



UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Pronostic de l'hypocalcémie dans le choc septique

**Une étude observationnelle rétrospective menée dans le pôle de Médecine
Intensive-Réanimation au CHU de Lille entre janvier 2018 et février 2023**

Présentée et soutenue publiquement le 4 juin 2024 à 16 heures

Au Pôle Recherche

Par Audrey GRASER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Assesseurs :

Madame la Professeure Mercedes JOURDAIN

Madame la Docteure Virginie MIGNAUX

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Laurent ROBRIQUET

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

La candidate à la thèse et le directeur de thèse ne déclarent aucun lien d'intérêt avec le travail présenté.

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| I/ INTRODUCTION | 8 |
| 1) DEFINITIONS DU SEPSIS ET DU CHOC SEPTIQUE | 8 |
| 2) PHYSIOLOGIE DU CALCIUM..... | 9 |
| 3) CALCEMIE ET SEPSIS..... | 10 |
| 4) OBJECTIFS DE L'ETUDE..... | 12 |
| | |
| II/ MATÉRIELS ET MÉTHODES | 13 |
| 1) TYPE D'ETUDE..... | 13 |
| 2) POPULATION..... | 13 |
| 3) CRITERES DE JUGEMENTS | 13 |
| 4) COLLECTION DES DONNEES | 14 |
| 5) ANALYSE STATISTIQUE..... | 16 |
| 6) CADRE REGLEMENTAIRE | 17 |
| | |
| III/ RÉSULTATS | 18 |
| 1) DIAGRAMME DE FLUX | 18 |
| 2) ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION..... | 19 |
| 3) ANALYSE UNIVARIEE..... | 26 |
| 4) ANALYSE MULTIVARIEE | 30 |
| | |
| IV/ DISCUSSION | 31 |
| | |
| V/ CONCLUSION..... | 39 |
| | |
| VI/ RÉFÉRENCES | 40 |
| | |
| VII/ RÉSUMÉ..... | 46 |

ABRÉVIATIONS

CAMMK : Protéines kinases calcium/calmoduline-dépendantes

CaSR : Calcium-Sensing Receptor

CERAR : Comité Éthique pour la Recherche en Anesthésie-Réanimation

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

CNIL : Comité National de l'Informatique et des Libertés

EER : Épuration extra-rénale

FC : Fréquence Cardiaque

GCS : Glasgow Coma Scale

HTA : Hypertension Artérielle

IGS II : Indice de Gravité Simplifié

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques

IMC : Indice de Masse Corporelle

ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcome

MIR : Médecine Intensive et Réanimation

OR : Odds-Ratio

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PCT : Procalcitonine

PTH : Hormone Parathyroïdienne

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

TCA : Temps de Céphaline Activée

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VIS : Score Inotropique Vasoactif

VM : Ventilation Mécanique

I/ INTRODUCTION

1) Définitions du sepsis et du choc septique

Le sepsis est un syndrome hétérogène. Il est défini par une dysfonction d'organes mettant en jeu le pronostic vital. Le sepsis est secondaire à une réponse inflammatoire dérégulée de l'hôte face à une infection. La dysfonction d'organes est définie par une augmentation d'au moins 2 points du score Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA). Cette dysfonction d'organes est associée à une mortalité intra-hospitalière de plus de 10 % [1].

La physiopathologie du sepsis est complexe. Elle implique différents aspects de l'interaction entre le pathogène responsable de l'infection et l'hôte. La réponse immunitaire associe un versant pro-inflammatoire et un versant anti-inflammatoire dont l'amplitude et la durée sont deux déterminants pronostiques importants [2]. Des modifications majeures des voies non immunologiques sont associées à la réponse immunitaire, telles que les fonctions cardiovasculaires, neurologiques, hormonales, bioénergétiques, métaboliques et de la coagulation, toutes ayant des enjeux pronostiques [3-5].

Selon la dernière définition de la conférence de consensus internationale de 2016, le choc septique est un sepsis avec une hypotension artérielle persistante nécessitant l'administration de vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) ≥ 65 mmHg et une lactatémie > 2 mmol/L, malgré un remplissage vasculaire adapté [1]. Le choc septique est une sous-catégorie de sepsis dans laquelle les anomalies microcirculatoires et métaboliques cellulaires augmentent la mortalité de manière conséquente. La mortalité en Médecine Intensive et Réanimation (MIR) est supérieure à 40 %, avec une tendance à la diminution sur les dernières années. Dans une étude menée sur une importante base de données de la Surviving Sepsis Campaign entre 2005 et 2012 sur environ 30 000 patients, la mortalité intra-hospitalière était de 32,8 % pour le choc septique et le sepsis sévère [6].

L'identification précoce du sepsis et sa prise en charge précoce devraient permettre d'améliorer le pronostic des patients. Des recommandations internationales émises par la Surviving Sepsis Campaign et actualisées en 2021 ont été émises afin de faciliter la prise en charge et de permettre une réduction de la mortalité [7].

2) Physiologie du calcium

Le calcium est un cation impliqué dans de nombreux processus physiologiques, incluant la transmission neuronale, la minéralisation osseuse, la contraction musculaire, la réponse immune et la sécrétion hormonale. Au niveau cellulaire, il participe à l'adhésion inter-cellulaire et en tant que messager intracellulaire, il joue un rôle important dans la transcription génique, la prolifération cellulaire et l'apoptose [8-10]. Du fait de ses multiples rôles, un déséquilibre dans la balance calcique peut conduire à des dysfonctions viscérales. Une régulation fine et précise est indispensable pour garantir l'homéostasie calcique. L'essentiel du calcium de l'organisme est fixé dans les cristaux d'hydroxyapatite qui se déposent sur la trame protéique osseuse. Cette part représente 99,9 % du calcium total de l'organisme. 0,1 % du calcium total est retrouvé dans le milieu plasmatique. Le calcium plasmatique est réparti sous trois formes interdépendantes en fonction du pH et de la protidémie. La forme ionisée représente 50 % de la forme plasmatique, c'est la forme active et filtrée par les reins. La forme liée aux protéines (essentiellement l'albumine) représente 40 % de la forme plasmatique et dépend du pH. Les 10 % restants représentent le calcium complexé aux petits anions.

La régulation de la calcémie porte sur la fraction ionisée qui varie entre 1,15 mmol/L et 1,30 mmol/L. Le calcium du milieu intracellulaire est quantitativement négligeable mais qualitativement essentiel au cours des processus de signalisation cellulaire.

3) Calcémie et sepsis

Au cours du sepsis, une prévalence élevée de l'hypocalcémie a été observée, entre 20 à 60 % des patients selon les études [11-13]. La mortalité des patients septiques présentant une hypocalcémie était de l'ordre de 50% [11]. Le *primum novens* de l'hypocalcémie dans le sepsis était l'augmentation des taux d'endotoxines et de cytokines pro-inflammatoires à la phase aiguë de l'infection conduisant à des lésions des membranes cellulaires et des dysfonctionnements des pompes calciques, à l'origine d'une entrée incontrôlée de calcium dans les cellules [14-18]. Récemment, le rôle du Calcium-sensing Receptor (CaSR) a été mis en cause dans la genèse de l'hypocalcémie dans le sepsis [19]. Le CaSR est un récepteur ubiquitaire capable de lier le calcium et de multiples autres ligands. L'activation de ce récepteur induisait une majoration de la réponse inflammatoire. Lors de l'inflammation, les cytokines pro-inflammatoires dans le sang circulant activaient l'expression du CaSR au niveau des glandes parathyroïdes. Du fait de sa capacité à réduire la calcémie et à inhiber la prolifération des cellules parathyroïdiennes, l'activation du CaSR favorisait l'hypocalcémie et l'hypoparathyroïdisme retrouvés chez les patients septiques.

