



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2013

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Titre de la Thèse

**Les Dérivés nitrés dans le choc septique : à propos
de 11 cas comparés à 66 témoins contemporains**

Présentée et soutenue publiquement le 5 juin 2013

Par Diae EL MANSER

Jury

Président : Monsieur le Professeur Daniel MATHIEU

Assesseurs : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Docteur Benoit VOISIN

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY

Table des matières :

I. RATIONNEL:	12
II. Matériel et méthode	19
A. L'ETUDE :	19
1. Les objectifs de l'étude:	19
a - L'objectif principal :	19
b- Les objectifs secondaires :	19
2. Les critères de jugement	19
a-Critère de jugement principal :	19
b-Critères de jugement secondaire :	20
3. Le schéma de l'étude :	20
a-Critère d'inclusion :	20
b-Critères d'exclusion :	20
c-La définition des groupes :	21
B. . METHODE :	21
1. La sélection des patients :	21
2. Le recueil des données :	21
a- Les caractéristiques de la population :	21
b- Les comorbidités des patients :	22
c- Le recueil de données :	22
3. L'analyse statistique :	24
III. Résultats	25
A. POPULATION :	25
B. DESCRIPTIF DE LA POPULATION :	26
C. COMPARAISON ENTRE GROUPE DERIVES NITRES ET TEMOINS	27
D. . HEMODYNAMIQUE A LA MISE EN ROUTE DES DERIVES NITRES	29
IV- Discussion	37
V Conclusion :	44
ANNEXES	45
	45
BIBLIOGRAPHIE	46

Abréviations :

MFI: microvascular flow index

SDF :Sidestream Dark Field

DN : dérivés nitrés

PCT : procalcitonine

OPS : orthogonal polarization spectral Imaging

UF : unité fonctionnelle

HSHC: hémisuccinate hydrocortisone.

BMI: Body masse index.

LATA: limitation et arrêt des thérapeutiques actives.

FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche .

IGS II : indice de gravité simplifié 2

NTG : nitroglycérine

SVcO₂ : saturation veineuse centrale en Oxygène

TNF α : tumor nécrosis factor alpha

I. RATIONNEL:

Le choc septique est une pathologie fréquente et grave, elle représente en France 14,6 % des admissions en réanimation, avec une mortalité qui se situe entre 42 et 60 % (1,2). Les objectifs de la prise en charge des patients comportent le contrôle de la source de l'infection associé au maintien des fonctions des organes. Ainsi, restaurer une perfusion efficace, souvent par le rétablissement de la volémie et l'introduction de vasopresseurs est une urgence thérapeutique (3). Une des pistes d'amélioration du pronostic implique la prise en compte de la microcirculation. De nombreux modèles animaux retrouvent des anomalies microcirculatoires de différents territoires (4). Alors qu'au décours d'une hypoxie, la variation de la densité capillaire est adaptative, lors du sepsis, elle varie de façon pathologique. Il existe en effet un derecruitment capillaire, l'apparition de shunts dans un système où la PO_2 et l'hématocrite sont déjà basses, avec une consommation importante d' O_2 par les cellules endothéliales. Au cours du choc septique, les capillaires font face à d'autres contraintes : ils sont possiblement le site de formation de microthrombus du fait de l'altération du Glycocalyx. L'endothélium devient alors pro coagulant d'où l'augmentation d'adhésion des leucocytes et des plaquettes, alors qu'une altération de déformabilité des globules rouges s'y ajoute (5-6). Les capillaires sont aussi le siège d'une fuite plasmatique qui entretient un œdème tissulaire qui comprime les capillaires et augmente la distance inter capillaire et donc potentiellement diminue l'oxygénation de certaines zones fragiles. Ces phénomènes combinés à la production de puissants vasoconstricteurs synthétisés tels que le $TNF-\alpha$ et l'endothéline entraînent un ralentissement voire un arrêt des globules rouges dans le capillaire. Plusieurs modèles expérimentaux animaux montrent l'altération de la microcirculation, après administration d'endotoxine, sous la forme d'une hétérogénéité de la distribution spatiale (7) et une augmentation du nombre des vaisseaux non perfusés(8), ceci ayant comme conséquence directe, la diminution de la diffusion tissulaire d' O_2 (9).

Ces phénomènes sont maintenant bien démontrés chez l'homme. En 1996, Nevière constate un désordre microcirculatoire marqué chez des patients septiques au cours d'une épreuve d'hyperhémie, en comparant le flux sanguin par laser Doppler d'un de leurs muscles squelettiques par rapport à des patients contrôles non septiques (10). En effet, il prouve que la microcirculation musculaire est altérée à la fois dans sa partie de vasodilatation (pic d'hyperhémie plus faible chez les patients septiques que chez les contrôles) et dans son versant vasoconstriction (temps pour revenir à un flux microcirculatoire normal plus long). En utilisant une approche différente, De Backer compare en utilisant une caméra permettant de visualiser les globules rouges et les petits vaisseaux qui les entourent (systèmes OPS puis plus tard SDF), la microcirculation sublinguale d'un groupe de volontaire sain avec un groupe de patients en choc septique (11). Ce groupe présente non seulement une diminution significative de 52 % ($p < 0,001$) du pourcentage de capillaires perfusés, mais en plus un trouble plus significatif de la microcirculation chez les non survivants. A noter, les altérations microcirculatoires sont reversées par l'application topique d'acétylcholine, c'est-à-dire grâce à la synthèse de NO provoquée par ce médiateur. Cette étude amène la réflexion que ces lésions sont réversibles (sous-entendu les capillaires ne sont pas (pas tous en tout cas) thrombosés, et que l'utilisation d'un vasodilatateur (bien sûr s'il arrive à destination) peut être intéressante. La microcirculation fait l'interface entre la macrocirculation et les tissus, permettant les échanges gazeux d'une part et les apports nutritionnels d'autre part. De ce fait, la microcirculation est déterminante pour l'oxygénation tissulaire. Or, malgré une prise en charge précoce et intense, et même quand on atteint des objectifs macro-circulatoires satisfaisants, la mortalité du choc septique reste élevée. Malheureusement (en tout cas pour le diagnostic), il y a un certain degré de «découplage» macro-microcirculatoire, puisqu'à transport en oxygène égal, pression artérielle égale, les patients qui ont encore des anomalies de la qualité de la perfusion microcirculatoire vont mourir comparativement à ceux qui n'en ont plus (12). Plusieurs thérapeutiques ont été testées pour essayer d'améliorer la microcirculation. La plupart des études

confirment l'absence de corrélation entre les modifications que les thérapeutiques induisent dans la macro et la microcirculation. Ainsi, dans l'étude d'Ospina, le remplissage vasculaire pouvait améliorer la microcirculation (et diminuer le taux artériel de lactate) même sans variation hémodynamique visible (13).

En termes de flux microcirculatoire, bien sûr si les vaisseaux sont perméables, la loi de Poiseuille nous rappelle qu'il dépend de la différence de pression entre l'entrée et la sortie du circuit et du rayon à la puissance 4 :

$$\text{Flux} = \frac{(\text{Pression entrée} - \text{Pression sortie}) \times \pi r^4}{8 \eta L}$$

En théorie, un vasodilatateur augmente le flux microcirculatoire (en augmentant r à la puissance 4 et en diminuant la pression de sortie) si tant est que la pression d'entrée (la pression artérielle moyenne) ne diminue pas trop. De plus, les altérations du métabolisme du NO –agent primordial de l'homéostasie microcirculatoire- pourraient intervenir (4,14). Ainsi, l'induction de la synthèse de NO ou l'administration de dérivés du NO pourraient être intéressants au décours du choc septique. Bien sûr, il pourrait paraître paradoxal de donner un vasodilatateur dans des conditions d'hémodynamique qui nécessitent l'emploi d'un vasoconstricteur. Néanmoins, de nombreuses données expérimentales (rappelées dans le tableau I) permettent de penser que la tolérance hémodynamique des dérivés nitrés pourrait être bonne avec en parallèle une amélioration de la perfusion des organes. Parmi les études réalisées chez l'homme, la première est celle de Spronk(15) en 2002. Il utilise de la nitroglycérine en bolus de 0,5 mg suivi d'une perfusion continue à (0,5 à 2) mg / h chez des patients septiques ayant une PAM \geq 65 mm Hg, une PVC \geq 16 mm Hg et présentant des anomalies cliniques de perfusion périphérique inadéquate (marbrures, temps de recoloration cutané). En imagerie sublinguale (OPS) l'altération microcirculatoire évaluée par le score MFI s'atténue significativement (16). Une étude randomisée,

publiée en 2010, évalue l'effet de la perfusion de NTG comparée à un placebo sur la microcirculation sublinguale (17).

Tableau I: Etudes expérimentales animales de la littérature utilisant les dérivés du monoxyde d'azote (NO) avec l'impact sur l'hémodynamique, la fonction d'organes et le pronostic

	Donneur de NO	Modèle	Animal	Effets sur PAM	Perfusion régionale	Survie
Goto 1992	Nitroprussiate de Na	LPS i.p.	rats	↓	N/A	↑
Zingarelli 1995	Molsidomine	LPS i.v.	rats	N/A	N/A	↑
Kumins 1997	Molsidomine	LPS i.p.	souris	N/A	N/A	↑
Cochran 1999	Molsidomine	LPS intracardiaque	rats	N/A	N/A	↑
Brown 2003	Molsidomine	LPS i.v.	rats	N/A	N/A	↑
Cauwels 2009	Nitrite	LPS	souris	N/A	Amélioration de la fonction mitochondriale	↑
Pastor 1994	Linsidomine	LPS i.v.	lapins	→	↑ débit tronc porte et artère hépatique	N/A
Pastor 1995	Linsidomine	LPS i.v.	lapins	↓	↑ débit tronc porte et artère hépatique ↓ lactate	N/A
Zhang 1996	Linsidomine	LPS i.v.	chiens	→	↑ débit mésentérique et rénal	N/A
Zhang 1997	Linsidomine	LPS i.v.	chiens	→	Pas d'effet	N/A
Gundersen 1998	Nitroprussiate de Na	LPS i.v.	rats	→	↑ perfusion des sinusoides hépatiques avec ↓ des leucocytes dans sinusoides	N/A
Neviere 2000	NO inhalé	LPS i.v.	rats	→	Pas de modification du flux mésentérique, Diminution de l'adhésion des leucocytes et de l'hyperperméabilité capillaire	N/A
Siegemund 2007	Linsidomine	LPS i.v.	cochons	→	Pas d'effet sur la circulation mésentérique	N/A
Assadi 2008	Nitroprussiate de Na	Pseudomonas i.v.	cochons	↓	↑ débit microcirculatoire iléal → débit microcirculatoire hépatique	N/A
Tamandl 2008	Nitroprussiate de Na	LPS i.v.	cochons	→	Récupération de l'autorégulation de la réponse tampon de l'artère hépatique	N/A

Il n'y a pas d'amélioration retrouvée au niveau de la microcirculation mais la méthode employée laisse planer un doute sur la qualité des mesures effectuées puisque selon le score qu'on considère les patients ont une microcirculation normale (plus de 90% de capillaires perfusés), et dans ce cas faire mieux est difficile, soit elle est anormale et l'étude est ainsi négative (18). Dans cette étude, il existe une tendance à une surmortalité dans le groupe NTG (34,3% vs 14.2% respectivement, $p = 0,09$), qui soulevait donc la question de l'innocuité de ce traitement.

