inflammatoires (CRP et PCT). De plus, l'étude a confirmé l'innocuité d'une dose élevée (200 mg/kg/24h) de vitamine C. Ainsi, dans un autre essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre un placebo de vitamine C pour le traitement du choc septique chirurgical impliquant 28 patients, 25 mg/kg IV de vitamine C administré toutes les 6 heures pendant 3 jours a considérablement réduit la dose de norépinéphrine requise et a raccourci sa durée d'administration. Cependant, la preuve est insuffisante de la possibilité de diminution de la mortalité par la vitamine C ou par l'hydrocortisone (HHC) [150].

La combinaison « HHC - vitamine C » peut-être plus efficace : d'une part, la vitamine C contribue à la récupération de la fonction des récepteurs de l'HHC, tandis que ce dernier favorise l'expression du transporteur de la vitamine C, d'autre part, la vitamine C et l'HHC améliorent la fonction barrière de l'endothélium. La thiamine est un cofacteur important impliqué dans le métabolisme des lipides, du glucose, des acides aminés et des neurotransmetteurs. Simultanément, la thiamine peut favoriser la décomposition de l'oxalate, réduire les dépôts d'oxalate (métabolite de la vitamine C) et sa cristallisation dans les reins [150].

La question posée est de savoir si l'association Hydrocortisone-Acide ascorbique (vitamine C)-Thiamine (HAT) peut réduire la mortalité des patients atteints de sepsis est controversée.

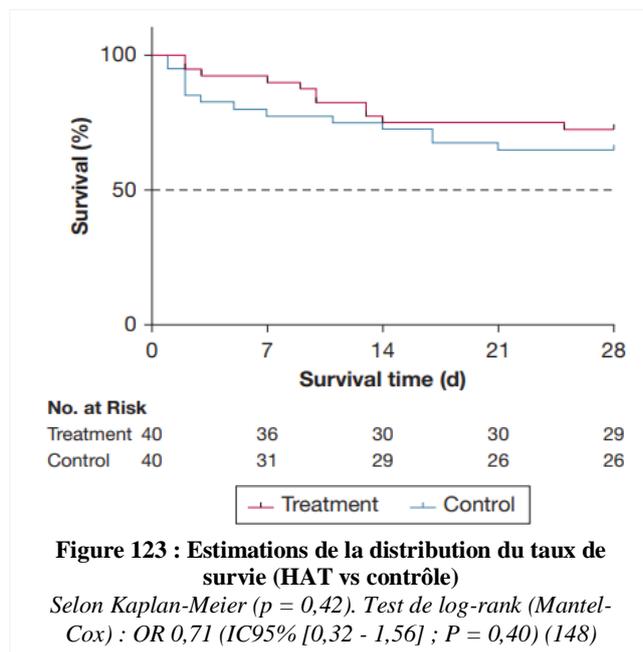


Figure 123 : Estimations de la distribution du taux de survie (HAT vs contrôle)
 Selon Kaplan-Meier ($p = 0,42$). Test de log-rank (Mantel-Cox) : OR 0,71 (IC95% [0,32 - 1,56] ; $P = 0,40$) (148)

En 2020, Ping Chang et al ont évalué l'efficacité et l'innocuité du traitement combiné HAT pour les patients atteints de sepsis ou de choc septique. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé en simple aveugle, dont le traitement consiste à l'administration de 50 mg HHC toutes les 6h pendant 7 jours, de 1,5 g toutes les 6h de vitamine C pendant 4 jours et de 200 mg toutes les 12 h thiamine pendant 4 jours, versus placebo (solution saline normale) chez les patients atteints de sepsis [153].

Le principal critère de jugement était la mortalité toutes causes confondues à 28 jours et les critères de jugement secondaires étaient la protection des organes (absence de défaillance), la réduction de la PCT et les effets indésirables liés à l'hydrocortisone, à la vitamine C et à la thiamine. 80 patients ont été randomisés pour recevoir HAT ($n = 40$) ou une solution saline normale ($n = 40$). Aucune différence dans la mortalité toutes causes confondues à 28 jours n'a été observée (27,5% HAT vs 35% contrôle, $p = 0,47$) (Figure 123). Le traitement a été associé à une amélioration significative sur 72 heures du score d'évaluation de la défaillance d'organe séquentielle ($p = 0,02$). Dans l'analyse des événements indésirables, le groupe de traitement a présenté plus d'incidents d'hypernatrémie ($p = 0,005$) [153].

Dans notre étude nous n'avons pas utilisé aucun de ces traitement (HHC, vitamine C, thiamine) non recommandés par le SSC de 2016 et en controverses jusqu'à l'heure actuelle. Du point de vue personnel, nous encourageons leur utilisation surement bénéfique et les effets indésirables sont peu nuisibles par rapport aux effets du sepsis néanmoins la réponse immunitaire et la défaillance d'organe.

2.1.2.4.7. Evaluation de la RRV par échographie et mortalité

L'utilisation de l'échocardiographie dans USI chez les patients en état de choc nous permet de mesurer diverses variables hémodynamiques de manière précise et non invasive. En utilisant l'échocardiographie non seulement comme technique de diagnostic mais aussi comme outil de surveillance hémodynamique continue, l'urgentiste peut évaluer divers aspects des états de

choc, tels que le Qc et la réactivité aux fluides, la contractilité myocardique, les pressions intracavitaires, l'interaction cœur-poumon et l'interdépendance bi-ventriculaire. Cependant, à ce jour, il y a eu peu de directives orientant les paramètres hémodynamiques échocardiographiques à mesure dans une USI, et les urgentistes ne connaissent généralement pas cet outil [112].

L'échographie est-elle bénéfique dans l'évaluation hémodynamique et la gestion des patients en USI ? Bien que de tels avantages restent à démontrer par des essais contrôlés randomisés. Le défi pour les chercheurs et les cliniciens sera de déterminer comment utiliser au mieux les informations hémodynamiques obtenues par échographie pour réellement améliorer le pronostic des patients. À l'heure actuelle, les données sont insuffisantes pour démontrer un avantage significatif de la prise en charge guidée par échocardiographie du patient gravement malade. Des essais contrôlés prospectifs sont essentiels pour garantir que la croissance rapide de l'utilisation de l'échocardiographie en soins intensifs se traduit par de meilleurs résultats pour les patients. Nous reconnaissons également le manque relatif de tels essais contrôlés en échocardiographie qui reste limitée dans sa base de données probante [147].

Chez les patients gravement malades à risque de défaillance d'organe, le RV a des chances égales d'entraîner des bénéfices ou des dommages. Bien que l'intention du RV soit d'augmenter le Qc et la fourniture de l'oxygène, les résultats indésirables chez les patients qui n'augmentent pas leur Qc sont l'œdème tissulaire, l'hypoxémie et la surmortalité [154].

Dans la littérature, aucun essai clinique randomisé n'a examiné directement l'impact d'une évaluation précoce non invasive par ETT cardiaque de la RRV sur la mortalité chez les patients septiques à la phase initiale et dans une USI. Après recherche avancée sur Pub Med par le Mesh terms *((((((prediction of the response to vascular filling[MeSH Terms]) AND (2d doppler echocardiography[MeSH Terms])) AND (ITV under aortic[MeSH Terms])) AND (mortality[MeSH Terms])) AND (sepsis[MeSH Terms])) AND (septic shock[MeSH Terms])) AND (réanimation liquidienne[MeSH Terms])*, nous n'avons récupéré aucun résultat (Figures 124, 125).

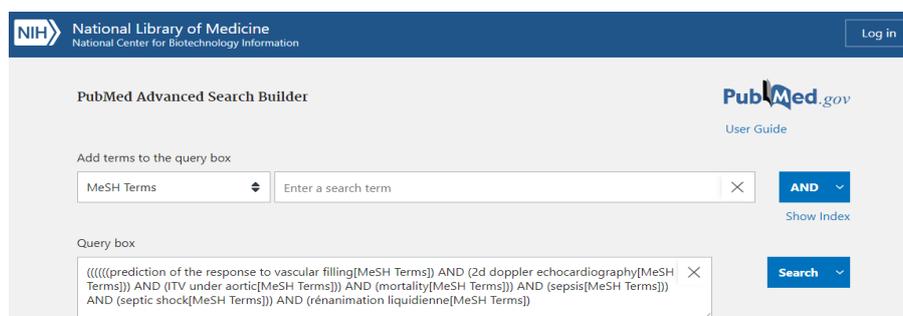


Figure 124 : Recherche sur PubMed par Mesh terms

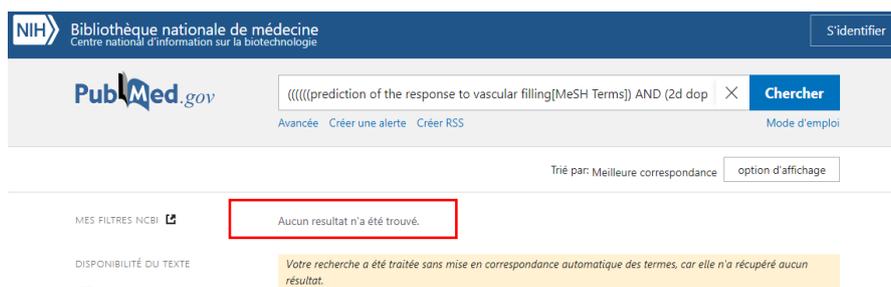


Figure 125 : Résultat recherche sur PubMed

Plusieurs raisons sont évoquées, soit d'ordre technique basée sur la faible pratique ou la non disponibilité soit de l'appareil échographe ou des compétences au niveau des USI, soit la non implication des cardiologues dans la prise en charge du choc septique.

En résumé : L'évaluation précoce de la RRV par l'ETT cardiaque durant les trois premières de la réanimation liquidienne du sepsis et du choc septique n'a pas amélioré la MH chez les patients répondeurs et qui est plus élevée dans le GPD calculée à 69,6 % (OR 1,37 ; IC95% [0,36 – 5,27] ; p = 0,57) contre 62,5 % dans le GC (OR 1,37 ; IC95% [0,36 – 5,27] ; p = 0,35). Les patients du GPD ayant bénéficié d'une ETT cardiaque pour l'évaluation hémodynamique (R et NR), ont 37 % plus de probabilité de mourir selon le risque relatif estimé par l'OR.

Selon les critères de Hill, 1/9 n'est par empli représenté par la spécificité où l'évaluation de la RRV par ETT cardiaque n'a pas était un facteur pronostique indépendant fortement associé au décès. 2/9 ne peuvent être évalué en l'absence d'autres études similaires (la stabilité de l'association et la cohérence avec les résultats publiés) et 5 critères sur 9 sont remplis : la relation temporelle, la force de liaison entre la MH et la RRV évaluée par ETT cardiaque (même si elle est d'intensité légère et n'est pas statistiquement significative), la relation dose – effet (dans le choc septique), la cohérence interne, la plausibilité (notre étude fournit une explication plausible basée sur une preuve expérimentale), et la cohérence dans l'ensemble avec la littérature par analogie alternative et à défaut d'une étude pilote similaire publiée. ***Au total, le lien de causalité selon les critères de hill entre la prédiction de la RRV par ETT cardiaque (effet) et l'amélioration de la MH (conséquence existe ; il est faible dans la population septique générale mais assez fort dans le choc septique. Multiples explications potentielles à cette constatation multifactorielle sont évoquées :***

1) Taille de l'échantillon

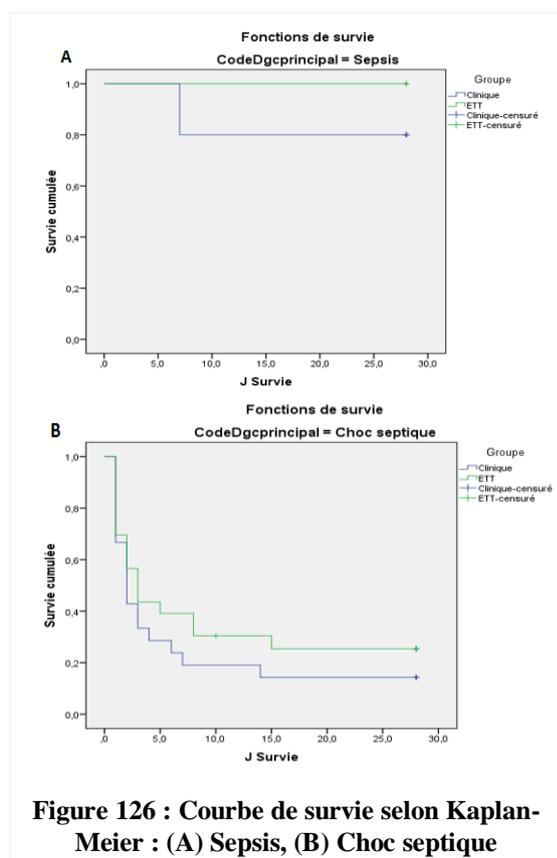
- ✓ le nombre de 51 malades répartis entre les deux groupes est probablement insuffisant pour neutraliser les effets des facteurs pronostiques (Age et IGSII) et prouver la

- supériorité de la prédiction de la RRV par l'ETT cardiaque, par rapport à l'évaluation clinique, dans la l'amélioration de la MH chez les patients en sepsis et en choc septique ;
- ✓ la taille de l'échantillon du sepsis (5/26 GC vs 2/25 GPD) et du choc septique (21/26 GC vs 23/25 GPD) après classement est inégale et cela influence automatiquement le taux de MH qui est nulle dans le sepsis (GC et GPD) et plus élevé dans le choc septique (85,7% GC vs 73,9% GPD) ;
 - ✓ la taille de l'échantillon des « R » et « NR » après classement est inégale et cela influence automatiquement et partiellement le % des patients « R » et « NR » qui décèdent et ceux qui survivent plus : les patients « R » est plus élevé dans le du GPD (23/25 ou 92%) par rapport au GC (16/26 ou 61,1%), justifiant partiellement la MH plus élevée dans le GPD ;
- 2) **Répartition inhomogène de la gravité**, ce qui pourrait limiter l'impact d'une intervention par ETT cardiaque et d'une évaluation hémodynamique précoce sur la MH :
- ✓ la mortalité dans notre étude ne sera qu'élevée, le fait que la majorité de nos patients à l'admission ont un dysfonctionnement sévère avec un qSOFA à 3 et un SOFA à 9 en moyenne ;
 - ✓ les patients du GC étaient moins gravement malades que ceux du GPD, et le choc septique est plus fréquent dans le GPD, mais la MH est plus élevée chez les patients en « choc septique » du GC que ceux du GPD (85,7% vs 73,9% ; $p = 0.332$), cela suppose un effet positif de la prédiction de la RRV par échocardiographie ;
 - ✓ la MH est plus élevée « chez les patients répondeurs » du GPD (69,6% ; $p = 0,57$) que ceux du GC (62,5% ; $p = 0,35$). Devant une MH nulle dans le sepsis, et en supprimant la variable de confusion « sepsis », elle est plus élevée « chez les patients répondeurs en choc septique » du GC (83,3% ; $p = 0,61$) que ceux du GPD (72,7% ; $p = 0,74$) ;
 - ✓ la variabilité très marquée de la MH et dépendante de multiples facteurs : la gravité supérieure du GPD, le type de patient âgé, de sexe masculin, souvent en choc septique, avec un terrain fragile et au moins un deux dysfonctionnement d'organe aigus à l'arrivée tardive dans notre USI. En outre, les moyens disponibles et la Sepsis-3 n'ont pas permis l'identification rapide du sepsis et du choc septique. Malgré la précocité de la PEC initiale et immédiate, notamment la réanimation liquidienne, l'administration d'antibiotiques et l'introduction à temps de vasopresseur, le rôle pronostique de la prédiction de la RRV par ETT cardiaque est sous estimé ;
- 3) **Sous-estimation de l'effet positif de l'ETT cardiaque** par défaut de précision et la présence de plusieurs biais de confusion (liés essentiellement à la gravité initiale) inévitables par la sélection hasardeuse et l'attribution alternative après premier tirage au sort des patients ;

- 4) **Statistiquement** : le « p » de la MH n'est pas significatif : GPD ($p = 0,570$) et le GC ($p = 0,350$) et cela est expliqué probablement par la taille insuffisante de notre échantillon ;
- 5) **Complexité de la physiopathologie du sepsis et du dysfonctionnement d'organe** : il est peu probable qu'une intervention ponctuelle limitée sur 3 heures, ait un impact profond et singulier sur la MH d'une pathologie complexe par sa physiopathologie et la dysfonction d'organe secondaire ;
- 6) **Non efficacité de la prise en charge**
- ✓ non efficacité du protocole de réanimation hémodynamique recommandé en 2016 et adopté dans notre étude, ce qui pourrait limiter l'impact d'une intervention par ETT cardiaque et d'une évaluation hémodynamique précoce. Il est plausible que, chez certains patients, l'initiation de la réanimation liquidienne précoce et intensive sur 1 heure au lieu de 3 heures, fournit une situation plus idéale, pour que l'hôte ait une réponse hémodynamique soutenue et robuste à la réponse pro-inflammatoire qui en résulte, et à la libération de composants toxiques lors de la lyse bactérienne déclenchée après administration d'antibiotiques ;
 - ✓ administration tardive des vasopresseurs (NA) ;
 - ✓ faible preuve bactériologique, la rareté de l'adaptation de l'antibiothérapie empirique chez tous les patients (19,2% GC versus 12% GPD) soit par défaut d'isolement de germe, ou faute de disponibilité de l'antibiogramme ou décès précoce, ou non nécessité d'adaptation pour des germes multi-résistants ;
 - ✓ faible intervention instrumentale sur le foyer infectieux ;
 - ✓ absence de coopération intahospitalière, d'intervention avant admission en USI et de protocoles de prise en charge uniformes ;
- 7) **aucun essai clinique randomisé n'a examiné directement l'impact d'une évaluation précoce non invasive par ETT cardiaque de la RRV sur la mortalité chez les patients septiques dans une USI** ;

Notre étude est randomisée et ne comporte pas un biais de sélection ni une source de biais de sélection, et tenant compte du biais de de confusion de la gravité ainsi que du du défaut de précision d'ordre non différentiel, nous suggérons un effet positif et un argument d'efficacité de l'évaluation non invasive de la RRV par ETT cardiaque sur l'amélioration de la MH et de retenir l'hypothèse nulle dans le choc septique.

2.2. Apport de l'évaluation par ETT cardiaque dans la survie



Dans notre étude, l'évaluation précoce de la RRV par l'ETT cardiaque durant les 3 premières de la réanimation liquidienne du sepsis et du choc septique a amélioré la survie dans le sepsis (à J₂₈ : 100 % GPD vs 80 % GC, $p = 0,307$) et dans le choc septique (J₁: 69,6 % ; J₇: 39,1 % ; J₂₈: 25,4 % GPD vs J₁: 66,7 % ; J₇: 19 % ; J₂₈: 14,3 % GC ; $p = 0,307$).

Sur la courbe de survie de sepsis (Figure 126, A) et J₇ à J₂₈ la survie est meilleure dans le GPD que dans le GC. Sur la courbe de survie du choc septique (Figure 126, B) et de J₁ à J₂₈, la survie est meilleure dans le GPD par rapport au GC mais de façon non significative ($p = 0,307$), et ne dépasse pas les 40 %. Entre J₁ à J₃, elle ne dépasse jamais les 70 % dans les deux groupes.

La nature convaincante des preuves dans la littérature, qui a démontré une association entre l'observance des recommandations et l'amélioration de la survie chez les patients atteints de sepsis et de choc septique, a conduit à l'adoption des mesures de la SSC [98, 143].

L'une des contributions importantes de l'essai ProCESS est la preuve qu'il fournit concernant le rôle continu de la reconnaissance précoce et du traitement antibiotique du sepsis dans l'amélioration de la survie [130].

En 2014 Kanji et al ont comparé l'effet d'une thérapie guidée par ETT cardiaque à une prise en charge standard sur la mortalité à 28 jours, lors de la gestion du RV et des catécholamines (vasopresseur et inotrope) d'une réanimation précoce d'un état de choc. Les directives standards adhèrent étroitement aux directives de la SSC de 2012, et les mesures échographiques se sont basés sur la mesure de la « FEVG et les variations respiratoires du diamètre de la veine cave inférieure (DVCI) », pour le classement de patients et la décision thérapeutique : répondeurs (poursuivre le RV +/- vasopresseur) ou non répondeurs (restriction hydrique et dobutamine) [108]. Dans une USI, 220 patients gravement malades avec un choc, ont été inclus dans l'étude, et répartis également en 2 groupes (110 patients chacun), étudiés prospectivement durant l'année 2012, recevant une prise en charge guidée par ETT cardiaque et une prise en charge standards (non guidée par ETT cardiaque) [108].

Le principal critère de jugement était la mortalité à 28 jours. Les patients dont le traitement était guidé par ETT cardiaque avaient amélioré leur survie à 28 jours (66% vs 56 ; $p = 0,04$) et le taux de mortalité était significativement plus élevé dans le groupe de traitement standard ($p = 0,04$). L'amélioration de la mortalité chez les patients en choc traité et guidés par l'ETT cardiaque suggère une diminution de l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë, et de la durée de VM [108]. Kanji a conclu qu'une prise en charge guidée par ETT cardiaque d'une réanimation précoce est associée à une amélioration de la survie, à une diminution du volume perfusé et à une augmentation de la prescription inotrope (Figure 127 et tableaux 127, 128) [108].

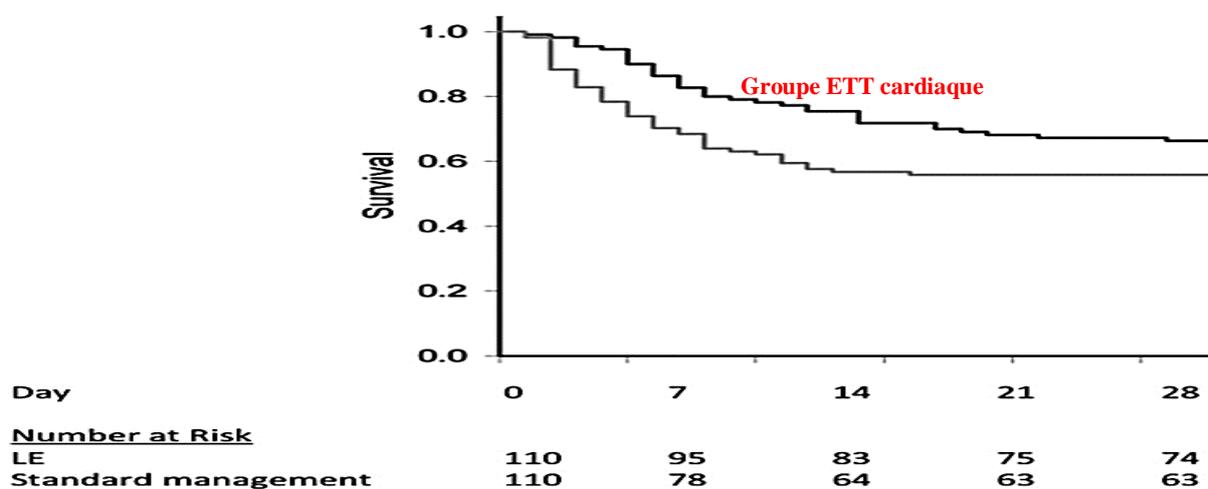


Figure 127 : Estimations de Kaplan-Meier de la mortalité sur 28 jours

Selon HD. Kanji, (Ligne noire = thérapie guidée par ETT cardiaque ; ligne grise = gestion standard) (108)

Tableau 127 : Survie des patients dans l'étude de Kanji HD en 2014

Résultats	LE (n = 110)	Standard (n = 110)	P
Survie à 28 jours, n (%)	73 (66)	62 (56)	.04
Des jours vivants et sans MV	20 (3,0-26)	17 (2,0-26)	.57
Jours vivants et sans RRT	28 (10-28)	26 (5,0-28)	.07

La reconnaissance et le traitement précoces de l'insuffisance circulatoire aiguë et de l'hypoperfusion tissulaire sont essentiels pour améliorer les chances de survie des patients gravement malades [103].

En cohérence avec la littérature, la relation causale entre l'utilisation de l'échocardiographie dans la prédiction de la RRV à la phase précoce de la réanimation liquidienne du sepsis et du choc septique et l'amélioration de la survie dans le sepsis et le choc septique est établie par nos résultats et l'hypothèse nulle est retenue.

2.3. Apport de l'évaluation par ETT cardiaque dans la prédiction de la RRV

Dans le choc septique, le RV est la première mesure de soutien hémodynamique et une correction rapide de l'hypovolémie à la phase aiguë du sepsis est une des clés du pronostic. L'évaluation de la volémie d'un patient est l'une des tâches les plus difficiles en médecine de soins intensifs essentiellement à la phase aiguë du sepsis et du choc septique. Quel volume et quel effet ? L'évaluation de la précharge du patient pour prédire sa réponse au RV c'est à dire. établir la relation entre le volume perfusé et son effet hémodynamique, afin de le classer répondeur (précharge dépendant) ou non répondeur (non précharge dépendant) impose pour le clinicien de disposer de critères prédictifs de l'efficacité du RV, pour estimer que ce dernier a une probabilité importante d'augmenter le VES et le Qc [15].

En cas de contexte clinique évocateur, comme le choc septique, les signes cliniques d'hypovolémie (hypotension artérielle, tachycardie, signes d'hypoperfusion tissulaire comme les marbrures cutanées, ou l'oligurie) sont le plus souvent associés à une hypovolémie absolue ou relative et justifient un RV. Cependant, ces critères peuvent être absents ou mis en défaut. L'évaluation hémodynamique précoce basée sur l'examen physique, le débit urinaire et la PVC ne parvient pas à détecter l'hypovolémie [9, 15].

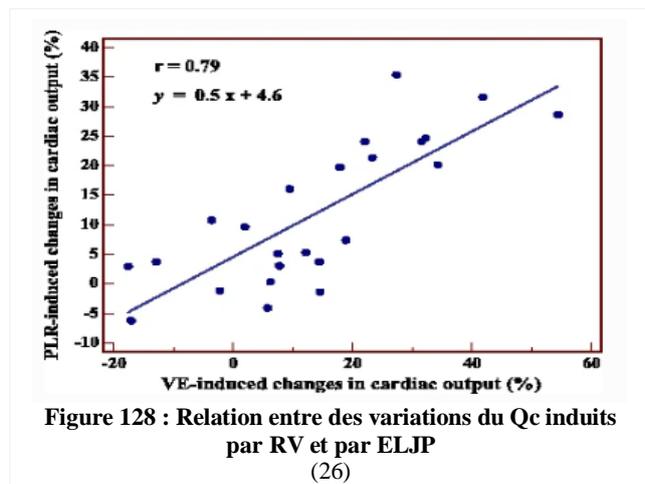
Les limites de la clinique et des mesures statiques ont ouvert la voie à la notion de précharge-dépendance et le développement des indices de prédictibilité (indices dynamiques) de la RRV. Les premiers résultats encourageants ont été tempérés par la nécessité d'une ventilation mécanique et de critères d'utilisation stricts, mais ces variables dynamiques ont un certain rôle mais dans certains scénarios [20-22]. La tendance vers une réanimation non invasive et les différentes avancées technologiques ont permis ces dernières années le développement de monitorages hémodynamiques dits non invasifs. L'échographie constitue un moyen simple et non invasif qui permet d'améliorer la pertinence de l'examen clinique en réanimation, particulièrement pour la pathologie cardiovasculaire. C'est un outil précieux pour le diagnostic des causes d'états de choc ainsi que pour l'analyse hémodynamique [24]. Sa performance est équivalente voire supérieure aux autres outils d'exploration hémodynamique [18]. C'est un prédicteur idéal de la RRV (non invasif, continu, précis et peu coûteux) [17] qui a bien démontré son efficacité de prédictibilité de la RRV [21].

L'essai ProCESS fournit également des informations transformatrices sur les traitements du choc septique qui apportent des avantages généralisables lorsque le choc septique est reconnu dans les premières heures après l'arrivée aux urgences. La législation et les directives cliniques des États-Unis, y compris celles approuvées par le National Quality Forum, étaient mises à jour

pour supprimer l'exigence d'une surveillance hémodynamique invasive centrale et de se concentrer sur des alternatives moins coûteuses, moins risquées et efficaces [130].