L'augmentation du calcium cytosolique est également secondaire à une libération du calcium des stocks intracellulaires, provenant notamment du réticulum sarcoplasmique [20]. Le réticulum sarcoplasmique est le principal lieu de stockage du calcium intracellulaire dans les conditions homéostatiques normales. L'augmentation initiale de l'absorption du calcium par le réticulum sarcoplasmique pour réduire la calcémie cytosolique cause un stress du réticulum sarcoplasmique, ce qui va entraîner un dysfonctionnement de ce dernier et conduire à une réduction de l'absorption du calcium et un relargage accru de calcium par celui-ci. Par ailleurs, les voies de signalisation déclenchées par ce stress jouent un rôle important dans l'apoptose cellulaire [15,21-24].

L'origine de l'hypocalcémie est multifactorielle. Une déficience de l'axe vitamine D-Hormone Parathyroïdienne (PTH) est également en cause avec une réponse inadaptée de la PTH face à l'hypocalcémie, à l'origine d'une pérennisation de l'hypocalcémie. L'hypoparathyroïdisme est secondaire à une inactivation directe ou indirecte de la glande parathyroïde par les cytokines pro-inflammatoires [25]. Ainsi, plus le taux de cytokines est important, plus l'hypocalcémie est profonde. L'augmentation des taux cytosoliques de calcium entretient l'hypoparathyroïdisme.

Les autres mécanismes évoqués sont l'insuffisance rénale, le blocage de la 1-alpha-hydroxylase, le déficit en vitamine D et la résistance acquise au calcitriol [11,17,26,27].

La surcharge calcique intracellulaire est impliquée dans la physiopathologie du dysfonctionnement cellulaire qui apparaît dans l'état de choc et les troubles ischémiques. L'augmentation incontrôlée des taux cytosoliques de calcium altère de nombreux processus intracellulaires, résultant en une activation métabolique et une déplétion des stocks énergétiques. Les changements de concentrations calciques affectent les voies directement médiées par le calcium mais également les systèmes de signalisation médiés par d'autres médiateurs non dépendants du calcium [28].

Dans le sepsis, il a été démontré que l'hypocalcémie était associée à une défaillance circulatoire via l'exacerbation des hypotensions artérielles, l'altération de la fonction myocardique avec un bas débit cardiaque, la présence d'arythmies cardiaques et l'altération du fonctionnement de certaines thérapeutiques comme les catécholamines qui agissent via des mécanismes médiés par le calcium [11,29-31]. Les résultats des études cliniques étaient en contradiction avec des résultats des études expérimentales animales où une corrélation entre les altérations hémodynamiques et l'hypocalcémie ionisée n'était pas retrouvée [32].

La présence d'une hypocalcémie dans le sepsis était associée à une augmentation de la mortalité [12,33]. Chez les patients hospitalisés en MIR, toute étiologie confondue, une association entre l'hypocalcémie et la mortalité était aussi retrouvée [29,34-36].

Certaines études ne retrouvaient pas de relation entre hypocalcémie et mortalité dans une population de patients hospitalisés en soins intensifs [37,38]. La relation entre les deux facteurs était retrouvée dans une étude rétrospective pour des valeurs extrêmes de calcémie (calcémie ionisée inférieure à 0,8 mmol/L) [39].

4) Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de déterminer si l'existence d'une hypocalcémie ionisée chez les patients hospitalisés en MIR pour un choc septique était un facteur de risque indépendant de mortalité à 30 jours.

L'objectif secondaire était d'étudier les variations de la calcémie entre l'admission et le 3^{ème} jour sur la mortalité à 30 jours.

II/ MATÉRIELS ET MÉTHODES

1) Type d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique menée dans le pôle de MIR au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, réalisée entre janvier 2018 et février 2023.

2) Population

Les patients âgés de plus de 18 ans et présentant un choc septique à l'admission en MIR selon les critères SEPSIS-3 de 2016 étaient inclus dans l'étude ^[1].

Les critères d'exclusion étaient l'insuffisance rénale chronique traitée par hémodialyse intermittente, le traitement chronique par vitamine D, une maladie parathyroïdienne chronique, les patients transférés d'autres services d'hospitalisation avec un choc septique présent depuis plus de 24 heures et les femmes enceintes.

3) Critères de jugements

Le critère de jugement principal était d'évaluer la relation entre l'hypocalcémie ionisée en MIR et la mortalité des patients à 30 jours.

Le critère de jugement secondaire était d'étudier les variations de la calcémie ionisée entre J1 et J3 d'hospitalisation sur la mortalité à 30 jours.

4) Collection des données

La sélection des patients a été effectuée grâce aux numéros de séjours patients à partir du logiciel de cotation Cora, selon le code CIM-10 R572. La recherche diagnostique a été effectuée dans les premières 24 heures suivant l'admission en MIR.

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux via les différents logiciels informatiques utilisés au CHU de Lille : Sillage (SIB, Rennes, France), IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA, Philips Healthcare, Koninklijke Philips N.V. Netherlands), Molis (CompuGroup Medical France, Nanterre).

Les caractéristiques socio-démographiques recueillies étaient les suivantes : l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC), l'indice de gravité simplifié (IGS II), le score SOFA, la présence d'une immunodépression, l'étiologie du choc septique et la présence d'une hypertension artérielle (HTA). Les différentes composantes du score de Charlson étaient recueillies et incluaient l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque congestive, la maladie vasculaire périphérique, la maladie cérébrovasculaire, les troubles neurocognitifs, la maladie chronique pulmonaire, la présence d'une connectivite, la maladie ulcéreuse, la maladie hépatique légère, le diabète sans lésion organique, l'hémiplégie, la maladie rénale modérée ou sévère, le diabète avec lésions organiques, la tumeur sans métastases, la leucémie aiguë ou chronique, le lymphome, la maladie hépatique modérée ou sévère, la tumeur solide ou métastatique et l'infection à virus de l'immunodéficience humaine (VIH) avec syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

Les variables biologiques recueillies étaient le pH, la bicarbonatémie, la lactatémie, la créatininémie, la phosphorémie, la magnésémie, l'albuminémie, la calcémie ionisée, la calcémie ionisée corrigée au pH, la bilirubinémie, la troponinémie, le dosage de la procalcitonine (PCT), le taux de plaquettes, le dosage des monomères de fibrine, le dosage du fibrinogène et le temps de céphaline activé (TCA). A partir de ces valeurs, les scores de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) et Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) étaient calculés. Les autres variables cliniques recueillies étaient la pression artérielle moyenne (PAM), la pression artérielle diastolique (PAD), la fréquence cardiaque (FC), les marbrures cutanées, le volume total de la diurèse des 24 heures, la température corporelle, les doses journalières de noradrénaline, de dobutamine et de terlipressine, le remplissage vasculaire des 24 heures, les arythmies, le score de Glasgow (GCS), la présence de sédations et le rapport entre la pression artérielle en oxygène et la fraction inspirée en oxygène ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).