Cette étude souligne la complexité du diagnostic positif de la défaillance microcirculatoire et incite à ne traiter probablement que les patients atteints d'une défaillance. Une approche élégante du diagnostic de défaillance microcirculatoire a été utilisée dans l'étude de Jansen en 2010 (19). Cette étude randomisée multicentrique hollandaise tentait de prouver l'amélioration du pronostic de patients en état de choc (y compris non septiques) en espérant diminuer le taux de lactate artériel, avec une approche de type EGDT comme l'étude initiale de Rivers (3). L'étude princeps de Rivers avait été critiquée notamment par le fait que la SvcO₂ était basse dans son étude, ne reflétant peut-être donc pas la réalité clinique quotidienne. Jansen, à côté des consignes de l'algorithme de traitement lorsque la SvcO₂ est basse : transfusion, remplissage, inotropes par exemple, selon la situation, rajoute une consigne d'utilisation de vasodilatateurs si la SvcO₂ est élevée. En effet le critère de sélection étant un taux de lactate artériel élevé, l'interprétation de la situation en cas de SvcO₂ élevée est celle du shunt microcirculatoire avec retentissement métabolique.

La figure 1 montre l'explication sur un modèle de 4 capillaires en dérivation avec un flux normal, abaissé en cas de choc avec hypodébit et choc distributif avant et après réanimation, de l'augmentation (ou du moins le caractère normal) de la SvcO₂ lors du sepsis réanimé.

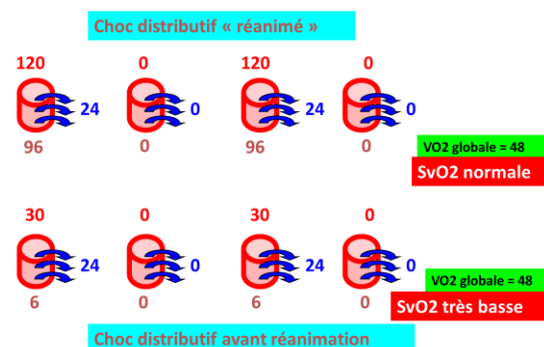
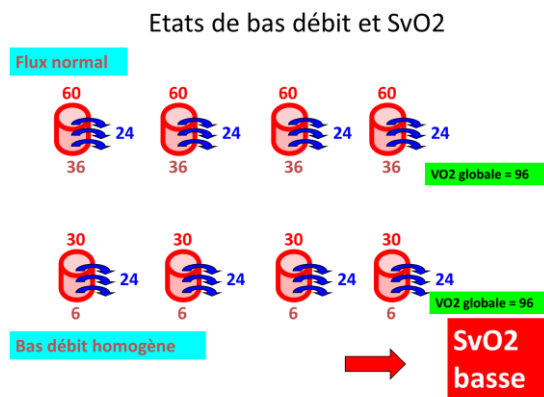


Figure 1 : schéma explicatif des modifications de SvO₂ (ou SvcO₂) au décours des états de choc). Au cours du choc distributif, la normalité de la SvcO₂ après réanimation s'explique en partie par le shunt microcirculatoire (les zones non perfusées n'extrayant pas d'O₂)

Dans l'étude de Jansen (19) plus de 40% des patients ont une SvcO₂ élevée. Après ajustement, cette étude montre une diminution significative de la mortalité dans le bras EGDT ($p < 0,006$). De façon intéressante le but de diminuer le taux de lactate artériel, lui, n'est pas atteint, en tout cas sur la durée d'observation, même si le pronostic des patients s'améliore. On ne peut conclure évidemment de cette étude que l'utilisation des dérivés nitrés améliore le pronostic des patients en état de choc puisque ce n'était qu'une partie des consignes de l'algorithme, cependant elle rassure probablement indirectement sur la sécurité de cette intervention thérapeutique chez les patients en état de choc. La figure 2 montre une photo issue d'une présentation orale du dernier auteur de l'étude de Jansen, Jan Bakker, qui illustre chez une patiente en choc septique (marbrée) l'utilité au moins clinique des dérivés nitrés. En effet, la perfusion se trouvant sur la

main droite «diffuse» et contient de la nitroglycérine qui améliore très vraisemblablement la microcirculation cutanée.

Depuis l'étude de Jansen, nous utilisons couramment les dérivés nitrés (Dinitrate d'isosorbide ou Risordan) dans le service chez des patients en état de choc septique qui ont l'association SvcO₂ élevée et lactate artériel élevé où dans des situations évidentes d'altération de la circulation périphérique (marbrures, temps de recoloration cutané élevé etc)

Le but de la présente étude est de vérifier la faisabilité de l'introduction de dérivés nitrés dans notre service dans ces situations en termes de tolérance hémodynamique et de modification éventuelle du pronostic des patients par rapport à des patients contrôles contemporains n'ayant pas reçu cette thérapeutique.



Figure 2 : photographie d'une patiente en choc septique : sur la main gauche de la patiente, une perfusion de sérum salé isotonique, sur la main droite de la patiente une perfusion de Nitroglycérine qui diffuse en sous cutané (d'après J. Bakker)

II. Matériel et méthode

A. L'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle comparative descriptive monocentrique. Elle est réalisée dans le service de réanimation médicale, dans les unités Ouest et Sud du service de réanimation médicale de l'Hôpital Calmette du Centre Hospitalier Universitaire et Régional de Lille.

1. Les objectifs de l'étude:

a - L'objectif principal :

Evaluation de la tolérance hémodynamique des patients en choc septique, traités par dérivés nitrés : impact hémodynamique de l'introduction des dérivés nitrés, mesure des modifications des doses d'amines

b- Les objectifs secondaires :

L'étude des facteurs de risque de mortalité dans la population de l'étude et des facteurs différenciant les patients chez qui on a suspecté une atteinte microcirculatoire qu'on a traité par dérivés nitrés.

2. Les critères de jugement

a-Critère de jugement principal :

- Mesure de la variation de la pression artérielle moyenne, sous Dérivés nitrés.
- Mesure de la variation de la dose administrée de Noradrénaline, après administration de DN.

b-Critères de jugement secondaire :

- Comparaison des autres paramètres hémodynamiques recueillis et des variables biologiques de sévérité, les plus accessibles, mesurés et recherchés le plus souvent au cours du choc septique :
 - Lactate, PCT
 - Dysfonction cardiaque
 - Insuffisance rénale
- Mortalité.

3. Le schéma de l'étude :

La population étudiée est définie par :

a-Critère d'inclusion :

- Tous les patients admis entre le mois de d'Avril 2010 et Aout 2012.
- Dans l'Unité Ouest et Unité Sud du service de réanimation Albert Calmette.

A l'admission, le diagnostic de choc septique est posé selon les critères de Bones (20) (Annexe 1).

b-Critères d'exclusion :

- Les patients n'ayant pas reçu de Noradrénaline.
- Les patients hospitalisés en unité avec décision de LATA en moins de 24 h.
- Les patients présentant une myopathie.
- Les patients admis suite à une pendaison.
- Les réadmissions du patient, avec le même diagnostic de choc septique.

c-La définition des groupes :

- **Le Groupe dérivés nitrés (DN) :** Ce sont les patients qui à l'admission présentent un diagnostic de choc septique selon les critères de Bone(20), sous noradrénaline pour défaillance hémodynamique et qui ont reçu simultanément de l'Isosorbide dinitrate par voie intraveineuse, pour la prise en charge d'une suspicion de défaillance microcirculatoire.
- **Le Groupe Témoin :** Ce sont les patients qui à l'admission présente un diagnostic

B. . Méthode :

1. La sélection des patients :

Nous avons interrogé la base informatique de données CORA recueil, avec le critère de sélection suivant : le code de diagnostic principal de choc septique, de choc infectieux et

- Le séjour en Unité Sud UF 5345
- Le séjour en Unité Ouest UF 5344
- Séjour entre le 04/2010 et le 08/2012

Le choix de la période d'étude est lié au fait que nous avons commencé à prescrire des dérivés nitrés seulement après cette date dans le service. Chaque dossier a été récupéré auprès des archives.

2. Le recueil des données :

a- Les caractéristiques de la population :

- Age, sexe
- BMI.

- IGS 2 (21).

b- Les comorbidités des patients :

- Facteurs de risque cardiovasculaire : HTA, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, dyslipidémie, obésité, diabète, tabagisme.
- Consommation alcool-tabagique.
- Antécédents d'insuffisance rénale.
- Traitements à domicile : antiagrégant plaquettaire, hypolipémiant

c- Le recueil de données :

Le dossier médical, la feuille de surveillance, ainsi que le courrier de sortie sont la source de l'ensemble des paramètres cliniques, biologiques, para-cliniques recueillis.

➤ Hémodynamique :

Pour l'ensemble des patients :

-La dose à l'admission, de Noradrénaline administrée en SAP exprimée en mg /h.

-La concentration de lactate à l'admission mesurée par un automate disponible dans l'unité, sur un échantillon de gaz artériel, avec un délai inférieur à 15 minutes

(22-,24).

-La mesure de la FEVG par échographie transthoracique à l'admission, elle est considérée normale si « supérieure à 50% »ou « visuelle normale »ou non indiquée comme étant altérée

Pour le Groupe DN :

- Les données sont relevées pendant les 24h avant et 24 h suivant l'introduction du
- Risordan, toutes sont consignées par intervalle de 3 heures.
- Le délai d'introduction du Risordan en heures
- La PAM, PAS, PAD en mm Hg avec indication du moment où les valeurs sont relevées sur une courbe artérielle suite à la pose d'un cathéter artériel radial ou fémoral.
- La FC, fréquence cardiaque .
- La PVC en mm Hg mesurée de façon homogène dans les deux unités.
- La SVcO2
- La concentration de troponine exprimée en US ng/l et en HS ug/l, à H0 et H24.
- La dose de Risordan en mg / h
- La dose de Noradrénaline, Dobutamine, Glypressine administrées en SAP, exprimée en mg / h.
- L'administration d'Adrénaline en SAP en mg / h ou en bolus.
- Le remplissage par les solutés chaque 3 h exprimé en ml.

➤ Rénale :

- La nécessité de recours à une épuration extrarénale
- La valeur de la créatininémie en mg/l à H0 et H24

Pour le groupe DN :

- La diurèse en ml chaque 3h avant et après introduction du Risordan.

➤ Respiratoire :

Pour le groupe DN :

- Le rapport PaO2/FiO2 à H0 et H24.

- La durée de ventilation artificielle

➤ Thérapeutique :

Pour le groupe DN :

-L'administration : d'Hémisuccinate d'Hydrocortisone, d'Acétate, Xigris.

➤ Données d'Hospitalisations :

Pour l'ensemble des patients :

-La durée d'hospitalisation.

-La mortalité en réanimation.

3. L'analyse statistique :

Les valeurs sont données en médianes associées aux percentiles 25-75%. Les variables qualitatives ont été comparées par un test exact de Fisher. Pour les variables quantitatives, la normalité était vérifiée par un test de normalité de d'Agostino-Pearson. Les valeurs pairées étaient comparées par un test de Wilcoxon si les valeurs étaient non paramétriques, ou un test t pairé le cas échéant. Les valeurs non pairées étaient comparées par un test t quand la distribution était normale, ou par un test de Mann-Whitney le cas échéant. Pour l'analyse multivariée, une régression logistique binaire descendante avec méthode de Wald était effectuée en gardant les variables ayant été associées à une valeur de p inférieure à 0,2 lors de l'analyse univariée. Une courbe de Kaplan-Meier a été réalisée avec test du log-rank. Des valeurs de p inférieures à 5% ont été considérées comme statistiquement significatives. Les analyses ont été effectuées à l'aide des logiciels GraphPad Prism 6.0 et SPSS 15.0.