Les variations du VES mesurés par échocardiographie sont une excellente méthode pour prédire les réserves de précharge. Le VES peut être mesuré en déterminant l'intégrale temps vitesse (ITV) du flux sanguin aortique (ITVao) ou sous aortique (ITVsa) avec une ETT cardiaque. Le produit de l'ITV et de la surface aortique (Sao) ou de la chambre de chasse du VG (ScCVG) est égal au VES ($VES = ITV_{ao} \times Sao = ITV_{sa} \times ScCVG$) [17, 26].

Chez les patients hémodynamiquement instables en ventilation spontanée, la prédiction de la RRV est un défi difficile car la variation respiratoire de la pression artérielle pulsée (ΔPP) ne peut pas être utilisée. Une étude prospective publiée en 2007 dans une USI, de Lamia et al, ont testé la capacité de l'ETT cardiaque dans la prédiction de la RRV chez des patients gravement malades en ventilation spontanée ou sous ventilation mécanique présentant un état de choc. Ils ont mesuré l'ITV aortique après ELJP, le rapport E/A et le VTDVG, avant et après perfusion de 500 ml en 15 minutes. 24 patients sont inclus (10 en ventilation spontanée sans aucun support, 14 patients en ventilation mécanique dont 3 en mode ventilation spontanée avec aide inspiratoire, et 11 en mode contrôlé). 12 patients ont reçu des vasopresseurs (11 noradrénaline, 1 dobutamine). 6 patients ont présenté une fibrillation auriculaire non compliquée [26].



Les variations proportionnelles de l'ITVao induites par ELJP ont été corrélées avec les variations proportionnelles de l'ITVao induites par RV ($r = 0,83$; $p < 0,0001$). Les variations proportionnelles du Qc induites par ELJP étaient également corrélées avec les variations proportionnelles du Qc induites par RV ($r = 0,79$, $p < 0,0001$) (Figure 128) [26].

Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- a)** une augmentation $\geq 12,5\%$ de l'ITVao ou du VES induite par ELJP prédit une augmentation $\geq 15\%$ de VES après une RV avec une sensibilité de 77% et spécificité de 100% ;
- b)** le VTDVG et le rapport E/Ea ne prédisaient pas avec précision la RRV (Figure 129).

Il n'y a pas de différence entre les patients intubés et non intubés car parmi les trois patients présentant des résultats faussement négatifs (c'est à dire répondeurs au RV avec une augmentation $< 12,5\%$ de l'ITVao induite par ELJP), un intubé et deux non intubés [26].

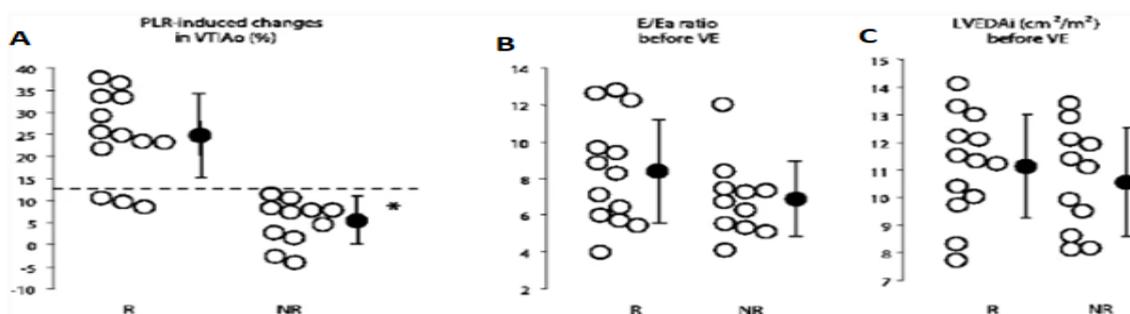


Figure 129 : RRV selon les variations de l'ITVao induites par ELJP, E/Ea et VTDVG
 (A) *ITVao* (%) induits par l'ELJP, (B) Rapport E/A, (C) VTDVG. Valeurs individuelles (cercles vides), valeurs moyennes \pm écart type (cercles fermés). (R) patients répondeurs au RV ($VES \geq 15\%$) et (NR) non-répondeurs. La ligne pointillée (la meilleure valeur seuil (+ 12,5%) du changement de l'ITVao induit par ELJP) qui discrimine R des NR au RV [26].

Avant RV, le VTDVG et le rapport E/Ea ne différaient pas entre les répondeurs et les non-répondeurs (Tableau 128) [26] :

Tableau 128 : Effets du RV sur les indices échocardiographiques statiques du remplissage du VG

Paramètres		Avant RV	Après RV
<i>VTDVG</i> indexé (cm^2/m^2)	Répondeurs	11,1 \pm 1,9	12,0 \pm 1,5*
	Non répondeurs	10,6 \pm 1,9	11,2 \pm 2,4
<i>E/Ea</i>	Répondeurs	8,3 \pm 2,9	7,9 \pm 2,2
	Non répondeurs	6,8 \pm 2,1	7,4 \pm 2,0

* $p < 0,05$ après RV vs avant RV

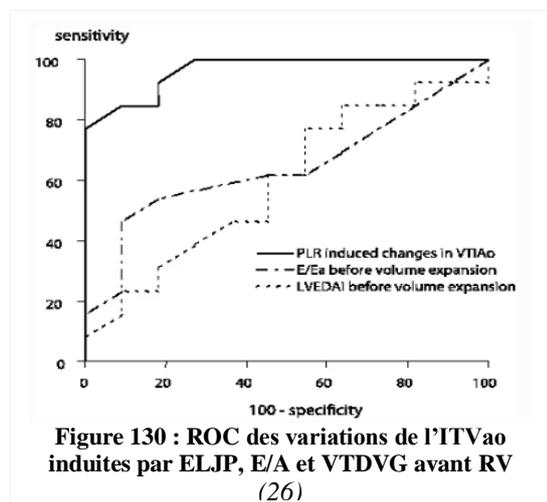
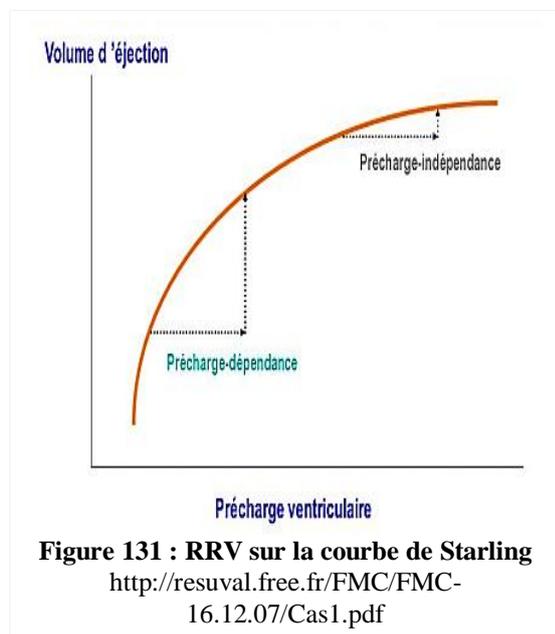


Figure 130 : ROC des variations de l'ITVao induites par ELJP, E/A et VTDVG avant RV
 (26)

La prédiction de la RRV avant RV par les variations de l'ITVao induites par ELJP ($0,96 \pm 0,04$) était plus significative que par le VTDVG ($0,58 \pm 0,12$) et le rapport E/Ea ($0,65 \pm 0,11$) (Figure 130). Une augmentation $\geq 10\%$ du VES induite par RV a été prédite par une augmentation de l'ITVao $\geq 8\%$ induite par ELJP avec une sensibilité et une spécificité de 100% [26].

Une tâche courante mais difficile pour les médecins de soins intensifs consiste à identifier et à traiter les patients à risque de défaillance aiguë d'organes en raison d'une hypoperfusion systémique et d'un apport d'oxygène inadéquat. La décision d'administrer des liquides intraveineux supplémentaires au patient à risque repose sur la conviction qu'une expansion de volume supplémentaire augmentera ou non le Qc. Bien qu'il existe de nombreuses inconnues

chez un patient gravement malade, la physiologie cardiovasculaire fondamentale représente la base à partir de laquelle des décisions peuvent être prises [154]. Pour examiner la capacité de l'échocardiographie à prédire la RRV, nous supposons que durant le temps du RV la contractilité cardiaque est constante. La variation du VES en réponse au RV est donc principalement déterminée par les variations du VTDVG. À contractilité cardiaque constante, la relation entre le VES et le VTDVG a été classiquement décrite par Patterson et Starling, ainsi que Sarnoff, Guyton et Coleman. À faible VTDVG, le VES augmente fortement avec le RV, le Qc et l'apport d'oxygène augmentent immédiatement, mais une fois le patient atteint son VTDVG terminal, l'augmentation de la précharge par RV n'améliorera pas le Qc et avec risque de dommages d'organes. Il est donc essentiel que le clinicien utilise les meilleurs moyens à sa disposition pour juger si un RV supplémentaire se traduit par un bénéfice (augmentation du Qc, de l'apport d'oxygène et réversion définitive de la défaillance d'un organe) ou des dommages (œdème tissulaire, hypoxémie et surmortalité). L'effet clinique du RV chez un patient donné sera déterminé par un examen attentif et un certain nombre de paramètres tels que la réduction du lactate, l'amorçage de la diurèse, l'amélioration de la conscience, et la présence d'une RRV ($Qc > 15\%$) [154].



Pour juger l'efficacité du RV, la question qui se pose : le patient est-il sur la partie raide de la courbe de Starling ? (Figure 131). La prédiction clinique de la RRV a d'abord été étudiée à l'aide de mesures uniques des volumes de remplissage cardiaque (précharge). Il s'agit notamment de la mesure directe de la POD ou PVC en tant que substitut du VTDVG, et moins communément la pression capillaire pulmonaire, qui dans les situations idéales, est synonyme de la pression auriculaire gauche (POG) en tant que substitut du VTDVG [154].

Comme cela a été largement examiné ailleurs, les mesures statiques de la précharge ne fonctionnent pas mieux que le hasard chez les patients gravement malades. Il est désormais reconnu que les manœuvres au lit du patient qui modifient rapidement la précharge sont plus discriminantes que les mesures statiques. Actuellement, l'ELJP et la variation respiratoire de la pression thoracique sont les deux techniques utilisées pour faire varier la précharge. Chez le patient sans vasopresseur, une augmentation de la pression artérielle suggère que le patient

répondra au RV, tandis que chez ceux sous vasopresseurs, il n'y a pas de changement détectable de la pression artérielle mais il y a un changement du Qc. Cette technique est donc la mieux adaptée aux patients qui ne sont pas encore sous vasopresseurs, avec des pressions intra-thoraciques normales, et à ceux sans pathologie abdominale significative [154].

La variation de la pression intra-thoracique pendant la respiration est l'autre cause de la variation de la précharge cardiaque droite ou gauche (Figure 131) [154]. Actuellement, il n'existe pas d'approche diagnostique uniforme capable de déterminer de manière fiable quels patients augmenteront ou non la perfusion d'organe après RV [108].

En 2014, Kanji et al ont comparé l'effet d'une thérapie guidée par ETT cardiaque à une prise en charge standard sur la mortalité à 28 jours, lors la gestion du RV et des catécholamines (vasopresseur et inotrope) d'une réanimation précoce d'un état de choc (voir survie). L'échocardiographie est facilement accomplie en 5 à 10 minutes au lit du patient, et fournit à l'équipe soignante une recommandation en temps réel pour la gestion du RV et ainsi que la nécessité d'ajouter un vasopresseur et un inotrope. Les mesures échographiques se sont basés sur des indices statiques « FEVG, les variations respiratoires du diamètre de la veine cave inférieure (DVCi) », pour le classement de patients répondeurs (poursuivre le RV +/- vasopresseur) ou non répondeurs (restriction hydrique + dobutamine). La fluctuation du DVCi avec la respiration a été classée comme inférieure ou supérieure à 15%. Quatre situations se distinguent [108] :

- (1) Variation respiratoire du DVCi < 15% et FEVG normale : interrompre le RV et poursuite des vasopresseurs seuls ;
- (2) Variation respiratoire du DVCi > 15% et FEVG normale : 20 à 40 ml/kg de RV ;
- (3) Variation respiratoire du DVCi > 15% et FEVG = 30 – 45% : 10 à 20 ml/kg de RV et Dobutamine® (5 µg/kg/min) ;
- (4) FEVG < 30% : restriction hydrique et Dobutamine à 5µg/kg/min [108].

Dans le groupe ETT cardiaque, 25% des patients avaient une dépression sévère de la FEVG, 65% avait une variation respiratoire du DVCi < 15%, et une dysfonction ventriculaire droite modérée à sévère a été observée dans 9% des cas. Ce qui suggère une probabilité extrêmement faible d'augmenter l'apport hydrique [108].

La Noradrénaline® est le vasopresseur initial suggéré si la PAM reste inférieure à 65 mm Hg. Une fois les patients transférés aux soins intensifs, la Dobutamine® peut être ajoutée pour une SvcO₂ inférieure à 70% et des signes d'hypoperfusion en cours (débit urinaire < 0,5 ml/kg/h ou lactate artériel > 2 mmol/L) [108]. Le choc est surtout vasoplégique (78% groupe ETT

cardiaque et 75% groupe standard), ou d'origine cardiaque (12% groupe ETT cardiaque et 15% groupe standard), et le reste est soit hémorragique ou mixte. Dans le groupe guidé par ETT cardiaque, la restriction hydrique a été recommandée chez 65% des patients et l'initiation de la Dobutamine® chez 25% des patients. La prescription de liquide au cours des 24 premières heures était significativement plus faible chez les patients guidés par ETT cardiaque (49 [33 - 74] vs 66 [42 - 100] ml/kg, $p = 0,04$), une réduction des lésions rénales aiguës de stade 3 (20% vs 39%).

Six de leurs patients avaient une fibrillation auriculaire sans changements brusques et marqués du rythme ventriculaire. La distribution entre les répondeurs ($n = 3$) et les non-répondeurs ($n = 3$) était similaire à celle du sous-groupe de patients présentant un rythme sinusal.

En conclusion, une prise en charge guidée par ETT cardiaque lors d'une réanimation précoce est associée à une diminution du volume perfusé et à une augmentation de la prescription d'inotrope [108].

Dans notre étude et dans la population septique globale, nous avons plus de répondeurs (76,5%) que de non répondeurs (23,5%) avec une différence significative ($p = 0,03$), et dans le GPD plus que le GC (92% vs 61,5%) avec un RR 1,49 ; IC95% [1,08 – 2,06] ; $p < 0,05$ (c'est à dire 49 % des patients du GPD ont plus de probabilité d'être classés répondeurs selon RR et de façon significative).

La RRV est meilleure dans le choc septique par rapport au sepsis (77,3% vs 71,4%). Dans le sepsis, 80% (4/5) de patients dans le GC sont répondeurs contre 50% (1/2) dans le GPD avec une différence non significative ($p = 0,427$).

Dans le choc septique, 95,7% (22/23) de patients sont répondeurs dans le GPD contre 57,1% (12/21) dans le GC avec un RR 1,67 ; IC95% [1,14 – 2,45] ; $p < 0,05$ (c'est-à-dire 67% patients en choc septique du GPD ont plus de probabilité d'être classés répondeurs selon le RR).

Dans notre étude et sous l'effet du RV, on note une amélioration des indices échocardiographiques statiques et hémodynamiques chez les répondeurs du GPD avec augmentation de la FEVG ($61,4 \pm 8,6$ à $66,9 \pm 10$) ; de l'onde E ($57,5 \pm 21,7$ à $73,2 \pm 25,1$) ; du rapport E/A ($1,2 \pm 0,5$ à $1,5 \pm 0,5$) ; du rapport E/Ea ($3,8 \pm 1,3$ à $5,8 \pm 1,6$) ; de l'ITV_{sa} ($9,2 \pm 1,6$ à $15,9 \pm 1,9$), du VES de 32 % ($34,3 \pm 9,7$ à $45,4 \pm 11,5$) ; du Q_c ($3,6 \pm 0,9$ à $4,8 \pm 1$) ; de l'IC ($1,9 \pm 0,5$ à $2,6 \pm 0,4$).

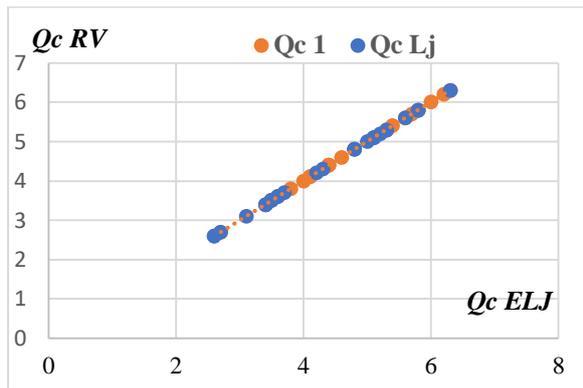


Figure 132 : Corrélation entre Qc induit par ELJ et Qc induit par RV dans notre étude

Dans notre étude, il existe une bonne corrélation entre le Qc induit par ELJP et le Qc induit par RV (Figure 132), une poursuite du RV sans restriction hydrique jusqu'à la fin de l'épreuve chez 92% patients du GPD contre 80,8% patients du GC sans introduction de la dobutamine dans le GPD (100%) versus 7,7% dans le GC.

L'insuffisance rénale représente 76% dans le GPD et 80,8% dans le GC. Elle est améliorée par le RV chez 31,8% dans le GPD et 13,6% dans le GC. Nous avons 13,7% (7/51) patients en ACFA (5/26 GC vs 2/25 GPD), dont 3/5 du GC et 2/2 du GPD sont répondeurs au RV et 2/5 exclusivement du GC sont non répondeurs au RV.

Selon ces constatations et en l'absence d'une étude identique pilote publiée, notre étude a apporté la preuve que la RRV peut être prédite de manière non invasive et significative par ETT cardiaque en mesurant l'ITVsa et le Qc chez les patients présentant un sepsis ou un choc septique et en ventilation spontanée, et chez qui la RRV est difficile à prédire ». L'hypothèse nulle est retenue.

2.4. Apport de l'évaluation par ETT cardiaque dans la diminution des incidents liés au RV

Des modifications cardiaques, telles que la dépression myocardique chez les patients présentant un choc septique ont été décrites pour la première fois en 1984 par Parker et al, rapportant dans une série de 20 patients un dysfonctionnement systolique du VG de 50%. Chez les non-survivants, la FEVG initiale et le VTDVG étaient normaux, sans aucun changement au cours de l'étude, évoquant un dysfonctionnement diastolique significatif probable [106].

Les premières études évaluant la fonction cardiaque dans le sepsis se sont concentrées sur la fonction systolique VG. Cependant, un dysfonctionnement diastolique VG est apparu comme une anomalie courante chez les patients atteints de sepsis sévère et de choc septique. Un remplissage adéquat pendant la diastole est un élément crucial du fonctionnement efficace de la pompe ventriculaire. Le dysfonctionnement diastolique consiste à la présence d'une distensibilité, d'un remplissage ou d'une relaxation diastolique anormaux du VG, quelle que soit la FEVG. Le dysfonctionnement diastolique semble être au moins deux fois plus fréquent que le dysfonctionnement systolique chez les patients atteints de sepsis. Le dysfonctionnement systolique en cas de choc septique est bien reconnu et, paradoxalement, prédit un meilleur résultat. En revanche, le dysfonctionnement diastolique est souvent ignoré et son rôle dans la détermination de la mortalité précoce par sepsis n'a pas été suffisamment étudié [106].

En 2012, Landesberg et al dans une cohorte prospective ont fait deux examens échocardiographiques de 262 patients de l'USI présentant une sepsis sévère ou un choc septique au début de leur maladie. 95 (36%) patients sont décédés à l'hôpital. La réduction de l'onde Ea était le meilleur prédicteur de mortalité. Chez les patients présentant un dysfonctionnement systolique uniquement (FEVG \leq 50%), un dysfonctionnement diastolique uniquement (onde E < 8 cm/s), ou un dysfonctionnement systolique et diastolique combiné le taux de mortalité est respectivement 9,1%, 40,4 % et 14,1% [OR (2,9 ; 6 ; 6,2), p (0,035 ; <0,0001 ; <0,0001)]. En conclusion, le dysfonctionnement diastolique est courant et est un prédicteur majeur de la mortalité en cas de sepsis sévère et de choc septique [106, 155].

En 2015, Sanfilippo et al ont mené une revue systématique et une méta-analyse pour étudier l'association entre le dysfonctionnement diastolique (mesure Ea par doppler tissulaire) et la mortalité, et entre le dysfonctionnement systolique (FEVG) et la mortalité. Ils ont inclus 7 études dans leur méta-analyse avec 636 patients septiques, dont 48% d'entre ont un dysfonctionnement diastolique, significativement associé à la mortalité (RR 1,82 ; IC95% [1,12-2,97] ; p = 0,02). 5 études ont rapporté des données sur le dysfonctionnement systolique présent chez 29,6% et aucune association n'a été trouvée entre dysfonctionnement systolique et

la mortalité (RR 0,93 ; IC95% [0,62-1,39] ; $p = 0,73$). En étudiant les sous-groupes, il y avait une tendance à une mortalité plus élevée comparant le dysfonctionnement diastolique isolée ou le dysfonctionnement systolique-diastolique combiné, à la fonction cardiaque normale ($p = 0,10$ et $p = 0,05$, respectivement). En conclusion, le dysfonctionnement diastolique est fréquent chez les patients septiques et il est associé à la mortalité de façon significative. Le dysfonctionnement systolique est moins fréquent et n'est pas associé à la mortalité dans ce groupe de patients [156].

La dysfonction diastolique est de plus en plus reconnue dans la communauté, en particulier chez les patients âgés souffrant d'hypertension, de diabète et d'obésité. Ces conditions sont associées à un risque accru de sepsis et peuvent donc augmenter encore la prévalence et la gravité du dysfonctionnement diastolique chez les patients atteints de sepsis. Les patients présentant une dysfonction diastolique répondent très mal au RV. Chez ces patients, la charge liquidienne augmentera les pressions de remplissage cardiaque, les pressions hydrostatiques veineuses et pulmonaires et le VES. En outre, comme examiné ci-dessus, la réanimation liquidienne agressive provoque en elle-même une dysfonction diastolique qui aggravera la dysfonction diastolique préexistant et/ou induit par le sepsis [106].

Le sepsis entraîne une réponse inflammatoire intra-myocardique complexe qui entraîne un dysfonctionnement myocardique. Les découvertes récentes, examinées dans un contexte physiologique, concluent que la contractilité systolique diminuée pendant le sepsis limite l'éjection ventriculaire et le VES. Initialement, cet effet est compensé par une augmentation du remplissage diastolique lors de la réanimation liquidienne. La postcharge réduite par la vasodilatation artérielle compense également de sorte que le Qc puisse être maintenu ou augmenté.

Des résultats récents reconnaissent l'importance du dysfonctionnement diastolique, une compliance diastolique ventriculaire réduite empêche le remplissage ventriculaire. La dysfonction diastolique devient de plus en plus importante en fonction et à mesure que la gravité du choc septique augmente. Lorsque l'éjection ventriculaire altérée est associée à un remplissage diastolique limité, le VES doit diminuer. En conséquence, la dysfonction diastolique est plus étroitement liée à la mortalité que la dysfonction systolique. Des essais récents sur les agonistes bêta-adrénergiques et le lévosimendan ont été décevants. Le dysfonctionnement myocardique induit par le sepsis est de plus en plus reconnu comme un facteur majeur de l'issue du choc septique. Des progrès significatifs ont été accomplis dans la compréhension de la réponse inflammatoire intramyocardique qui provoque un dysfonctionnement myocardique [157].

La justification largement acceptée pour la réanimation liquidienne dans le sepsis est d'améliorer le Q_c et la perfusion d'organes, limitant ainsi le dysfonctionnement des organes. Logiquement, par conséquent, la seule raison de réanimer un patient par un RV serait de provoquer une augmentation cliniquement significative du VES (10 à 15%) après 250 à 500 ml. Dès lors, le patient est considéré comme un répondeur au RV. Néanmoins, selon le principe de Frank-Starling, comme la précharge augmente, le VES augmente jusqu'à ce qu'un seuil optimal soit atteint, auquel le VES reste relativement constant. Si le RV n'augmente pas le VES la charge volumique ne présente aucun avantage utile pour le patient et elle est probablement nocive [106].

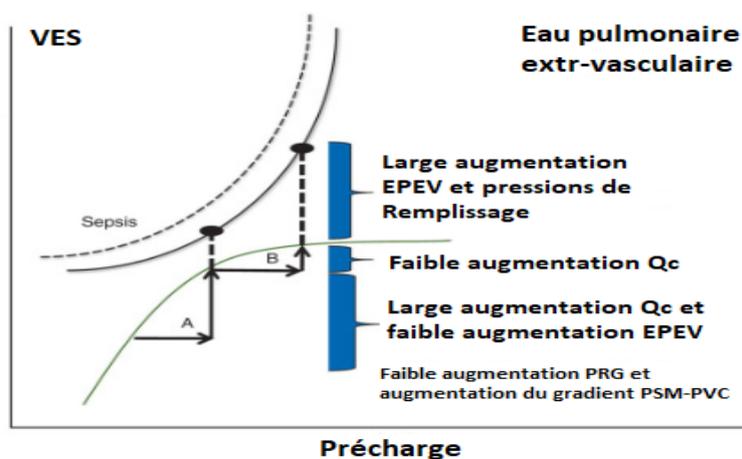


Figure 133 : Superposition des courbes de Frank-Starling et Marik-Phillips

Effets de l'augmentation de la précharge sur le VES et l'eau pulmonaire extravasculaire (EPEV)

Patient sensible à la précharge (A) et non réactif (B). Avec sepsis, la courbe EPEV est décalée vers la gauche.

Reproduit avec la permission du British Journal Anesthesia ; 2014; 12: 620–622 (106)

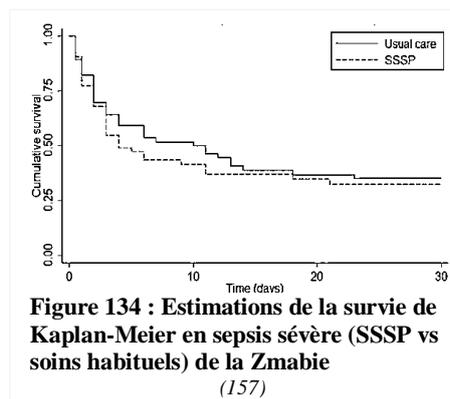
Les effets indésirables de la charge liquidienne lorsqu'un patient se trouve sur la partie plate de la courbe de Frank-Starling, sont liés à la forme curviligne de la courbe pression-volume ventriculaire gauche, résultant d'une altération de la compliance diastolique à des pressions de remplissage plus élevées [106].

Lorsque le patient atteint le plateau de sa courbe de Frank-Starling, les pressions auriculaires augmentent, élevant ainsi les pressions hydrostatiques veineuses et pulmonaires qui se combinent avec la libération accrue de peptides natriurétiques. Cela provoque un déplacement du liquide dans l'espace interstitiel, avec une augmentation de l'œdème pulmonaire et tissulaire (Figure 133). L'œdème tissulaire altère la diffusion de l'oxygène et des métabolites, déforme l'architecture tissulaire, empêche le flux sanguin capillaire et le drainage lymphatique et perturbe les interactions cellule-cellule. L'augmentation de la POD (ou PVC) est transmise vers l'aval, augmentant la pression veineuse dans les organes vitaux, avec un effet profond sur le flux microcirculatoire et la fonction des organes. Le rein est particulièrement affecté par une augmentation de la pression veineuse, ce qui entraîne une augmentation de la pression sous-capsulaire rénale et une diminution du taux de filtration glomérulaire [106].