Le score inotropique vasoactif (VIS) a été calculé à partir de ces valeurs. Ce score permettait de quantifier le degré de soutien hémodynamique. Il incluait les posologies de dopamine, de dobutamine, d'épinéphrine, de milrinone, de vasopressine et de noradrénaline^[40].

Les variables recueillies étaient la survenue de dysfonctions d'organes :

- Hémodynamique : la présence de signes cliniques et biologiques d'hypoperfusion périphérique, la présence d'une ischémie myocardique, la présence d'une hypotension artérielle nécessitant un remplissage vasculaire voire le recours à des amines vasopressives et la présence d'arythmies
- Respiratoire : la nécessité d'une ventilation mécanique (VM) et la sévérité d'une éventuelle hypoxémie
- Neurologique : la présence d'une défaillance neurologique selon l'échelle de Glasgow (coma si $\text{GCS} \leq 8$)

- Rénale : la présence d'une insuffisance rénale aiguë basée sur la classification KDIGO et la nécessité d'une épuration extra-rénale (EER)
- Troubles de l'hémostase : la présence d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) évaluée selon le score ISTH

L'ensemble des valeurs cliniques et biologiques étaient recueillies à l'admission (définie par J0), et les trois jours suivant l'admission en MIR : J1, J2 et J3. La phase d'admission était basée sur la phase de déchochage telle que définie dans les recommandations SEPSIS-3 incluant les 3 premières heures après l'admission en MIR. Les variables biologiques recueillies à l'admission provenaient du bilan sanguin prélevé à l'admission. Les variables cliniques recueillies à l'admission étaient les valeurs les plus extrêmes relevées durant la phase de déchochage. Concernant les variables biologiques de J1 à J3, les variables recueillies provenaient du bilan sanguin systématique prélevé le matin à 6 heures. Concernant les variables cliniques de J1 à J3, les variables recueillies étaient les valeurs les plus extrêmes relevées sur les 24 heures. La durée de séjour en MIR, la durée de VM, la durée totale d'hospitalisation, et la mortalité en MIR étaient recueillies.

La mortalité à 30 jours était déterminée par le recueil manuel à partir de la base de données des décès quotidiens de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE).

5) Analyse statistique

L'analyse descriptive (fréquence et pourcentages) pour les données qualitatives, médianes et intervalles interquartiles pour les données quantitatives) a été réalisée sur les deux populations (patients survivants versus patients décédés au 30^{ème} jour).

Les variables numériques à distribution normale ont été comparées entre les deux groupes en utilisant le test *t* de Student et les variables ayant une distribution hétérogène ont été comparées en utilisant le test *U* de Mann-Whitney. L'analyse univariée des variables qualitatives était réalisée avec un test du Chi2 ou un test de Fisher. Les résultats ont été considérés comme significatifs pour un $p < 0,05$. Une analyse de régression logistique multivariée a été réalisée, incluant les données ayant un $p < 0,05$. Les résultats étaient exprimés en Odds-Ratio (OR) avec un intervalle de confiance à 95 %. Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel de statistiques SPSS (Statistical Product and Service Solutions).

6) Cadre réglementaire

L'étude entrait dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé, de référence méthodologique MR004. Une déclaration de conformité a été effectuée auprès du Comité National de l'Informatique et des Libertés (CNIL), référencée sous le numéro DEC23-081.

L'étude a eu l'approbation du Comité Éthique pour la Recherche en Anesthésie-Réanimation (CERAR) sous la référence IRB 00010254 – 2023 – 102.

Le projet était soumis pour dépôt sur le répertoire public Health Data Hub.

III/ RÉSULTATS

1) Diagramme de flux

Entre janvier 2018 et février 2023, 142 patients ont été admis dans le pôle de MIR pour un sepsis ou un choc septique. 19 présentaient un état de choc septique depuis plus de 24 heures, 14 présentaient un sepsis sans état de choc associé et 2 avaient une insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse au long cours.

Au total, 107 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 53 décédaient et 54 étaient vivants à 30 jours de l'admission en MIR (Figure 1).

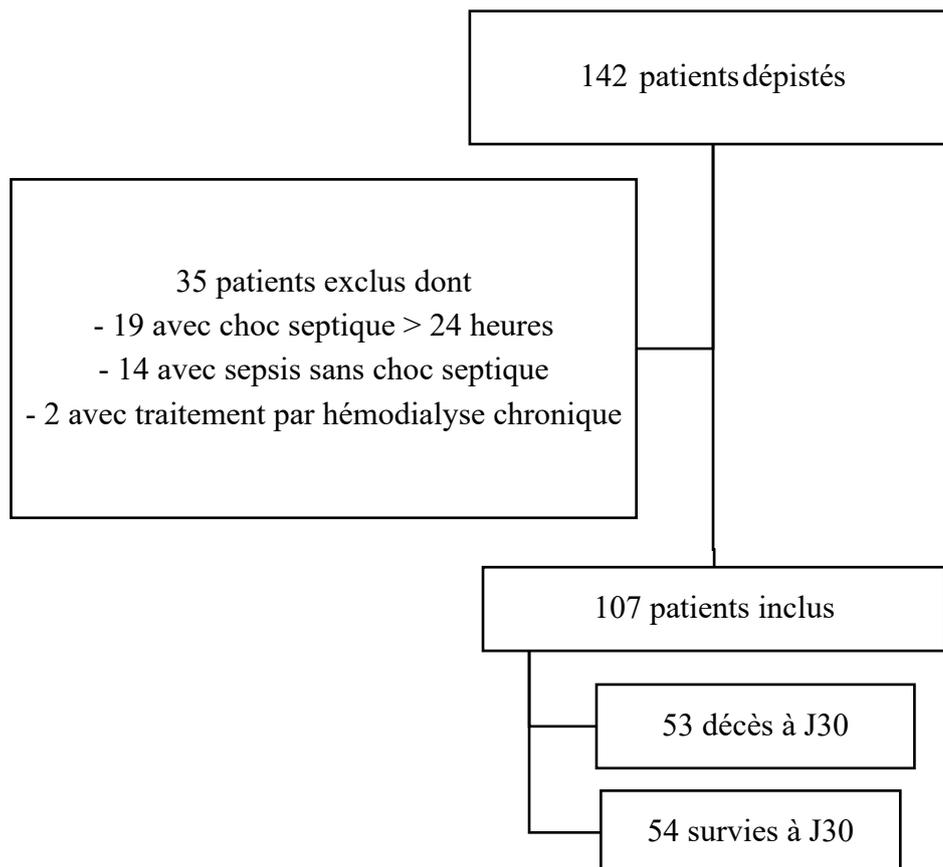


Figure 1 : Diagramme de flux

2) Analyse descriptive de la population

L'âge médian était de 64 ans [54 ; 72] avec 59 % d'hommes. 40,2 % des patients inclus étaient des patients immunodéprimés, dont plus d'un quart du fait d'une aplasie. 52,3 % des patients présentaient une hypertension artérielle (HTA) et 30,9 % avaient un diabète. Le score de Charlson médian était de 5 [3 ; 7]. L'IGS II médian était de 61 [44 ; 78] et le score SOFA médian à l'admission de 11 [7 ; 14]. Les étiologies du choc septique étaient les suivantes : une origine digestive (23,4 %), suivie des bactériémies et des causes respiratoires (respectivement 16,8 % des patients). Aucune étiologie n'était retrouvée chez 22,4 % des patients.