III. Résultats

A. Population :

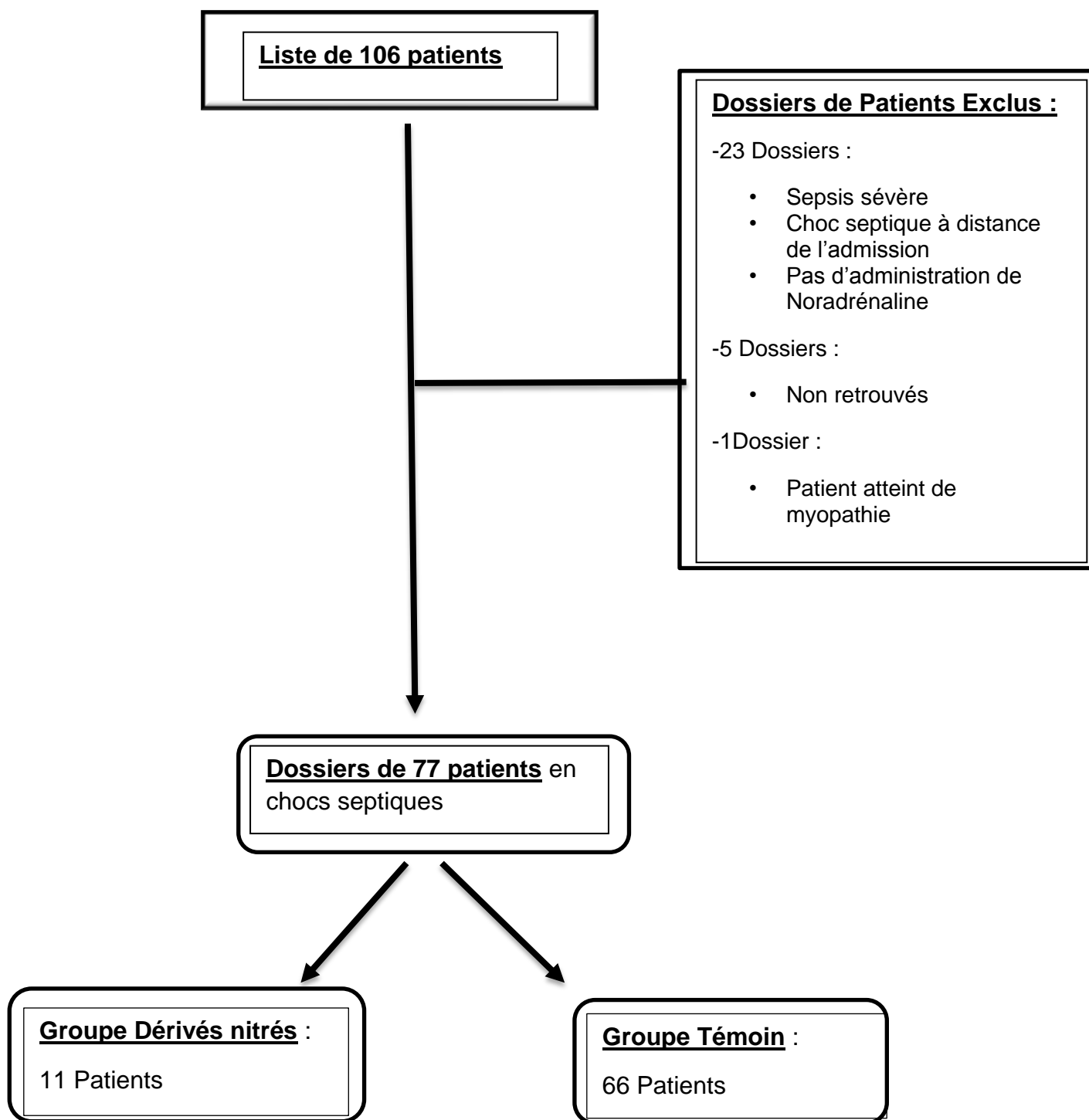


Figure 3 : diagramme de flux des patients de l'étude

B. Descriptif de la population :

L'âge médian était de 63 (52-73) ans. L'IGS 2 médian était de 60 âge 63 (52-73), 30 femmes 47 hommes, IGS 2 60 (50-72,5), HTA 34/77 (44%), Cardiopathie ischémique 9/77 (12%), insuffisance cardiaque 5/77 (6,5%), AOMI 7/77 (9%), dyslipidémie 15/77 (19%), insuffisance rénale 10/77 (13%), diabète 23/77 (30%), tabac 26/77 (34%), alcool 26/77 (34%), BMI 30 (25-36), patients sous antiagrégant plaquettaire 20/77 (26%), patients sous hypolipémiant 18/77 (24%). Le tableau II reporte les facteurs de risque retrouvés de mortalité.

Tableau II : caractéristiques des patients suivant le pronostic

	Vivants (n=41)	Décédés (n=36)	Valeur de p
Age	63 (52-77)	63 (53-72)	0,82
IGS 2	58 (48-71)	62 (50-77)	0,11
Sexe (hommes)	25/41	22/36	1.00
Dose de noradrénaline	2 (1-3)	2 (1-4)	0,52
Lactate initial	1,8 (1,2-2,9)	3,6 (2,3-5,3)	<0,0001
Durée de séjour	10 (6-18,5)	8 (5-22)	0,55
PCT	7,4 (3,0-38,9)	15,8 (3,2-78,9)	0,23
CRP	160 (83-260)	160 (55-214)	0,57
Nitroglycérine	5/41	6/36	0,74
Marbrures	6/41	6/36	1
Dysfonction VG	14/41	7/36	0,20
Créatinine (mg/l)	17 (8,5-28)	21,5 (13-32,5)	0,28
Epuration extrarénale	7/41	23/36	<0,001
Ventilation invasive	34/41	34/36	0,16
HTA	17/41	17/36	0,65
Cardiopathie ischémique	5/41	4/36	1
Insuffisance cardiaque	4/41	1/36	0,36
AOMI	4/41	3/36	1
Dyslipidémie	7/41	8/36	0,58
Insuffisance rénale	4/41	6/36	0,50
Diabète	12/41	11/36	1
Tabac	10/41	16/36	0,09
Alcool	15/41	11/36	0,63
BMI	29,5 (26-37)	30 (23-36)	0,79
Antiagrégants plaquettaires	10/41	10/36	0,79
Hypolipémiants	11/41	7/36	0,59

Seul le taux de lactate initial et la nécessité d'épuration extrarénale sont significativement plus élevés dans le groupe de patients qui vont décéder. En analyse multivariée ces deux facteurs seulement sont également significatifs avec nécessité d'une épuration extrarénale (OR 9,9 (2,9-33,4) et taux de lactate >2mmol/l (OR 6,5 (1,9-22,3)).

C. Comparaison entre groupe dérivés nitrés et témoins

La comparaison entre les groupes dérivés nitrés et témoins est reportée dans le tableau III. Les patients sous dérivés nitrés ont significativement plus souvent une dysfonction ventriculaire gauche ($p=0,007$), ils ont un dosage de procalcitonine significativement plus élevé ($p=0,02$), ils sont plus souvent marbrés ($p=0,01$). Il existe une tendance à une dose initiale de noradrénaline plus élevée dans le groupe dérivés nitrés ($p=0,06$). Il n'existe pas de différence de mortalité entre les 2 groupes, ce qui est confirmé par l'analyse de la courbe de survie (figure 4) associée à un log-rank test à $p=0,58$.

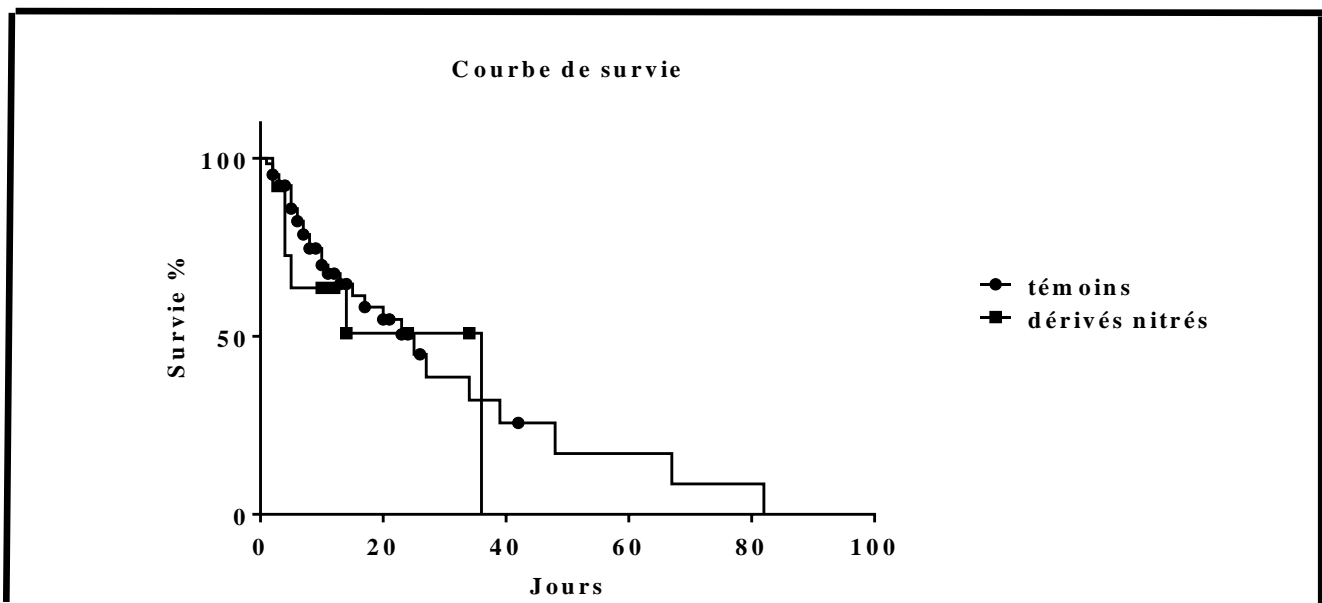


Figure 4 : courbe de survie entre les deux groupes. Les données sont censurées à la fin de l'hospitalisation en réanimation.

Tableau III : Comparaison des caractéristiques des patients entre les groupes dérivés nitrés et témoins

	Dérivés nitrés	Témoins	Valeur de p
Age	66 (51-79)	62 (53-73)	0,84
IGS 2	66 (54-82)	58 (50-71)	0,19
Sexe (hommes)	6/11	41/66	0,74
Dose de noradrénaline	3,0 (1,3-4,0)	2,0 (1,0-3,0)	0,06
Lactate initial	3,2 (2-6,5)	2,3 (1,5-4,0)	0,11
Durée de séjour	12 (4-24)	9 (5-20)	0,82
Mortalité	6/11 (54%)	30/66 (45%)	0,74 (OR 1,44 (0,4-5,2))
PCT	68 (5-151)	9 (2-40)	0,02
CRP	102 (76-286)	160 (67-245)	0,86
Dysfonction VG	7/11 (63%)	14/66 (21%)	0,007
Créatinine H0	19,2 (14-27)	17,5 (11-31)	0,59
Épuration extra-rénale	7/11	23/66	0,1
Ventilation invasive	10/11	58/66	1,0
HTA	4/11	30/66	0,74
Cardiopathie ischémique	2/11	7/66	0,61
Insuffisance cardiaque	1/11	4/66	0,54
Marbrures	5/11	7/66	0,01
AOMI	0/11	7/66	0,58
Dyslipidémie	2/11	13/66	1
Insuffisance rénale	1/11	9/66	1
Diabète	3/11	20/66	1
Tabac	3/11	23/66	0,74
Alcool	2/11	24/66	0,31
BMI	30,5 (27-36)	30 (24-36)	0,75
Antiagrégants plaquettaires	4/11	16/66	0,46
Hypolipémiants	2/11	16/66	1

D.. Hémodynamique à la mise en route des dérivés nitrés

La pression artérielle moyenne augmente significativement entre H0 et H3 de 66 (62-75) à 80 (69-83) $p=0.0089$; la pression artérielle systolique de 95 (86-108) à 113 (99-130) $p = 0.006$; la pression diastolique augmente également mais de façon non significative 53 (40-65) à 60 (55-64) $p = 0,15$ (voir figure 5).