L'essai ProCESS (Protocolized Care for Early Septic Shock) a affiné l'approche EGDT dans le RV, en fixant des limites pour éviter les problèmes jumeaux d'insuffisance rénale dus à trop peu de liquide et de dysfonctionnement pulmonaire résultant d'une surcharge liquidienne [130]. En revanche, un nombre croissant de preuves suggère que le RV peut contribuer à un bilan hydrique positif, qui à son tour est indépendamment associé à une variété d'effets indésirables chez les personnes gravement malades. Des preuves expérimentales suggèrent qu'une perfusion rapide de liquide peut également endommager le glycocalyx endothélial, une structure déjà à risque chez les patients atteints de sepsis, entraînant une perturbation endothéliale et un dysfonctionnement des organes. Il semble que nous ayons besoin d'une meilleure compréhension à la fois de la base de preuves du RV et de la meilleure façon de l'appliquer dans le cadre clinique [158].

De même, dans le service des urgences, l'USI et les services médicaux de l'hôpital national de référence de Lusaka (Zambie), Andrews et al ont évalué l'efficacité d'un protocole « SSSP : Simplified Severe Sepsis Protocol » de traitement simple et ciblé pour réduire la mortalité chez les patients atteints de sepsis sévère en Zambie. Le SSSP groupe a reçu un RV jusqu'à 4 L/6h (guidé par une évaluation de la PVC), et de la dopamine et/ou une transfusion sanguine chez certains patients. Le groupe témoin a été géré par des soins habituels. Des hémocultures ont été prélevées et des antibiotiques précoces ont été administrés pour les deux bras [159].

Les infections pulmonaires étaient la source la plus courante de sepsis (58% dans le groupe SSSP contre 25% dans le groupe soins habituels). Les patients du groupe SSSP ont reçu plus de liquides sur les 6 premières heures (2,7 L vs 1,7 L ; $p = 0,002$).



La MH était de 64,2% dans le groupe SSSP et de 60,7% dans le groupe témoin (RR 1,05 ; IC 95% [0,79-1,41]) (Figure 134), ainsi que la survenue d'une détresse respiratoire chez 8/8 (100%) patients ayant une infection pulmonaire suite au RV avec 1,3 litre en plus par rapport aux soins habituels. Devant ces résultats, l'étude a été arrêtée prématurément [159].

Dans notre étude, on note plus d'incidents dans le GC par rapport au GPD (19,2% vs 8% ; $p = 0,244$). Les incidents sont absents dans le sepsis et faibles dans le choc septique (23,8% GC versus 8,7% GPD ; $p = 0,171$). L'incident d'OAP durant l'épreuve de RV est faible dans le GC et absent dans le GPD (1/26 ou 3,8% GC versus 0/25 ou 0% GPD ; $p = 0,322$), survenant exclusivement chez les patients en choc septique du GC.

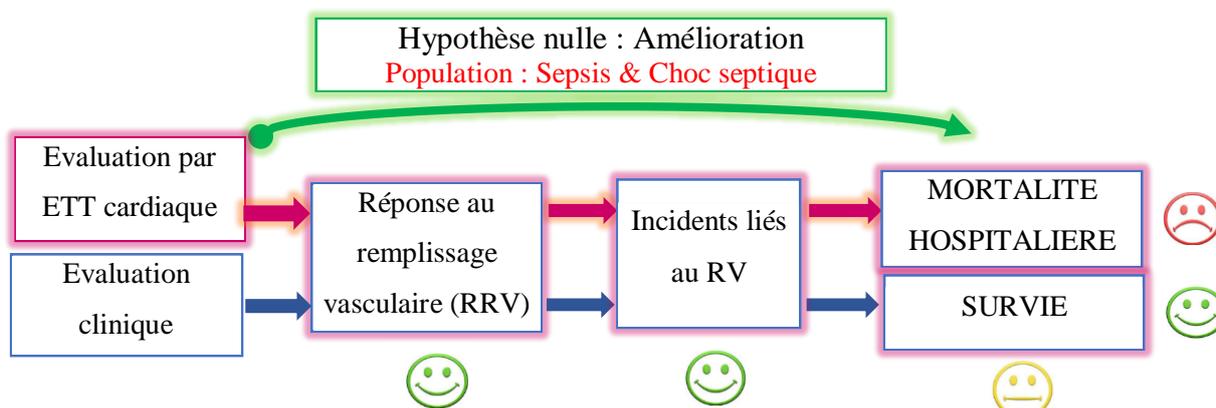
La pneumopathie est l'infection la plus fréquente dans les deux groupes mais avec une supériorité du GPD (50% GPD versus 39% GC). Le GPD a beaucoup plus d'antécédents de pathologies respiratoires et notamment chez les patients décédés.

Une évaluation avant - après RV chez les répondeurs du GPD, révèle une amélioration de la fonction systolique du VG avec augmentation de la FEVG ($61,4 \pm 8,6$ à $66,9 \pm 10$) ; de l'ITV_{sa} ($9,2 \pm 1,6$ à $15,9 \pm 1,9$), du VES de 32 % ($34,3 \pm 9,7$ à $45,4 \pm 11,5$) ; du Q_c ($3,6 \pm 0,9$ à $4,8 \pm 1$) ; de l'IC ($1,9 \pm 0,5$ à $2,6 \pm 0,4$). Par ailleurs une augmentation de l'onde E ($57,5 \pm 21,7$ à $73,2 \pm 25,1$) ; du rapport E/A ($1,2 \pm 0,5$ à $1,5 \pm 0,5$) ; du rapport E/Ea ($3,8 \pm 1,3$ à $5,8 \pm 1,6$) ; mais sans dysfonction diastolique ($E/Ea < 8$).

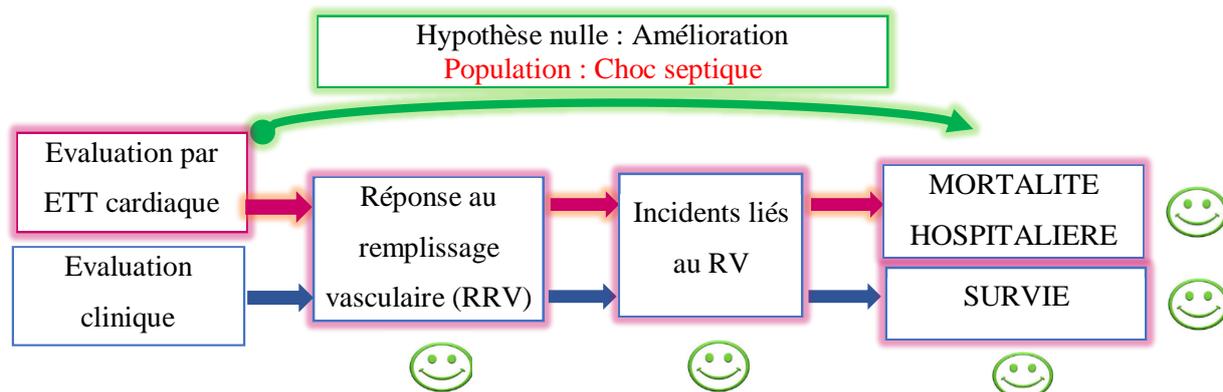
La surcharge liée au RV est beaucoup plus fréquente dans le GC par rapport au GPD. Cela signifie que l'ETT cardiaque a diminué la fréquence de la survenue des incidents lié au RV essentiellement la dysfonction diastolique myocardique lié au sepsis. Cela est observé surtout chez les patients du GPD plus vulnérables par la présence fréquente d'une atteinte respiratoire hypoxique aigue sur une atteinte respiratoire chronique.

Nous avons effectué une étude expérimentale de type essai clinique pronostique, randomisé, contrôlé en groupes parallèles et mono-centrique, afin de déterminer l'impact de la prédiction non invasive de la RRV par ETT cardiaque, durant les 3 premières heures du sepsis et du choc septique par rapport à l'évaluation clinique habituelle, sur l'amélioration de la MH et de la survie (objectif principal), et ceci par l'amélioration de la qualité de prédiction de la RRV (objectif spécifique ou intermédiaire 1) et la diminution de la survenue des incidents liés auRV (objectif spécifique ou intermédiaire 2). Pour répondre à cette question, nous avons utilisé une approche descriptive des variables qualitatives exprimées en pourcentage (%), des variables quantitatives exprimées en moyenne et en écart type, et des taux de survie exprimés en %. Nous avons analysé les résultats binomiaux en utilisant le Test de Khi-deux (X^2) pour les variables quantitatives, le test de corrélation de Pearson pour la relation entre les variables quantitatives, le test de log-Rank (Mantel Cox) pour la comparaison des courbes de survie, le test de Student pour la comparaison deux échantillons indépendants et la régression par modèle de Cox pour l'analyse multi-variable. Nous avons présenté la survie de J₁ à J₂₈ en utilisant une courbe de survie de Kaplan – Meier. Les résultats sont rapportés avec un seuil de signification ou de probabilité ($p < 5\%$) et un intervalle de confiance à 95%. Les résultats fournissent un aperçu moins granulaire et moins solide que les résultats de la littérature des essais individuels et des méta-analyses sur l'efficacité globale de l'évaluation précoce par ETT cardiaque par rapport

aux soins habituels chez les patients se présentant aux soins intensifs pour sepsis ou choc septique. En comparaison avec l'évaluation clinique précoce de la RRV, la MH n'est pas améliorée par l'évaluation précoce par ETT cardiaque dans toute la population septique étudiée. Par ailleurs elle a prouvé sa supériorité par rapport à l'évaluation clinique dans l'amélioration de la survie, ainsi que la prédiction de la RRV et la diminution de la survenue des incidents liés au RV lors des 3 premières heures de la réanimation liquidienne du sepsis et du choc septique.



Néanmoins, cette analyse présente des limites par la petite taille globale de l'échantillon, ce qui réduit la puissance statistique et les validités interne et externe sous-jacentes. Cependant, nous avons pu démontrer un avantage certain après avoir limité l'analyse aux patients gravement malades c'est à dire en choc septique, prouvant ainsi que l'évaluation précoce par ETT cardiaque de la RRV a amélioré la MH. Après exclusion de la variable de confusion « sepsis » et l'atteinte de l'objectif principal et des objectifs spécifiques (ou intermédiaires), l'hypothèse nulle de notre étude est retenue dans la population du choc septique.



Bien que que les mises à jour des recommandations de la SSC de 2004 jusqu'à 2018 tentent à résoudre les problèmes liés à la prise en charge du sepsis, il reste des questions non résolues telles que la gestion de fluides et de vasopresseurs, l'évaluation hémodynamique précoce et les cibles appropriées dans la réanimation initiale des patients atteints de sepsis et de choc septique. En l'absence d'un protocole d'évaluation hémodynamique et même si l'ETT

cardiaque a prouvé sa supériorité dans la prédiction de la RRV, le jugement clinique doit toujours être associé car ils sont complémentaires surtout dans des circonstances spécifiques. Les pierres angulaires des soins du sepsis restent la reconnaissance précoce, l'adoption d'un ensemble de soins systématique fondé sur des données probantes et l'escalade rapide vers un niveau de soins plus élevé. L'avenir de la thérapie du sepsis et du choc septique peut encore résider dans des protocoles qui permettront une approche plus individualisée basée sur une meilleure compréhension de l'interaction complexe entre la génétique de l'hôte, les caractéristiques physiopathologiques individuelles et l'agent microbien.

A travers ce travail nous nous sommes fixés les objectifs secondaires suivants : 1) évaluer la gravité et mesurer les paramètres pronostiques de la prédiction de la mortalité ; 2) mesurer l'efficacité de la stratégie de la réanimation initiale durant les 3 premières heures du sepsis et du choc septique recommandée par la SSC en 2016 ; 3) évaluer l'efficacité de l'ELJP dans la prédiction de la RRV dans le GPD avant et après RV avec mesure de ses effets hémodynamiques par ETT cardiaque.

3. Objectifs secondaires

3.1. Evaluation de la gravité et mesure des indices pronostiques de prédiction de la mortalité.

Depuis 1992, les critères SIRS sont utilisés pour dépister et identifier les patients atteints de sepsis. Cependant, comme le SIRS peut être déclenché par une variété de causes infectieuses et non infectieuses, il n'est pas suffisamment sensible et certainement pas spécifique au sepsis du fait que certains patients avec les critères de SIRS peuvent ne pas avoir un sepsis, et *vice versa* [76, 97]. En 2015, Kaukonen et al de la base de données de la société ANZICS (Australian and New Zealand Intensive Care Society) ont confirmé que chaque critère supplémentaire des critères de SIRS a augmenté la mortalité de 13% d'une manière linéaire par rapport à l'augmentation transitionnelle quand deux critères de SIRS étaient associés. Ils ont conclu que l'utilisation d'au moins deux critères de SIRS seuls est peu spécifique et peu sensible pour le diagnostic de sepsis sévère chez les patients des USI [97, 160].

En 2017, selon Williams et al (étude prospective), le SIRS et le qSOFA ont montré une discrimination similaire pour le dysfonctionnement des organes (AUROC 0,72 vs 0,73). Le qSOFA était spécifique mais peu sensible au dysfonctionnement des organes que le SIRS (96,1% et 29,7%). La mortalité des patients présentant un dysfonctionnement d'organe était similaire pour la sepsis-2 et la sepsis-3 (12,5% et 11,4%). Ils ont proposé les critères SIRS pour dépister le sepsis, et le qSOFA ne devrait être utilisé que comme outil de tri [76, 137, 161].

En 2016 et selon Seymour et al, dans une USI, la validité prédictive de la MH était plus faible pour le SIRS (0,64 ; IC95% [0,62 - 0,66]) et le qSOFA (0,66 ; IC95% [0,64 - 0,68]) par rapport au SOFA (0,74 ; IC95% [0,73 - 0,76]) ou au LODS (0,75 ; IC 95% [0,73 - 0,76]) ; $p < 0,001$ [97, 162]. Hors USI, le qSOFA avait une validité prédictive (0,81 ; IC95 % [0,80 - 0,82]) supérieure au SOFA (0,79 ; IC95% [0,78 à 0,80]) ; $p < 0,001$) et au SIRS (0,76 ; IC95% [0,75 à 0,77]) ; $p < 0,001$). Par rapport à un qSOFA < 2 , le qSOFA ≥ 2 a une augmentation de 3 à 14 fois la MH (Tableau 129) [97, 162].

Tableau 129 : Validité prédictive du qSOFA, du SOFA et du SIRS pour la MH hors et aux USI

AUROC	Hors USI	Dans une USI
SIRS	0,76	0,64
SOFA	0,79	0,74
qSOFA	0,81	0,66

AUROC : Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve

En 2017, Churpek et al concluent qu'en comparaison avec le SIRS, le MEWS et le NEWS, le qSOFA n'a pas une bonne validation prédiction du risque pour la mortalité ou le transfert en USI [163]. La discrimination pour la MH était la plus élevée pour le NEWS (0,77 ; IC95% [0,76-0,79]), suivi du MEWS (0,73 ; IC95% [0,71-0,74]), du qSOFA (0,69 ; IC95% [0,67-0,70]) et du SIRS (0,65 ; IC95% [0,63-0,66]) ; $p < 0,01$. Hors USI, le SIRS ≥ 2 avait une sensibilité de 91% et une spécificité de 13% contre 54% et 67% pour le qSOFA ≥ 2 , 59% et 70% pour MEWS ≥ 5 , et 67% et 66% pour NEWS ≥ 8 , respectivement. Les auteurs ont conclu que les scores d'alerte précoce sont plus précis que le score qSOFA pour prédire la mortalité et le transfert en USI chez les patients hors USI. Ces résultats suggèrent que le score qSOFA ne devrait pas remplacer les scores généraux d'alerte précoce lors de la stratification du risque chez les patients suspectés d'infection. (Tableau 130) [97, 163].

Tableau 130 : Prédiction du risque de décès et de transfert en USI (SIRS, qSOFA, MEWS et NEWS)

	<i>Sensibilité (%)</i>	<i>Spécificité (%)</i>
<i>SIRS ≥ 2</i>	91	13
<i>qSOFA ≥ 2</i>	54	67
<i>MEWS ≥ 5</i>	59	70
<i>NEWS ≥ 8</i>	67	66

En 2017, Freund et al ont mené une étude de cohorte faite en France, Espagne, Belgique et Suisse, pour valider de manière prospective le qSOFA comme prédicteur de mortalité et comparer les performances du qSOFA, du SOFA et du SIRS [164]. Le qSOFA est meilleur que le SIRS et le SOFA dans la prédiction de la MH : qSOFA (0,80 ; IC95% [0,74-0,85]) et SOFA (0,77 ; IC95% [0,71-0,82]) vs SIRS et sepsis sévère (0,65 ; IC95% [0,59-0,70]) ; $p < 0,001$. Pour la prédiction de la MH, le qSOFA avait une sensibilité de 70% et une spécificité de 79% ; Le SOFA avait une sensibilité de 73% et une spécificité de 70%. Les deux évaluations avaient une valeur prédictive négative de 97% (IC 95%, 95% - 98%) (Tableau 131, Figure 135) [97, 164].

Tableau 131 : Capacité de la prédiction de la MH chez les patients suspects de sepsis

	<i>Courbe AUROC</i>	<i>Sensibilité pour la MH (%)</i>	<i>Spécificité pour la MH (%)</i>	<i>Valeur prédictive IC 95 %</i>	
				<i>Positive</i>	<i>Négative</i>
<i>SIRS ≥ 2</i>	0,65	93	27	11	98
<i>SOFA ≥ 2</i>	0,77	73	70	18	97
<i>qSOFA ≥ 2</i>	0,80	70	79	24	97
<i>Sepsis sévère</i>	0,65	47	82	20	94

Freund et al ont constaté, après ajustement pour l'âge et le site de l'infection, qu'un qSOFA ≥ 2 était associé à la MH avec un RR de 6,2 (IC 95% [3,8 - 10,3]) vs 3,5 (IC 95% [2,2-5,5]) selon la définition précédente du sepsis sévère [164]. L'utilisation de qSOFA ou de SIRS dépend en fait de ce que nous désirons augmenter la sensibilité ou la spécificité [97].



Figure 135 : Courbe AUROC pour la prédiction de la MH par qSOFA, SOFA, SIRS et sepsis sévère

Dans notre étude et selon la corrélation de Pearson entre les scores (IGS II, qSOFA, SOFA) dans la capacité de prédiction de la mortalité, il n'y a pas de corrélation entre l'IGS II et les différents scores : qSOFA à l'admission ($p = 0,754$), SOFA à l'admission ($p = 0,120$) ; qSOFA H24 ($p = 0,134$), SOFA H24 ($p = 0,626$), Δ qSOFA ($p = 0,098$) et Δ SOFA ($p = 0,207$). Ainsi qu'entre le qSOFA et le SOFA à l'admission ($p = 0,189$). Il y a une excellente corrélation, notamment dans le choc septique, entre le qSOFA admission et le qSOFA à H24 ($p < 0,05$) et le SOFA à H24 ($p < 0,05$) ; ainsi qu'entre le Δ qSOFA et le Δ SOFA ($p < 0,05$).

La capacité des scores dans la prédiction de la mortalité, selon le test d'hypothèse dans notre étude, démontre que les scores IGSII ($p = 0,533$), qSOFA à l'admission ($p = 0,052$), et SOFA à l'admission ($p = 0,967$) ne sont pas de bons indices de prédiction de la MH dans le sepsis et le choc septique. Le qSOFA et le SOFA à H24, ainsi que le Δ qSOFA et le Δ SOFA sont de bons indices de prédiction de la MH dans le sepsis et le choc septique ($p = 0,000$).

Dans notre étude et en utilisant l'analyse de régression de Cox pour contrôler les variables prédictifs de la mortalité, seul l'âge (RR 1,034 ; IC95% [1,008 - 1,060] ; $p = 0,009$) et l'IGSII (RR 0,980 ; IC95% [0,966 - 0,994] ; $p = 0,006$) pendant l'épreuve de RV étaient des facteurs pronostiques indépendants de la MH de façon significative ($p < 0,05$). La gravité diagnostique ($p = 0,961$), le groupe « évaluation par ETT cardiaque et par la clinique » ($p = 0,578$), le qSOFA à l'admission ($p = 0,329$), le SOFA à l'admission ($p = 0,462$), ainsi que le traitement vasopresseur par NA ne sont pas des facteurs pronostiques indépendants de la MH avec leur « p » non significatifs.

Selon nos résultats et après revue de la littérature nous proposons le calcul quotidien de l'IGSII, du qSOFA et du SOFA pour la prédiction de la mortalité chez les patients septiques. Le qSOFA et le SOFA à H24 au lieu ceux à l'admission, sont meilleurs pour la prédiction de la MH chez patients admis en USI pour sepsis et choc septique.

3.2. Mesurer l'efficacité de la stratégie de la réanimation hémodynamique précoce du sepsis et du choc septique (SSC 2016)

Le pronostic du choc septique est étroitement lié à la précocité de l'antibiothérapie appropriée et à la réanimation hémodynamique précoce. Cette dernière est essentiellement basée sur le RV et les vasopresseurs. La stratégie de thérapie ciblée précoce (EGDT), développée en 2001 et approuvée par la SSC entre 2004 et 2016. Des essais cliniques randomisés multicentriques n'ont montré aucune réduction de la mortalité, de la durée du soutien des organes et de la durée de séjour à l'hôpital avec EGDT par rapport aux soins standards. A partir de 2016, les lignes directrices de la SSC ont supprimé l'EGDT [34].

Entre 2008 et 2014, dans les essais ProCESS, ARISE et ProMISe ayant comparé l'EGDT aux soins habituels lors de la réanimation liquidienne des six premières heures, il n'y avait aucune différence de la mortalité (Figure 136) [8].

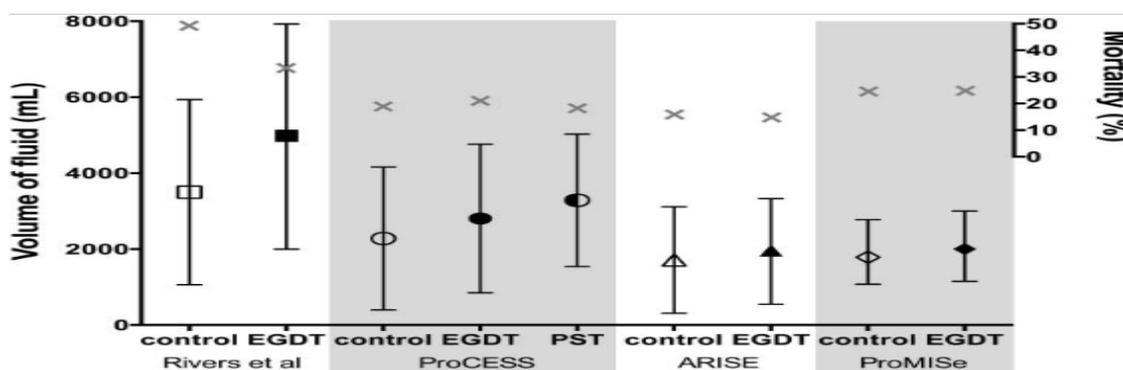


Figure 136 : Administration de liquide dans les essais ProCESS , ARISE et ProMISe

Il n'y avait aucune différence significative dans la mortalité. Bien que les essais aient utilisé des critères d'inclusion et de nombreuses caractéristiques démographiques et cliniques sont similaires, la gravité de la maladie. Plusieurs limites sont impliquées durant la réanimation liquidienne de ces essais, représentées essentiellement par la plus grande séparation entre les bras dans l'administration de liquide au cours des 6 premières heures avec une différence d'un litre entre l'EGDT (3,3 litres) et les soins habituels (2,2 litres). Ainsi que la perfusion de liquide avant l'inclusion, bien que les volumes prescrits étaient similaires (20-30 ml/kg). Les patients des essais modernes étaient moins gravement malades que les patients de l'essai original EGDT, ce qui pourrait limiter l'impact d'une intervention précoce [7, 8].

Dans l'étude ProCESS, les soins basés sur le protocole par rapport aux soins habituels ont entraîné une utilisation accrue du cathétérisme veineux central, des liquides intraveineux, des agents vasoactifs et des transfusions sanguines. Ainsi qu'une amélioration faible et transitoire

de la pression artérielle à la fin de la réanimation, et une exigence plus élevée de soins intensifs et d'épuration extra-rénale [165].

Il est recommandé de perfuser au moins 30 ml/kg de cristalloïdes en intraveineuse (IV) dans les 3 premières heures de la réanimation de l'hypoperfusion induite par le sepsis et le choc septique [1]. Nos préoccupations sont identiques à celles de Hernández et Teboul publiées en 2017, à propos du volume (30 ml/Kg), du délai de 3 heures, de l'objectif et de la réévaluation hémodynamique précoce [27].

1) Volume recommandé lors de la réanimation liquidienne par la SSC en 2016 ?

La réanimation liquidienne recommandée en cas d'hypoperfusion induite par le sepsis consiste à la perfusion d'au moins 30 ml/kg de cristalloïdes durant les 3 premières heures. Secondairement et suivant la réanimation liquidienne initiale, le volume supplémentaire perfusé est guidé par la réévaluation régulière de l'état hémodynamique : Il est recommandé de poursuivre le RV aussi longtemps que les paramètres hémodynamiques continuent à s'améliorer [1]. Cette recommandation est problématique car :

- le volume est-il adapté ? Tous les patients septiques ne présentent pas le même degré d'hypovolémie. Par exemple et en terme de déficit hydrique, un sepsis abdominal induisant des pertes liquidiennes internes ou externes massives n'est généralement pas équivalent à une pneumonie d'origine communautaire. L'administration délibérée de 30 ml/kg de liquide chez les patients atteints de pneumonie présentant des comorbidités cardiovasculaires pourrait éventuellement entraîner un œdème pulmonaire et accélérer le besoin de ventilation mécanique [27, 34], *et c'est le cas des patients du GPD. Tout en sachant que la pneumopathie est l'origine de l'infection la plus fréquente dans les deux groupes mais avec une supériorité du GPD (50 % GPD versus 39% GC).*
- selon la littérature, la majorité des patients hypotendus en choc septique ne répondront pas au RV ; cette approche est susceptible de conduire à une « noyade dans l'eau salée » avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité de ces patients [106].
- les modifications hémodynamiques des répondeurs au RV sont faibles, de courte durée et susceptibles d'être cliniquement insignifiantes. Cependant, une réanimation liquidienne agressive aura probablement des conséquences hémodynamiques néfastes, notamment une augmentation des pressions de remplissage cardiaque, des dommages du glycocalyx endothélial, une vasodilatation artérielle et un œdème tissulaire. Par conséquent, le concept selon lequel la réanimation liquidienne agressive considérée comme la pierre

angulaire de la réanimation des patients en choc septique doit être rediscutée devant le risque d'augmentation de la morbidité et la mortalité des patients atteints de sepsis [106]. Dans notre étude, la population du GPD est légèrement plus âgée et présentait des taux plus élevés de maladies respiratoires préexistantes. Dans les deux groupes, le volume total théorique calculé en fonction du poids du patient (30 ml/Kg) et réellement perfusé durant les trois premières heures ne dépasse pas 2,1 L en moyenne. 39/51 ou 76,5 % des patients ont pu atteindre les objectifs cibles, et majoritairement (30/39) avec un volume total compris entre 1,6 L et 2,5 L, mais souvent un support vasoactif est associé (86,3%).

Des études dans des groupes hétérogènes de patients gravement malades, blessés et de ceux subissant une intervention chirurgicale, ont démontré de manière reproductible que seulement environ 50% des patients hémodynamiquement instables sont des répondeurs au RV. Ce concept fondamental n'est pas largement apprécié, et remet en question la notion largement acceptée « l'administration de liquides est la pierre angulaire de la réanimation » [106]. Dans notre étude, la RRV est supérieure à 50 % et dans les deux groupes (92% dans le GPD vs 61,5% dans le GC ; $p < 0,05$).

En 2006, Wiedemann et al dans une étude randomisée, ont comparé deux stratégies (conservatrice et libérale) de gestion des fluides pendant sept jours chez 1000 patients atteints d'une lésion pulmonaire aiguë. Ils concluent qu'il n'y ait pas eu de différence significative dans la mortalité à 60 jours entre la stratégie conservatrice et libérale (25,5% vs 28,4% ; IC 95% [-2,6 à 8,4%] ; $p = 0,30$), la stratégie conservatrice de gestion des fluides a amélioré la fonction pulmonaire et a raccourci la durée de la ventilation mécanique ($14,6 \pm 0,5$ vs $12,1 \pm 0,5$; $p < 0,001$) et des soins intensifs ($13,4 \pm 0,4$ vs $11,2 \pm 0,4$; $p < 0,001$) sans augmenter les défaillances des organes non pulmonaires. Ces résultats soutiennent l'utilisation d'une stratégie conservatrice de gestion des fluides chez les patients atteints d'une lésion pulmonaire aiguë [166].