52,8 % des patients présentaient des marbrures cutanées à l'admission. La prévalence d'une arythmie était de 15,9 %. La PAM médiane était de 57 mmHg [50 ; 66] et la PAD médiane de 47 mmHg [40 ; 56]. La dose médiane de noradrénaline était de 0,33 µg/kg/min [0,19 ; 0,66] et le score VIS médian était de 33 [19 ; 65,50]. Le remplissage vasculaire médian était de 16,95 ml/kg [9,17 ; 27,78]. Une EER était nécessaire durant le séjour chez 21,5 % des patients. Les caractéristiques démographiques et cliniques à l'admission étaient présentées dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population à l'admission

| | |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Âge, années | 64 [54 ; 72] |
| Sexe, n (%) | |
| • Masculin | 63 (58,9) |
| • Féminin | 44 (41,1) |
| Immunodépression, n (%) | 43 (40,2) |
| • Aplasie | 12 (11,2) |
| • Cancer solide | 10 (9,3) |
| • Leucémie ou lymphome | 10 (9,3) |
| • Traitement immunosuppresseur | 8 (7,5) |
| • Myélome | 1 (0,9) |
| • VIH | 1 (0,9) |
| • Syndrome myélodysplasique | 1 (0,9) |
| HTA, n (%) | 56 (52,3) |
| Diabète, n (%) | 33 (30,9) |
| Score de Charlson | 5 [3 ; 7] |
| IMC, kg/m ² | 25,93 [21,60 ; 31,38] |
| IGS II | 61 [44 ; 78] |
| Score SOFA | 11 [7 ; 14] |
| Étiologie du choc septique, n (%) | |
| • Digestive | 25 (23,4) |
| • Bactériémie | 18 (16,8) |
| • Respiratoire | 18 (16,8) |
| • Urinaire | 11 (10,3) |
| • Cutanée | 11 (10,3) |
| • Inconnue | 24 (22,4) |

VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; HTA : hypertension artérielle ; IMC : indice de masse corporelle ; IGS : indice de gravité simplifié ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques de la population à l'admission

| | |
|---|----------------------|
| Score de marbrures cutanées, n (%) | |
| • 0 | 50 (47,2) |
| • 1 | 18 (17) |
| • 2 | 9 (8,5) |
| • 3 | 5 (4,7) |
| • 4 | 2 (1,9) |
| • 5 | 16 (15,1) |
| Arythmie, n (%) | 17 (15,9) |
| PAM, mmHg | 57 [50 ; 66] |
| PAD, mmHg | 47 [40 ; 56] |
| Posologie de noradrénaline, µg/kg/min | 0,33 [0,19 ; 0,66] |
| Score VIS | 33 [19 ; 65,50] |
| Remplissage vasculaire, ml/kg | 16,95 [9,17 ; 27,78] |
| Nécessité d'une épuration extra-rénale, n (%) | 23 (21,5) |

PAM : pression artérielle moyenne ; PAD : pression artérielle diastolique ; VIS : score inotropique vasoactif

La fréquence de l'hypocalcémie à l'admission était de 74,7 %. La calcémie médiane était de 1,07 mmol/L [1,02 ; 1,15]. La lactatémie médiane à l'admission était de 3,35 mmol/L [1,8 ; 6,1]. Une CIVD biologique, avec un score ISTH supérieur ou égal à 5 était présente chez 9,4 % des patients. La créatininémie médiane était de 150 µmol/L [88 ; 265] et une insuffisance rénale aiguë était présente chez 79 % des patients, dont une majorité d'insuffisance rénale KDIGO 3 (56,96 %). Les paramètres biologiques à l'admission étaient présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Paramètres biologiques à l'admission en MIR

| | |
|---|----------------------|
| Calcémie ionisée, mmol/L | 1,07 [1,02 ; 1,15] |
| Calcémie ionisée, mmol/L | |
| • $\geq 1,15$ | 24 (25,3) |
| • [0,9-1,15[| 67 (70,5) |
| • [0,8-0,9[| 2 (2,1) |
| • $<0,8$ | 2 (2,1) |
| Lactatémie, mmol/L | 3,35 [1,8 ; 6,1] |
| Présence d'une CIVD biologique, n (%) | 4 (9,4) |
| Créatininémie, $\mu\text{mol/L}$ | 150 [88 ; 265] |
| Présence d'une insuffisance rénale aiguë, n (%) | 79 (79) |
| • KDIGO 1 | 20 (20) |
| • KDIGO 2 | 14 (14) |
| • KDIGO 3 | 45 (45) |
| Troponinémie, ng/mL | 58 [39 ; 104] |
| PCT, ng/mL | 13,75 [2,88 ; 54,08] |

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcome ; PCT : procalcitonine

La durée médiane d'hospitalisation en MIR était de 3 jours [1 ; 8] et d'hospitalisation totale de 12 jours [3 ; 27]. La mortalité en MIR était de 42,1 % avec une médiane de 2 jours [0 ; 9] concernant le délai de décès après l'admission. La mortalité à 30 jours était de 49,5 %. L'évolution en MIR était présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Évolution des patients en MIR et à 30 jours

| | |
|--|-------------|
| Durée d'hospitalisation en MIR, jours | 3 [1 ; 8] |
| Durée totale d'hospitalisation, jours | 12 [3 ; 27] |
| Durée de ventilation mécanique, jours | 2,3 +/- 4,9 |
| Mortalité en MIR, n (%) | 45 (42,1) |
| Mortalité à 30 jours, n (%) | 53 (49,5) |
| Délai médian du décès par rapport à l'admission, jours | 2 [0 ; 9] |

MIR : Médecine Intensive et Réanimation

Une hypocalcémie ionisée était présente à l'admission chez 74,7 % des patients, à J1 chez 59,7 % des patients, à J2 chez 52,5 % des patients et à J3 chez 67,5 % des patients. Parmi les patients avec une hypocalcémie ionisée, 19,7 % ont reçu une supplémentation calcique à l'admission. La prévalence de l'hypocalcémie ionisée en MIR et sa supplémentation étaient présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Évolution de l'hypocalcémie ionisée en MIR et supplémentation calcique

| | |
|---|-----------|
| Hypocalcémie à l'admission, n (%) | 71 (74,7) |
| Hypocalcémie à J1, n (%) | 46 (59,7) |
| Hypocalcémie à J2, n (%) | 31 (52,5) |
| Hypocalcémie à J3, n (%) | 27 (67,5) |
| Supplémentation calcique à l'admission, n (%) | 14 (19,7) |

L'évolution de la calcémie ionisée entre l'admission en MIR et J3 était présentée sur la figure 2.