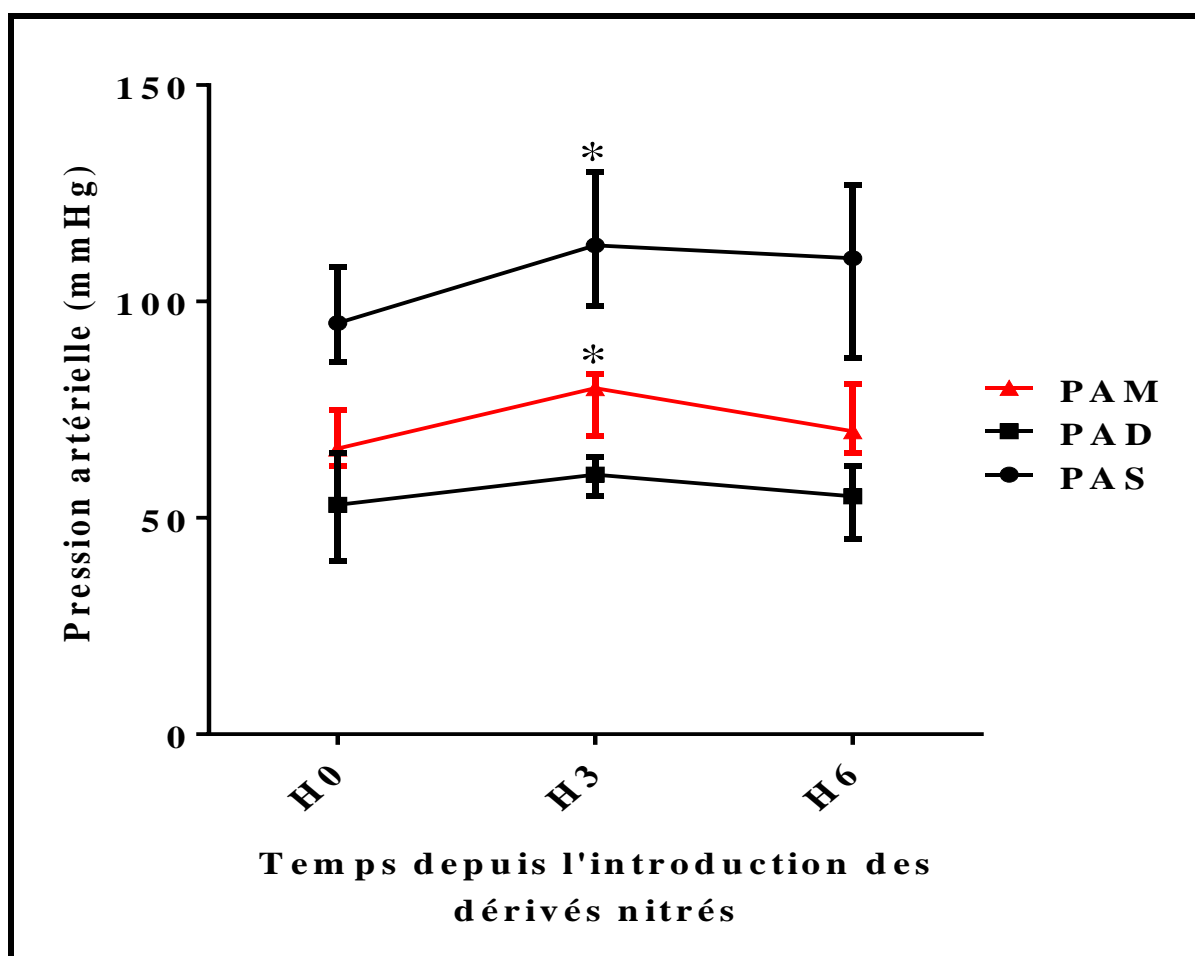


Figure 5 : Evolution de la médiane des pressions artérielles systoliques, moyennes et diastoliques après mise en route des dérivés nitrés. Les * veulent dire significativement différents par rapport aux valeurs de H0.

On peut voir l'évolution patient par patient dans la figure 6.

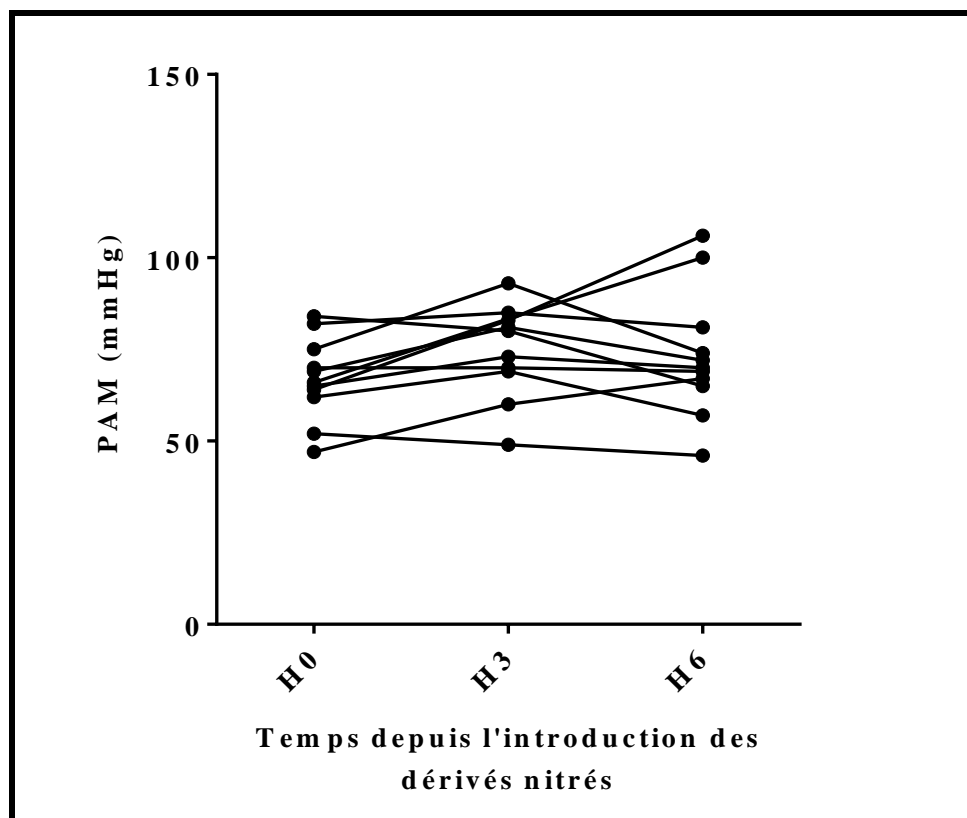


Figure 6 : Variations individuelles de pression artérielle moyenne depuis l'introduction des dérivés nitrés.

La médiane des doses de noradrénaline a augmenté de façon non significative. La dose de noradrénaline augmente de façon non significative de 3 (1,33 -12) à 4 (1-10) mg/h ($p = 0,81$) puis diminue à 3 (0,75-7) ($p = 0,66$) dans la population (figure 7). La figure 8 illustre l'évolution de la dose de noradrénaline de façon individuelle. En pratique elle n'est augmentée que chez 2 patients, reste stable chez 4 patients, et est diminuée chez 5 patients entre H0 et H3.

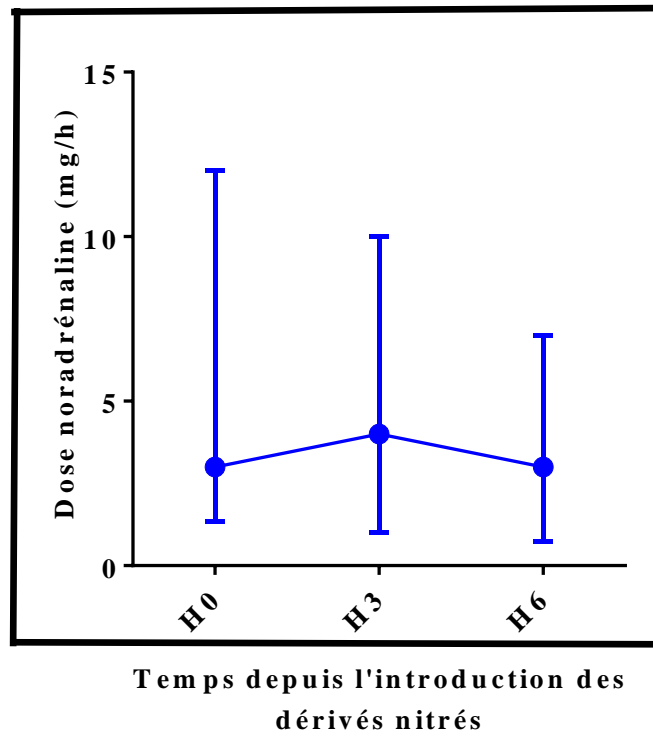


Figure 7 : Groupe DN, variation de la médiane de la dose de noradrénaline à H0, H3, H6.

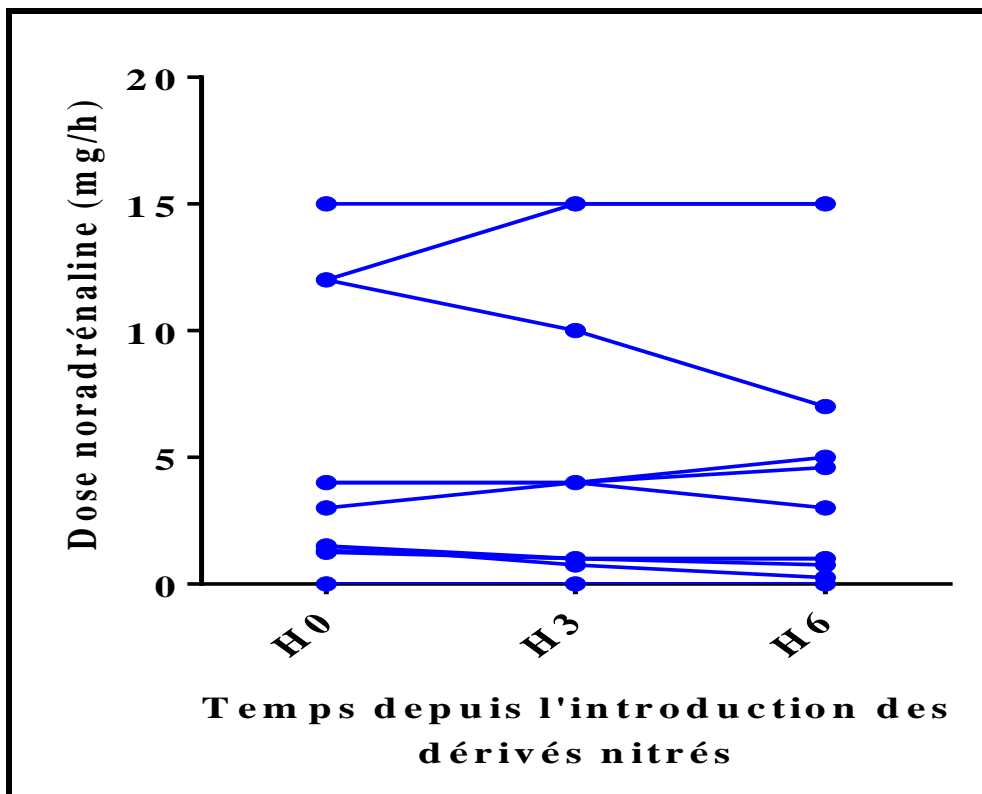


Figure 8 : Evolutions individuelles des doses de noradrénaline à H0, H3, H6 après introduction des dérivés nitrés.

Quant à elle, la fréquence cardiaque passe de 121 (104-130) à 120 (111-131) entre H0 et H3 ($p = 0,76$) et baisse significativement à 110 (94-121) à H6 ($p = 0,04$ entre H0 et H6) (voir la figure 9).