En 2009, et selon Murphy, la gestion conservatrice des fluides des patients atteints de lésion pulmonaire aiguë (Acute Lung Injury : ALI) peut améliorer la mortalité [167].

Historiquement, les patients atteints de sepsis ont reçu des volumes importants de liquide tout au long de leur séjour aux soins intensifs. Des études observationnelles rapportées par Semler, font état d'un bilan hydrique positif de cinq à onze litres dans la semaine suivant l'admission [8]. Après la réanimation, un bilan hydrique positif est associé au risque d'œdème pulmonaire et rénal ainsi qu'à une mortalité élevée (chaque litre supplémentaire de bilan hydrique à 72 heures a été associé à une augmentation de 10% des chances de décès) [8].

2) *Objectifs recommandés lors de la réanimation liquidienne par la SSC en 2016 ?*

L'objectif principal des recommandations de la SSC 2016 est une PAM ≥ 65 mm Hg. La réanimation liquidienne initiale ne tient pas compte des signes cliniques d'hypovolémie, de la température corporelle, du pouls, de l'âge, des comorbidités et de l'origine du sepsis.

La normalisation du lactate (utilisé comme marqueur de l'hypoperfusion tissulaire) chez les patients ayant des taux élevés de lactate. Pour cet objectif la recommandation est faible.

La réanimation liquidienne initiale ne doit pas tenir compte uniquement de la PAM comme c'est recommandé par la SSC. Elle doit être individualisée en fonction de plusieurs éléments, notamment les signes cliniques d'hypovolémie, la température corporelle, le pouls, l'âge, les comorbidités et l'origine du sepsis. La même quantité de liquides perfusés en 3 h ne peut pas avoir un effet mesurable sur le flux sanguin systémique dans ce contexte [27].

En 2015, Garcia et al ont analysé 81 patients en choc septique ayant un cathéter artériel et un doppler œsophagien. Ils ont mesuré après un RV la charge artérielle [Résistance Vasculaire Systémique (RVS = PAM/Qc) ; la compliance artérielle nette (C = VES/ PAS) et l'élastance artérielle efficace (Ea = 90% PAS/VES)] avant et après RV. 67% précharge dépendants ont augmenté leur Qc ($\geq 10\%$) après RV, 33% ont augmenté leur PAM ($\geq 10\%$) après RV. Dans le groupe des répondeurs précharge par augmentation de la PA, le RV a été associée à une diminution significative de Ea [de 1,68 à 1,57 mm Hg/ml ; p = 0,0001] et des RVS [de 1035 à 928 dyn.s.cm⁻⁵ ; p <0,01]. Chez les répondeurs précharge dépendants et chez qui la PA n'a pas changé, le RV a entraîné une réduction de Ea (de 1,74 à 1,55 mmHg/ml ; p <0,0001), et des RVS (de 1082 à 914 dyn.s.cm⁻⁵ ; p <0,0001), ainsi qu'une augmentation de la compliance (de 1,11 à 1,18 ml/mm Hg ; p <0,05). Donc il n'y avait aucune relation entre les paramètres de la charge artérielle avant RV et l'augmentation de la PA induite par RV. En conclusion, le RV a réduit de manière significative la charge artérielle chez les patients critiques présentant un choc septique et une insuffisance circulatoire aiguë, même en cas d'augmentation du Qc. Ceci explique pourquoi certains patients septiques augmentent leur Qc après RV sans améliorer la PA [168]. Cela pourrait justifier l'utilisation, dans notre étude, de vasopresseur (NA[®]) chez les patients répondeurs en choc septique du GPD avec une PAM < 65 mm Hg persistante malgré l'augmentation de l'ITVsa et du Qc sous RV.

3) *Délai recommandés lors de la réanimation liquidienne par la SSC en 2016 ?*

La même quantité de liquides perfusés en 3 heures ne peut pas avoir un effet mesurable sur le flux sanguin systémique [27]. Le but de la réanimation liquidienne est d'augmenter le volume sanguin circulant et en particulier le gradient de pression (PMS – POD). Cependant, la capacité

des cristalloïdes à augmenter le volume intravasculaire est faible [106]. Chowdhury et al ont rapporté que chez des volontaires sains, seulement 15% du bolus cristalloïde restait dans l'espace intravasculaire à la 3^e heure, et 50% du volume perfusé occupe le compartiment extracellulaire extravasculaire. Chez les patients en sepsis et dans les modèles expérimentaux, moins de 5% du bolus cristalloïde reste en intravasculaire une heure après la fin de la perfusion. Il est donc probable que les effets hémodynamiques d'un RV sont de courte durée avec passage du soluté dans le compartiment interstitiel et œdème des tissus [106].

En 2014, Nunes et al ont publié une étude observationnelle prospective menée après la phase de réanimation initiale du choc circulatoire (utilisation d'un vasopresseur > 6h). Les patients adultes sous sédation et gravement malades avec un cathéter artériel pulmonaire, ont reçu 500 ml des cristalloïdes perfusés en 30 min. Les variables hémodynamiques ont été mesurées au départ (T₀) avant RV et à 30 min (T₁), 60 min (T₂) et 90 min (T₃) après RV. Sur les 90 min d'observation de la RRV, une augmentation à T₁ de l'IC >15% classe le patient répondeur et de ≤15% classe le patient non-répondeur. 20 patients ont été inclus, dont 14 ont un choc septique. Dans l'ensemble, le RV a augmenté de manière significative l'IC de (3,03 ± 0,64 L/min/m²) à T₀ à (3,58 ± 0,66 L/min/m² ; p < 0,05) à T₁, suivie d'une diminution progressive de (3,23 ± 0,65 L/min/m² ; p < 0,05) à T₂ versus T₁ et de (3,12 ± 0,64 L/min/m² ; p < 0,05) à T₃ versus T₁. Un comportement similaire a été observé chez les répondeurs (13 patients /20) : de (2,84 ± 0,61 L/min/m²) à (3,57 ± 0,65 L/min / m² ; p < 0,05) à T₁, suivie d'une diminution de (3,19 ± 0,69 L/min /m² ; p < 0,05) à T₂ versus T₁ et de (3,06 ± 0,70 L/min /m² ; p < 0,05) à T₃ versus T₁. La PA et les pressions de remplissage cardiaque ont également diminué de manière significative après T₁ et de façon similaire chez les répondeurs et les non-répondeurs [169].

4) Réévaluation hémodynamique précoce de la RRV et recommandations de la SSC en 2016 ?

Selon les recommandations de la SSC de 2016, la réévaluation doit inclure l'examen clinique et la mesure des variables physiologiques disponibles : FC, PA, SpO₂, FR, température (T°), diurèse, ...etc.), ainsi que d'autres surveillances non invasives. L'évaluation hémodynamique (telle que l'évaluation de la fonction cardiaque) n'est recommandée que pour déterminer le type de choc et si l'examen clinique ne mène pas à un diagnostic clair [1].

Il est suggéré, et quand c'est disponible, d'utiliser les variables dynamiques plus que les variables statiques pour prédire la RRV, mais la recommandation est faible et de qualité d'évidence basse [1]. La réévaluation hémodynamique précoce de la RRV est un aspect fondamental de la prise en charge des patients en état de choc. Il est irraisonnable d'attendre 3

heures, comme cela est suggéré dans les directives de la SSC, avant de réévaluer les effets de la thérapie liquidienne initiale [27].

Plusieurs méthodes de RV à visée diagnostique et thérapeutique : la technique de RV guidé par la PVC de Weil, les méthodes de perfusion chronométrée et rapide privilégiées par Shoemaker, et plus récemment, les techniques impliquant une évaluation échocardiographique de la RRV sont les plus récemment utilisées. Le RV est une norme de soins dans la prise en charge du patient septique, avec hypotension, tachycardie et/ou oligurie. Cependant, les preuves contemporaines de l'amélioration pronostique par RV sont rares [158].

Une recherche sur des bases de données électroniques, Glassford et al ont identifié toutes les études décrivant le RV entre 2010 et 2013. Ils ont trouvé 33 études décrivant le RV avec un volume médian de 500 ml [100 - 1 000 ml], souvent de chlorure de sodium à (SSI 0,9 %) le administré en 30 min [10 - 60 min] [158].

- **Evaluation immédiate après RV** : 6 études décrivent une augmentation de la médiane de l'IC de 800 ml/min/m² [0 - 1300 ml/min/m²] immédiatement après RV ; 8 études rapportent une réduction de la médiane de la FC de 2 bpm [-10 à -0 bpm] et une augmentation de la médiane de la PAM de 7 mm Hg [1 à 15,2 mm Hg] ; 5 études décrivent une augmentation de la médiane de la PVC de 3,2 mm Hg [2,3 à 5,2 mm Hg]. Une seule étude a rapporté l'effet sur la saturation veineuse en oxygène, la concentration sanguine de lactate ou la concentration d'hémoglobine. Aucune étude n'a rapporté l'effet sur la production d'urine [158].

Dans notre étude l'évaluation immédiate est faite juste après ELJP dans le GPD sinon elle est différée à 30 min et puis tranches de 30 min jusqu'à 180 min.

- **Evaluation 30 min après RV** : 5 études ont rapporté les effets physiologiques du RV 30 min après. 3 études décrivent l'augmentation de la médiane de l'IC de 300 ml/min/m² [400 - 600 ml/min/m²]. 5 études rapportent la réduction de la médiane de la FC de 2 bpm [-11 à +0,3 bpm] et l'augmentation de la médiane de la PAM de 7,5 mm Hg [3 - 11 mm Hg]. 4 études décrivent l'augmentation de la médiane de la PVC de 3 mm Hg [2 - 5,25 mm Hg]. Dans 2 études, il y avait une augmentation de la médiane de la SvcO₂ de 2 % [-4 % à +8 %] [158].

Dans notre étude, après 30 min de RV et dans le GC surveillé cliniquement, on note une augmentation de la médiane de la PAS de 6 mm Hg, de la PAD de 2 mm Hg, de la PAM de 3 mm Hg, et une baisse de la médiane de la FC de 4,5 bpm, ainsi que de la FR de 1 c/min. La diurèse est restée nulle après 30 min de RV. Dans le GPD, on note une baisse de la médiane de

la FC de 4 bpm ; une augmentation de la médiane de l'ITVsa de 2,5 cm, du Qc de 0,6 L/min, et de l'IC de 500 L/min/m².

- **Evaluation 60 min après RV** : 2 études rapportent l'augmentation de la médiane de l'IC de 300 ml/min/m² [-300 et +400 ml/min/m²]. 3 études décrivent une réduction de la médiane de la FC de 1 bpm [-11 à +2 bpm] et une augmentation de la médiane de la PAM de 3 mm Hg [2 à 7 mm Hg]. 3 études rapportant l'augmentation de la médiane de la PVC de 2 mm Hg [1 à 3 mm Hg]. Dans 2 études, il y avait une augmentation médiane de la SvcO₂ de 1% [158].

Dans notre étude, l'évaluation 60 min après RV par rapport à la ligne de base dans le GC, objective une augmentation de la médiane de la PAS de 10 mm Hg, de la PAD de 5 mm Hg, de la PAM de 7,4 mm Hg, et une baisse de la médiane de la FC de 13,5 bpm, ainsi que de la FR de 3 c/min. La diurèse est restée nulle après 60 min de RV. Dans le GPD, on note une baisse de la médiane de la FC de 10 bpm ; une augmentation de la médiane de l'ITVsa de 3,1 cm, du Qc de 0,8 L/min, et de l'IC de 700 ml/min/m².

- **Au-delà de 1 heure après RV** : une seule étude a rapporté les effets du RV à 120, 180 et 240 minutes après RV (Figure 137) [158].

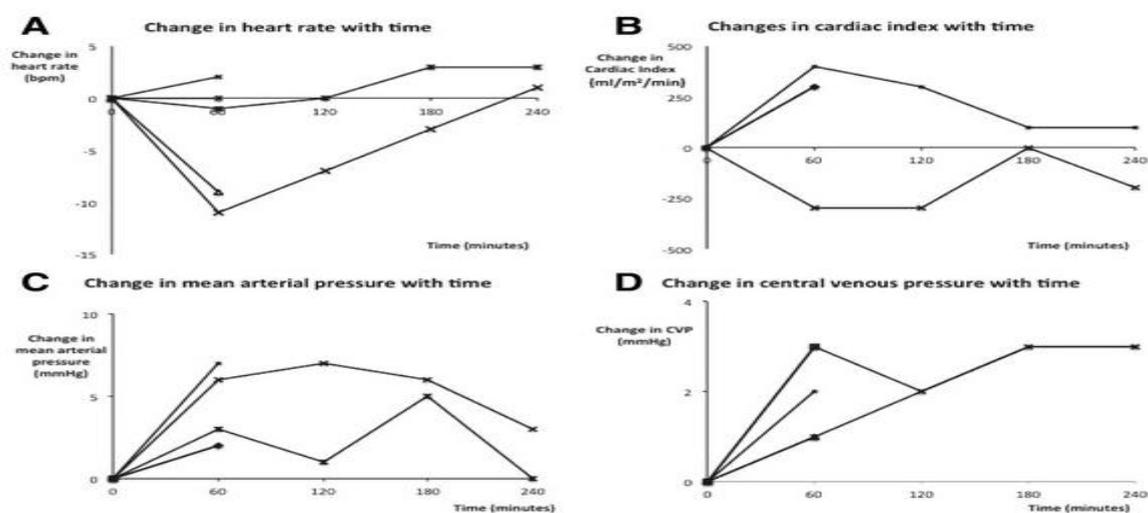


Figure 137 : Effets hémodynamiques de 60 minutes ou plus après RV

(A) Modifications de la FC au fil du temps. (B) Modifications de l'IC au fil du temps. (C) Changements de la PAM au fil du temps. (D) Modifications de la PVC au fil du temps. Chaque ligne noire pleine représente un groupe de patients et la réponse physiologique moyenne au RV au cours de la période d'observation. Les lignes se terminent lorsque les mesures ont été interrompues dans l'étude à partir de laquelle le groupe a été prélevé [158].

Dans notre étude, l'évaluation après RV par 30 minutes sur 180 min objective des modifications par rapport à la ligne de base :

Dans le GC on note une augmentation de la moyenne de la médiane de la PAS, de la PAD, de la PAM, et de la diurèse, ainsi qu'une baisse de la médiane de la FC et de la FR (Tableau 132).

Tableau 132 : Evolution de la médiane des paramètres mesurés dans le GC

	<i>Base (H0)</i>	<i>30 min</i>	<i>60 min</i>	<i>90 min</i>	<i>120 min</i>	<i>150 min</i>	<i>180 min</i>	<i>Moyenne médiane</i>
<i>FC</i>	124,5	120	111	109,5	102,5	95	90	104,6
<i>FR</i>	38	37	35	34	31	30	28	32,5
<i>PAS</i>	70,5	76,5	80,5	88	95	105	113	93
<i>PAD</i>	40	42	45	50	55	58	63	52,2
<i>PAM</i>	49,8	52,8	57,2	63,5	67	72,6	80	65,5
<i>Diurèse</i>	0	0	0	0	0	40	100	28

La moyenne de l'augmentation de la médiane de la PAS de 7,1 mm Hg, de la PAD de 3,8 mm Hg, de la PAM de 5,2 mm Hg, et de la diurèse 16,6 ml, la moyenne de la baisse de la médiane de la FC de 6 bpm et de la FR de 1,7 cycles/min. Le cumul de changement des paramètres après 3h et 30 ml/kg de RV, on note une augmentation de la médiane de la PAS de 42,5 mm Hg, de la PAD de 23 mm Hg, de la PAM de 31,4 mm Hg, et de la diurèse de 100 ml, ainsi qu'une baisse de la médiane de la FC de 36 bpm et de la FR de 10 c/min. La diurèse initiale est nulle, amorcée à 150 min après RV (>1 ml/kg/h à la fin de l'épreuve de RV) (Tableau 133).

Tableau 133 : Modification par 30 min de la médiane des paramètres mesurés dans le GC

	<i>Base (H0)</i>	<i>30 min</i>	<i>60 min</i>	<i>90 min</i>	<i>120 min</i>	<i>150 min</i>	<i>180 min</i>	<i>Moyenne de changement de la médiane /30 min</i>	<i>Cumule sur 3h</i>
<i>FC</i>	124,5	- 4,5	- 9	- 2,5	- 7,5	- 7,5	- 5	- 6	- 36
<i>FR</i>	38	- 1	- 2	- 1	- 3	- 1	- 2	- 1,7	- 10
<i>PAS</i>	70,5	+ 6	+ 4	+ 7,5	+ 7	+ 10	+ 8	+ 7,1	+ 42,5
<i>PAD</i>	40	+ 2	+ 3	+ 5	+ 5	+ 3	+ 5	+ 3,8	+ 23
<i>PAM</i>	49,8	+ 3	+ 5,6	+ 6,3	+ 3,5	+ 5,6	+ 7,4	+ 5,2	+ 31,4
<i>Diurèse</i>	0	0	0	0	0	+ 40	+ 60	+ 16,6	+ 100

Dans le GPD, on note une baisse de la médiane de la FC ; une augmentation de la médiane de l'ITVsa, du Qc, et de l'IC. L'augmentation de l'ITVsa est progressive sur les 3h, mais sans atteindre 20 cm à la 3^e heure. Le Δ ITVsa (ITVsa mesuré – ITVsa base / ITVsa base) est en augmentation continue mais sans atteindre le 100% à la 3^e heure sauf chez 3 patients. En comparaison avec l'ITVsa et le Δ ITVsa, le Qc et le Δ Qc sont faiblement augmentés ou non augmentés, en raison de la baisse parallèle de la FC après RV (Qc = VES x FC) (Tableau 134).

Tableau 134 : Evolution de la médiane des paramètres mesurés dans le GPD

	<i>Base (H0)</i>	<i>30 min</i>	<i>60 h</i>	<i>90 min</i>	<i>120 min</i>	<i>150 min</i>	<i>180 min</i>	<i>Moyenne médiane</i>
<i>FC</i>	122	118	112	107	99	94	90	103,3
<i>ITVsa</i>	9,4	11,9	12,5	13,5	14,5	15,6	16	14
<i>Δ ITVsa %</i>	-	22	33	45	52	64	71	47,8
<i>Qc</i>	3,7	4,3	4,5	4,5	4,5	4,8	4,8	4,6
<i>Δ Qc %</i>	-	21	24	31	31,5	35	35	29,6
<i>IC</i>	1,8	2,3	2,5	2,4	2,4	2,5	2,5	2,4

La moyenne de la baisse de la médiane de la FC est de 5,3 bpm ; la moyenne de l'augmentation de la médiane de l'ITVsa est de 1,1 cm, celle du Qc est de 0,2 L/min, ainsi que de l'IC qui est de 0,2 L/min / m². Le cumul de changement des paramètres après 3h et 30 ml / kg de RV, on note une baisse de médiane de la FC de 32 bpm ; une augmentation de la médiane de l'ITVsa de 6,6 cm, du Qc est de 1,4 L/min, et de l'IC de 0,9 L/min / m² (Tableau 135).

Tableau 135 : Modification par 30 min de la médiane des paramètres mesurés dans le GPD

	<i>Base (H0)</i>	<i>30 min</i>	<i>60 min</i>	<i>90 min</i>	<i>120 min</i>	<i>150 min</i>	<i>180 min</i>	<i>Moyenne de changement de la médiane /30 min</i>	<i>Cumule sur 3h</i>
<i>FC</i>	122	- 4	- 6	- 5	- 8	- 5	- 4	- 5,3	- 32
<i>ITVsa</i>	9,4	+ 2,5	+ 0,6	+ 1	+ 1	+ 1,1	+ 0,4	+ 1,1	+ 6,6
<i>ΔITVsa %</i>	-	22	+ 11	+ 12	+ 7	+ 12	+ 7	+ 11,8	+ 71
<i>Qc %</i>	3,7	+ 0,6	+ 0,2	+ 0	+ 0	+ 0,3	+ 0,3	+ 0,2	+ 1,4
<i>ΔQc %</i>	-	21	+ 3	+ 7	+ 0,5	+ 0,5	+ 3,5	+ 6,4	+ 38,5
<i>IC</i>	1,8	+ 0,5	+ 0,2	- 0,1	0	+ 0,1	+ 0	+ 0,2	+ 0,9

Dans l'ensemble, 10 études ont comparé les réponses physiologiques au RV entre des groupes définis par des changements du VES (5 études), de l'IC ou du Qc (3 études), de la consommation d'oxygène (1 étude) ou débit sanguin aortique (1 étude). Tous les changements signalés le sont seulement dans les 30 minutes suivant l'achèvement du RV [158].

Dans notre étude, les répondeurs sont définis par l'augmentation de l'ITVsa ($\geq 12\%$) et le Qc ($\geq 15\%$) dans le GPD, ainsi que par l'augmentation de la PAM (≥ 65 mm Hg) et de la diurèse ($\geq 0,5$ ml /kg) dans le GC. Ces paramètres sont évalués toutes les 30 minutes et pendant 180 minutes. Dans le GPD, les 2 patients non répondeurs, l'un a baissé son Δ ITVsa et son Δ Qc, et l'autre n'a pas augmenté son Δ Qc malgré l'augmentation de son Δ ITVsa (par baisse de la FC). Dans le GC et parmi les 10 patients non répondeurs, un seul patient n'a pas atteint l'objectif de la PAM, et 9 patients n'ont pas atteint l'objectif de la diurèse avec une oligo-anurie persistante jusqu'à la fin de l'épreuve de RV.

Dans les 6 études décrivant les modifications de l'IC, ce dernier a augmenté d'une médiane de 850 ml/minute/m² [600 à 1300 ml/min/m²] chez les répondeurs par rapport à 200 ml/min/m² [0 - 1000 ml/min/m²] chez les non répondeurs. 10 études objectivent une augmentation de la médiane de la PAM chez les répondeurs de l'ordre de 9,5 mm Hg [7 à 15,2 mm Hg] contre 4,8 mm Hg [1 à 13 mm Hg] chez les non répondeurs [158].

Dans notre étude et dans le GPD, l'IC est augmenté d'une médiane de 247 ml/min/m² chez les répondeurs par rapport à 100 ml/min/m² chez les non répondants. Dans le GC, l'augmentation de la médiane de la PAM chez les répondeurs était de 5,6 mm Hg contre 4,9 mm Hg chez les non répondeurs.

Glassford et al ont effectué une revue systématique sur la réponse hémodynamique au RV chez les patients atteints de sepsis. Ces auteurs ont rapporté que si la PAM augmente de 7,8 mm Hg immédiatement après RV, elle revient près de sa valeur de départ après une heure sans augmentation du débit urinaire [158]. Dans notre étude, le GC a atteint l'objectif PAM plus précocement par rapport à celui diurèse.

Aucune étude n'a lié les changements physiologiques après RV avec des résultats cliniquement pertinents [158]. Dans notre étude et dans les deux groupes, le volume total théorique et réellement perfusé sur les 3 heures ne dépasse pas 2,1 litres en moyenne. 39/51 (76,5 %) ont pu atteindre les objectifs cibles, et majoritairement (30/39) avec un volume total compris entre 1,6 L et 2,5 L. La réévaluation clinique de la RRV dans le GC objective une baisse de la FC et de la FR, ainsi qu'une augmentation de la PAS, de la PAM, de la PAD, de la SpO₂ et du GCS. Cette évaluation n'a pas un effet mesurable de l'effet hémodynamique principalement sur le VES et le Qc. Dans le GPD, l'effet hémodynamique du RV est mesurable et en temps réel. L'ETT cardiaque permet de mieux sélectionner les patients répondeurs, de diminuer les incidents ainsi que le risque de surcharge (zéro % d'OAP dans le GPD). L'épreuve de RV est arrêtée chez 5 patients dans le GC et 2 patients dans le GPD. Dans le GC l'objectif de la PAM est plus précocement atteint par rapport à celui de la diurèse. Dans le GPD, 23/25 patients ont un Δ ITVsa \geq 12% depuis le début de l'épreuve du RV jusqu'à la fin. 4/25 patients ont atteint une augmentation de 100% mais tardivement. A distance de l'évaluation par ETT cardiaque (c'est à dire après 3h), la fréquence de l'OAP et de de l'ACC est identique dans les deux groupes et exclusive au choc septique. La fréquence de la détresse respiratoires est plus élevée dans le GPD que dans le GC (36% versus 15,3%) et exclusive au choc septique. L'ETT cardiaque a pu diminuer la survenue de la défaillance multi-viscérale chez les patients en choc septique (34,6% GC vs 12% GPD).

En résumé, les recommandations de la SSC de 2016 de la réanimation liquidienne initiale durant les 3 premières heures du sepsis et du choc septique, ne sont pas efficaces pour plusieurs raisons :

- *Le volume de 30 ml/Kg n'a pas pu augmenter significativement le Qc à la fin de l'épreuve, suggère que le volume est insuffisant ou le délai de RV est plus long avec un effet hémodynamique court et non satisfaisant. Ainsi l'origine de l'hypovolémie du sepsis ou du choc septique n'est pas prise en considération ;*
- *L'objectif ne tient pas compte des autres paramètres de l'hypoperfusion tissulaire liée au sepsis autre que la PAM ;*

- *Il n'y a aucune stratégie d'évaluation hémodynamique précoce du RV avec introduction tardive de vasopresseurs (recommandés à la 3^e heure).*

Un délai plus court pour une meilleure répartition intravasculaire du SSI 0,9% et un effet hémodynamique satisfaisant, est plus logique, d'où la recommandation du pack d'une heure par la mise à jour de la SSC en 2018. Une réévaluation hémodynamique précoce dès le début du RV avec introduction précoce des vasopresseurs vont améliorer le pronostic du sepsis et du choc septique, mais la gravité potentielle de la pathologie et le terrain du malade restent des facteurs déterminants la mortalité.

3.3. Evaluer l'efficacité de l'ELJP par ETT cardiaque dans la prédiction de la RRV

La réactivité des patients au RV et le rapport bénéfice/risque du RV doivent être déterminés avant chaque bolus de liquide. Étant donné que la réponse hémodynamique au RV est de très courte durée et que des RV à de volumes importants (30 ml/kg) sont associés à une surcharge volumique sévère, l'approche d'épreuve mini-RV (200 - 500 ml) est conseillée. L'ELJP et le test de RV couplés à la surveillance en temps réel du VES sont actuellement les seules techniques qui ont un degré acceptable de précision clinique pour déterminer la RRV [106].

En raison de sa facilité d'utilisation, de sa simplicité, de sa grande précision de diagnostic, de sa sécurité inhérente et de sa courte durée d'intervention (moins de 5 minutes à exécuter), l'ELJP est la méthode préférée pour évaluer la RRV dans le service des urgences et aux USI. Elle est considérée comme un défi de RV réversible ou « virtuel » et sa capacité à servir de test de réactivité à la précharge a été confirmée dans de multiples études réalisées chez des patients gravement malades. Une méta-analyse de huit études a confirmé l'excellente valeur de l'ELJP pour prédire la RRV chez les patients gravement malades avec une ROC de 0,95 (IC95% [0,92 - 0,95]). Comme les effets hémodynamiques maximaux de l'ELJP se produisent au cours de la première minute de l'élévation des jambes, il est important d'évaluer ces effets avec une méthode capable de suivre les changements du Qc ou du VES en temps réel. Il est important de noter que le changement de la PA après ELJP ou un test de RV est un mauvais guide de la RRV et le VES peut augmenter sans changement significatif de la PA. De plus, contrairement aux techniques de détermination de la RRV basées sur les interactions cœur-poumon, l'ELJP peut être effectuée chez des patients en respiration spontanée, en arythmies cardiaques et sous ventilation à faible volume courant [106].