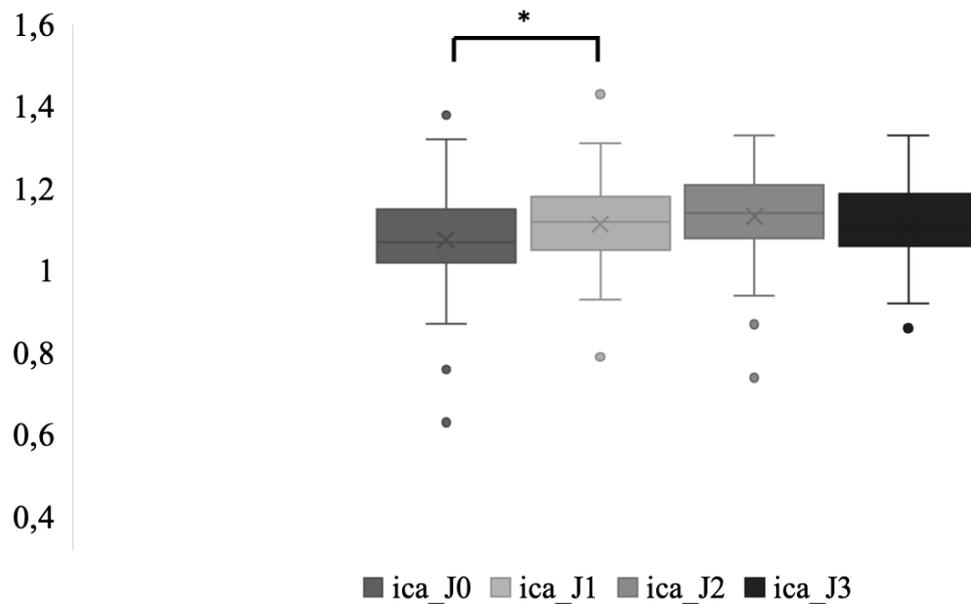


Figure 2 : Évolution de la calcémie ionisée (en mmol/L) entre l'admission en MIR et J3. ica_J0 : calcémie ionisée à l'admission, ica_J1 : calcémie ionisée à J1, ica_J2 : calcémie ionisée à J2, ica_J3 : calcémie ionisée à J3, * = $p < 0,05$

A l'admission en MIR, 46 % des patients présentaient une hyperphosphorémie, 16 % des patients présentaient une hypophosphorémie et 38 % des patients présentaient une phosphorémie normale.

L'évolution de la phosphorémie entre l'admission en MIR et J3 était présentée sur la figure 3.

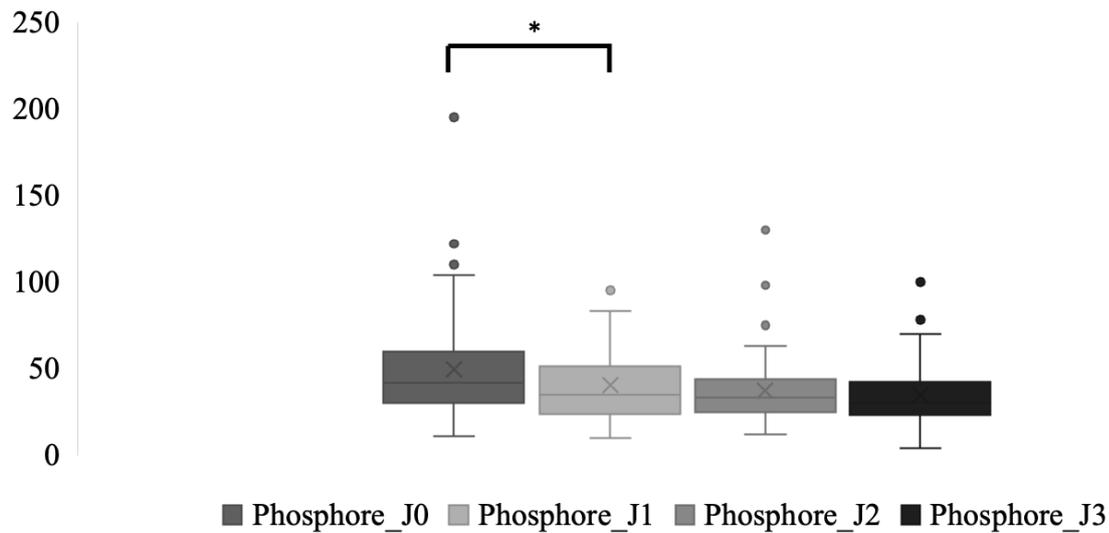


Figure 3 : Évolution de la phosphorémie (en mg/L) entre l'admission en MIR et J3. Phosphore_J0 : phosphorémie à l'admission, phosphore_J1 : phosphorémie à J1, phosphore_J2 : phosphorémie à J2, phosphore_J3 : phosphorémie à J3, * = $p < 0,05$

Concernant les variations de calcémie entre l'admission, J1, J2 et J3, les médianes de variation entre J0 et J1 étaient de 0,04, entre J0 et J2 de 0,06 et entre J0 et J3 de 0,06. Les résultats étaient présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Variations de la calcémie ionisée entre J0 et J3

| | |
|------------------------|---------------------|
| Entre J0 et J1, mmol/L | 0,04 [-0,02 ; 0,10] |
| Entre J0 et J2, mmol/L | 0,06 [-0,02 ; 0,10] |
| Entre J0 et J3, mmol/L | 0,06 [-0,05 ; 0,13] |

3) Analyse univariée

Concernant les variables cliniques à J1 et la mortalité à J30, une différence significative était observée avec la PAM ($p = 0,04$), la présence de marbrures cutanées ($p = 0,01$), le score VIS ($p < 0,001$), le score de Glasgow ($p < 0,001$), le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($p = 0,002$), le stade KDIGO ($p < 0,001$), la nécessité d'une EER ($p = 0,04$), la présence d'une sédation ($p < 0,001$), le score SOFA ($p = 0,003$), l'IGS II ($p < 0,001$), la durée d'hospitalisation en MIR ($p < 0,001$) et la durée totale d'hospitalisation ($p < 0,001$). Les résultats étaient présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Variables cliniques à J1 et mortalité à J30 en analyse univariée

| | Patients survivants | Patients décédés | p |
|---|-----------------------|-----------------------|---------|
| Age, années | 62 [54 ; 72] | 67 [60 ; 75] | 0,16 |
| IMC, kg/m ² | 25,39 [21,22 ; 31,02] | 27,84 [21,62 ; 31,57] | 0,78 |
| PAM, mmHg | 61,5 [57 ; 65,75] | 57 [45,5 ; 61] | 0,04 |
| FC, bpm | 106 [91,25 ; 127,25] | 121 [102 ; 130] | 0,10 |
| Marbrures cutanées | 0 [0 ; 1] | 1 [0 ; 3,5] | 0,01 |
| Score VIS | 20 [7,25 ; 60,04] | 124 [51,5 ; 248,21] | < 0,001 |
| Remplissage vasculaire, ml/kg/j | 16,67 [2,50 ; 32,09] | 16,67 [2,78 ; 28,65] | 0,99 |
| Score de Glasgow | 15 [14,25 ; 15] | 3 [3 ; 14,5] | < 0,001 |
| PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg | 338 [286 ; 406] | 220 [143 ; 367] | 0,002 |
| Stade KDIGO | 1 [0 ; 2] | 3 [3 ; 3] | < 0,001 |
| Score ISTH | 3 [1 ; 5] | 4 [2,75 ; 5] | 0,17 |
| EER | 12,96 % | 30,17 % | 0,04 |
| Sédation | 24,07 % | 41,51 % | < 0,001 |
| Score SOFA | 9 [6 ; 10] | 13 [10,5 ; 16,5] | 0,003 |
| IGS II | 47,5 [40 ; 64,5] | 74 [61 ; 84] | < 0,001 |
| Score de Charlson | 4 [3 ; 7] | 5 [4 ; 7] | 0,48 |
| Durée de VM, jours | 0 [0 ; 2] | 1 [0 ; 2] | 0,20 |
| Durée d'hospitalisation en MIR, jours | 5 [3 ; 8] | 1 [1 ; 3] | < 0,001 |
| Durée totale d'hospitalisation, jours | 20 [9,5 ; 35,75] | 4 [1 ; 16] | < 0,001 |