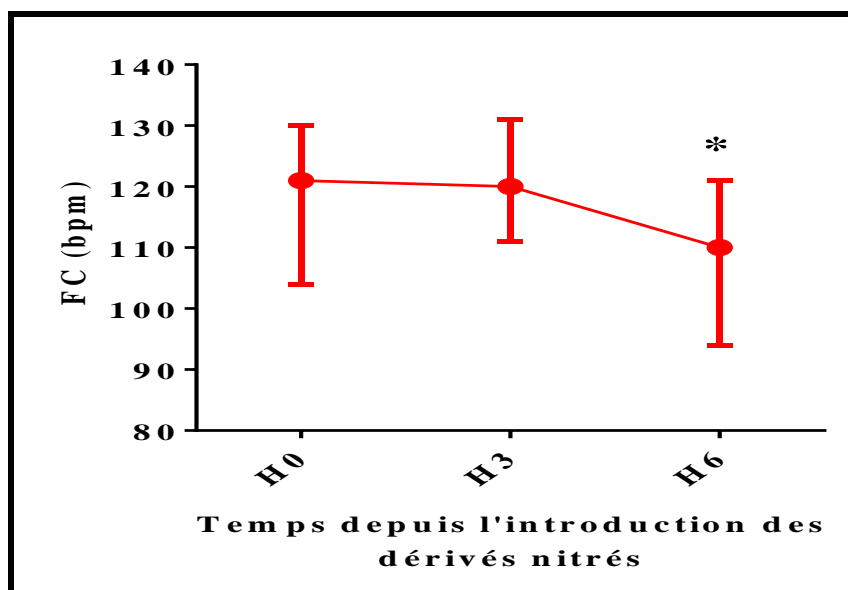


Figure 9 : Evolution de la médiane de la fréquence cardiaque chez les patients depuis l'introduction des dérivés nitrés. * signifie statistiquement différent par rapport à H0.

Le remplissage vasculaire dans la population a été de 500ml (300-1050) sur les 3 premières heures (figure 10), le remplissage cumulé est de 1000ml (1000-1700) sur les 6 premières heures, il y a une augmentation significative entre H3 et H6 ($p = 0,02$) et sur les 9 premières heures de 1200 ml (1000-3500) avec une augmentation significative entre H6 et H9 ($p = 0,03$). Sur la figure 11, on peut voir le remplissage cumulé par patient. En noir sont représentés les patients morts en choc, en gris les patients morts secondairement, enfin en blanc les patients survivants.

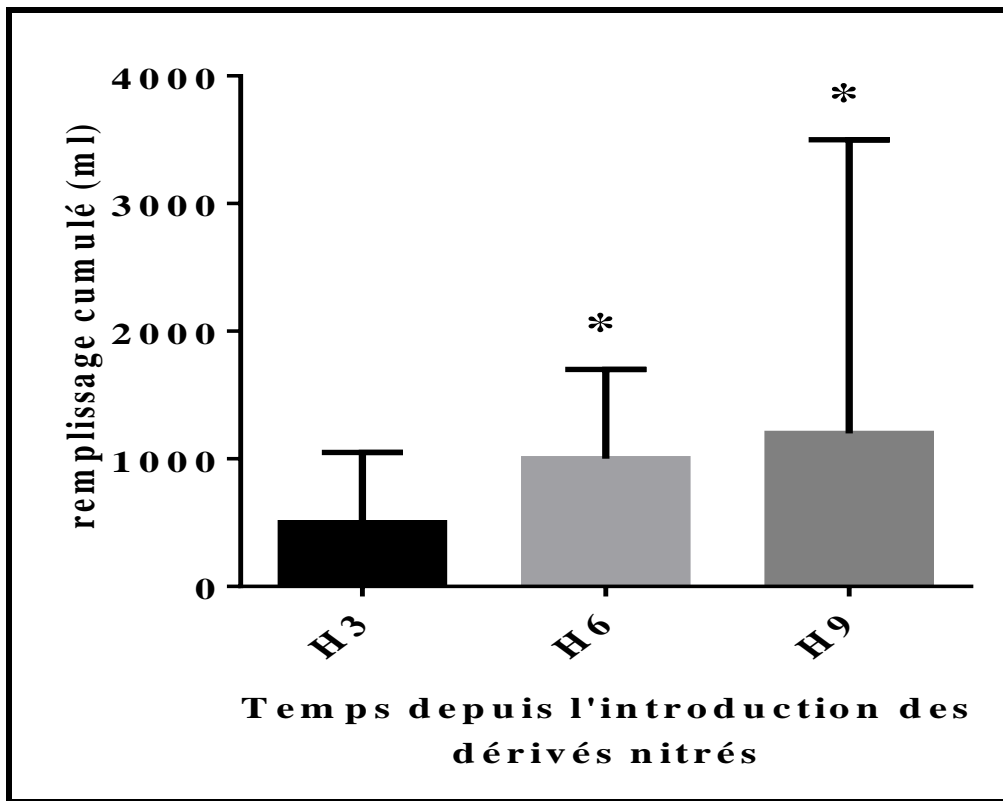


Figure 10 : médiane du remplissage cumulé à H3, H6, H9 après introduction des dérivés nitrés

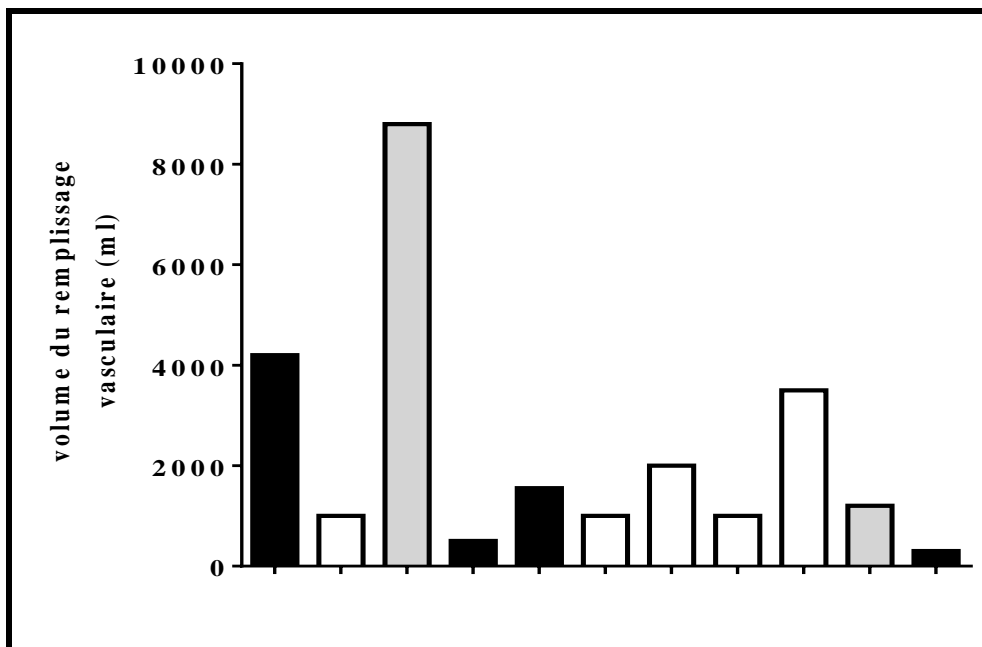


Figure 11 : Groupe DN, remplissage pour chaque patient durant 6 premières heures suivant le début de l'introduction des dérivés nitrés.

Le taux de lactate n'a pas diminué significativement pendant la durée d'étude. Ainsi, avec des données manquantes pour 3 patients, il passe de H0 à H9 de 6,8 (2-11) à 6,5 (1,3-11,5) ($p = 0,68$). Quand on analyse les valeurs individuelles, les 3 patients qui augmentent leur lactate meurent, 3 des 5 patients chez qui le lactate diminue survivent, 1 meurt en état de choc et l'autre d'hémorragie cérébrale secondaire. La figure 12 reporte la médiane du taux de lactate au cours du temps tandis que la figure 13 reporte les valeurs individuelles à disposition.

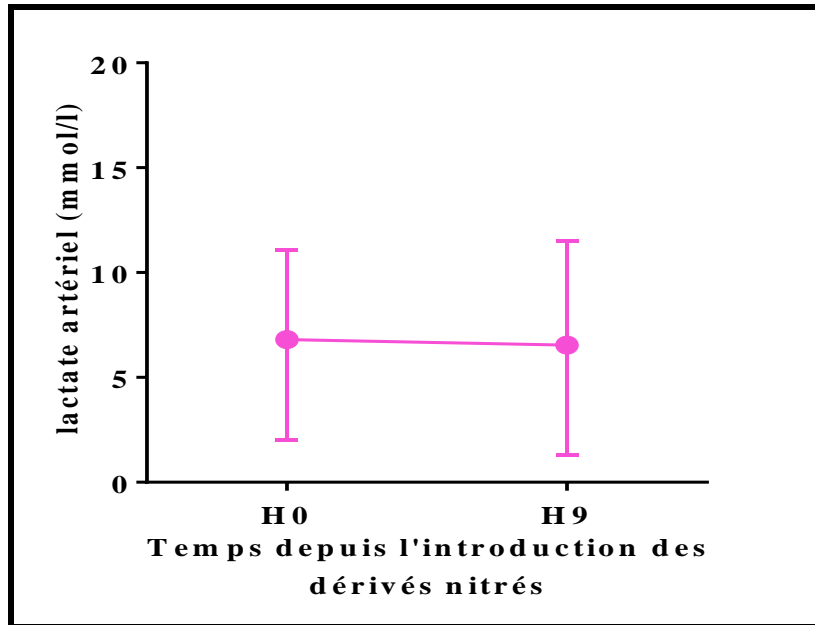


Figure 12 : Evolution de la médiane du lactate artériel depuis l'introduction des dérivés nitrés

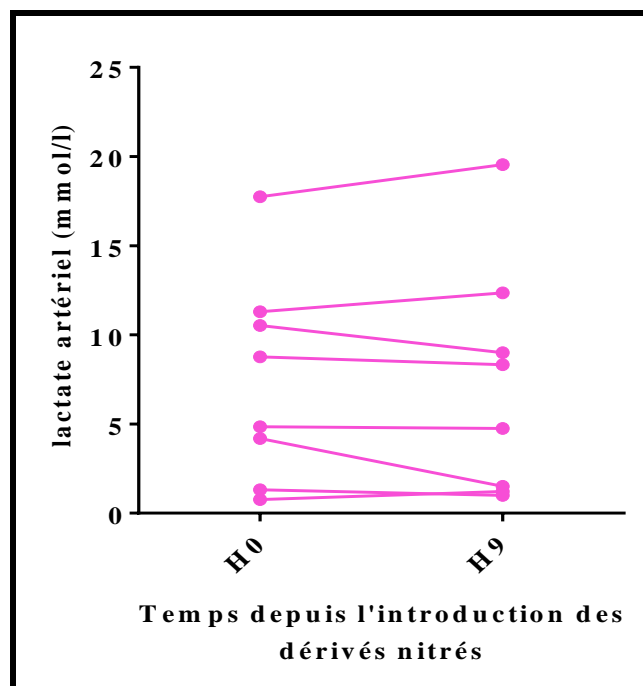


Figure 13 : évolution individuelle des taux de lactate après mise en route des dérivés nitrés

La figure 14 représente l'association de l'évolution en parallèle des médianes de pression artérielle moyenne, dose de noradrénaline et taux de lactate artériel depuis l'introduction des dérivés nitrés.