Lamia et al, ont testé en 2007 la capacité de l'ELJP dans la prédiction de la RRV par ETT cardiaque chez des patients gravement malades en ventilation spontanée ou sous ventilation mécanique présentant un état de choc. Les changements proportionnels de l'ITV aortique

induits par ELJP ont été corrélés avec les changements proportionnels de l'ITV aortique induits par le RV ($r = 0,83$; $p < 0,0001$). Les changements proportionnels du Qc induits par le ELJP étaient également corrélés avec les changements proportionnels du Qc induits par le RV ($r = 0,79$; $p < 0,0001$) [26]. Dans une autre étude, une augmentation du débit sanguin aortique $\geq 10\%$ induite par ELJP prédit la RRV avec une sensibilité de 97% et une spécificité de 94% [26].

La méta-analyse de 23 études a démontré la force de la valeur prédictive de l'ELJP avec une sensibilité de 86%, une spécificité de 92% et un AUROC de 0,95. Dans une autre méta-analyse de 21 études, la corrélation entre l'augmentations du Qc induite par ELJP et par RV était de 0,76 avec une sensibilité de 0,85, une spécificité de 0,91 et AUROC de 0,95 [154]. L'arythmie ne devrait pas avoir d'effet sur les performances diagnostiques car l'effet de l'ELJP est mesuré sur plusieurs battements cardiaques et plusieurs cycles respirations, annulant probablement les effets de distorsion potentiels de l'arythmie et de la respiration spontanée, respectivement [146, 151, 154].

Dans notre étude après ELJP et après RV, la FC baisse, l'ITVsa augmente et le Qc augmentent. L'augmentation du Δ ITVsa avant RV après ELJP est élevée, mais elle devient faible après RV et après ELJP. Par ailleurs, nous avons 7/51 patients en ACFA (5/26 GC vs 2/25 GPD), dont 3/5 du GC et 2/2 du GPD sont répondeurs et 2/5 patients en ACFA exclusivement du GC sont non répondeurs. Les mesures ITVsa sont moyennées après 5 mesures chez nos patients en ventilations spontanée. L'évaluation immédiate est faite juste après ELJP dans le GPD où on note une baisse de la médiane de FC après ELJP de 4 battements/min, et une augmentation de la médiane l'ITVsa après ELJP de 2,5 cm, du Qc après ELJP de 0,5 L/min, et de l'IC après ELJP de 0,4 L/min/m² (Tableau 136). Le cumule de changement des paramètres, après la fin du RV de 30 ml/kg/3h et ELJP, comparé aux mesures faites avant RV, objective une baisse de la médiane de FC de 32,5 bpm, une augmentation de la médiane de l'ITVsa de 5,6 cm, du Qc de 0,6 L/min, et de l'IC de 0,4 L/min/m² (Tableau 136).

Tableau 136 : Evolution de la médiane des paramètres mesurés dans le GPD de notre étude

	<i>Base (H0)</i>	<i>1 min Après ELJ</i>	<i>1 min Après ELJ</i>	<i>Moyenne changement médiane</i>	<i>Cumule sur 3h de RV et après ELJ passif</i>
<i>FC</i>	122	118	85,5	101,7	- 32,5
<i>ITVsa</i>	9,4	11,9	17,5	14,7	+ 5,6
<i>Δ ITVsa</i>	-	20	7,5	13,9	- 12,5
<i>Qc</i>	3,7	4,2	4,8	4,5	+ 0,6
<i>Δ Qc</i>	-	17	2,1	9,5	- 14,9
<i>IC</i>	1,8	2,2	2,6	2,4	+ 0,4

Recommandations

Prise en charge du sepsis et du choc septique à la phase aiguë aux USI

1) Identification du sepsis et du choc septique

Un outil de dépistage nécessite une sensibilité élevée et un outil de confirmation nécessite une spécificité élevée, pour cela nous recommandons selon le tableau 137 :

- La suspicion ou le dépistage du sepsis : *[SIRS ≥ 2] + [PCT positive]*.
- La confirmation du sepsis : *[qSOFA ≥ 2 lié au sepsis] + [PCT positive]*.
- La confirmation du **choc septique** : *[qSOFA ≥ 2 lié au sepsis] + [PCT positive] + [PAM < 65 mm Hg après RV adéquat] + [Nécessité de NA pour maintenir PAM ≥ 65 mm Hg]*

Tableau 137 : Critères de dépistage du sepsis recommandés

	<i>SIRS ≥ 2 critères</i>	<i>qSOFA ≥ 2 points</i>	<i>PCT positive</i>
<i>Items score</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Température < 36°C ou ≥ 38,5°C ; • FC > 90 bpm ; • FR > 20/mn ou PaCO₂ < 32 mm Hg ; • GB > 12000/mm³ ou < 4000/mm³ ou cellules immatures > 10%. 	<ul style="list-style-type: none"> • PAS ≤ 100 mm Hg (1 point) ; • FR ≥ 22 / min (1 point) ; • GCS < 15 (1 point) ; 	<ul style="list-style-type: none"> • PCT < 0,05 µg/ l : patient sain • PCT > 2 µg/ l : infection (positive)
<i>Sensibilité</i>	64 %	55 %	77 %
		Association : 86 %	
<i>Spécificité</i>	65 %	84 %	79 %
		Association : 47,5 %	

La prédiction de la dysfonction d'organe par le calcul du score SOFA. Ainsi que l'uniformisation la définition du sepsis entre les structures concernées (USI et hors USI) et la discrimination du lien de causalité des critères cliniques du qSOFA au niveau des USI (liés à une infection ou à une pathologie).

2) Algorithme d'identification du sepsis et de la dysfonction d'organe associée (Fig. 138)

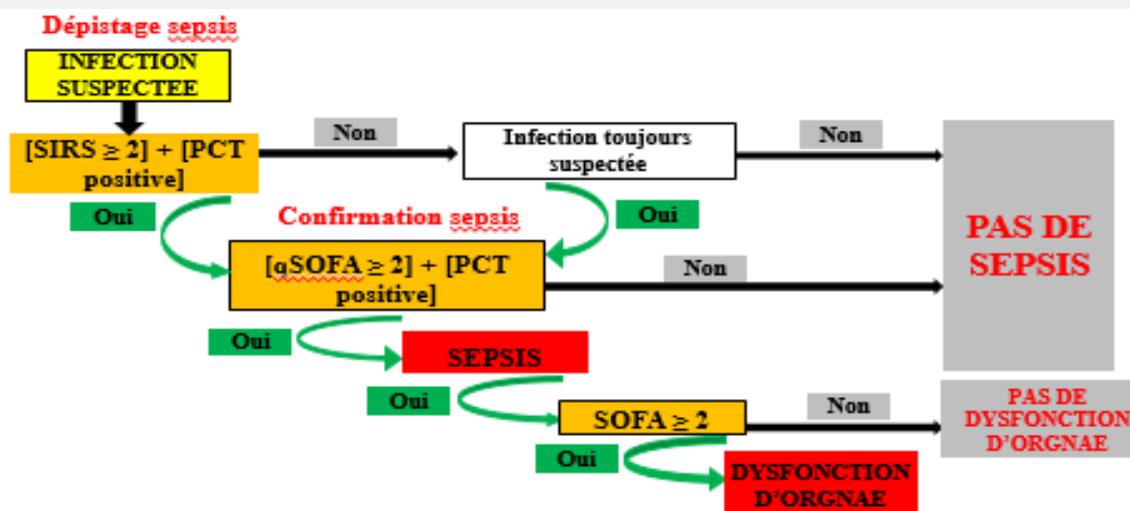


Figure 138 : Algorithme recommandé pour identification du sepsis et de la dysfonction d'organe associée

3) Prédiction de la mortalité liée au sepsis et au choc septique

A l'admission, nous recommandons le calcul des scores choisis en fonction de leur sensibilité et spécificité (Tableau 138) : qSOFA, MEWS (Modified Early Warning Score) et NEWS (National Early Warning Score)

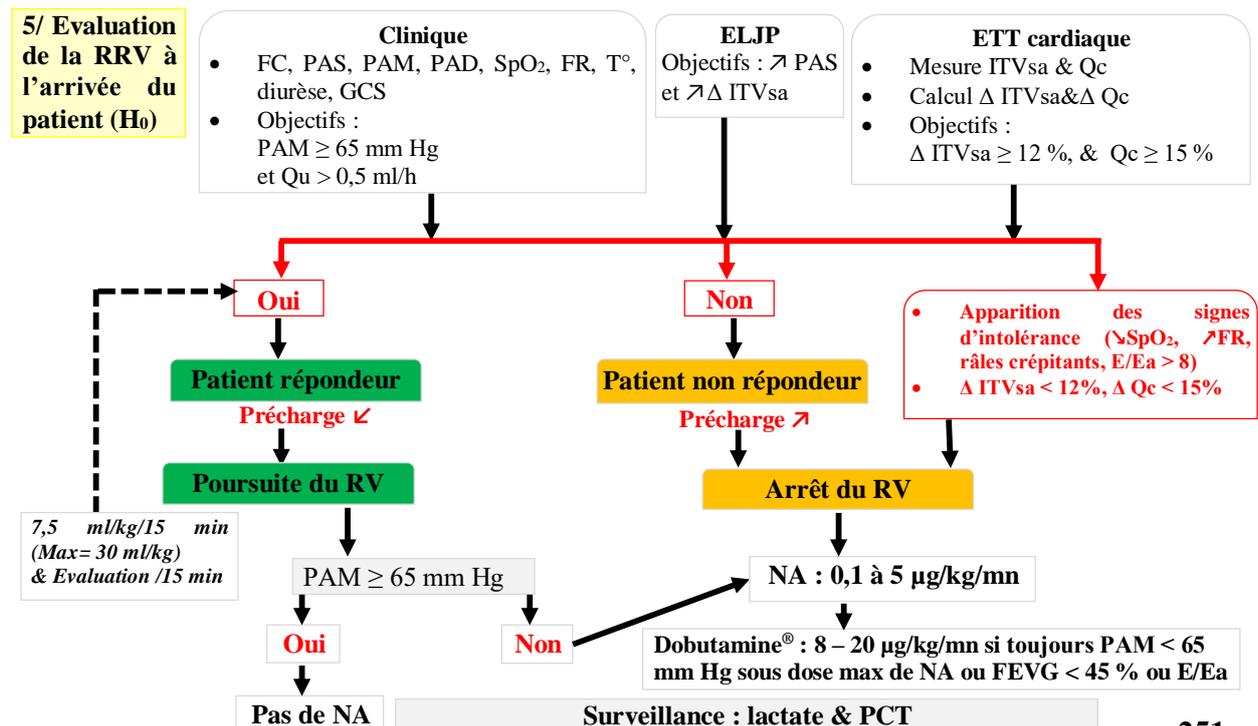
$$[NEWS \geq 8] + [MEWS \geq 5] \pm [qSOFA \geq 2] = \text{Admission ou transfert dans une USI}$$

Tableau 138 : Capacité de prédiction de la mortalité (qSOFA, MEWS, NEWS)

	qSOFA 2	MEWS ≥ 5	NEWS ≥ 8
Sensibilité	54 %	59 %	67 %
Spécificité	67 %	70 %	66 %

4) Algorithme de réanimation initiale du sepsis et du choc septique

- 1/ Actes préliminaires**
 - Abord veineux, bilan biologique et prélèvements infectieux adaptés et en même temps (HMC, ECBU, cutané, ...etc) ;
 - Antibiothérapie empirique à large spectre après hémocultures et prélèvement infectieux.
- 2/ Evaluation de la volémie**
 - Interrogatoire et examen clinique : antécédents, contexte, origine infection, délai début des symptômes, signes d'hypovolémie et d'hypoperfusion tissulaire périphérique (choc) ;
 - Mesures hémodynamiques avant le début du RV : PAS, PAM, PAD, FC, FR, SpO₂, diurèse initiale et horaire, ITVsa, Qc, FEVG, E/Ea ;
 - Mesure FC, PAS et ITVsa avant et après ELJP.
- 3/ RV (Remplissage vasculaire)**
 - RV précoce par du SSI (0,9%) : 30 ml/Kg/1h (7,5 ml/15 min) ;
 - Adaptation du volume en fonction de l'origine de l'infection et du degré de du déficit hydrique (restriction hydrique si SDRA) : cibler un bilan hydrique égal voir négatif ;
- 4/Traitement vasopresseur**
 - TRT vasopresseur sur cathéter veineux central ;
 - NA[®] : vasopresseur de premier choix ; début NA[®] à H₁ et si PAD < 40 mm Hg ou PAM < 65 mm Hg.
 - Adrénaline[®] : peut être ajoutée à Noradrénaline[®] pour atteindre la PAM cible ;
 - Dobutamine[®] : introduite à raison de 8-20 µg/Kg/min si toujours PAM < 65 mm Hg sous dose max de NA[®] ou si FEVG < 45 % ou E/Ea > 8.



5) Traitement adjuvant du choc septique

Infection

- Combinaison empirique (≥ 2 ATB) : en fonction de la gravité de l'infection et du terrain ;
- Vérification régulière de l'antibiogramme et adaptation de l'antibiothérapie empirique ;
- Désescalade ou arrêt de la combinaison dans les premiers jours de l'amélioration clinique et/ou la résolution de l'infection ;
- Durée moyenne de l'antibiothérapie : 7 à 10 jours, une durée plus longue est recommandée chez les patients ayant une réponse clinique lente, un foyer infectieux inaccessible au drainage, une bactériémie à *Staphylococcus aureus*, certaines infections fongique et virale ou déficits immunologiques incluant la neutropénie. Une durée plus courte est recommandée chez certains patients avec résolution clinique rapide de l'infection ;
- Il faut un diagnostic anatomique spécifique de l'infection avec éradication rapides de la source d'infection, mais après réanimation initiale si choc septique.

Corticothérapie

- Posologie : 200 mg/j ;
- Indication : choc septique avec hypotension persistante après un remplissage et traitement vasopresseur adéquats ;
- Arrêt : l'HHC est sevré quand les vasopresseurs sont sevrés ;
- Association HAT (HHC - Acide ascorbique - Thiamine) : bénéfique (réponse immunitaire et la défaillance d'organe).

Transfusion sanguine

- Elle n'a pas de place dans le remplissage vasculaire ;
- CGR : si Hb < 7 g/dl (Hb cible : 7 - 9 g/dl en l'absence d'une ischémie myocardique, d'une hypoxémie sévère, et d'une hémorragie aigüe) ;
- PFC : non recommandés si anomalies de la coagulation sans saignement et sans acte invasif programmé ;
- Plaquettes en prophylaxie si taux :
 - $< 10.000 /\text{mm}^3$ en l'absence d'un saignement apparent ;
 - $< 20.000 /\text{mm}^3$ avec risque significatif de saignement ;
 - $\geq 50.000 /\text{mm}^3$: recommandé si saignement actif, chirurgie ou procédure invasive ;
- Erythropoïétine : non recommandée dans le traitement de l'anémie liée au sepsis.

Ventilation

- VNI (non recommandée)
- Ventilation mécanique si SDRA ;
- Sédation analgésie si VM ;
- Curarisation : à éviter au max sauf si SDRA et un $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ (≤ 48 h + monitoring de la profondeur).

Contrôle glycémique

- Objectif recommandé $< 1,8$ g/l (insuline si 2 taux de glycémie $> 1,8$ g/L) ;
 - Surveillance de la glycémie par 1h à 2h jusqu'à stabilisation (glycémie et débit de la perfusion), puis par 4h chez les patients sous insulinothérapie IV.

Anticoagulation préventive

- HBPM $>$ HNF (Recommandés)

EER

- Dialyse continue : gestion plus facile si état de choc ;
- Augmentation isolée de la créatinine ou une oligurie : ne constitue pas une indication de la dialyse dans l'IRA due au sepsis.

Nutrition

- Entérale $\gg\gg$ parentérale ;
- alimentation entérale hypoprotidique hypocalorique ou complète (selon la tolérance) : recommandée en première intention ;
- Oméga 3, Sélénium, Arginine, Glutamine : recommandée chez patients critiques ;
- Monitoring du volume gastrique résiduel ;
- Agents prokinétiques si intolérance alimentaire
- Sonde d'alimentation post pylorique : recommandée si intolérance alimentaire ou risque élevé d'inhalation.

6) Surveillance d'un sepsis et du choc septique

➤ Gravité

- Dosage en série de lactate par 2 à 6 heures en fonction de la gravité initiale ;
- Dosage de la PCT / 24h ;
- Calcul des scores : MEWS, NEWS, qSOFA et SOFA à l'admission et par 24 heure ;
- Calcul de l'IGSII à H24.

➤ Infection

- source du foyer infectieux ;
- dosage quotidien de la PCT ;
- screening de tous les sites d'infection et antibiogramme chaque 72 heures.

➤ Hémodynamique

- FC, PAS, PAM, PAD / 15 min jusqu'à stabilité hémodynamique et sevrage des catécholamines ;
- Diurèse par 15 min, 60 min et 24 heures ;
- ITVsa, Qc, FEVG, pressions de remplissage gauches (E/Ea) / 15 min la première heure puis /heure pendant 3 heures, puis au besoin ;
- Bilan hydrique entre apport / besoin / 24h.

➤ Respiratoire

- FR, SpO2 en continue jusqu'à stabilité hémodynamique ;
- auscultation pulmonaire au besoin ;
- GDS / heure les premières heures et jusqu'à stabilisation ;
- Paramètres ventilatoires si VM / heure et GDS au besoin.

➤ Neurologique : GCS

➤ Digestive

- Résidu gastrique ;
- Nutrition entérale.

Perspectives

Tout travail de recherche, a fortiori une thèse de doctorat en médecine, se doit à terme d'identifier de nouvelles pistes de recherche pour approfondir et préciser l'idée maitresse de départ. Cela se traduit par des perspectives d'avenir pour que l'activité de recherche devienne pérenne et amène une amélioration continue des soins comme stipulé dans les statuts des enseignants chercheurs hospitalo-universitaires.

Pour cela, nous énonçons les perspectives suivantes basées sur les conclusions de notre travail :

Dans la prise en charge du choc septique, nous avons tendance à être trop agressifs, souvent dans le but de normaliser la «physiologie» du patient (volume du RV, dose de vasopresseurs, apport de calories, ..., etc). En général, nous avons pensé que plus les chiffres du patient sont normaux, mieux c'est. Mais ce n'est pas toujours le cas quand il s'agit d'un volume excessif ou des doses élevées de catécholamines. Le volume initial et la quantité totale optimaux du RV, ainsi que les doses de NA et leur gestion, restent mal précisés.

Perspective 1

Trouver le bon équilibre n'est pas facile ; cela nécessite un bon jugement clinique, basé sur d'excellentes données et une évaluation non invasive par ETT cardiaque.

Nos perspectives sont de réaliser un protocole afin de mettre en place des études prospectives pour établir une corrélation entre, d'une part le volume perfusé et l'augmentation de l'ITVsa et le Qc, notamment en cas de sepsis sur pneumonie et, d'autre part la dose de la NA dans le choc septique, le volume perfusé et leurs effets hémodynamiques sur l'ITVsa et le Qc.

Le dosage de lactate, en plus d'être un test non spécifique du sepsis ou du choc septique, peut ne pas être un test aussi sensible qu'on le pense généralement. Le dosage en série de lactate peut être utile pour identifier une population autrement méconnue de patients gravement malades avec une pression artérielle normale, documenter la réponse à diverses interventions thérapeutiques et prédire la mortalité.

Perspective 2

Lancer une étude prospective pour établir une corrélation entre le dosage du lactate à l'admission puis à intervalle régulier (2 à 6 heures) pour en suivre la cinétique et au-delà en prédire la gravité du dysfonctionnement d'organes, ainsi que la réponse au traitement et la mortalité.

Il est maintenant établi que l'association Hydrocortisone-Acide ascorbique (vitamine C)-Thiamine ou HAT ne réduit pas la mortalité, mais qu'elle diminue de façon significative le nombre de défaillance d'organe. Du point de vue personnel, nous encourageons leur utilisation

Perspectives

surement bénéfique ayant peu d'effets indésirables par rapport aux effets du sepsis néanmoins la réponse immunitaire et la défaillance d'organe.

Perspective 3

Enfin, en 3^{ème} perspective, nous nous proposons d'étudier l'impact de l'association HAT sur les malades en sepsis ou en choc septique. Il s'agira d'une étude prospective en double aveugle....etc.

Le taux de la mortalité varie selon le lieu d'analyse et la zone hospitalière. La mortalité élevée dans notre étude peut s'expliquer, en partie, par la reconnaissance tardive de la progression de la maladie, l'absence de possibilité d'intervenir précocement avant leur admission dans l'USI, la prise en charge initiale souvent symptomatique et non spécifique, ainsi qu'une mauvaise orientation des malades.

Perspective 4

- *Formation et sensibilisation des médecins généralistes sur la prise en charge spécifique ainsi que la réanimation initiale du sepsis et du choc septique ;*
- *Intervention avant l'admission à l'USI, à un moment où le développement de l'insuffisance organique peut être empêché ;*
- *Etablissement d'un protocole de prise en charge et le diffuser pour aider certains établissements à assurer la prestation appropriée, précoce et uniforme des soins du sepsis et du choc septique ;*
- *Elaboration des critères d'admission des patients septiques en USI et aux maladies infectieuses, et les diffuser au niveau des points de la consultation générale et des services des urgences.*
- *Planification du devenir des patients après les soins intensifs. Nous devons également les aider, eux et leurs proches, à comprendre le chemin du rétablissement, qui est souvent long et difficile.*
- *Création d'un réseau de soins de sepsis multidisciplinaire avec amélioration de la coopération inter-service (avant-pendant et après sepsis).*
« Dans le sepsis ou de choc septique un diagnostic et un traitement précoces améliorent la mortalité et la survie »

L'incidence du sepsis reste inconnue dans notre CHUC en l'absence de dépistage et de codage par les méthodes usuelles actuelles (CIM 10) ou par l'obtention des informations personnalisées et de haute qualité de manière automatisée à l'aide de nouvelles technologies (telles que Big Data).

Perspective 5

Il faut commencer par la formation du personnel médical du service puis organisation, avec la collaboration du service d'épidémiologie et de maladies préventives du CHUC, de journées dédiées à ce thème et destinées aux personnels médicaux des services concernés au CHUC. Ensuite, élargir le cercle aux SEMEP de la ville puis de la wilaya dans la même démarche afin d'aboutir à la création d'un registre du sepsis et du choc septique.

Conclusion

Le sepsis et le choc septique sont des urgences médicales menaçant le pronostic vital. Le sepsis résulte d'une réponse anormale de l'hôte à une infection qui entraîne un dysfonctionnement aigu des organes. Le sepsis touche tous les âges, survient dans tous les pays et reste la cause la plus courante d'admission et de décès aux USI. Depuis la déclaration de Barcelone et jusqu'à l'heure actuelle, le message clé et l'objectif essentiel de la SSC dans le traitement du choc septique est l'optimisation de la prise en charge initiale pour diminuer la mortalité. En examinant de plus près ce concept, il semble légitime de supposer qu'une évaluation hémodynamique précoce et non invasive par ETT cardiaque de la RRV lors de la réanimation initiale, de toute hypotension entraînée par un sepsis ou un choc septique, pourrait améliorer le pronostic des patients (mortalité hospitalière et survie), par l'amélioration de la réanimation hémodynamique initiale. Cette dernière est conditionnée par l'amélioration de la qualité de prédiction de la RRV et la diminution des incidents liés au RV agressif.

La succession de multiples définitions et terminologies du sepsis, du choc septique et de la dysfonction d'organe, a entraîné des écarts dans l'incidence déclarée et la mortalité observée. Dans la littérature et selon les dernières recommandations de la SSC la mortalité est de 25 %, dans notre étude l'incidence de la MH dans l'ensemble de la population étudiée est de 58,9 %. Les caractéristique de notre population septique est identique à la celle de la littérature : vieillissante, à prédominance masculine avec au moins un dysfonctionnement chronique du système organique et une gravité initiale non négligeable.

Dans la littérature, il est souligné avec insistance la présence d'*un dysfonctionnement organique* qui fait partie de la définition actuelle du sepsis. Dans notre étude, la gravité clinique à l'admission est certaine dans les deux groupes avec une légère supériorité dans le GPD. Le dysfonctionnement d'organes est attribué à une infection sous-jacente. Il est souvent défini par la mise en place d'un traitement symptomatique (ventilation mécanique et mise en route des Catécholamines). Dans notre étude, le dysfonctionnement d'organe est exclusivement lié au choc septique, et en particulier à la défaillance respiratoire avec nécessité de support ventilatoire à distance de l'épreuve de RV. Le dysfonctionnement cardiovasculaire est constant dans notre population avec utilisation de la NA[®] chez 86,3 % de la population étudiée, et plus intensivement dans le GPD par rapport au GC. La pneumopathie est l'origine de l'infection la plus fréquente dans les deux groupes, suivie des infections urinaires, cutanées et digestives.

Dans la littérature, l'identification du sepsis et du choc septique, est un problème qui reste toujours posé, et la définition Sepsis-3 n'a pas été approuvée par certaines organisations et pour

Conclusion

plusieurs problèmes. Aucun des éléments du qSOFA n'est spécifique pour la détection de l'infection. Le test de dépistage idéal serait rapide et facile à réaliser avec une sensibilité élevée, et un test de confirmation très spécifique. L'algorithme de diagnostic du sepsis semble être conçu avec un qSOFA (moins sensible et plus spécifique) comme test de dépistage et un SOFA (moins spécifique que le qSOFA) comme test définitif.

Les critères SIRS conserveraient leur valeur en tant qu'outil de dépistage simple, peu coûteux, plus sensible que le qSOFA mais moins spécifique. Les biomarqueurs de l'infection tels que la CRP et la PCT se sont avérés prédire avec précision l'infection et la mortalité, mais n'étaient pas inclus dans la définition de Sepsis -3. La combinaison [qSOFA \geq 2 + PCT positive] améliore considérablement la sensibilité du qSOFA. L'incorporation de la PCT dans le qSOFA corrigera la faible sensibilité, et justifie son utilisation comme outil de dépistage initial.

Le dosage de lactate, en plus d'être un test non spécifique du sepsis ou du choc septique, n'est pas toujours disponible dans les pays à faibles revenus ainsi que dans notre établissement. Le dosage en série du lactate peut être utile pour identifier les patients gravement malades avec une pression artérielle normale, monitorer la réponse au traitement et prédire la mortalité.

Nous avons effectué une étude expérimentale de type essai clinique pronostique randomisé, contrôlé, mono-centrique, et en groupes parallèles, afin de déterminer l'impact de la prédiction (ou l'évaluation) non invasive de la RRV par ETT cardiaque durant les 3 premières heures du sepsis et du choc septique par rapport à l'évaluation clinique habituelle dans :

- L'amélioration de la mortalité hospitalière et de la survie.
- La prédiction de la qualité de la réponse au remplissage vasculaire
- La diminution des incidents du remplissage vasculaire pendant l'épreuve de RV.

Pour répondre à cette question, nous avons utilisé une approche descriptive des variables qualitatives exprimées en pourcentage (%), des variables quantitatives exprimées en moyenne et en écart type, et des taux de survie exprimés en %. Nous avons analysé les résultats binomiaux en utilisant le Test de Khi-deux (X^2) pour les variables quantitatives, le test de corrélation de Pearson pour la relation entre les variables quantitatives, le test de log-Rank (Mantel Cox) pour la comparaison des courbes de survie, le test de Student pour la comparaison deux échantillons indépendants et la régression par modèle de Cox pour l'analyse multi-variable. Nous avons présenté la survie de J_1 à J_{28} en utilisant une courbe de survie de Kaplan – Meier. Les résultats sont rapportés avec un seuil de signification ou de probabilité ($p < 5\%$) et un intervalle de confiance à 95%.

Conclusion

La MH chez les patients répondeurs est plus élevée dans le GPD, nulle dans le sepsis et plus élevée dans le choc septique et dans le GC plus que le GPD. La survie est meilleure chez les patients du GPD, dans le sepsis et dans le choc septique. Il y a plus de répondeurs dans le GPD et la RRV est meilleure dans le choc septique. Les incidents sont plus fréquents dans le GC, absents dans le sepsis et faibles dans le choc septique. L'incident d'OAP durant l'épreuve de RV est faible dans le GC ayant exclusivement un choc septique et absent dans le GPD.