IMC : indice de masse corporelle ; PAM : pression artérielle moyenne ; FC : fréquence cardiaque ; VIS : score inotropique vasoactif ; KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcome ; ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis ; EER : épuration extra-rénale ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment ; IGS : indice de gravité simplifié ; VM : ventilation mécanique ; MIR : Médecine Intensive et Réanimation

Lorsque la calcémie ionisée était inférieure à la médiane à J1 ($< 1,12$ mmol/L), 57,1 % des patients étaient décédés à 30 jours. Lorsque la calcémie ionisée était supérieure à la médiane à J1, 27,7 % des patients étaient décédés à 30 jours.

Concernant les variables biologiques à J1 entre les deux populations (patients survivants versus décédés au 30^{ème} jour), une différence significative était observée avec le pH ($p < 0,001$), la bicarbonatémie ($p < 0,001$), la lactatémie ($p < 0,001$), la créatininémie ($p = 0,003$), la phosphorémie ($p < 0,001$), la calcémie ionisée ($p = 0,01$), la calcémie ionisée corrigée au pH ($p = 0,001$), la bilirubinémie ($p = 0,008$), la fibrinogénémie ($p = 0,001$) et le TCA ($p = 0,002$).

Les résultats étaient présentés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Variables biologiques à J1 et mortalité à J30 en analyse univariée

| | Patients survivants | Patients décédés | p |
|---|-----------------------|----------------------|---------|
| pH | 7,42 [7,37 ; 7,47] | 7,32 [7,2 ; 7,38] | < 0,001 |
| Bicarbonatémie, mmol/L | 21,75 [19 ; 24,9] | 16,8 [13,1 ; 20,7] | < 0,001 |
| Lactatémie, mmol/L | 1,55 [1,1 ; 2,48] | 4,9 [2,4 ; 13,6] | < 0,001 |
| Créatininémie, µmol/L | 101,5 [71 ; 163,5] | 186 [106 ; 309] | 0,003 |
| Phosphorémie, mg/L | 31,5 [23 ; 38,25] | 52,5 [40 ; 68] | < 0,001 |
| Calcémie ionisée, mmol/L | 1,15 [1,08 ; 1,18] | 1,06 [1,01 ; 1,13] | 0,01 |
| Calcémie ionisée corrigée au pH, mmol/L | 1,15 [1,09 ; 1,21] | 1,05 [0,97 ; 1,16] | 0,001 |
| Bilirubinémie, mg/L | 9 [5 ; 15] | 17,5 [9 ; 36] | 0,008 |
| Troponinémie, ng/L | 55,5 [36,25 ; 208,25] | 135 [99 ; 469] | 0,14 |
| PCT, ng/mL | 16,14 [2,01 ; 58,18] | 48,04 [4,96 ; 83,53] | 0,12 |
| Plaquettes, G/L | 107 [40 ; 202] | 108 [55,5 ; 168] | 0,61 |
| Monomères de fibrine, µg/mL | 10 [8 ; 77,5] | 92,5 [13,5 ; 143,5] | 0,20 |
| Fibrinogénémie, g/L | 5 [4,2 ; 6,4] | 3,15 [1,53 ; 4,95] | 0,001 |
| TCA, secondes | 40 [37 ; 48] | 56,5 [40,5 ; 133,25] | 0,002 |

PCT : procalcitonine ; TCA : temps de céphaline activée

4) Analyse multivariée

En analyse multivariée, le score VIS à J1 avec un Odds-ratio (OR) à 1,02 [1,00 ; 1,03], le score SOFA à J1 avec un OR à 1,26 [1,02 ; 1,58] et une calcémie ionisée inférieure à 1,12 mmol/L à J1 avec un OR à 39,85 [3,77 ; 421,47] étaient des facteurs de risque indépendants de mortalité au 30^{ème} jour. Les résultats étaient présentés dans le tableau 9.

Tableau 9 : OR entre les variables à J1 et la mortalité à J30

| | Odds-ratio (OR) | Intervalle de confiance à 95 % |
|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|
| Score VIS | 1,02 | 1,00 ; 1,03 |
| Score SOFA | 1,26 | 1,02 ; 1,58 |
| Calcémie ionisée < 1,12 mmol/L | 39,85 | 3,77 ; 421,47 |

VIS : score inotropique vasoactif ; SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

IV/ DISCUSSION

Notre étude réalisée sur une population de patients présentant un choc septique à l'admission en MIR a montré que la calcémie ionisée à J1 était significativement plus basse chez les patients décédés que chez les patients survivants à 30 jours. Une calcémie ionisée inférieure à 1,12 mmol/L à J1, le score VIS à J1 et le score SOFA à J1 étaient des facteurs de risque indépendants de mortalité à 30 jours.

Dans notre travail, la mortalité à 30 jours était élevée à 49,5 %. Une méta-analyse récente incluant 170 études soit 108 939 patients, a étudié la mortalité dans le sepsis et le choc septique entre 2009 et 2019 en Europe, en Amérique du Nord et en Australie ^[41]. Dans la sous-population de choc septique, la mortalité à 30 jours était de 34,7 %. La différence de mortalité retrouvée dans notre travail pouvait s'expliquer par le score SOFA médian qui était de 9,5 dans la méta-analyse, alors qu'il était élevé à 11 dans notre étude, suggérant une population plus grave à l'admission. Une augmentation de la mortalité de 2,4 % était retrouvée pour chaque augmentation d'un point du score SOFA. Nos résultats étaient plus proches d'une revue de la littérature ayant inclus uniquement des études observationnelles où la mortalité brute était de 46,5 % ^[42]. Une autre étude épidémiologique conduite sur une base de données nationales en Grande-Bretagne retrouvait, dans la sous-population de patients en choc septique selon la définition SEPSIS-3 (soit 39 262 admissions), une mortalité en MIR de 46,7 % ^[43]. Dans notre étude la mortalité en MIR était de 42,1 %. Une étude randomisée récente dénommée ANDROMEDA-SHOCK a étudié une population de patients en choc septique ^[44]. Dans la population étudiée, la mortalité à 28 jours était de 34,9 % et de 43,4 % selon le groupe de randomisation. Le score SOFA moyen à l'admission était de 9,6 contre 11 dans notre étude, le score de Charlson médian était de 3 contre 5 dans notre étude. L'âge était identique entre les deux cohortes. La PAM médiane était de 68 mmHg dans ANDROMEDA-SHOCK contre 57 mmHg dans notre cohorte.