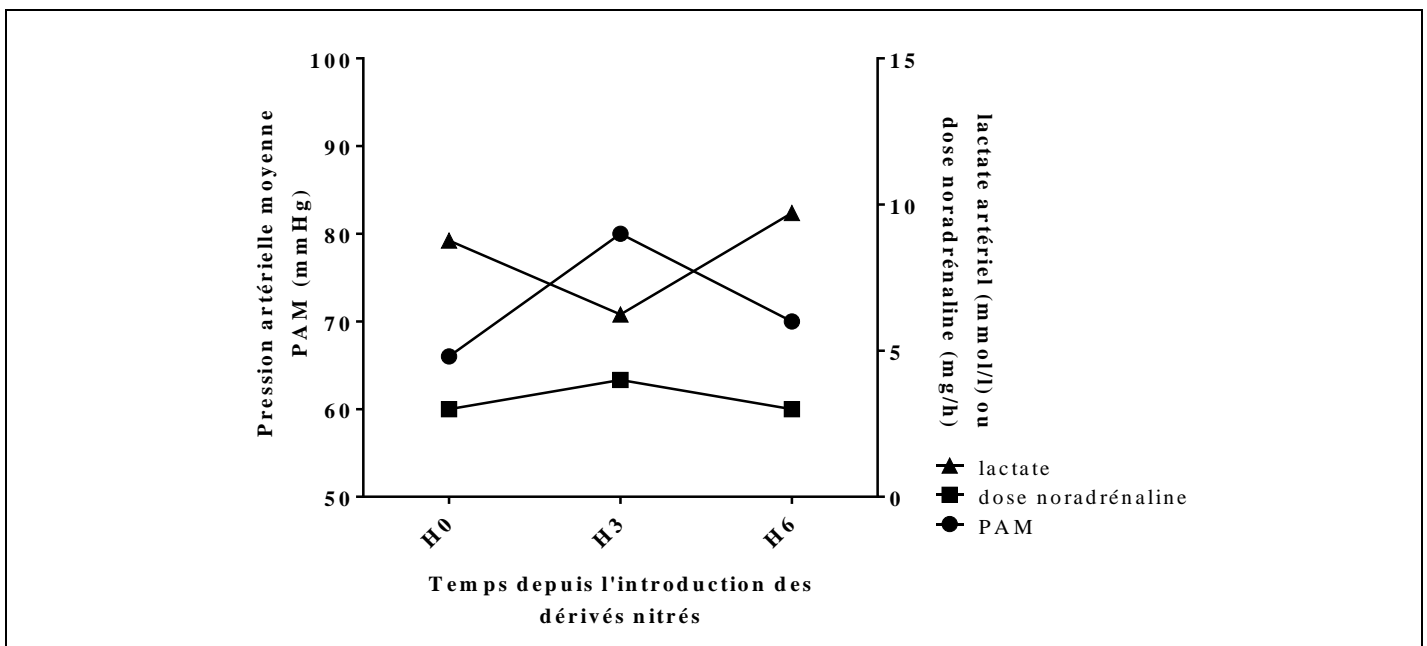


Figure 14 : Evolution de la PAM, du taux de lactate, et de la dose de Noradrénaline depuis l'introduction des dérivés nitrés.

Le tableau IV rapporte les données hémodynamiques des patients sous dérivés nitrés alors que le tableau V rapporte les données biologiques.

	Pronostic	Risordan	Noradrénaline	Dobutamine	HSHC	Autres	FEVG	PAM
Patient 1	Décès en choc	2 mg/h	15 mg/h	30 mg/h	×	Adrénaline 15mg/h	15 %	82
Patient 2	Survie	2 mg/h	0		×	AT III	65 %	62
Patient 3	Décès secondaire (hémorragie cérébrale)	2 mg/h	4 mg/h	40 mg/h	×	Proteine C activée	10 %	47
Patient 4	Décès en choc	2 mg/h	1,33 mg/h	50 mg/h			50 %	65
Patient 5	Décès en choc	2 mg/h	12 mg/h	25 mg/h	×		?	52
Patient 6	Survie	2 mg/h	1,25 mg/h	30 mg/h			20 %	69
Patient 7	Survie	2 mg/h	1,5 mg/h				30 %	64
Patient 8	Survie	3mg/h	3 mg/h	20 mg/h			15 %	70
Patient 9	Survie	2 mg/h	4 mg/h		×	Glypressine	40 %	66
Patient 10	Décès secondaire	3mg/h	12 mg/h	80 mg/h	×	Proteine C activée	15 %	84
Patient 11	Décès en choc	2 mg/h	1,5 mg/h				50%	75

Tableau IV : Données hémodynamiques des patients sous dérivés nitrés.

	Rapport PaO2/FiO2	Procalcitonine (ng/ml)	CRP (mg/l)	Créatinine (mg/l)	Troponine
Patient 1	114	172,1	206	21 (HD)	116Hs
Patient 2	460	182	87	27	22Hs
Patient 3	415	151	67	19 (HD)	142Hs
Patient 4	350	214,7	330	24	9,6us
Patient 5	268	22,6	76	14 (HD)	7Hs
Patient 6	292	10,6	102	8	0us
Patient 7	142	4,9	286	18	0,07us
Patient 8	480	2,96	67	25 (HD)	0,22us
Patient 9	354	118,5	173	24 (HD)	8,48us
Patient 10	326	5,4	82	13 (HD)	0,06us
Patient 11	170	67,81	350	18 (HD)	0,97us
Médiane percentiles 25-75	326 (170-415)	68 (5,4-172)	102 (76-286)	19 (14-24)	7 (0,1-22)

Tableau V les données biologiques des patients sous dérivés nitrés.

IV- Discussion

Notre étude a porté sur 11 patients ayant reçu un traitement par dérivés nitrés comparés à 66 patients contemporains en état de choc septique. Sur le plan hémodynamique, la pression artérielle moyenne ne s'effondre pas (elle augmente même significativement) moyennant un remplissage concomitant et pour 2 patients une augmentation des doses de noradrénaline. Les

patients mis sous dérivés nitrés sont sensiblement plus sévères que leurs témoins : la procalcitonine est plus élevée ($p = 0,02$) ainsi que la présence d'une dysfonction ventriculaire gauche ($p = 0,007$), la dose de noradrénaline est presque significativement plus élevée ($p=0,06$). La mortalité est de 54% dans le groupe dérivés nitrés contre 45% dans le groupe témoin ($p=0,74$ avec un odds ratio de 1,44 (0,4-5,2). Concernant les facteurs de risque de mortalité dans la population globale, l'analyse multivariée retrouve la nécessité d'une épuration extrarénale (OR 9,9 (2,9-33,4) et un taux de lactate $>2\text{mmol/l}$ (OR 6,5 (1,9-22,3)).

Macrocirculation :

Dans notre étude, on retrouve une augmentation significative de la pression artérielle moyenne entre H0 et H3 sous dérivés nitrés. Il est bien entendu que les dérivés nitrés n'ont pas en tant que tels augmenté la pression artérielle. En parallèle, notamment un remplissage a été administré pendant la perfusion de dérivés nitrés. C'est un reflet de la situation pragmatique au lit du patient. Cela rassure quand même sur le fait que l'administration de dérivés nitrés, ne produit pas un retentissement hémodynamique majeur. Le seuil classique à atteindre de 65 mm Hg (25,26), a été dépassé dans notre étude chez les patients sous dérivés nitrés, comme cela est déjà noté dans la littérature y compris lors d'études prospectives randomisées (26, 28), même dans l'étude de Rivers (3). L'augmentation de la PAM est expliquée essentiellement par l'augmentation de la PAS, l'augmentation de PAD étant moindre. Une explication plausible est que les dérivés nitrés ont eu un effet quand même de diminution des résistances vasculaires systémiques.

Cependant, la PAD reste dans des valeurs acceptables pour la pression de perfusion coronaire, a fortiori dans un contexte où la dysfonction ventriculaire gauche est présente chez 63% de nos patients sous dérivés nitrés. Les doses de noradrénaline, bien qu'augmentées en médiane à H3 comparées à H0, ne sont en fait augmentées que chez deux patients. Le remplissage a augmenté significativement entre H0 et H3 et entre H3 et H6 également. Au vu de la nature de l'étude nous n'avons pas de données comparatives de la pression artérielle, des doses de

noradrénaline ou du remplissage chez les témoins puisque nous n'avons pas de « temps zéro » pour ces témoins. Le « temps zéro » des patients sous dérivés nitrés (le moment de l'introduction des dérivés nitrés) est variable par rapport à l'entrée dans le service (seulement chez 3 d'entre eux les dérivés nitrés sont introduits dans les 6 premières heures de prise en charge du choc septique). La variabilité de la quantité du remplissage est probablement expliquée au moins en partie par le fait que les patients ne sont pas au même stade d'évolution (notamment plusieurs patients sous dérivés nitrés sont déjà oliguriques, et d'ailleurs 7 patients sur 11 nécessiteront une épuration extrarénale. Le monitoring hémodynamique des patients n'était pas toujours invasif, empêchant toute explication plus fine du retentissement des dérivés nitrés. Dans le groupe traité par dérivés nitrés 63% des patients présentent à leur prise en charge une défaillance myocardique, avec une différence significative ($p < 0,007$) par rapport aux patients témoins. Vieillard-Baron et al, retrouve une incidence élevée de la défaillance cardiaque dans le choc septique, en effet 40 % des patients à leur prise en charge en réanimation, puis 20 % de plus à 48 ou 72 h (30). Une des causes possibles de la dysfonction myocardique est l'atteinte microcirculatoire coronaire. Bien sûr faire la part des choses entre le degré de gravité des patients qui pourrait expliquer l'incidence plus élevée de la dysfonction ventriculaire gauche comme lien de cause à effet n'est pas possible

Microcirculation

A la mise en route des dérivés nitrés, le taux de lactate est élevé chez 9 patients du groupe, bien sûr cette fréquence d'hyperlactacidémie élevée (qui est un des facteurs prédictifs de mortalité dans la population globale de l'étude) est liée au fait que c'est un des critères de prescription des dérivés nitrés. Cette donnée de relation entre l'augmentation du taux de lactate artériel et la mortalité est associée dans la littérature à une morbidité importante (31). Une diminution de 10% du taux de lactate pendant les premières 6 h de la réanimation est associée à une diminution de 11% du risque de mortalité (32). Ceci a été la base de réflexion d'une réanimation guidée par l'évolution du taux de lactate (19). Le taux de lactate peut augmenter pour de multiples raisons

lors du choc septique puisque les facteurs périphériques de contrôle d'apport de l'O₂ sont perturbés (inflammation, œdème, microthromboses). Ainsi le métabolisme anaérobie, l'augmentation de la glycolyse, l'altération de la clairance du lactate et les anomalies du métabolisme du pyruvate participent aussi à l'acidose métabolique hyperlactatémique du choc septique.(33). L'hyperlactatémie est associée à une altération de la microcirculation (4-8). L'amélioration de la perfusion tissulaire et de la délivrance de de l'oxygène (34) peut permettre la diminution du lactate indépendamment des variations macrocirculatoires (35). Néanmoins, le lactate peut aussi augmenter sans altération microcirculatoire. Il n'est pas exclu ainsi dans notre étude que le lactate soit augmenté à cause de la dysfonction ventriculaire gauche et pas à cause d'une altération microcirculatoire seulement. Cependant, les dérivés nitrés peuvent évidemment être utiles dans ce contexte aussi. Malheureusement, la SvcO₂ n'a été dosée que chez 8 patients sur 11, la médiane est de 80 (77-82). Là aussi, le fait que la ScvO₂ soit augmentée est logique puisque c'est un critère de mise en route des dérivés nitrés chez les patients. La valeur de SVcO₂ normale ou élevée au cours d'un état de choc septique persistant, peut être le reflet non seulement d'une anomalie de transfert, de la délivrance de l'oxygène en partie due à la défaillance microcirculatoire (36).

La ScvO₂ est une cible thérapeutique dans les recommandations de prise en charge du choc septique (25), d'ailleurs plusieurs études ont démontrés une amélioration de la mortalité des patients réanimés avec des objectifs, dont une correction de la SVO₂, lorsqu'elle est inférieure à 70 % (3-37).