Les patients du GPD ayant bénéficié d'une ETT cardiaque pour l'évaluation hémodynamique (R et NR), ont 37 % plus de probabilité de mourir selon le risque relatif (OR) ; en comparaison avec l'évaluation clinique précoce de la RRV, la MH n'est pas améliorée par l'évaluation précoce par ETT cardiaque dans toute la population septique étudiée. Les résultats fournissent un aperçu moins granulaire et moins solide que les résultats de la littérature.

Chaque étude doit avoir une validité interne et externe. Notre étude comporte des limites pouvant l'affaiblir : la taille de l'échantillon. En effet, le nombre total des malades est probablement insuffisant pour que l'évaluation de la RRV par ETT cardiaque puisse neutraliser les effets des facteurs pronostiques indépendants fortement associés aux décès établis selon la régression de Cox (âge, IGSII), ainsi que le nombre inégal de R et NR entre les deux groupes et la répartition inhomogène de la gravité. Il existe également un autre élément à prendre en compte, le défaut de précision par la présence de plusieurs biais de confusion inévitables par la sélection hasardeuse et l'attribution alternative des patients. Statistiquement, le lien de causalité entre l'évaluation par ETT cardiaque et l'amélioration de la MH est d'intensité légère selon le test X^2 , et non spécifique selon la régression par le modèle de Cox. Parmi les forces de notre étude, aucun essai clinique randomisé n'a examiné directement l'impact d'une évaluation précoce non invasive par ETT cardiaque de la RRV sur la mortalité chez les patients septiques dans une USI, pour une raison plutôt d'ordre technique basée sur la faible pratique de l'échographie cardiaque par les réanimateurs et la non implication des cardiologues dans la prise en charge du choc septique. Notre étude est randomisée et ne comporte pas un biais de sélection ni une source de biais de sélection ; elle fournit une explication plausible basée sur une preuve expérimentale, avec une cohérence dans l'ensemble avec la littérature par analogie alternative. En supprimant la variable de confusion « sepsis » la MH est plus élevée dans le GC que dans le GPD, et cela suppose un effet positif de l'évaluation non invasive de la RRV par ETT cardiaque sur l'amélioration de la MH et permet de retenir l'hypothèse nulle dans le choc septique uniquement.

Conclusion

Le taux de mortalité est variable selon le lieu d'analyse et la zone hospitalière. L'admission dans une USI définit déjà un patient grave à l'admission. La mortalité élevée dans notre étude et les résultats mitigés de nos interventions peuvent s'expliquer, en partie, par la reconnaissance tardive de la progression de la maladie et l'absence de la possibilité d'intervenir précocement avant leur admission dans une USI. L'administration tardive des vasopresseurs (NA) ; la faible preuve bactériologique, la rareté de l'adaptation de l'antibiothérapie empirique chez tous les patients soit par défaut d'isolement de germe, soit par faute de disponibilité de l'antibiogramme ou soit par la survenue précoce du décès, ou la non nécessité d'adaptation pour des germes multi-résistants ; et la faible intervention instrumentale sur le foyer infectieux ; ainsi que la non efficacité du protocole de réanimation hémodynamique recommandé en 2016 et adopté dans notre étude. Tous ces facteurs pourraient limiter l'impact d'une intervention par ETT cardiaque et d'une évaluation hémodynamique précoce. Il est plausible que, chez certains patients, l'initiation de la réanimation liquidienne précoce et intensive durant 1 heure au lieu de 3 heures, fournit une situation plus idéale, pour que l'hôte ait une réponse hémodynamique soutenue et robuste à la réponse pro-inflammatoire qui en résulte, et à la libération de composants toxiques lors de la lyse bactérienne déclenchée après administration d'antibiotiques.

Par ailleurs l'évaluation par ETT cardiaque a prouvé sa supériorité par rapport à celle par la clinique dans l'amélioration de la survie, ainsi que la prédiction de la RRV et la diminution de la survenue des incidents lors des 3 premières heures de la réanimation liquidienne du sepsis et du choc septique.

L'évaluation de la précharge du patient pour prédire sa RRV c'est à dire établir la relation entre le volume perfusé et son effet hémodynamique, a pour objectif de classer le patient répondeur (précharge dépendant) ou non répondeur (non précharge dépendant) au RV. Le clinicien doit disposer de critères prédictifs de l'efficacité du RV pour estimer si ce dernier disposera d'une probabilité importante d'augmenter le volume d'éjection systolique (VES) et le débit cardiaque (Qc).

La gestion de RV est un véritable dilemme : les limites de la clinique et des mesures statiques, ainsi que des indices dynamiques par les conditions idéales et chez les patients en ventilation spontanée ou qui reçoivent une ventilation à faible volume courant ou en arythmie. Le prédicteur idéal de la RRV serait non invasif, continu, précis et peu coûteux. L'échographie au point de service répond à la plupart des critères de base pour prédire la RRV. A ce jour, il y a eu peu de directives orientant les paramètres hémodynamiques échocardiographiques à mesure dans une USI et les données actuelles sont insuffisantes pour démontrer un avantage significatif de la prise en charge guidée par échocardiographie du patient gravement malade. Le principal

Conclusion

objectif du RV est de provoquer une augmentation cliniquement significative du VES (10 à 15%) après 250 à 500 ml. Dans notre étude et sous l'effet du RV, nous avons plus de répondeurs que non répondeurs et dans le GPD plus que dans le GC ; 49% des patients du GPD ont plus de probabilité d'être classés répondeurs selon le risque relatif. La RRV est meilleure dans le choc septique par rapport au sepsis. Par ailleurs, on note une amélioration des indices échocardiographiques statiques et hémodynamiques sous RV chez les répondeurs GPD. Selon ces constatations et en l'absence d'une étude identique pilote publiée, notre étude a apporté la preuve que la RRV peut être prédite de manière non invasive et significative par l'ETT cardiaque en mesurant l'ITV_{sa} et le Q_c chez les patients présentant un sepsis ou un choc septique et en ventilation spontanée, et chez qui la RRV est difficile à prédire.

Un dysfonctionnement diastolique VG est apparu comme une découverte courante chez les patients atteints de sepsis sévère et de choc septique. Le dysfonctionnement systolique en cas de choc septique est bien reconnu et paradoxalement prédit un meilleur pronostic. En revanche, le dysfonctionnement diastolique est souvent ignoré et son rôle dans la détermination de la mortalité précoce par sepsis n'a pas été suffisamment étudié. Dans notre étude la surcharge liée au RV est beaucoup plus fréquente dans le GC par rapport au GPD, cela signifie que l'ETT cardiaque a diminué la survenue des incidents lié au RV essentiellement la dysfonction diastolique myocardique lié au sepsis, surtout chez les patients du GPD qui sont plus vulnérables à la surcharge pulmonaire par la présence fréquente d'une atteinte respiratoire hypoxique aiguë et d'insuffisance respiratoire chronique.

Dans la littérature, la capacité du qSOFA dans la prédiction de la mortalité dans une USI est meilleure, mais le score qSOFA ne devrait pas remplacer les scores généraux d'alerte précoce (MEWS et NEWS) lors de la stratification du risque chez les patients suspectés d'infection. Dans notre étude et selon la corrélation de Pearson et le test d'hypothèse dans la capacité de prédiction de la mortalité, il y a une excellente corrélation entre le qSOFA admission et le qSOFA à H24 et le SOFA à H24 et entre le Δ qSOFA et le Δ SOFA, et elle est plus significative dans le choc septique. Le qSOFA à H24, le SOFA à H24, le Δ qSOFA, le Δ SOFA sont de bons indices de prédiction de la mortalité hospitalière dans le sepsis et le choc septique. En utilisant l'analyse de régression de Cox, seuls l'âge et l'IGSII pendant l'épreuve de RV étaient des facteurs pronostiques indépendants de la MH.

La succession des recommandations de la SSC de 2004 jusqu'à 2018, n'a pas résolue de façon précise et claire les problèmes liés à la stratégie de RV, la gestion des vasopresseurs, l'évaluation hémodynamique de la RRV durant la réanimation liquidienne précoce, ainsi que les cibles appropriées à la réanimation des patients atteints de sepsis et de choc septique. En

Conclusion

l'absence de consensus et de protocole d'évaluation hémodynamique, les recommandations de 2016 sont problématiques car le volume standard pour tous les patients, ne tient pas compte de la variation du déficit hydrique en fonction de la cause de l'infection et du terrain.

Notre étude a apporté la preuve à la phase aiguë du sepsis et du choc septique et chez les patients en ventilation spontanée ou avec arythmie, dans la prédiction de la RRV et la gestion du RV de façon non invasive et efficace en mesurant l'ITV_{sa} et le Q_c par ETT cardiaque. Les faibles modifications hémodynamiques avec un volume de 30 ml/kg, et la nécessité de vasopresseurs dans la majorité des cas, signifient un volume insuffisant et un délai plus long pour un effet hémodynamique de courte durée. Les objectifs des recommandations de la SSC 2016 et de 2018 sont une PAM \geq 65 mm Hg avec normalisation du lactate. La réanimation liquidienne initiale ne tient pas compte des autres signes cliniques d'hypovolémie, de la température corporelle, du pouls, de l'âge, des comorbidités et de l'origine du sepsis. Le lactate n'est pas un marqueur spécifique de l'hypoperfusion et du choc septique.

Selon les recommandations de la SSC de 2016, il nous semble irraisonnable d'attendre 3 heures pour le faire une évaluation de la RRV d'où la recommandation du pack d'une heure par la mise à jour de la SSC en 2018. Une réévaluation hémodynamique précoce dès le début du RV avec introduction précoce des vasopresseurs vont améliorer le pronostic du sepsis et du choc septique, mais la gravité potentielle de la pathologie ainsi que le terrain du malade risquent d'influencer la mortalité malgré une réanimation initiale adéquate. Dans notre étude, l'ETT cardiaque a bien contrôlé la survenue de la surcharge pulmonaire sans limitation de l'apport hydrique recommandé chez une population plus âgée et présentait des taux plus élevés de maladies respiratoires préexistantes.

L'élévation passive des jambes (ELJP) et le test de RV couplés à la surveillance en temps réel du VES sont actuellement les seules techniques qui ont un degré acceptable de précision clinique et qui peuvent être utilisées pour déterminer la RRV. Dans notre étude, l'ETT cardiaque a prouvé sa supériorité dans la prédiction de la RRV par rapport à l'évaluation clinique, mais en complément, le jugement clinique doit toujours être appliqué et non négligé pour pouvoir améliorer la performance de l'évaluation hémodynamique durant la phase aiguë du sepsis et du choc septique. La mise en œuvre parallèle d'un programme d'Évaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) permettra aux praticiens d'utiliser et d'évaluer ces protocoles dans leur pratique quotidienne, conformément à la politique développée conjointement par les sociétés savantes, pour structurer et faciliter la démarche qualité de la prise en charge initiale des patients septiques aux soins intensifs et l'intégrer dans le développement professionnel continu.

Annexes

1. Annexe 1 : Synthèse des recommandations dans le sepsis et le choc septique (2004, 2008, 2012, 2016)

Tableau 139 : Réanimation liquidienne ou RV dans le sepsis et le choc septique

		2004	2008	2012	2016
Délai du RV		6 premières heures			3 premières heures
Soluté	Cristalloïdes & Colloïdes	Cristalloïdes ou colloïdes		Cristalloïdes : soluté de choix (absence d'avantage des colloïdes sur les cristalloïdes par rapport à la mortalité)	
	Albumine	Non discuté	Apport équivalente aux cristalloïdes	Utilisée en supplément à des cristalloïdes	
	HEA	Non discuté	Non recommandé		
Volume	Cristalloïdes	ou 500 à 1000 ml / 30 min / 6h	1000 ml / 30 min / 6h	30 ml / kg / 3h	
	Colloïdes	ou 300 à 500 ml / 30 min		Non recommandés	
Remplissage vasculaire		Poursuite du RV si réponse et selon tolérance.	Plus de volumes et perfusion plus rapide si hypoperfusion persistante Moins de volumes si pressions de remplissage cardiaques augmentées sans amélioration hémodynamique simultanée	Administration plus rapide est nécessaire chez certains patients avec hypovolémie profonde	> 3 h : RV aussi longtemps que les paramètres hémodynamiques (dynamiques surtout) continuent à s'améliorer
		> 6 h - 1 ^{ères} 24h : apport hydrique poursuivi aussi longtemps que les paramètres hémodynamiques (PA, FC, débit urinaire) s'améliorent	> 6 h : apport hydrique poursuivi aussi longtemps que les paramètres hémodynamiques (dynamique ou statiques) continuent à s'améliorer		
Evaluation RRV		Non discutée			Réévaluation hémodynamique régulière de la RRV par l'examen clinique (FC, PA, SpO ₂ , FR, T°, diurèse, ...etc.) Evaluation de la fonction cardiaque : recommandée sauf pour déterminer le type de choc et si l'examen clinique ne mène pas à un diagnostic clair. Variables dynamiques (recommandées plutôt que les variables statiques)
Restriction hydrique dans le SDRA		Non discutée		Restriction hydrique si ALI ou SDRA sans signes d'hypoperfusion tissulaire.	Restriction hydrique dans le SDRA induit par le sepsis et sans signes d'hypoperfusion tissulaire.
HEA : Hydroxyéthylamidon ; RV : Remplissage vasculaire ; RRV : Réponse au remplissage vasculaire ; SDRA : Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte ; ALI : Acute lung injury ; FC : Fréquence cardiaque ; PA : Pression artérielle ; SpO ₂ : Saturation pulsée en oxygène ; FR : Fréquence respiratoire ; T° : Température					

Tableau 140 : Objectifs de la réanimation liquidienne dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
PVC	8 - 12 mm Hg en ventilation spontanée			non recommandée
	12 à 15 mm Hg si :			
	ventilation mécanique			
	ou pression abdominale augmentée.	ou préexistence d'une diminution de la compliance ventriculaire	ou augmentation de la pression intra-abdominale ou HTAP	
PAM	≥ 65 mm Hg			
Débit urinaire	≥ 0,5 ml/kg/h			non recommandée
SvcO₂ / SvO₂	SvcO ₂ ≥ 70%	SvcO ₂ ≥ 70 % ou SvO ₂ ≥ 65 %		non recommandée
Hématocrite	≥ 30 %			non recommandée
Si objectifs non atteints	Si objectifs non atteints : Dobutamine (max 20 gamma/k/m)	Si SvO ₂ non atteinte : Transfusion de CGR (hématocrite cible ≥ 30%) et / ou introduction de la Dobutamine® (maximum = 20 µg / kg / min)		non recommandées
Lactate	normaliser le lactate chez les patients ayant des taux élevés de lactate			
PVC : pression veineuse centrale ; HTAP : Hypertension artérielle pulmonaire ; PAM : Pression artérielle pulmonaire ; SvcO ₂ : Saturation veineuse centrale en oxygène, SvO ₂ : Saturation veineuse en oxygène				

Tableau 141 : Screening du sepsis et amélioration de performance dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Screening	Non discuté		Ces recommandations peuvent être utilisées comme base d'un programme d'amélioration des performances de la prise en charge du sepsis	Inclusion du screening de sepsis chez les patients critiques à haut risque, dans le programme d'amélioration de performance pour le sepsis, dans les systèmes des hôpitaux
Objectifs des 3 heures	Non discutés		A accomplir dans les 3 heures : 1) Mesure du taux de lactate 2) Obtention des hémocultures avant l'administration d'antibiotiques. 3) Administration des antibiotiques à larges de spectre 4) RV par 30 ml / Kg de cristalloïdes si hypotension ou lactate ≥ 4 mmol/L	
Objectifs des 6 heures	Non discutés		A accomplir dans les 6 heures : 1) Nécessité de vasopresseur si hypotension persistante après RV pour maintenir une PAM ≥ 65 mm Hg 2) Si hypotension persistante après RV ou lactate initial ≥ 4 mmol/L : • mesure de la PVC (cible ≥ 8 mm Hg) en ventilation spontanée • mesure de la ScvO ₂ (cible ≥ 70 %) 3) Remesure de lactate si le taux initial a été élevé (cible = normalisation)	Non recommandés

Tableau 142 : Diagnostic de l'infection (prélèvements infectieux) dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Hémocultures	Obtenez des cultures microbiologiques appropriées avant le départ des antibiotiques et sans retarder leur administration Obtenez au moins deux séries d'hémocultures (aérobie et anaérobie) : le volume du sang prélevé est ≥ 10 ml de sang veineux			
	Non discutée	par voie percutanée		
	Non discutée	et au niveau de chaque abord vasculaire suspect (source d'infection) mis en place depuis plus de 48 h		et au niveau de chaque abord vasculaire suspect (source de l'infection) mis en place depuis plus de 2 h
Prélèvements en fonction du site de l'infection	Urines, liquide céphalo-rachidien (LCR), blessures, crachats,... etc)	Culture d'autres sites en fonction de la clinique	Prélèvements faits de préférence en même temps que les hémocultures. Culture des aspirations trachéales si pneumonie (valeur diagnostique incertaine). Coloration gram (utile dans les infections respiratoires). Le dosage de l'antigène influenzae (recommandé dans la grippe)	Prélèvement au niveau des autres sites fait de préférence en même temps que les prélèvements des hémocultures.
Diagnostic difficile des candidoses	Non discuté	Non discuté	Diagnostic difficile des candidoses chez les patients critiques : <ul style="list-style-type: none"> le dosage des anticorps et des antigènes (Ag) peut être utile et plus significatif que la culture utilisation de « 1,3 β D Glucan test », « Mannan test » et « anticorps anti-Mannan test » pour le diagnostic différentiel de cause de l'infection si suspicion d'une candidose invasive. 	Non discuté
Dosage PCT/CRP & Imagerie	Non discuté	Non discuté	Aucune recommandation pour le dosage de la PCT et de la CRP. L'étude par imagerie doit être rapide pour confirmer la source de l'infection.	Non discuté
PCT : Procalcitonine ; CRP : C-Reactive Protein (Protéine C-réactive)				

Tableau 143 : Antibiothérapie empirique intraveineuse dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Délai & spectre	Administrée dans la première heure de l'identification et après obtention des cultures microbiologiques appropriées mais sans retard A large spectre associant un ou plusieurs agents actifs contre les agents pathogènes (bactériens/fongiques)			
Cible	Agent pathogène (bactériens/fongiques) et au foyer infectieux suspecté	agents pathogènes (bactériens/fongiques)	couvrir tous les agents pathogènes probables (bactérien, fongique ou viral)	
	avec une bonne pénétration et à des concentrations adéquates au niveau des tissus présumés infectés.			
Antibiogramme	vérification de l'antibiogramme			
	/ 48 à 72h	Quotidienne		
Adaptation antibiothérapie empirique	adaptation optimiser l'efficacité, prévenir la résistance, éviter la toxicité & minimiser le cout.		adaptation avec une potentielle désescalade thérapeutique	adaptation une fois identification de l'agent pathogène et établissement de l'antibiogramme, et / ou amélioration clinique
Antibioprophylaxie	Non discuté		Non recommandée systématiquement dans les états inflammatoires sévères d'origine non infectieuse (exp pancréatite sévère)	
Surveillance antibiothérapie	Non discuté		Non discuté	Dosage des antibiotiques en fonction de la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et des propriétés spécifiques des médicaments
Combinaison empirique des antibiotiques	Recommandée			
	Infections à Pseudomonas et chez les patients neutropéniques.		Neutropénie avec sepsis sévère. Bactérie multi-résistante difficile à traiter (exp : Acinetobacter et Pseudomonas). Infections sévère associée à une détresse respiratoire et un choc septique	Non recommandée en routine (exp bactériémie ou sepsis sans choc ou patient neutropénique).
	Non discutée		Combinaison est à large spectre associant : - une β -lactamine et soit un aminoglycoside ou une fluoroquinolone pour le Pseudomonas aeruginosa - une β -lactamine et un macrolide si choc septique à Streptococcus Pneumoniae	Combinaison d'au moins deux antibiotiques de classes différentes visant l'agent pathogène le plus probable.
	Durée : \leq 48 - 72h.	Durée : \leq 3 - 5 jours.		Dans le choc septique : désescalade avec arrêt de la combinaison dans les premiers jours de l'amélioration clinique et/ou la résolution de l'infection (les infections à culture positive ou négative)
Désescalade en monothérapie le plutôt possible en fonction de la sensibilité du germe identifiée				

Tableau 144 : Suite antibiothérapie empirique intraveineuse dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Durée de l'antibiothérapie	7 à 10 jours			
	Non discutée	une durée plus longue si réponse lente, foyer d'infection inaccessible ou immunodépression.	une durée plus longue si réponse clinique lente, un foyer infectieux inaccessible au drainage, une bactériémie à Staphylococcus aureus, certaines infections fongique et virale ou déficits immunologiques incluant la neutropénie	
	Non discutée			une courte durée si résolution clinique rapide de l'infection (suite au contrôle de la source du sepsis intra-abdominal ou urinaire et pyélonéphrite peu compliquée)
PCT & Arrêt antibiothérapie	Non discutée		Un faible taux de PCT peut être utilisé pour l'arrêt des antibiotiques chez les patients en sepsis.	La PCT peut être utilisé pour raccourcir la durée de l'antibiothérapie ou arrêter une antibiothérapie empirique chez des patients censés avoir un sepsis mais sans évidence clinique de l'infection
	Arrêt de l'antibiothérapie si cause non infectieuse			
PCT : Procalcitonine				

Tableau 145 : Contrôle du foyer infectieux dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Identification	il faut un diagnostic anatomique spécifique de l'infection avec identification et éradication rapides de la source d'infection			
Intervention sur le foyer infectieux	l'intervention pour contrôler la source de l'infection est entreprise :			
	dès diagnostic et juste après la réanimation initiale.	dans 6 premières heures dès diagnostic	dans les 12 premières heures dès diagnostic et c'est réalisable.	dans les 6 à 12 premières heures dès diagnostic. Si choc septique l'intervention est entreprise après réanimation initiale.
	Non discuté	Pancréatite avec des coulées nécrotique impose débridement de la nécrose chirurgicale sans retard.		
	ablation rapide de toute prothèse intravasculaire considérée comme source possible, et après mise en place d'un autre abord vasculaire			
Choix du type du geste	La mesure de contrôle de l'infection avec le maximum d'efficacité et minimum d'effets indésirables.	Le geste le moins invasif possible est recommandé pour le contrôle de la source de l'infection (exp un drainage percutané est recommandé plus qu'un drainage chirurgical d'un abcès).		choisissez la méthode optimale de contrôle de la source.

Tableau 146 : Prévention de l'infection dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Prévention de l'infection	Non discutée		Décontamination oropharyngée par voie orale (chlorhexidine gluconate) pour diminuer le risque des pneumopathies acquise sous ventilation	Non discutée

Tableau 147 : Vasopresseurs dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Objectif	PAM \geq 65 mm Hg		PAM = 65mmHg.	PAM \geq 65 mm Hg
Indication	Après RV adéquat et si objectifs non atteints			
	1 ^{er} choix : Noradrénaline [®] ou Dopamine [®]		1 ^{er} choix : Noradrénaline [®]	
Adrénaline[®]	Non recommandées en 1 ^{ère} intention dans le choc septique Première alternative dans le choc septique en l'absence de réponse à Noradrénaline [®] ou la Dopamine [®]		Peut être ajoutée à Noradrénaline [®] pour atteindre la PAM cible.	
Néosynéphrine[®]	Alternative à la Noradrénaline [®] ou la Dopamine [®] (Adrénérique le moins tachycardant mais avec risque de diminution du VES)	Non recommandées en 1 ^{ère} intention dans le choc septique	Non recommandée sauf si Noradrénaline [®] associée à des arythmies graves, ou un Qc élevé avec une hypotension artérielle persistante, ou échec de l'association (vasopresseurs, inotropes et faible dose de Vasopressine) à atteindre une PAM cible	Non recommandée
Vasopressine	Non discutée	Non recommandées en 1 ^{ère} intention	A faible dose : non recommandée seule comme vasopresseur initial.	Non discutée
	Non discutée	La Vasopressine (0,03 U/min) peut être ajoutée à la Noradrénaline [®] pour atteindre la PAM cible ou diminuer la posologie de la Noradrénaline [®] .		
	Non discutée		la Vasopressine à forte dose (> 0,03 – 0,04 U/min) : thérapie de sauvetage pour atteindre la PAM cible avec d'autres agents vasopresseurs.	Non discutée
Dopamine[®]	Avantage : utile si fonction systolique altérée. Inconvénients : risque de tachycardie et d'arythmie.	Non discutée	Alternative à la Noradrénaline [®] seulement chez les patients hautement choisis (à faible risque de tachyarythmies et une bradycardie absolue ou relative).	
	Alternative à la Noradrénaline [®] de première intention			
Non recommandée à faible dose pour la protection rénale.				
VES : Volume d'éjection systolique				

Tableau 148 : Inotropes dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Dobutamine®	Recommandée jusqu'à 20 µg/Kg/min			
	si objectifs (Tableau 146) non atteints	Non discuté	Si signes d'hypoperfusion tissulaire persistants après RV et PAM adéquats	Si hypoperfusion persistante après RV adéquat et utilisation de vasopresseur
	Si dysfonction myocardique avec pressions de remplissage du ventricule gauche élevées ou un bas Qc			
	Non discuté	Il ne faut pas augmenter l'index cardiaque à des niveaux supranormaux		Non discuté
Cathétérisme	Cathéter artériel systématique			
	Non discuté	CAP : non recommandé si ALI/ARDS	pas de cathétérisme de l'artère si ARDS	
RV : Remplissage vasculaire ; PAM : Pression artérielle moyenne ; Qc : Débit cardiaque ; SDRA : Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte ; ALI : Acute lung injury ; CAP : cathétérisme de l'artère pulmonaire				

Tableau 149 : Corticostéroïdes ou stéroïdes dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Indications	Choc septique avec hypotension persistante après RV et traitement vasopresseur adéquats		Choc septique avec hypotension persistante après un remplissage et traitement vasopresseur adéquats. L'utilisation de l'HHC nécessite une surveillance continue	
	Non discuté	Non recommandé dans le sepsis sans choc sauf si une cause endocrinienne ou traitement antérieur par corticostéroïde	Non recommandé dans le choc septique avec stabilité hémodynamique après RV adéquat et traitement vasopresseur, ou dans le sepsis sans signes de choc	
	Non discuté	l'HHC est préférée à Dexaméthasone. La Fludrocortisone (50µg x1/j Per Os) peut être une alternative à l'HHC (facultative).	Non discuté	
Posologie HHC	200 - 300 mg/j en IV (en continue ou en 3 fois)	≤ 300 mg/j en IV (en continue ou en 3 fois)	200 mg/j (en continue)	
Durée HHC	7 jours	l'HHC est sevrée quand les vasopresseurs sont sevrés.		
Test ACTH	Non discuté	Test de stimulation de l'ACTH : non recommandé pour identifier le patient en choc septique nécessitant l'HHC		Non discuté
HHC : Hémissuccinate hydrocortisone ; RV : Remplissage vasculaire ; IV : Intraveineuse ; ACTH : Adreno cortico tropic hormone				

Tableau 150 : Protéine C activée (rhAPC) dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
rhAPC	Débutée le plutôt possible	indiquée si dysfonctionnement d'organe lié au sepsis avec risque élevé de décès (APACHE II ≥ 25 ou multiple défaillance d'organe) et en l'absence de contre-indication.	Non recommandée	
		Non indiquée si sepsis sévère avec faible risque de décès (APACHE II < 20 ou une défaillance d'organe)		
rhAPC : rh Activated Protein C				