La dose médiane de noradrénaline était de 0,22 µg/kg/min dans ANDROMEDA-SHOCK contre 0,33 µg/kg/min dans notre étude. Ces différences suggèrent une population de patients plus graves avec plus de comorbidités dans notre étude, pouvant expliquer la mortalité plus importante. La population de notre étude présentait aussi 40 % de patients immunodéprimés, majoritairement par des pathologies hématologiques malignes. Une étude rétrospective menée par Azoulay et al a montré que le pronostic des patients présentant un cancer lors d'une admission en réanimation était plus péjoratif^[45]. Dans cette étude incluant 120 patients avec un cancer solide, la mortalité à 30 jours était de 59 %. L'admission du fait d'un état de choc était un facteur de risque de mortalité avec un OR à 2,33 [1,01 ; 5,35].

La fréquence de l'hypocalcémie ionisée à l'admission dans notre étude était de 74,7 % avec une calcémie médiane à 1,07 mmol/L. 19,7 % des patients avaient reçu une supplémentation calcique à l'admission. Cette fréquence élevée était comparable à celle retrouvée dans la littérature. Dans une étude rétrospective réalisée à partir de la base de données MIMIC-III et incluant 5761 patients avec un sepsis, la prévalence de l'hypocalcémie était de 70,12 %^[46]. Une prévalence plus faible était observée dans une autre étude rétrospective incluant 119 patients avec une fréquence de l'hypocalcémie à 57,98 %^[12]. Dans cette étude, la calcémie totale était mesurée. Nos résultats étaient similaires à ceux d'une étude rétrospective menée sur 870 patients avec un sepsis dans laquelle 71,7 % des patients présentaient une hypocalcémie et la calcémie médiane était à 1,09 mmol/L^[47].

Une calcémie ionisée inférieure à 1,12 mmol/L à J1 de l'admission était un facteur de risque indépendant de mortalité au 30^{ème} jour avec un OR à 39,85 [3,77 ; 421,47]. Peu d'études cliniques ont spécifiquement étudié la mortalité liée à l'hypocalcémie chez les patients présentant un sepsis et hospitalisés en soins intensifs. Une étude rétrospective incluant 119 patients a comparé le pronostic des patients avec une hypocalcémie à des patients sans hypocalcémie présentant un sepsis et hospitalisés en soins intensifs^[12].

La calcémie totale médiane du groupe présentant une hypocalcémie était de 1,81 +/- 0,14 mmol/L. La mortalité des patients avec une hypocalcémie était significativement augmentée par rapport au groupe contrôle (78,26 % vs 48 %, $p < 0,01$). Dans le groupe des patients décédés, la calcémie totale médiane était significativement plus basse que dans le groupe des patients survivants (1,90 +/- 0,20 mmol/L vs 2,04 +/- 0,19 mmol/L). Une étude prospective incluant 60 patients avec un sepsis d'origine bactérienne a étudié le pronostic de l'hypocalcémie dans le sepsis et évalué l'axe vitamine D-PTH chez les patients présentant une hypocalcémie au cours du sepsis [11]. La mortalité des patients avec une hypocalcémie était de 50 % alors qu'elle était de 29 % dans le groupe contrôle. Cependant les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs ($p = 0,08$). Une autre étude rétrospective a étudié le pronostic de l'hypocalcémie dans le sepsis néonatal [48]. 472 nouveau-nés ont été inclus, 169 avec un sepsis et 303 dans le groupe contrôle. Dans le groupe avec un sepsis la calcémie ionisée était significativement plus basse que dans le groupe contrôle (0,97 +/- 0,26 vs 1,12 +/- 0,25 mmol/L). Dans le groupe de nouveau-nés avec un sepsis associé à une hypocalcémie, la mortalité était de 20,48 % alors qu'elle était de 6,98 % dans le groupe sans hypocalcémie, et ceci de manière significative ($p < 0,05$).

Dans notre étude, l'hypocalcémie ionisée durant les 3 premiers jours était peu corrigée avec des variations maximales de 0,06 mmol/L. Seuls 19,72 % des patients présentant une hypocalcémie ionisée avaient reçu une supplémentation calcique à l'admission. Ce résultat était inférieur à celui retrouvé dans la plus large étude rétrospective ayant évalué la supplémentation calcique dans le sepsis [46]. Dans cette étude, 46,68 % des patients avaient reçu une supplémentation calcique. A notre connaissance, aucun essai clinique contrôlé randomisé n'a été réalisé afin de déterminer l'intérêt de la supplémentation calcique dans le sepsis. La supplémentation calcique dans le sepsis a été majoritairement étudiée sur des modèles animaux expérimentaux.

Dans une étude effectuée sur 24 porcs, au cours du choc endotoxinique, une hypocalcémie était observée dans le groupe expérimental alors que la calcémie restait identique dans le groupe contrôle [49]. Dans le groupe expérimental recevant une supplémentation calcique, il n'y avait pas de résultat significatif sur la mortalité ni sur l'état hémodynamique. Afin d'évaluer l'intérêt de la supplémentation calcique dans le sepsis, Collage et al ont mené une étude expérimentale prospective, contrôlée et randomisée sur modèles murins septiques suivie d'une étude clinique observationnelle rétrospective sur 870 patients hospitalisés en soins critiques avec un sepsis [47]. Sur le modèle murin, l'administration de calcium augmentait l'inflammation systémique et la fuite capillaire, exacerbait les dysfonctions rénales et hépatiques et augmentait la mortalité. Dans l'étude clinique, la prévalence de l'hypocalcémie était de 71,7 %. Une supplémentation calcique avait été administrée chez 17,7 % des patients. Aucune augmentation significative de la mortalité n'était observée chez les patients hypocalcémiques. L'administration de calcium était un facteur de risque de mortalité avec un OR à 1,92. Plus la dose de calcium administrée était importante, plus la mortalité augmentait. L'administration de calcium augmentait également le risque d'insuffisance rénale aiguë avec un OR à 4,74. Cette étude suggérait que la supplémentation calcique augmentait la réponse inflammatoire durant le sepsis, via la voie des protéines kinases calcium/calmoduline-dépendantes (CAMK).

Parmi les différentes étiologies de l'hypocalcémie, la rhabdomyolyse aiguë nécessite une vigilance et une prise en charge particulières. Quel que soit l'étiologie de la rhabdomyolyse, la voie pathogénique finale est commune et consiste en une augmentation du calcium ionisé dans le cytoplasme cellulaire [50]. Cette augmentation de calcium cytosolique active de nombreux processus intracellulaires qui endommagent la cellule musculaire et conduisent aux manifestations systémiques de la rhabdomyolyse aiguë. Par ailleurs, durant la destruction de la cellule musculaire, le relargage de phosphate inorganique dans le plasma cause une hyperphosphorémie.