Les marbrures, elles-aussi font partie des critères de prescription des dérivés nitrés ce qui explique qu'elles soient retrouvées chez 5 patients sur 11 contre 7 sur 66 dans la population globale. Cependant une des limites supplémentaires de notre étude est que ces 7 patients auraient « dus » être traités par dérivés nitrés. Ce critère sémiologique du sepsis a été décrit pour la première fois en 1941 par Ebert (38), avec une localisation prédominante au niveau des genoux (39). Leur présence est associée à un mauvais pronostic (40). Sur le plan physiopathologique,

elles reflètent une vasoconstriction hétérogène des capillaires. Une étude récente a remis en exergue l'importance pronostique de ce signe clinique. Cette étude monocentrique prospective observationnelle concerne 60 patients et propose un score clinique semi-quantitatif d'évaluation des marbrures autour des genoux (Annexe 2), allant de 0 à 5. Un score de 4 à 5 est associé à un risque de mortalité de 74,95 % ($p=0,0001$), de plus la diminution du score au cours de la prise en charge est associée à une diminution de la mortalité à 14 jours (41)(Annexe 2).

La procalcitonine est significativement plus élevée dans le groupe de patients traités par dérivés nitrés. Bien sûr, le taux de PCT est un signe de gravité du sepsis (42), et c'est aussi un facteur prédictif de mortalité (43). Cependant, la CRP, autre marqueur inflammatoire, n'est pas plus élevée dans le groupe dérivés nitrés. Une hypothèse possible est qu'une partie au moins de l'augmentation de la PCT soit le reflet de l'intensité de l'atteinte microcirculatoire. Une étude animale retrouve un lien étroit entre l'intensité de l'inflammation mesurée par la production de cytokine durant le sepsis et la production de procalcitonine (44), une autre étude expérimentale montre que la PCT au cours du sepsis est responsable d'une amplification du gène i NOS des cellules musculaire lisse des vaisseaux (45)

Différents appareils permettent de mettre en évidence les anomalies microcirculatoires. Chez l'animal la microscopie intravitale permet une visualisation directe et permet de faire différents tests. Chez l'homme il existe trois moyens essentiellement : le laser doppler avec épreuve d'hyperhémie (exploration de la peau et du muscle), la saturation tissulaire en oxygène (StO₂) et la vidéomicroscopie de type SDF (anciennement OPS).

Concernant la StO₂, Il s'agit d'utiliser la spectrométrie à l'aide d'une sonde émettant des longueurs d'onde variables (700 et 850 nm), sachant que la réflexion de la lumière permet une estimation de la StO₂ locale (46). Creteur retrouve une baisse significative de StO₂ mesurée au niveau de l'éminence thénar (47), mais les études ont prouvées l'absence de différence significative de la StO₂ de l'éminence thénar entre survivant et non survivant dans le choc septique (48,49). La mesure après un test d'occlusion vasculaire (test d'hyperhémie par analogie

avec le Laser Doppler) évalue la reperfusion et la réactivité vasculaire, ainsi le taux de ré-oxygénation /seconde est lui significativement plus bas chez les patients septiques (50, 51,52). Même si cette technique n'est pas invasive et donne des résultats en temps « réel », un des écueils est qu'on mesure un volume dépassant celui de la microcirculation et qu'on mesure l'oxygénation de l'ensemble : artérioles/capillaires/veinules.

Concernant le SDF, le principe physique est celui de l'utilisation d'une lumière dont la longueur d'onde de 530 nm sera absorbée par l'hémoglobine du globule rouge qui est appliquée en vidéo microscopie (53,54,55). Ainsi la lumière réfléchie traverse un filtre polarisant puis de multiples diodes stroboscopiques, et à l'aide d'une caméra permet la visualisation de capillaires (56,57) d'organes pourvus d'un fin épithélium : peau (58), muqueuse sublinguale (59) et la muqueuse rectale (60). Cette technique permet une analyse semi quantitative fiable, malgré une intervention manuelle qui reste nécessaire (61), laborieuse, et qui ne donne pas de résultats en temps réel. L'application du dispositif sous la langue est délicate et si trop de pression est mise sur le muscle on provoquera des altérations « artéfactuelles » de la microcirculation.

Le laser Doppler, qui teste de façon certaine la microcirculation comparativement à la saturation tissulaire en oxygène permet de tester la réactivité microcirculatoire mais il n'est pas disponible dans beaucoup de centres.

A cause de ces inconvénients techniques, l'approche : association SvcO₂ élevée et lactate élevé est très séduisante pour la pratique clinique puisqu'elle ne requiert que d'avoir un cathéter central et de la biologie simple, accessible partout dans le monde.

Pronostic :

La mortalité globale a été de 47% (36 patients). Il n'y a pas de différence significative de mortalité entre les deux groupes ($p=0,74$) et le test du log-rank ($p=0,58$) n'est pas significatif non plus. Il nous faudra secondairement essayer d'apparier les patients pour avoir une meilleure

approche de la mortalité ajustée à la gravité. Le simple fait de ne pas trouver de surmortalité est déjà rassurant par rapport à l'étude de Boerma qui retrouvait une surmortalité non significative 34,3% vs 14.2% respectivement ($p = 0,09$). Les résultats concernant les facteurs prédictifs de mortalité des patients de l'étude (témoins et patients sous dérivés nitrés) sont en parfaite adéquation avec les données de la littérature concernant le lactate dont nous avons déjà parlé et concernant a défaillance rénale (62) et le recours à l'épuration extrarénale (63).

Limites

Les principales limites de l'étude résident dans son caractère rétrospectif, et dans le fait que l'administration de dérivés nitrés était laissée à l'appréciation du clinicien (ceci dit impliquant un reflet de la « vraie vie »). Nous devons donc craindre des biais de sélection et de mémorisation au minimum. De plus le faible nombre de patients est une limite à l'extrapolabilité de nos résultats. Néanmoins, nous avons des résultats statistiquement significatifs d'une part, et d'autre part concernant les données hémodynamiques, le patient est son propre témoin. La durée d'observation de 3 heures empêche toute conclusion robuste sur un lien de cause à effet, ce d'autant que les doses de vasoconstricteurs et que le remplissage concomitant étaient modifiables. Là encore, nous obtenons « un instantané » de la prise en charge réelle de patients souvent instables qui nécessitent une adaptation fréquente de leurs traitements.

Perspectives

Un appariement permettra une comparaison plus fiable entre les deux groupes, notamment pour obtenir une mortalité ajustée.

Une étude pour vérifier que l'association SvcO₂ élevée et lactate artériel élevé est bien le reflet d'une dysfonction microcirculatoire est en projet (avec la technique SDF notamment). Il sera intéressant à partir des données de la présente étude de doser la procalcitonine régulièrement.

Enfin, une étude prospective randomisée contre placebo, mais avec comme critère d'inclusion des anomalies microcirculatoires présentes est aussi en projet.

V Conclusion :

La physiopathologie du choc septique reste complexe, et le contrôle rapide, des troubles à l'étage macrocirculatoire, ne semble pas suffisant. Notre étude renforce l'idée que l'utilisation des dérivés nitrés pour traiter les troubles microcirculatoires, pourrait être envisagée sans crainte d'un retentissement macrocirculatoire majeur ni d'une surmortalité.

L'utilisation de la persistance de signe clinique comme les marbrures, de signes biologiques tels que le lactate élevé et la SvCO₂ normale ou élevée semblent pertinents, néanmoins il faudrait valider cette approche avec des outils diagnostics de la microcirculation.

Enfin, un effet positif sur la microcirculation et éventuellement la mortalité pourrait être recherché mais en n'incluant seulement que les patients qui présentent des anomalies microcirculatoires.

ANNEXES

Les Critères de BONE(1)

Table 1—Definitions

Infection = microbial phenomenon characterized by an inflammatory response to the presence of microorganisms or the invasion of normally sterile host tissue by those organisms.

Bacteremia = the presence of viable bacteria in the blood.

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) = the systemic inflammatory response to a variety of severe clinical insults. The response is manifested by two or more of the following conditions: (1) temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$; (2) heart rate >90 beats per minute; (3) respiratory rate >20 breaths per minute or $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg; and (4) white blood cell count $>12,000/\text{cu mm}$, $<4,000/\text{cu mm}$, or $>10\%$ immature (band) forms

Sepsis = the systemic response to infection, manifested by two or more of the following conditions as a result of infection: (1) temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$; (2) heart rate >90 beats per minute; (3) respiratory rate >20 breaths per minute or $\text{PaCO}_2 <32$ mm Hg; and white blood cell count $>12,000/\text{cu mm}$, $<4,000/\text{cu mm}$, or $>10\%$ immature (band) forms.

Severe sepsis = sepsis associated with organ dysfunction, hypoperfusion, or hypotension. Hypoperfusion and perfusion abnormalities may include, but are not limited to lactic acidosis, oliguria, or an acute alteration in mental status.

Septic shock = sepsis-induced with hypotension despite adequate fluid resuscitation along with the presence of perfusion abnormalities that may include, but are not limited to, lactic acidosis, oliguria, or an acute alteration in mental status. Patients who are receiving inotropic or vasopressor agents may not be hypotensive at the time that perfusion abnormalities are measured.

Sepsis-induced hypotension = a systolic blood pressure <90 mm Hg or a reduction of ≥ 40 mm Hg from baseline in the absence of other causes for hypotension.

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) = presence of altered organ function in an acutely ill patient such that homeostasis cannot be maintained without intervention.

Definitions for Sepsis and Organ Failure (Bone et al)

Le Score de Marbrures(2)

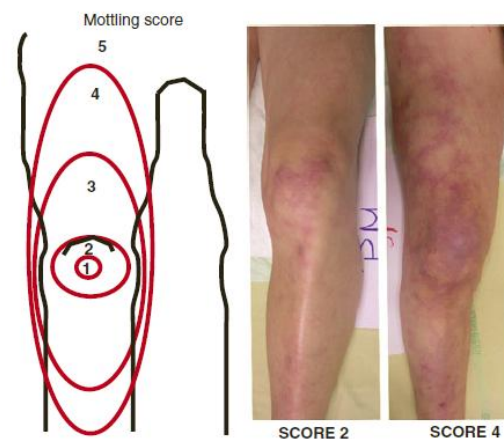


Fig. 1 *Left*: the mottling score is based on a mottling area extension on the legs. Score 0 indicates no mottling; score 1, a modest mottling area (coin size) localized to the center of the knee; score 2, a moderate mottling area that does not exceed the superior edge of the kneecap; score 3, a mild mottling area that does not exceed the middle thigh; score 4, a severe mottling area that does not go beyond the fold of the groin; score 5, an extremely severe mottling area that goes beyond the fold of the groin. *Right*: Examples of the mottling score

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Annane D, aegerter P, Jars-guincetre MC, *et al.* Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 165-72

- 2 Brun-buisson C, Meshaka P, Pinton P, *et al.* Episepsis a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30: 580-8.

- 3 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368–1377

- 4 Ince C: The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 2005, 9(Suppl 4):S13-S19.

- 5 Siegenthaler N, Giraud R, Romand JA, Bendjelid K. Physiopathologic aspects of Microcirculation in intensive care. *Rev Med Suisse* 2008;4:2696–701.

- 6 Kirschenbaum LA, Astiz ME, Rackow EC, Saha DC, Lin R. Microvascular response in patients with cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2000;28:1290–4.

7. Eichelbronner O, Sielenkamper A, Cepinskas G, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Endotoxin promotes adhesion of human erythrocytes to human vascular endothelial cells under conditions of flow. *Crit Care Med* 2000;28:1865–70.

8. Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R: Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:H156-64

9. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Fertmann J, Schildberg FW, Menger MD. Microhemodynamic and cellular mechanisms of activated protein C action during endotoxemia. *Crit Care Med*. 2004 Apr;32(4):1011-7

10. Neviere R, Mathieu D, Chagnon JL, *et al*: Skeletal muscle microvascular blood flow and oxygen transport in patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:191–195

- 11 De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:98–104.
- 12 Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, Creteur J, Vincent J-L: Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Cri Care Med* 2004; 32:1825-31.
- 13 Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Büchele G, Simion D, Chiarego ML, Silva TO, Fonseca A, Vincent JL, De Backer D. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010 Jun; 36(6):949-55. doi: 10.1007/s00134-010-1843-3. Epub 2010 Mar 11. PubMed PMID: 20221744.
- 14 Huet O, Dupic L, Harrois A, Duranteau J. Oxidative stress and endothelial dysfunction during sepsis. *Front Biosci*. 2011 Jan 1; 16:1986 -95.
- 15 Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, Mathura KR, Oudemans-van Straaten HM, Zandstra DF. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 2002; 360:1395–6.
- 16 Edul VS, Enrico C, Laviolle B, Vazquez AR, Ince C, Dubin A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2012 May; 40(5):1443-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e31823dae59
- 17 Boerma EC, Koopmans M, Konijn A, Kaiferova K, Bakker AJ, van Roon EN, Buter H, Bruins N, Egbers PH, Gerritsen RT, Koetsier PM, Kingma WP, Kuiper MA, Ince C. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med*. 2010 Jan 38(1):93-100. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b02fc1
18. Favory R, Salgado D, Vincent JL, De Backer D. Can normal be more normal than normal? *Crit Care Med*. 2010 Feb;38 (2):737-8; author reply 738. doi:10.1097/CCM.0b013e3181c8fd30
- 19 Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J; LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Sep 15;182 (6):752-61. doi: 10.1164/rccm.200912-1918OC. Epub 2010 May 12.
- 20 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55.
- 21 Le Gall JR et coll. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993; 270: 2957-2963

22. Aduen J, Bernstein WK, Khastgir T, Miller J, Kerzner R, Bhatiani A, Lustgarten J, Bassin AS, Davison L, Chernow B: The use and clinical importance of a substrate-specific electrode for rapid determination of blood lactate concentrations. *JAMA* 1994;272(21):1678–1685.
23. Brinkert W, Rommes JH, Bakker J: Lactate measurements in critically ill patients with a hand-held analyser. *Intensive Care Med* 1999, 25(9):966–969.
24. Noordally O, Vincent JL: Evaluation of a new, rapid lactate analyzer in critical care. *Intensive Care Med* 1999, 25(5):508–513.
25. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013 Feb;39(2):165-228. doi: 10.1007/s00134-012-2769-8.
26. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, *et al.*: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004, 32:1928-1948.
27. Dünser MW, Ruokonen E, Pettilä V, Ulmer H, Torgersen C, Schmittinger CA, Jakob S, Takala J. Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care*. 2009;13(6):R181. doi: 10.1186/cc8167.
28. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, Troché G, Ricard JD, Nitenberg G, Papazian L, Azoulay E, Bellissant E: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007, 370:676-684.
29. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008, 358:877-887.
30. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008 Jun;36(6): 1701-6.doi: 1097/CCM. Ob013e318174db05 .
31. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL (1996) Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 171:221–226
2. Smith I, Kumar P, Molloy S, Rhodes A, Newman PJ, Grounds RM, Bennett ED (2001) Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intensive Care Med* 27:74–83
32. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, Tomlanovich MC (2004) Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:1637–1642
33. Levy B, Perez P, Perny J. Where does the lactate come from? A rare cause of reversible inhibition of mitochondrial respiration. *Crit Care*. 2010;14(2):136.doi: 10.1186/cc8904. Epub 2010 Apr 1

34. Bakker J, Vincent JL (1991) The oxygen supply dependency phenomenon is associated with increased blood lactate levels. *J Crit Care* 6:152–159
35. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C, Vincent JL (2006) The effects of Dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 34:403–408
36. Vincent JL, De Backer D. Oxygen transport-the oxygen delivery controversy. *Intensive Care Med.* 2004 Nov;30(11):1990-6. Epub 2004 Jul 16.
37. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, Wolfe RE, Weiss JW, Lisbon A. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med.* 2006 Apr;34(4):1025-32.
38. Ebert RV, Stead EA (1941) Circulatory failure in acute infections. *J Clin Invest* 20:671–679.
39. Vic-Dupont V, Coulaud JP, Carbon C (1968) Le choc au cours des infections (signes et étiologies). Les journées de réanimation de l'Hôpital Claude Bernard, Libraires Arnette edn. Paris
40. Altemeier WA, Cole W (1956) Septic shock. *Ann Surg* 143:600–607
41. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, Joffre J, Margetis D, Guidet B, Maury E, Offenstadt G (2011) Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med* 37:801–807
42. Zeni F, Viallon A, Assicot M. Procalcitonin serum concentrations and severity of sepsis. *Clin Intens Care* 1994 ; 2 : 89-98. 2008 Jun;36(6):1701-6. doi: 10.1097/CCM.0b013e318174db05.
43. Shin JA, Kim SY, Ahn CM, Byun MK. Procalcitonin as a Predictor of Bacteremia and Prognosis in Severe Sepsis. *Chest.* 2012 Oct 1;142
44. Whang KT, Vath SD, Becker KL, Snider RH, Nysten ES, Muller B, Li Q, Tamarkin L, White JC. Procalcitonin and proinflammatory cytokine in interactions in sepsis. *Shock.*2000 Jul;14(1):73-8
45. Hoffmann G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med.* 2002 Sep;30(9):2091-5.
46. Lipcsey M, Woinarski NC, Bellomo R. Near infrared spectroscopy (NIRS) of the thenar eminence in anesthesia and intensive care. *Ann Intensive Care.* 2012 May 8;2(1):11. doi: 10.1186/2110-5820-2-11.
47. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL (2007) The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med* 33:1549–1556

48. Leone M, Blidi S, Antonini F, Meyssignac B, Bordon S, Garcin F, Charvet A, Blasco V, Albanese J, Martin C (2009) Oxygen tissue saturation is lower in nonsurvivors than in survivors after early resuscitation of septic shock. *Anesthesiology* 111:366–371
49. Payen D, Luengo C, Heyer L, Resche- Rigon M, Kerever S, Damoiseil C, Losser MR (2009) Is the near tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Crit Care* 13(Suppl 5):S6
50. Skarda DE, Mulier KE, Myers DE, Taylor JH, Beilman GJ. Dynamic near-infrared spectroscopy measurements in patients with severe sepsis. *Shock*. 2007 Apr;27(4):348-53.
51. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Aug;293(2):H1065-71.
52. De Blasi RA, Palmisani S, Alampi D, Mercieri M, Romano R, Collini S, Pinto G (2005) Microvascular dysfunction and skeletal muscle oxygenation assessed by phasemodulation near-infrared spectroscopy in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 31:1661–1668
53. Sherman H, Klausner S, Cook WA (1971) Incident dark-field illumination: a new method for microcirculatory study. *Angiology* 22:295–303
54. Slaaf DW, Tangelder GJ, Reneman RS, Jager K, Bollinger A (1987) A versatile incident illuminator for intravital microscopy. *Int J Microcirc Clin Exp* 6:391–397
55. De Backer, Creteur J, Vincent JL: Use of orthogonal polarization spectral imaging in intensive care. *Orthogonal polarization spectral imaging. Prog Appl Microcirc* 2000, 24:104-109.
56. Groner W, Winkelman JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, Nadeau RG (1999) Orthogonal polarization spectral imaging: a new method for study of the microcirculation. *Nat Med* 5:1209–1212
57. Mathura KR, Alić L, Ince C: Initial clinical experience with OPS imaging for observation of the human microcirculation. In *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine* Edited by: Vincent JL. New York: Springer-Verlag; 2001:233-245
58. Lupi O, Semenovitch I, Treu C, Bouskela E (2008) Orthogonal polarization technique in the assessment of human skin microcirculation. *Int J Dermatol* 47:425–431
59. DeBacker D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL (2004) Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 147:91–99
60. Dondorp AM, Ince C, Charunwatthana P, Hanson J, van Kuijen A, Faiz MA, Rahman MR, Hasan M, Bin YE, Ghose A, Ruangveerayut R, Limmathurotsakul D, Mathura K, White NJ, Day NP (2008) Direct in vivo assessment of microcirculatory dysfunction in severe falciparum malaria. *J Infect Dis* 197:79–84
61. Salgado DR, Favory R, Creteur J, Vincent JL, De Backer D (2009) Automated microcirculation analysis still requires a human intervention. *Intensive Care Med* 35:S27

62. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S (2008) Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German prevalence study. *Nephrol Dial Transplant* 23:904–909.

63. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, Loirat P, Landais P (1996) Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 11:293–299

AUTEUR : Nom : EL MANSER

Prénom : DIAE

Date de Soutenance : Mercredi 5 Juin 2013

Titre de la Thèse : Les dérivés nitrés dans le choc septique : à propos de 11 cas comparés à 66 témoins contemporains.

Thèse, Médecine, Lille,

Cadre de classement : ANESTHESIE -REANIMATION Mots-clés :

sepsis, dérivés nitrés, microcirculation.

Titre : Les dérivés nitrés dans le choc septique : à propos de 11 cas comparés à 66 témoins contemporains.

Contexte: La défaillance microcirculatoire lors du choc septique et corrélée à une mortalité plus importante. L'utilisation de vasodilatateurs pourrait améliorer la microcirculation. Une étude fait suspecter un effet délétère sur la survie. Cependant, les patients n'avaient pas forcément d'anomalies microcirculatoires à l'inclusion. Une étude visant à abaisser le taux de lactate artériel en se guidant sur la SvcO2 utilise des dérivés nitrés devant l'association SvcO2 élevée et hyperlactacidémie et montre une baisse de mortalité, mais l'algorithme de traitement ne contient pas que des dérivés nitrés. Notre étude a voulu montrer la tolérance hémodynamique des dérivés nitrés lors de l'état de choc septique et rechercher l'absence d'effet délétère sur le pronostic.

Matériel et méthodes : C'est une étude rétrospective réalisée dans le service de réanimation Calmette. Le critère de jugement principal est la variation de la pression artérielle moyenne et de la variation de noradrénaline administrée, sous dérivés nitrés. Les critères de jugement secondaires concernent les facteurs prédictifs de mortalité.

Résultats : 77 patients sont inclus dont 11 sous dérivés nitrés Sur le plan hémodynamique, la pression artérielle moyenne augmente significativement ($p=0,01$). La dose de Noradrénaline est augmentée seulement chez 2 patients. Les patients traités par dérivés nitrés sont plus sévères que leurs témoins : la procalcitonine est plus élevée ($p=0,02$), ils présentent plus souvent une dysfonction ventriculaire gauche ($p=0,007$), la dose de noradrénaline est plus élevée ($p=0,06$). La mortalité est de 54% dans le groupe dérivés nitrés contre 45% dans le groupe témoin ($p=0,74$ avec un odds ratio de 1,44 (0,4-5,2)). Concernant les facteurs de risque de mortalité dans la population globale, l'analyse multivariée retrouve la nécessité d'une épuration extrarénale (OR 9,9 (2,9-33,4) et un taux de lactate $>2\text{mmol/l}$ (OR 6,5 (1,9-22,3)).

Conclusion : L'utilisation des dérivés nitrés dans le choc septique semble faisable notamment sur le plan de la tolérance hémodynamique. Une étude prospective incluant des patients tous porteurs d'anomalies microcirculatoires serait souhaitable.

Composition du Jury :

Président : Professeur Daniel Mathieu

Assesseurs : Professeur Gilles Lebuffe

Docteur Benoit Voisin

Directeur de thèse : Professeur Raphaël Favory