Tableau 151 : Transfusion sanguine dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
CGR	si Hb < 7 g/dl (pour une Hb cible de 7 - 9 g/dl)			
	Non discutés	en l'absence d'une ischémie myocardique, d'une hypoxémie sévère, et d'une hémorragie aigüe.		en l'absence d'une cardiopathie ischémique.
en l'absence d'une maladie cardiaque cyanogène ou d'une acidose lactique.				
PFC	si anomalies de la coagulation ou saignement ou acte invasif		Non recommandé si anomalies de la coagulation sans saignement ou en dehors d'un acte invasif programmé	
Plaquettes	si taux < 5000 - 30.000/mm ³ (taux de plaquettes cible ≥ 50.000/mm ³)	si taux : <ul style="list-style-type: none"> < 5000 / mm³ (5 × 10⁹/L) sans tenir compte du saignement 5000 à 30.000 / mm³ (5 – 30 × 10⁹/L) avec risque significatif de saignement ≥ 50.000 / mm³ (50 × 10⁹/L) : recommandé pour une chirurgie ou une procédure envahissante 	si taux : <ul style="list-style-type: none"> < 10.000 / mm³ (10 × 10⁹/L) en l'absence d'un saignement apparent < 20.000 / mm³ (20 – 30 × 10⁹/L) avec risque significatif de saignement ≥ 50.000 / mm³ (50 × 10⁹/L : recommandé pour un saignement actif, une chirurgie ou une procédure invasive 	
Erythropoïétine	Non recommandée dans le traitement de l'anémie liée au sepsis			

Tableau 152 : Ventilation mécanique dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Indication	ALI ou SDRA		SDRA	
Paramètres VM	VT = 6 ml / kg (faibles VT que de grands VT) & Pression plateau en fin d'inspiration < 30 cm H ₂ O			
	PEEP guidée par la FiO ₂		PEEP plus haute plutôt qu'une PEEP basse	
Recrutement alvéolaire	Non discutée		Utilisation des manœuvres de recrutement	
Hypercapnie permissive	Tolérée	Tolérée si nécessaire pour minimiser la pression plateau et le VT	Non discutée	
Position de la tête	Le chef du lit levé à 45°		Le chef du lit levé à 30° - 45° pour limiter le risque d'inhalation et prévenir le développement d'une pneumonie liée à la VM	
Décubitus ventral	Si SDRA (améliore le rapport PaO ₂ /FiO ₂ et non pas la mortalité)	Si SDRA avec FiO ₂ ou pression plateau élevée et sans aucun danger	Si SDRA et PaO ₂ /FiO ₂ < 100	Si SDRA et PaO ₂ /FiO ₂ < 150
β-2 mimétiques	Non discutée		Recommandés seulement si SDRA associé à un bronchospasme	
sevrage de la VM	Utilisation d'un protocole de sevrage de la ventilation chez les patients ventilés et pouvant tolérer le sevrage. Critères de sevrage (réveil ; stabilité hémodynamique sans agents vasopresseurs ; aucun nouvel incident potentiellement sérieux ; ventilation avec PEEP et pressions basses ; FiO ₂ basse et peut être délivrée avec un masque ou des lunettes) : si la ventilation spontanée avec ces critères est bien remplie, l'extubation est tentée			
VM : Ventilation mécanique ; ALI : Acute lung injury ; SDRA : Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte ; VT : Tidal volume ; PEEP : Positive End-Expiratory Pressure ; FiO ₂ : Fraction inspirée en oxygène ; PaO ₂ : Pression artérielle en oxygène				

Tableau 153 : VNI, VHFO, CAP dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Indication VNI	non discutée	ALI ou de SDRA avec hypoxémie légère et modérée et sauf si : stabilité hémodynamique, réveil facile, confort, capable de protéger ou dégager les voies aériennes et de se rétablir rapidement	Utilisée chez certains patients avec SDRA après évaluation prudente des bénéfices / risques	Non recommandée
VHFO	Non discuté			Non recommandée
CAP	Non discuté	Non recommandé pour la surveillance de routine chez un patient avec ALI/ARDS.	Non recommandé si SDRA	
VNI : Ventilation non invasive ; VHFO : Ventilation à haute fréquence par oscillation ; CAP : Cathétérisme de l'artère pulmonaire ; ALI : Acute lung injury ; SDRA : Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte				

Tableau 154 : Sédation, analgésie et curarisation dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Sédation	Recommandée si ventilation mécanique	La sédation continue ou intermittente doit être minimisée chez les patients sous ventilation mécanique		
Curarisation	La curarisation doit être évitée dans la mesure du possible			
	Non précisé		≤ 48 h : si SDRA et $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$	
	Monitoring rigoureux de la profondeur si utilisation			

Tableau 155 : Contrôle de la glycémie dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Glycémie cible	$< 1,5$ g / L sous insuline IV		$< 1,8$ g / L sous insuline IV	
Insuline	Insuline si nécessaire		Insulinothérapie si plusieurs taux consécutifs de glycémie $> 1,8$ g / L	Insulinothérapie si 2 taux de glycémie $> 1,8$ g / L
Surveillance	Surveillance	Glycémie /1-2h et /4 h si glycémie stable chez les patients sous insuline IV	Glycémie /1-2h jusqu'à stabilisation (glycémie et débit de la perfusion insuline), puis par 4 h chez les patients sous insulinothérapie intraveineuse	
Type de sang	Non précisé			La glycémie mesurée sur un sang artériel (cathéters artériel) est préférée sur celle mesurée sur un sang capillaire.
Précautions	Non précisé	Attention à des glycémies basses et au risque d'hypoglycémie pouvant être surestimées par les appareils	Interprétée avec précaution de la glycémie capillaire (elle peut ne pas refléter avec précision la glycémie veineuse ou artérielle)	
IV : Intraveineuse				

Tableau 156 : Dialyse dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Type de dialyse	Hémodialyse intermittente ou HVVC : recommandées si insuffisance rénale aiguë et état hémodynamique stable	Hémodialyse intermittente et HVVC : équivalentes	Dialyse intermittente ou continue : indiquée dans le sepsis sévère avec insuffisance rénale aiguë	Dialyse intermittente ou continue : indiquée dans le sepsis avec insuffisance rénale aiguë
Intérêt	Non précisé	la dialyse continue offre une gestion plus facile des patients hémodynamiquement instables.		
Non indication	Non précisé	Non précisé	Non précisé	Dialyse : non recommandée dans le sepsis avec insuffisance rénale aiguë, juste pour une augmentation de la créatinine ou une oligurie sans d'autre indication de dialyse.

HVVC : Hémodialyse veino-veineuse continue

Tableau 157 : Prophylaxie de la thrombose des veines dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Prophylaxie pharmacologique	HNF ou HBPM : recommandée	HNF ou d'HBPM (à faible dose) : recommandée en l'absence de contre-indications les HBM devrait être utilisé plutôt que l'HNF chez les patients à risque très élevé de TVP	Prophylaxie pharmacologique quotidienne en sous cutanée : recommandée chez les patients en sepsis sévère. <ul style="list-style-type: none"> • HBPM : une injection /j • ou HNF : 2 ou 3 fois /j • ou Daltéparine (Fragmine®) ou autre HBPM à faible élimination rénale : si clearance créatinine < 30 ml / min Prophylaxie pharmacologique : non recommandée chez les patients en sepsis sévère ayant une contre-indication pour l'utilisation de l'héparine (thrombopénie, coagulopathie sévère, saignement actif, hémorragie intracérébrale récente) La prophylaxie pharmacologique est débutée dès que le risque a diminué	HNF ou HBPM : recommandée en l'absence de contre-indications. Les HBPM sont les plus recommandés par rapport aux HNF.
Prophylaxie mécanique	Non discutée	Bas de contention ou appareil de compression par intermittence : recommandés quand l'héparine est contre-indiquée.	Bas de contention gradués ou appareils de compression par intermittence : recommandé en l'absence de contre-indication	Bas de contention ou appareil de compression par intermittence : recommandés quand la prophylaxie pharmacologique est contre-indiquée.
Combinaison des deux thérapies	Non discutée	Indiquée chez les patients à risque très élevé de TVP	Indiquée dans la mesure du possible.	

HNF : Héparine non fractionnée ; HBPM : Héparine à bas poids moléculaire ; TVP : Thrombose veineuse profonde

Tableau 158 : Prophylaxie de de l'ulcère de stress dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Anti-H₂	Recommandés	Recommandés	Recommandés si indication	
IPP	IPP : efficacité relative méconnue	Recommandés	Recommandés si indication (IPP préférés par rapport aux anti-H ₂)	Aucune préférence
Prophylaxie de l'ulcère	Non discutée	Non discutée	Recommandée chez les patients avec un sepsis ou un choc septique et qui ont des facteurs de risque de saignement gastro-intestinal.	
			Non recommandée chez les patients sans facteurs de risque de saignement gastro-intestinal.	
IPP : Inhibiteurs de la pompe à proton				

Tableau 159 : Nutrition dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Choix du type de l'alimentation : entérale, parentérale, glucose IV	Non discuté	Non discuté	Alimentation entérale ou parentérale bien tolérée : mieux qu'un jeûne complet ou une administration de glucose en IV durant les première 48 heures après diagnostic du sepsis sévère ou du choc septique	Alimentation entérale : recommandée en première intention chez les patients pouvant s'alimenter par voie entérale
			Le glucose en IV et l'alimentation entérale sont plutôt recommandés qu'une alimentation parentérale seule ou en association avec une alimentation entérale, durant les 7 premiers jours après diagnostic du sepsis sévère ou du choc septique	Alimentation parentérale seule ou en association avec l'alimentation entérale (glucose en IV + alimentation entérale bien tolérés) au cours des 7 premiers jours : non recommandée chez les patients ne pouvant pas s'alimenter par voie entérale.
Apport calorique	Non discuté	Non discuté	Alimentation hypocalorique (progressivement jusqu'à 500 calories / jour selon tolérance) : recommandée Alimentation hypercalorique obligatoire durant la première semaine : à éviter.	Alimentation entérale hypoprotidique / hypocalorique ou complète (selon la tolérance) : recommandée en première intention.
Oligo-éléments	Non discutés	Non discutés	Alimentation sans immuno-modulateurs spécifiques supplémentaires : recommandée chez les patients en sepsis sévère. Sélénium IV : non recommandé pour le traitement de sepsis sévère.	Oméga 3 (complément immunitaire), Sélénium en IV, Arginine, Glutamine : recommandée dans le traitement des patients critiques. Carnitine : non recommandée.
Surveillance alimentation	Non discutée	Non discutée	Non discutée	Monitoring du volume gastrique résiduel : recommandé chez les patients critiques non chirurgicaux avec intolérance alimentaire ou risque élevé d'inhalation. Agents prokinétiques : recommandés si intolérance alimentaire. Sonde d'alimentation post pylorique : recommandée si intolérance alimentaire ou risque élevé d'inhalation.

Annexes 2

Tableau 160 : Bicarbonates, Anticoagulants, Immunoglobulines IV, Plasmaphérèse dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
Bicarbonates	non recommandés en cas d'acidose lactique avec un pH \geq 7,15	non recommandés pour améliorer l'état hémodynamique ou de réduire les exigences de vasopresseur en cas d'hypoperfusion responsable d'une acidose lactique avec un pH \geq 7,15		
Antithrombine	Non recommandée			
Thrombomoduline	Non discutées			Non recommandée
Immunoglobulines	Non discutées		Non recommandées	
Plasmaphérèse	Non discutée			Non recommandée

Tableau 161 : Limitation de soins dans le sepsis et le choc septique

	2004	2008	2012	2016
LDS	Les buts de soin et le pronostic doivent être discutés avec le patient et sa famille			
	Non discutés	Les buts de soin doivent être incorporés dans le traitement et la planification de soin de fin de la vie (en utilisant les principes de soins palliatifs) Les buts de soin doivent être appliqués dès le début et dès que c'est réalisable (au plus tard dans les 72 heures suivant l'admission aux USI).		
LDS : Limitation de soins ; USI : Unité de soins intensifs				

2. Annexe 2 : Fiche technique du groupe précharge dépendance

N° dossier		Tel		Commune/W	
Déchocage : O - N	Box N° :	Adresse			
Nom		Poids =	Admission	Date :	Mode sortie
Prénom		Taille =	Sortie	Date :	
Age = ans	Sexe : F - M	BMI =	Décès	Date :	
Motif <u>admi</u>		SC =	IGSII =	OMEGA =	
		DSj = ... J	Survie A: H48 (O - N) - H72 (O - N) - 7j (O - N) - 28 j (O - N)		
Diagnosics		Facteur de risque :	ATCD :	TRT à domicile:	

EXAMEN CLINIQUE A L'ADMISSION :

PAS =	PAD =	PAM =	FC=	FR =	SpO ₂ =	FiO ₂ =	PaO ₂ =...	Pa/FiO ₂ =
Signes IVG :	Signes IVD :	S. Lutte :	Diurèse initiale =	Dextro =	CU : A: G:	T°C=	GCS =...	Signes déficit:
qSOFA admission =	SOFA admission = [PaFi/Plq...../ Bili/ PA...../ GCS...../ Créat-diur]							
Autres								

BIOLOGIE

GDS	pH	PaC	FiO ₂	SaO ₂	PaCO ₂	HCO ₃ ⁻	BE	Lact	PCT	CRP	GB	Hb	Plq
H.....														
Gly	Na	K	Cl	Urée	Creat	TGO	TGP	Alb	ProT	BiliT	CPK	LDH	TP/INR
Autres														

PEC

ETT cardiaque initiale (SC =.....)														ELJ : FC=			
FEVG	STD	STS	VES	FC	E/A	E/Ea	D _{cc} VG	S ² _{cc}	ITV _{SA}	Q _c	IC	VCl _i	VCl _e	IC _{VCl}	ITV _{SALI}	Q _c	IC

Epreuve de remplissage vasculaire : 10ml/kg/h = (Surveillance /ETT + ELJ) Vol T =

Tps/ERV	Volume SSI	NA	FC	Avant épreuve L.J.P			Après épreuve L.J.P						
				ITV _{SS A0}	Q _c	IC	ITV _{SS A0}	Q _c	IC				
H ₀ + 30 min													
H ₀ + 1h													
H ₀ + 1h30													
H ₀ + 2h													
H ₀ + 2h30													
H ₀ + 3h													
Observations													

Evolution

ETT cardiaque Fin d'épreuve de RV (SC =.....)														
FEVG	STD	STS	VES	FC	E/A	E/Ea	D _{cc} VG	S ² _{cc}	ITV _{SS A0}	Q _c	IC	VCl _i	VCl _e	IC _{VCl}
Clinique:														
QSOFA =	SOFA admission = [PaFi/Plq...../ Bili/ PA...../ GCS...../ Créat-diur]													

3. Annexe 3 : Fiche technique du groupe témoin

N° dossier		Tel		Commune/W	
Déchocage : O - N	Box N° :	Adresse			
Nom		Poids =	Admission	Date :	Mode sortie
Prénom		Taille =	Sortie	Date :	
Age =	Ans	Sexe : F - M	BMI =	Décès	Date :
Motif <u>admi</u>			SC =	IGSII =	OMEGA =
			DSj = .. J	Survie A : H48 (O - N) - H72 (O - N) - 7j (O - N) - 28 j (O - N)	
Diagnostics	Facteur de risque :		ATCD :	TRT à domicile:	

EXAMENS CLINIQUE A L'ADMISSION :									
PAS =	PAD =	PAM =	FC=	FR =	SpO ₂ =	FiO ₂ =	PaO ₂ =...	Pa/FiO ₂ =	
Signes IVG :	Signes IVD :	S. Lutte :	Diurèse initiale =	Dextro =	CU: A: G:	T°C =	GCS =...	Signes deficit:	
qSOFA admission =		SOFA admission = [PaFi/Plq...../Bili/PA...../GCS...../Créat-diur]							
<u>Autres</u>									

BIOLOGIE														
GDS	pH	PaC	FiO ₂	SaO ₂	PaCO ₂	HCO ₃ ⁻	BE	Lact	PCT	CRP	GB	Hb	Plq
H.....														
Gly	Na	K	Cl	Urée	Creat	TGO	TGP	Alb	ProT	BiliT	CPK	LDH	TP/INR
<u>Autres</u>														

PEC	
-----	--

Epreuve de remplissage vasculaire : 10ml/kg/h = (Surveillance clinique) Vol T=							
H ₀ +	30 min	1h	1h30	2h	2h30	3h	Observation
PAS							
PAD							
PAM							
FC							
FR							
SpO ₂							
FiO ₂							
GCS							
Diurèse							
Volume SSI							
NA (H/μg)							

Evolution

Clinique:	
qSOFA =	SOFA admission = [PaFi/Plq...../Bili/PA...../GCS...../Créat-diur]

Bibliographie

1. Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3) :304-77.
2. Dellinger RP, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013 ;41(2) :580-637.
3. Candel FJ, et al. Current aspects in sepsis approach. Turning things around. *Rev Esp Quimioter.* 2018 ;31(4) :298-315.
4. Singer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 ;315(8) :801-10.
5. Angus DC, Van der Poll T, et al. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl Med.* 2013; 369(9):840-51.
6. Vincent JL, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009 ;302(21) :2323-29.
7. Rivers E, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl Med.* 2001; 345(19):1368-77.
8. Semler MW, et al. Sepsis Resuscitation: Fluid Choice and Dose. *Clin Chest Med.* 2016; 37(2):241–50.
9. Jozwiak M, Monnet X, Teboul JL. Implementing sepsis bundles. *Ann Transl Med.* 2016; 4(17):332.40.
10. Bouglé A, Duranteau J. Indicateurs hémodynamiques dans le monitoring hémodynamique. *SFAR [En ligne].* 2010 [2020]; [5 pages]. Disponible à l'URL : <https://sfar.org/indicateurs-dynamiques-dans-le-monitorage-hemodynamique/>.
11. Leone M. Le sepsis sévère. *SFAR [En ligne].* 2008 [2020]; [13 pages]. Disponible à l'URL : <https://sfar.org/le-sepsis-grave/>
12. Subhash T, Subhal Bhalchandra, Kapil Zirpe, Yatin Mehta. Hemodynamic monitoring and resuscitation. Are static measures still useful ?. In: Jaypee Brothers Medical, dir. *Critical Care Update 2019.* Mumbai: Édition Kindle; 2019. p. 37-42. Disponible à l'URL : <https://www.goodreads.com/book/show/45452632-critical-care-update-2019>
13. Monnet X, Teboul JL. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care.* 2013; 17(2): 217-24
14. Candela D, Muller L, de La Coussaye JE, Lefrant JY. Evaluation de la volémie. Congrès national d'anesthésie et de réanimation. *Les Essentiels [En ligne].* 2007 [2015]; [497-520]. Disponible à l'URL : http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca07/html/ca07_40/ca07_40.htm
15. Teboul JL. Recommandations d'experts de la SRLF. Indicateurs du remplissage vasculaire au cours de l'insuffisance circulatoire. *Réanimation [En ligne].* 2004 [2020];13: 255-63. Disponible à l'URL : https://www.researchgate.net/publication/257258081_Recommandations_d'experts_de_la_SRLF_Indicateur_s_du_remplissage_vasculaire_au_cours_de_l'insuffisance_circulatoire
16. Wiel E, Gosselin P, Majchrzak R, Rouyer F. Évaluation et monitoring hémodynamique. *SFUM [En ligne].* 2014 [2020]; [14 pages]. Disponible à l'URL : https://www.sfmu.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2014/donnees/pdf/061.pdf
17. Mackenzie DC, Noble VE, Assessing volume status and fluid responsiveness in the emergency department. *Clin Exp Emerg Med.* 2014 ;1(2) :67-77.
18. Muller L, Lefrant JY. Échographie en réanimation. Congrès national d'anesthésie et de réanimation. *Les Essentiels [En ligne].* 2008 [2020]; [553-594]. Disponible à l'URL : http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca08/html/ca08_37/ca08_37.htm
19. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients, a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 2009 ;37(9) :2642-7.
20. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2011 ;1(1) :1-9.
21. Charron C, Caille V, Jardin F, Vieillard-Baron A. Echocardiographic measurement of fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care.* 2006 ;12(3) :249-54.
22. Maizel, J, Airapetian N, Lorne E, Tribouilloy C, Massy, Slama M. Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising. *Intensive Care Med.* 2007; 33(7):1133-38.
23. Vallet B, Blanloeil Y, Cholley B, Orliaguet G, Pierre S, Tavernier B. Stratégie du remplissage vasculaire périopératoire. *SFAR [En ligne].* 2013 [2020]; 32:[9 pages]. Disponible à l'URL : <https://sfar.org/strategie-du-remplissage-vasculaire-perioperatoire-2/>.
24. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 ;168(11) :1270-6.

Bibliographie

25. Teboul JL, Jozwiak M, Monnet X. Les nouvelles techniques de monitoring du débit cardiaque. Sont-elles fiables?. dir. MAPAR. Paris: Arnette; 2011. p.163-175. Disponible à l'URL: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Les_nouvelles_techniques_de_monitorage_du_debit_cardiaque_sont-elles_fiables.pdf
26. Lamia, B, Ochagavia B, Monnet X, Chemla D, Richard C, Teboul JL. Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity. *Intensive Care Med.* 2007 ;33(7) :1125-32.
27. Hernández G, Teboul JL. Fourth Surviving Sepsis Campaign's hemodynamic recommendations: a step forward or a return to chaos? *Critical Care.* 2017 ;21 :133-5.
28. Dellinger, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004 ;32(3) :858-73.
29. Dellinger, Levy M, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008 ;36(1) :296-327.
30. Cholley B, Payen D. Retour veineux. Physiologie et implications cliniques. Elsevier Masson. Les Essentiels [En ligne]. 2006 [2020]; [399-410]. Disponible à l'URL : http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca06/html/ca06_29/ca06_29.htm.
31. Ferguson N, Meade MO, et al. High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2002 ;28(8) :1073-7.
32. Sakka SG, Magdalena K, et al. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest.* 2002 ;122(6) :2080-6.
33. Balogh, Z, McKinley BA, Cocanour CS, et al. Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg.* 2003 ;138(6) :637-42.
34. Jozwiak M, Hamzaoui O, Monnet X, Teboul JL. Fluid resuscitation during early sepsis: a need for individualization. *Minerva Anesthesiol.* 2018 ;84(8) :987-92.
35. Widmaier EP, Hershel R, Strang KT. Physiologie cardiovasculaire. In: Vander, dir. physiologie humaine. Les mécanismes de fonctionnement de l'organisme. France: Maloine; 2013. p. 353-417.
36. Silbemagl S, et al. Coeur et circulation. In: Médecine-Sciences, dir. Atlas de poche de physiopathologie. Paris: Flammarion; 2002. p. 176-240.
37. Guyton AC, et al. Le muscle cardiaque, la pompe cardiaque. dir. Précis de physiologie médicale. Padoue: Piccin; 1991. p. 103-110.
38. Guyton AC, et al. La circulation: Vue d'ensemble et lois physiques: pression, débit, résistance. dir. Précis de physiologie médicale. Padoue: Piccin; 1991. p. 150-157.
39. Guyton AC, et al. Distensibilité vasculaire et fonction des systèmes artériel et veineux. dir. Précis de physiologie médicale. Padoue: Piccin; 1991. p. 159-167.
40. Guyton AC, et al. La microcirculation et le système lymphatique: échanges liquidiens capillaires, liquide interstitiel et circulation lymphatique. dir. Précis de physiologie médicale. Padoue: Piccin; 1991. p. 170-184.
41. Guyton AC, et al. Débit cardiaque, retour veineux, leur régulation. dir. Précis de physiologie médicale. Padoue: Piccin; 1991. p. 221-232.
42. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, Richardson T, Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol.* 1957 ;189(3) :609-15.
43. Beard DA, Feigl EO. Understanding Guyton's venous return curves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011 ;301(3) :629-33.
44. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine.* 2003 ;348(16) :1546-1554.
45. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevre S, Antonelli M. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 ;171(5) :461-8.
46. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002 ;28(2) :108-21.
47. Groupe Transversal Sepsis : Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. France; 2005.
48. The EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive care medicine.* 2004 ;30(4) :580-588.
49. Leone M., Visintini P, Textoris J. Prise en charge hémodynamique du patient en sepsis sévère aux urgences. SFUM [En ligne]. 2006 [2020]; [13 pages]. Disponible à l'URL: https://www.sfm.org/upload/70_formation/02_formation/03_journees/archives/S06reconnaissance.pdf.
50. Cavalcanti AB, Azevedo LCP, Machado FR. Use of prevalence data to study sepsis incidence and mortality in intensive care units – Authors' reply. *The Lancet Infectious Diseases.* 2018 ;18(3) :252-253.
51. Fleischmann C, Thomas-Ruedde DO, et al. Hospital Incidence and Mortality Rates of Sepsis: An Analysis of Hospital Episode (DRG) Statistics in Germany From 2007 to 2013. *Dtsch Arztebl International.* 2016 ;113(10) :159-166.

Bibliographie

52. OMS. Etats septiques [En ligne]. OMS, 2017 [19 avril 2018] ; [environ X écrans]. Disponible à l'URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>.
53. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Medicine*. 2019; 7:1-13.
54. Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Amate-Blanco JM. Use of explicit ICD9-CM codes to identify adult severe sepsis: impacts on epidemiological estimates. *Critical care*. 2016; 20(1):313-25.
55. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, 2014; 5(1):4-11.
56. Maux et médecine de l'Égypte ancienne [En ligne]. [20/12/2019]; Disponible à l'URL : <http://www.remede.org/librairie-medicale/pdf/e9782340017238.pdf>.
57. Ryding, S. Histoire de sepsis. 2018 Sep 11, 2018; Disponible à l'URL : [https://www.news-medical.net/health/Sepsis-History-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Sepsis-History-(French).aspx).
58. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nature Reviews Immunology*. 2008 ;8(10) :776-87.
59. Avicenne : biographie du médecin et philosophe à l'origine du Qanûn. 2019 [09/09/19]; Disponible à l'URL : <https://www.linternaute.fr/science/biographie/1778018-avicenne-biographie-courte-dates-citations/>.
60. Institut Pasteur. Sepsis / septicémie. Janvier 2018 [21 Octobre 2019; 2020]; Disponible à l'URL: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sepsis-septicemie#historique>.
61. Cavaillon JM, Chrétien F. Septicemia to sepsis 3.0 - from Ignaz Semmelweis to Louis Pasteur. *Genes and Immunity*. 2019; 20(5): p. 371-382.
62. Cavaillon JM. Sepsis : des nouveaux-nés aux vieillards... tous concernés !. Mars 2018 [2020]; Disponible à l'URL: <https://www.auf.org/moyen-orient/nouvelles/agenda/visioconference-21032018-sepsis-nouveaux-nés-aux-vieillards-concernés/>
63. Fièvre puerpérale. Aout 2019 [2020]; Disponible à l'URL: https://fr.wikipedia.org/wiki/Fièvre_puerpérale
64. Monteil H. Coze, Feltz et le streptocoque. 2000 [2020]; Disponible à l'URL: http://www.professeurs-medecine-nancy.fr/Coze_Feltz_et_le_streptocoque%20.htm.
65. Portraits de médecins : Louis Pasteur. [2020]; Available from: <http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/pasteurl.html>.
66. ICD10 Monitor. Remer E.E. Sepsis Then and Now: How the Oldest Disease Continues to Plague Providers: Part I. Décembre 2016 [2020]; Disponible à l'URL: <https://www.icd10monitor.com/sepsis-then-and-now-how-the-oldest-disease-continues-to-plague-providers-part-i>.
67. Wikipédia. Alexander Fleming. 2019 [Octobre 2020; 2020]; Disponible à l'URL : https://fr.wikipedia.org/wiki/Alexander_Fleming
68. Thomas L. *Germes*. N Engl J Med. 1972 ;287(11) :553-5.
69. Bone RC, Balk R, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*.1992; 101(6):1644-55.
70. Levy MM, Fink MP, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003, 31(4):1250-6.
71. Barcelona Declaration. 2002; Disponible à l'URL : <file:///C:/Users/hp%20pc/Desktop/Différentes%20parties%20thèse%2019/Biblio%20sepsis%202019/Barcelona%20Declaration%202002.pdf>.
72. Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis*. 2017 ;9(4) :943-945.
73. Nunnally ME, Patel A. Sepsis - What's new in 2019?. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019; 32:163-8.
74. Rio de Janeiro. Sepsis 2019. *Intensive Care Medicine Experimental*, 2019; 7(Supp 2):0.
75. Opening the Debate on the New Sepsis Definition. Change Is Not Necessarily Progress: Revision of the Sepsis Definition Should Be Based on New Scientific Insights. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 ;194(1) :16-8.
76. Kim HI, Park S. Sepsis: Early Recognition and Optimized Treatment. 2019; 82(1):6-14.
77. Carneiro AH, Póvoa P, Gomes JA. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017 ;29(1) :4-8.
78. Farkas J. Top ten problems with the new sepsis definition. Février 2016 [15 Janvier 2018; 2020]; Disponible à l'URL : <https://emcrit.org/pulmcrit/problems-sepsis-3-definition/>.
79. Usman OA, Usman AA, Ward MA. Comparison of SIRS, qSOFA, and NEWS for the early identification of sepsis in the Emergency Department. *Am J Emerg Med*. 2019; 37(8): 1490-97.
80. Contributors W. Early warning score. 2020 [2020]; Disponible à l'URL : https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Early_warning_score&oldid=950872597.
81. Ducros L. La détection des patients à risque d'arrêt cardiaque : un enjeu réaliste?. SFUM [En ligne]. 2013 [2020]; [12 pages]. Disponible à l'URL : https://www.sfm.u.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2013/donnees/pdf/023_Ducros.pdf

Bibliographie

82. Kipnis E, El Khamlichi R, Vallet B. Etats septiques graves : de la physiopathologie à la pratique. SFAR [En ligne]. 2010 [2020]; [9 pages]. Disponible à l'URL : https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/etats_septiques_graves_de_la_physiologie_a_la_pratique.pdf
83. Kipnis E, E.K.R., Vallet B Etats septiques graves : de la physiopathologie à la pratique. SFAR, 2010.
84. Salomon A, Guinot PG. Insuffisance circulatoire aigüe périopératoire : penser à la dysfonction vasculaire. SFAR [En ligne]. 2015 [2020]; [13 pages]. Disponible à l'URL : <https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/insuffisance-circulatoire-aigue-peri-operatoire-penser-a-la-dysfonction-vasculaire--10-lorne-1442327627.pdf>
85. Moerloose Ph. Hémostase. 2006; Disponible à l'URL : http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module2/circ/apprentissage/intranet/pb2/hemostase_polycop.pdf.
86. Ait-Oufellaa H, Maury E; et al. L'endothélium : un nouvel organe. Réanimation. 2008 ;17 :126-136.
87. Collin S, Levy B. Physiopathologie de l'hyporéactivité vasculaire au cours des états de choc. Réanimation. 2008 ;17:101-10.
88. Lira A, Pinsky MR. Choices in fluid type and volume during resuscitation: impact on patient outcomes. Annals of Intensive Care. 2014 ;4(1) :38-51.
89. Radiometer. Lactate as an aid in sepsis diagnosis and management. [2020]; Disponible à l'URL : <https://www.radiometer.com/en/diagnostics/sepsisdetection/lactate>.
90. Radiometer. Procalcitonin (PCT) – the biomarker of choice to aid in the diagnosis of sepsis. [2020]; Disponible à l'URL : <https://www.radiometer.com/en/diagnostics/sepsisdetection/pct-as-the-biomarker-of-choice-to-aid-detection-of-sepsis>.
91. Radiometer. CRP as an aid in the diagnosis of sepsis. 2020 31/05/2020]; Disponible à l'URL : <https://www.radiometer.com/en/diagnostics/sepsisdetection/crp-as-an-aid-in-the-diagnosis-of-sepsis>.
92. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. Crit Care Med. 2008 ;36(3) :941-52.
93. Riedel S, Melendez JH, et al. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. Am J Clin Pathol. 2011 ;135(2) :182-9.
94. Freund Y, Delorme D, et al. Serum lactate and procalcitonin measurements in emergency room for the diagnosis and risk-stratification of patients with suspected infection. Biomarkers. 2012 ;17(7) :590-6.
95. Andersen LW, Mackenhauer J, et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. Mayo Clin Proc. 2013 ;88(10) :1127-40.
96. Pickover CA. 1600 avant J.C.: le papyrus chirurgical Edwin Smith. Janvier 2018 [2020]; Disponible à l'URL: <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-plus-grandes-decouvertes-medecine-1830/page/3/>.
97. Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes. Surg Infect (Larchmt), 2018; 19(2):117-25.
98. Levy M.M, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Medicine. 2018 ;44(6) :925-8.
99. Pendleton K. Sepsis Update 2018. 2018 [2020]; Disponible à l'URL: https://www.acponline.org/system/files/documents/about_acp/chapters/mn/18mtg/pendleton_1.pdf.
100. Venkatesh B, Finfer S, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. New England Journal of Medicine. 2018 ;378 :797-808
101. Rabechault F, Bart F. Le remplissage vasculaire. SFUM [En ligne]. 2015 [2020]; [9 pages]. Disponible à l'URL : https://www.sfmu.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2015/donnees/pdf/124.pdf
102. Tiberghien N. Efficacité diagnostique de la compression abdominale pour la prédiction de la précharge-dépendance chez l'enfant en insuffisance circulatoire aigüe [Thèse]. Médecine : Lyon; 2017.96 pages. Disponible à l'URL : <http://bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/restAPI/preview/default/15f22946-2af0-4e39-b1c9-f7f42188b77f/default/>
103. Mohsenin V. Assessment of preload and fluid responsiveness in intensive care unit. How good are we?. J Crit Care. 2015 ;30(3) :567-73.
104. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. Ann Intensive Care. 2016 ;6(1) :111-22.
105. Wiedermann CJ, Joannidis M. Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. N Engl J Med. 2014 ;371(1) : 83-4.
106. Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. British Journal of Anaesthesia. 2016 ;116(3) :339-349.
107. Martin ND, Codner P. Contemporary hemodynamic monitoring, fluid responsiveness, volume optimization, and endpoints of resuscitation: an AAST critical care committee clinical consensus. Trauma Surg Acute Care Open. 2020 ;5(1) :e000411.

Bibliographie

108. Kanji HD, McCallum J, et al. Limited echocardiography-guided therapy in subacute shock is associated with change in management and improved outcomes. *J Crit Care*. 2014 ;29(5) :700-5.
109. Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen, M, et al. Echocardiographic hemodynamic monitoring in the critically ill patient. *Curr Cardiol Rev*. 2011 ;7(3) :146-56.
110. Wikipédia. Échocardiographie. 2019 [2020]; Disponible à l'URL : <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sp%C3%A9cial:Citer&page=%C3%89chocardiographie&id=161611703&wpFormIdentifiant=titleform>.
111. Manasia AR, Nagaraj HM, et al. Feasibility and potential clinical utility of goal-directed transthoracic echocardiography performed by noncardiologist intensivists using a small hand-carried device (SonoHeart) in critically ill patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2005 ;19(2) :155-9.
112. Ayuela Azcarate JM, Clau Terré F, Ochagavia, A. Vicho pereira. Role of echocardiography in the hemodynamic monitoring of critical patients. *Med Intensiva*, 2012; 36(3):220-32.
113. Yalaoui I. Etats de choc. 2017; 2017 [2020]; Disponible à l'URL : http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/urgences6an_2017_etats_de_choc-yalaoui.pdf.
114. Muller L, Roger C, Lefrant JY. Échographie du patient choqué. SFAR [En ligne]. 2016 [2020]; [22 pages]. Disponible à l'URL : https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Echographie_du_patient_choque_Laurent_MULLER_Nimes_.pdf
115. Lafitte S, Laffite M, Réant P, Roudaut R. Echocardiographie Doppler, D.C.A.M., Editor. 2011, Université Victor Segalen: Bordeaux 2.
116. Edvard. L'échocoeur : les différentes coupes. 2015 [2018; 2020]; Disponible à l'URL : <http://legazier.com/echo-coeur-coupe/>.
117. Adams C, Chauvat A, Gallet B. Comment analyser la fonction systolique du ventricule gauche. dir. Echographie pratique. Paris: Biopharma; 2011. p. 5-12.
118. Adams C, Chauvat A, Gallet B. Comment estimer les pressions de remplissage du ventricule gauche. dir. Echographie pratique. Paris: Biopharma; 2011. p. 13-20.
119. Labarere J. Interprétation d'une enquête épidémiologique : type d'enquête, notion de biais, causalité. Mars 2004 [Mars 2005; 2020]; Disponible à l'URL : <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/sanpub/methodo/72/lecon72.html>
120. Mrabet M. Les biais en épidémiologie. [2020]; Disponible à l'URL : <http://fmp.um5.ac.ma/sites/fmp.um5.ac.ma/files/LES%20BIAIS%20EN%20EPIDEMIOLOGIE.pdf>.
121. Institut national de la Santé et de la Recherche médicale de Saint-Maurice. Biais et facteurs de confusion en épidémiologie des risques professionnels, in EM-consulte. 1999. p. 1-4. Disponible à l'URL : <https://www.em-consulte.com/article/12100/biais-et-facteurs-de-confusion-en-epidemiologie-de>
122. Schulz KF, Chalmers I, et al. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1995 ;273(5) :408-12.
123. Wikipédia. Critères de Hill. [2020]; Disponible à l'URL : https://fr.wikipedia.org/wiki/Crit%C3%A8res_de_Hill.
124. Yalaoui I. Identification précoce des syndromes septiques. dir. SAARSIU; Constantine; 2007.
125. Wiedemann HP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*, 2006 ;354(24) :2564-75.
126. Vincent JL, Hall JB, Slutsky AS. Ten big mistakes in intensive care medicine. *Intensive Care Medicine*. 2015 ;41(3) :505-7.
127. Driessen RGH, et al. The influence of a change in septic shock definitions on intensive care epidemiology and outcome: Comparison of sepsis-2 and sepsis-3 definitions. *Infectious Diseases*. 2018 ;50(3) :207-213.
128. Shankar-Hari M, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 ;315(8) :775-87.
129. Russell JA, et al. The Septic Shock 3.0 Definition and Trials: A Vasopressin and Septic Shock Trial Experience. *Crit Care Med*. 2017 ;45(6) :940-948.
130. Lilly, C.M, The ProCESS Trial — A New Era of Sepsis Management. *New England Journal of Medicine*. 2014 ;370(18) :1750-1.
131. Kruse O, Grunnet N, Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011 ;19:74-86.
132. Shapiro NI, Howell MD, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med*. 2005 ;45(5) :524-8.
133. Mikkelsen ME, Miltiades AN, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009 ;37(5) :1670-7.
134. Dugas AF, Mackenhauer J, et al. Prevalence and characteristics of nonlactate and lactate expressors in septic shock. *J Crit Care*. 2012 ;27(4) :344-50.

Bibliographie

135. Makic MBF, Bridges E. Managing Sepsis and Septic Shock: Current Guidelines and definitions. *Am J Nurs*. 2018 ;118(2) :34-39.
136. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020 ;87(1) :53-64.
137. Gul F, Arslantas MK, et al. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017 ;45(3) :129-38.
138. *Revue Médicale Suisse*. Score de sévérité CRB-65 et CURB-65 pour la pneumonie; Disponible à l'URL : <https://www.revmed.ch/Scores/SCORES-PRONOSTIQUES/PNEUMOLOGIE/PNEUMONIE/Score-de-severite-CRB-65-et-CURB-65-pour-la-pneumonie>.
139. Lim WS, van der Eerden MM, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Chest*. 2003 ;58(5) :377-82.
140. Nylén E, et al. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med*. 1998 ;26(6) :1001-6.
141. Marik PE. Procalcitonin is an essential biomarker for hydrocortisone, ascorbic acid, and thiamine (HAT) therapy in patients with sepsis. *Crit Care*. 2019 ;23(1) :151-2.
142. Yu H, Nie Lu, et al. Combining procalcitonin with the qSOFA and sepsis mortality prediction. *Medicine*. 2019. 98(23):e15981.
143. Seymour CW, Gesten F, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017 ;376(23) :2235-44.
144. Kumar, Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*. 2006 ;34(6) :1589-96.
145. Sterling SA, Miller WR, et al. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine*. 2015 ;43(9) :1907-1915.
146. Cherpanath TG, Hirsch A, et al. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Crit Care Med*, 2016 ;44(5) :981-91.
147. Burk RE, Beesley SJ, et al. Echocardiography in the Intensive Care Unit. *Current Cardiovascular Imaging Reports*, 2017 ;10(12) :39-51.
148. Scheeren TWL et al. Current use of vasopressors in septic shock. *Annals of Intensive Care*. 2019 ;9(1) :20.
149. Singer M. Beta-blockers in sepsis. *Qatar Medical Journal*. 2020 ;2019(2 - Qatar Critical Care Conference Proceedings).
150. Cherpanath TGV, et al. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Critical Care Medicine*. 2016 ;44(5) :981-991.
151. Monnet X, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*. 2006 ;34(5) :1402-7.
152. Labib A. Sepsis Care Pathway 2019. *Qatar Med J*. 2019 ;2019(2) :4.
153. Chang P, Guan J, et al. Combined Treatment With Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for Sepsis and Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2020 ;158(1) :174-182.
154. Boyd JH, et al. Echocardiography as a guide for fluid management. *Critical Care*. 2016 ;20(1) :274.
155. Landesberg G, Meroz Y, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J*. 2012 ;33(7) :895-903.
156. Sanfilippo F, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2015 ;41(6) :1004-13.
157. WK R. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2018 ;24(4) :292-299.
158. Glassford NJ, Eastwood GM, Bellomo R. Physiological changes after fluid bolus therapy in sepsis: a systematic review of contemporary data. *Crit Care*. 2014 ;18(6) :696.
159. Andrews B, et al. Simplified severe sepsis protocol: a randomized controlled trial of modified early goal-directed therapy in Zambia. *Crit Care Med*. 2014 ;42(11) :2315-24.
160. Kaukonen KM, Bailey M, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 2015 ;373(9) :881.
161. Williams JM, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest*. 2017 ;151(3) :586-596.
162. Seymour CW, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama*, 2016 ;315(8) :762-74.
163. Churpek MM, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 ;195(7) :906-911.
164. Freund Y, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *Jama*. 2017 ;317(3) :301-308.

Bibliographie

165. Investigators TP. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2014 ;370(18) :1683-1693.
166. Wiedemann HP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006 ;354(24) :2564-75.
167. Murphy CV, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest*. 2009 ;136(1) :102-109.
168. Monge García MI, et al. Effects of fluid administration on arterial load in septic shock patients. *Intensive Care Med*. 2015 ;41(7) :1247-55.
169. Nunes TS, et al. Duration of hemodynamic effects of crystalloids in patients with circulatory shock after initial resuscitation. *Ann Intensive Care*. 2014 ;4 :25.

Résumé de thèse (summary)**Thesis summary****Non-invasive evaluation of the response to vascular filling in the first three hours of sepsis and septic shock by comparison of two diagnostic strategies**

Yalaoui I, Faculty of Medicine, 3 University of Constantine

Introduction

Evaluating preload to predict response to vascular filling (RVF) prompts the clinician to have criteria that predict the effectiveness of vascular filling (VF). Changes in the time velocity integral (TVI) of aortic or subaortic blood flow and cardiac output (CO) measured by echocardiography, as well as the passive leg raise (PLR) test, are excellent methods for predicting preload reserve. The objective of this work is to decrease hospital mortality (HM) and to improve survival, quality of RVF prediction and occurrence of incidents related to VF in patients with sepsis or septic shock and in spontaneous ventilation.

Patients and Methods

Through a prospective randomized prognostic trial, comparing two methods of evaluating the prediction of RVF, clinical and echocardiographic, of two groups of adult patients with sepsis or septic shock, in spontaneous ventilation and not previously infused. The clinical hemodynamic measurements collected before and after a 30 ml/kg of crystalloid filling test are : mean arterial pressure (MAP) and urine output (UO) in the control group (CG), as well as the TVI of the flow subaortic (TVI_{sa}) and CO in the preload dependency group (PDG). In the PDG, TVI_{sa} and CO measurements are also taken before and after PLR and VF.

Results

HM in responder patients is higher in PDG 69,6% versus 62,5% in CG; it is zero in sepsis and higher in septic shock and CG more than PDG (83,3% vs 72,7%). Survival is better in patients with PDG, in sepsis and in septic shock. RVF is significantly elevated in PDG compared to CG (92% vs 61,5%), and better in septic shock (77,3%) compared to sepsis (71,4%). There are more incidents in the GC compared to the GPD (19,2% vs 8%). The incidents are absent in sepsis and weak in septic shock (23,8% GC versus 8,7% GPD).

Discussion

There are multiple potential explanations for the lack of HM benefit from early assessment of RVF by echocardiography during fluid resuscitation of the first three hours of sepsis and septic shock : sample size ; the inhomogeneous distribution of severity, as well as the weak causal relationship between echocardiography assessment and improvement in HM. By removing the confounding variable “sepsis”, HM is higher in echocardiography on the improvement of HM and allows us to retain the null hypothesis but in septic shock. Our study provided evidence in the acute phase of sepsis and septic shock in spontaneously ventilated patients, in predicting RVF and managing VF non-invasively and effectively by echocardiography, as well as in improving HM in septic shock, survival and the occurrence of VF-induced incidents.

Conclusion

Echocardiography is a good predictor of RVF in the acute phase of sepsis or septic shock. Given that predicting RVF is a difficult challenge in patients with spontaneous ventilation, we suggest that echocardiography and PLR may be useful and effective. The non-invasive prediction of RVF, by TVI_{sa} measured by echocardiography, makes it possible to identify responders and non-responders in VF in real time, to test the hemodynamic efficiency of VF, to limit incidents related to overload during VF, to decrease mortality and to improve survival. These results should encourage clinicians to further expand the early use of echocardiography as a first-line hemodynamic approach in the hemodynamic assessment of RVF during fluid resuscitation in the acute phase of sepsis and septic shock.

Keywords: Response to vascular filling, Preload dependence, Non-invasive evaluation, echocardiography, Passive leg raise test, Sepsis, Septic shock.

التقييم غير العدوانى لاستجابة تعبئة الأوعية الدموية في الساعات الثلاث الأولى من الإلتهاب وصدمة الإلتهاب من خلال مقارنة استراتيجيتين تشخيصيتين
يعلاوي إيليا، كلية الطب - جامعة قسنطينة 3 -

مقدمة:

من أجل تقييم احتياطي التحميل المسبق للتنبؤ باستجابة تعبئة الأوعية الدموية (إ.ت.أ.د) يترتب على الطبيب وضع معايير تتنبأ بفعالية تعبئة الأوعية الدموية. تعتبر التغييرات في السرعة الزمنية المتكاملة (س.ز.م) لتدفق الدم في الشريان الأبهر أو تحت الأبهرى والتدفق القلبي (ت.ق) المقاسة بواسطة إيكوغرافيا القلب، بالإضافة إلى اختبار رفع الساق السلبي (إ.ر.س.س) طرقاً ممتازة للتنبؤ باحتياطي التحميل المسبق. الهدف من هذا العمل هو تقليل معدل الوفيات في المستشفيات (و.م) وتحسين نسبة البقاء على قيد الحياة، نوعية التنبؤ ب.إ.ت.أ.د ومعدل حدوث الحوادث المتعلقة بتعبئة الأوعية الدموية لدى المرضى الذين يعانون من الإلتهاب أو صدمة الإلتهاب في حالات التنفس العادي.

مرضى وطرق:

من خلال تجربة تنبؤية عشوائية مستقبلية، تقارن طريقتين لتقييم التنبؤ ب.إ.ت.أ.د، الكلينيكية والإكوغرافية القلبية، لمجموعتين من المرضى البالغين والمصابين بالإلتهاب أو صدمة الإلتهاب في حالات التنفس العادي، وبدون تعبئة مسبقة للأوعية الدموية. وإن القياسات الديناميكية الدموية الكلينيكية التي تم جمعها قبل وبعد تعبئة الأوعية الدموية 30 مل/كغ من المصل البلوري هي: متوسط الضغط الشرياني (م.ض.ش) والتدفق البول (ت.ب) في المجموعة الضابطة (م.ض)، وكذلك س.ز.م لتدفق الدم تحت الأبهرى (س.ز.م.ت.أ) و ت.ق في مجموعة إحتياطي التحميل المسبق (م.إ.ت.م). في م.إ.ت.م يتم إجراء قياسات س.ز.م.ت.أ و ت.ق قبل وبعد إ.ر.س.س و ت.أ.د.

نتائج:

معدل الوفيات الإستشفائية لدى المرضى المستجيبين لتعبئة الأوعية الدموية أعلى في م.إ.ت.م 69.6% مقابل 62.5% في م.ض. تكون معدومة في الإلتهاب وترتفع في صدمة الإلتهاب وبنسبة أعلى في م.ض أكثر من م.إ.ت.م (83.3% مقابل 72.7%). نسبة البقاء على قيد الحياة تكون أفضل عند مرضى م.إ.ت.م في الإلتهاب وصدمة الإلتهاب، إن إ.ت.أ.د مرتفع بشكل ملحوظ في م.إ.ت.م مقارنة ب.م.ض (92% مقابل 61.5%)، وأفضل في صدمة الإلتهاب (77.3%) مقارنة بالالتهاب (71.4%). هناك المزيد من الحوادث في م.ض مقارنة ب.م.إ.ت.م (19.2% مقابل 8%). الحوادث معدومة في الإلتهاب وضعيفة في صدمة الإلتهاب (23.8% م.ض مقابل 8.7% م.إ.ت.م).

مناقشة:

هناك العديد من التفسيرات المحتملة لعدم وجود فائدة في معدل و.م من التقييم المبكر ل.إ.ت.أ.د بواسطة إيكوغرافيا القلب أثناء تعبئة الأوعية الدموية في الساعات الثلاث الأولى من الإلتهاب وصدمة الإلتهاب: حجم العينة، التوزيع غير المتجانس للخطر، وكذلك العلاقة السببية الضعيفة بين تقييم إيكوغرافيا القلب وتحسين معدل و.م. من خلال إزالة متغير الإلتباس "الإلتهاب"، يكون معدل و.م أعلى في م.ض مقارنة ب.م.إ.ت.م، كل هذا يفترض تأثيراً إيجابياً للتقييم غير العدوانى ل.إ.ت.أ.د بواسطة إيكوغرافيا القلب على تحسين معدل و.م ويسمح لنا بالاحتفاظ بالفرضية الصفرية في حالة صدمة الإلتهاب. قدمت دراستنا أدلة في المرحلة الحادة من الإلتهاب وصدمة الإلتهاب في حالة التنفس العادي في التنبؤ ب.إ.ت.أ.د وإدارة ت.أ.د غير العدوانية والفعالة بواسطة إيكوغرافيا القلب، وكذلك في تحسين معدل و.م في صدمة الإلتهاب، البقاء على قيد الحياة ونسبة وقوع الحوادث التي تسببها ت.أ.د.

استنتاج:

بعد إيكوغرافيا القلب مؤشراً جيداً لاستجابة تعبئة الأوعية الدموية في المرحلة الحادة من الإلتهاب وصدمة الإلتهاب. نظراً لأن التنبؤ باستجابة تعبئة الأوعية الدموية يمثل تحدياً صعباً عند المرضى ذوي التنفس العادي، فإننا نقترح أن إيكوغرافيا القلب واختبار رفع الساق السلبي ذو فائدة وفعالية. إن التنبؤ غير العدوانى لاستجابة تعبئة الأوعية الدموية، بواسطة س.ز.م تحت الأبهرى المقاسة بواسطة إيكوغرافيا القلب، يجعل من الممكن تحديد المستجيبين وغير المستجيبين لتعبئة الأوعية الدموية في الوقت الفعلي والفوري، لاختبار كفاءة الديناميكية للتعبئة الدموية، للحد من الحوادث المتعلقة بالتعبئة الدموية، تقليل معدل الوفيات وتحسين البقاء على قيد الحياة. يجب أن تشجع هذه النتائج الأطباء على التوسع في الاستخدام المبكر إيكوغرافيا القلب كمنهج ديناميكي أولي في التقييم الديناميكي لاستجابة التعبئة الدموية أثناء الإنعاش بالسوائل في المرحلة الحادة من الإلتهاب وصدمة الإلتهاب.

الكلمات المفتاحية: إستجابة تعبئة الأوعية الدموية، احتياطي التحميل المسبق، إيكوغرافيا القلب، اختبار رفع الساق السلبي، الإلتهاب،

Evaluation non invasive de la réponse au remplissage vasculaire dans les trois premières heures du sepsis sévère par comparaison de deux stratégies thérapeutiques

Yalaoui I, Faculté de médecine, Université 3 de Constantine

Introduction

L'évaluation de la précharge pour prédire la réponse au remplissage vasculaire (RRV) incite au clinicien de disposer de critères prédictifs de l'efficacité du RV. Les changements de l'intégrale temps vitesse (ITV) du flux sanguin aortique ou sous aortique et du débit cardiaque (Qc) mesurés par échocardiographie, ainsi que l'épreuve de levée de jambe passif (ELJP) sont d'excellentes méthodes pour prédire la réserve de précharge. L'objectif de ce travail, est de diminuer la mortalité hospitalière (MH) et d'améliorer la survie, la qualité de prédiction de la RRV et la survenue des incidents liés au RV chez les patients en sepsis ou en choc septique et en ventilation spontanée.

Patients et Méthodes

A travers un essai prospectif pronostique randomisé, comparant deux méthodes d'évaluation de la prédiction de la RRV, clinique et échocardiographique, de deux groupes de patients adultes en sepsis ou choc septique, en ventilation spontanée et non préalablement perfusés. Les mesures hémodynamiques cliniques recueillies avant et après une épreuve de remplissage de 30 ml/kg de cristalloïde sont : la pression artérielle moyenne (PAM) et le débit urinaire (Qu) dans le groupe contrôle (GC), ainsi que l'ITV du flux sous-aortique (ITVsa) et le Qc dans le groupe précharge dépendance (GPD). Dans le GPD les mesures de l'ITVsa et du Qc sont aussi effectuée avant et après ELJP et RV.

Résultats

La MH chez les patients répondeurs est plus élevée dans le GPD 69,6% contre 62,5% dans le GC ; elle est nulle dans le sepsis et plus élevée dans le choc septique et le GC plus que le GPD (83,3% vs 72,7%). La survie est meilleure chez les patients du GPD, dans le sepsis et dans le choc septique. La RRV est significativement élevée dans le GPD par rapport au GC (92% vs 61,5%), et meilleure dans le choc septique (77,3%) comparée au sepsis (71,4%). On note plus d'incidents dans le GC par rapport au GPD (19,2% vs 8%). Les incidents sont absent dans le sepsis et faibles dans le choc septique (23,8% GC versus 8,7% GPD).

Discussion

Il existe de multiples explications potentielles à l'absence de bénéfice en termes de MH par une évaluation précoce de la RRV par échocardiographie lors de la réanimation liquidienne des trois premières heures du sepsis et du choc septique : la taille de l'échantillon ; la répartition inhomogène de la gravité, ainsi que le faible lien de causalité entre l'évaluation par échocardiographie et l'amélioration de la MH. En supprimant la variable de confusion « sepsis » la MH est plus élevée dans le GC que dans le GPD ; tout cela suppose un effet positif de l'évaluation non invasive de la RRV par échocardiographie sur l'amélioration de la MH et permet de retenir l'hypothèse nulle mais dans le choc septique. Notre étude a apporté la preuve à la phase aigüe du sepsis et du choc septique chez les patients en ventilation spontanée, dans la prédiction de la RRV et la gestion du RV de façon non invasive et efficace par échocardiographie, ainsi que dans l'amélioration de la MH dans le choc septique, de la survie et la survenue des incidents induits par le RV.

Conclusion

L'échocardiographie est un bon prédicteur de la RRV à la phase aigüe d'un sepsis ou d'un choc septique. Étant donné que la prédiction de la RRV est un défi difficile chez les patients ayant une ventilation spontanée, nous suggérons que l'échocardiographie et l'ELJP peuvent être utiles et efficaces. La prédiction non invasive de la RRV, par ITV sous aortique mesuré par échocardiographie, permet d'identifier en temps réel et instantané les répondeurs et les non répondeurs au RV, de tester l'efficacité hémodynamique du RV, de limiter les incidents liés à la surcharge lors du RV, de diminuer la mortalité et d'améliorer la survie. Ces résultats devraient encourager les cliniciens à étendre davantage l'utilisation précoce de l'échocardiographie comme approche hémodynamique de première intention dans l'évaluation hémodynamique de la RRV lors de la réanimation liquidienne à la phase aigüe du sepsis et du choc septique.

Mots clés : Réponse au remplissage vasculaire, Précharge dépendance, Echocardiographie, Epreuve de levée de jambe passive, Sepsis, Choc septique.