L'hypocalcémie est aggravée par précipitation du calcium et du phosphore ensemble qui vont ensuite se déposer dans les tissus mous. Par la suite, lors de la destruction des cellules musculaires, le calcium cytosolique est relargué dans le plasma ce qui peut causer une hypercalcémie tardive. Classiquement, il n'y a pas d'indication à corriger l'hypocalcémie présente lors d'une rhabdomyolyse aiguë [51]. L'administration exogène de calcium entraînerait une accumulation de calcium dans le tissu musculaire et intensifierait le mécanisme de rhabdomyolyse. Seules les situations à risque léthal (hyperkaliémie sévère, arythmies) nécessiteraient l'administration de calcium. Dans ces cas-là, la correction de l'hypocalcémie doit être particulièrement prudente afin d'éviter l'hypercalcémie rebond. L'insuffisance rénale sévère est une étiologie fréquente d'hyperphosphorémie. En cas de maladie rénale chronique sévère nécessitant une hémodialyse, l'hyperphosphorémie peut mener à une hypocalcémie par précipitation du calcium et du phosphate dans les tissus mous, en particulier lorsque le produit calcium x phosphate est supérieur à $72 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ avec un risque relatif de 1,34 sur la mortalité [52]. Bien que la supplémentation calcique soit recommandée lors des étiologies fréquentes d'hypocalcémie (hypoparathyroïdie, déficit en vitamine D), aucune recommandation n'est établie concernant la supplémentation d'une hypocalcémie aiguë non symptomatique en dehors de ces étiologies. En regard des données de la littérature, il paraît prudent de ne pas supplémenter les hypocalcémies aiguës non symptomatiques, notamment lors des syndromes de rhabdomyolyse aiguë. Dans le sepsis, l'origine de l'hypocalcémie est proche de celle de la rhabdomyolyse aiguë avec une entrée intra-cellulaire incontrôlée de calcium, une surcharge calcique cytosolique, puis une apoptose cellulaire causant un relargage de ce calcium cytosolique en extra-cellulaire. Par ailleurs, le choc septique est fréquemment associé à une insuffisance rénale aiguë sévère et une hyperphosphorémie. L'impact d'une chélation entre le calcium et le phosphore à la phase aiguë de la pathologie n'est pas connu.

Ainsi, la supplémentation calcique systématique dans le choc septique ne semble pas recommandée, notamment lorsqu'une hyperphosphorémie est présente. Dans notre étude, une hyperphosphorémie était observée à l'admission chez 46 % des patients avec une phosphorémie moyenne à 49,3 mmol/L, qui se corrigeait rapidement. La phosphorémie était significativement plus élevée chez les patients décédés par rapport aux patients survivant à J30 (52,5 [40 ; 68] mg/L versus 31,5 [23 ; 38,25] mg/L, $p < 0,001$). Une importante étude rétrospective menée à partir de la base de données MIMIC-IV avait inclus 23 283 patients avec un sepsis [53]. Dans le groupe des patients avec une insuffisance rénale chronique, la prévalence de l'hypophosphorémie était de 10,3 % et de l'hyperphosphorémie de 26,8 %. Dans le groupe des patients sans insuffisance rénale chronique, la prévalence de l'hypophosphorémie était de 19,6 % et celle de l'hyperphosphorémie de 11,2 %. Dans le sous-groupe des patients avec un sepsis et sans insuffisance rénale chronique (4310 patients), la présence d'une hyperphosphorémie était significativement associée à la mortalité intra-hospitalière, à la mortalité à 28 jours, à la durée de séjour en soins intensifs, au score SOFA, au score SAPS II, au choc septique, à la VM, à la nécessité d'une EER et à la présence d'une insuffisance rénale aiguë. Plus la phosphorémie augmentait, plus la mortalité intra-hospitalière augmentait. L'hyperphosphorémie était un facteur de risque indépendant de mortalité.

Dans notre étude, le score VIS était un facteur indépendant de mortalité à J30 pour les patients admis en MIR pour un choc septique. Le score VIS a été développé afin de comparer l'administration des agents vasopresseurs entre les études. Ce score, qui est majoritairement utilisé en chirurgie cardiaque, a été également validé dans les populations pédiatriques de sepsis. Une étude a validé ce score dans une population de patients adultes avec un choc septique [40]. Dans cette étude, l'âge médian était de 68 ans, le score APACHE II médian était de 24,5 et le score SOFA médian de 11. 26,3 % des patients présentaient une insuffisance rénale aiguë. La mortalité était de 42,1 %.

Ces données suggéraient une population moins grave que celle de notre étude. Le score VIS médian était de 9, bien que 49 % des patients présentaient un score médian ≥ 10 . Cette étude montrait que le score VIS était plus élevé chez les patients décédés. Le score VIS médian ≥ 10 était un facteur de risque indépendant de mortalité.

Dans notre étude, le score SOFA était indépendamment associé à la mortalité à 30 jours. Cette donnée était similaire aux résultats de la littérature. Une étude rétrospective a étudié la prédiction pronostique du score SOFA sur la mortalité des patients septiques, à partir de la base de données MIMIC-III ^[54]. L'aire sous la courbe du score SOFA pour prédire la mortalité à 30 jours était de 0,686 (0,661 ; 0,710). La spécificité du score SOFA sur la mortalité à 30 jours était de 0,725 avec une valeur prédictive positive de 0,603.

Notre étude présente plusieurs forces. Tout d'abord il s'agit à notre connaissance d'une des rares études ayant étudié l'impact de l'hypocalcémie ionisée spécifiquement dans le choc septique. De plus, seuls les patients ayant pour diagnostic principal un choc septique ont été inclus afin de limiter les facteurs de confusion.

Néanmoins, notre étude présente plusieurs limites. Le fait que l'étude ait été construite sur un modèle rétrospectif constitue l'une des principales limites. En effet, une perte de données au fil des 3 premiers jours était observée durant la phase de recueil. De plus, l'étude était monocentrique sur le pôle de MIR du CHU de Lille, pouvant suggérer un effet centre sur la sélection des patients inclus dans l'étude et pouvant expliquer un niveau de gravité élevée, un nombre important de patients immunodéprimés et une mortalité élevée. L'effectif de la population était faible par rapport au recrutement du pôle de MIR malgré une période de recueil de plus de 5 ans. Ceci pouvait s'expliquer par l'influence de la période de la pandémie de SARS-Cov2 avec une diminution des admissions pour choc septique. Les patients bénéficiant d'une EER au citrate n'ont pas été exclus de l'étude, ce qui pouvait aussi entraîner un biais sur les valeurs de calcémie de J1 à J3.

Enfin, en raison du faible effectif de patients ayant bénéficié d'une supplémentation calcique, l'impact de la supplémentation calcique sur le pronostic des patients n'a pas été évalué.

V/ CONCLUSION

Dans cette étude portant sur une population de patients en choc septique à l'admission en MIR, la présence d'une hypocalcémie ionisée inférieure à 1,12 mmol/L à J1 (OR 39,85 [3,77 ; 421,47]) était un facteur significatif et indépendant de mortalité au 30^{ème} jour.

Des études contrôlées randomisées sont nécessaires afin de déterminer plus précisément l'impact de l'hypocalcémie sur la morbidité et la mortalité ainsi que l'intérêt de la supplémentation calcique.

VI/ RÉFÉRENCES

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801.
2. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013;13(12):862–74.
3. Angus DC, Van Der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013;369(9):840–51.
4. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *The Lancet* 2004;364(9433):545–8.
5. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: Current Dogma and New Perspectives. *Immunity* 2014;40(4):463–75.
6. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: Association Between Performance Metrics and Outcomes in a 7.5-Year Study. *Crit Care Med* 2015;43(1):3–12.
7. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021;49(11):e1063–143.
8. Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4(7):517–29.
9. Clapham DE. Calcium Signaling. *Cell* 2007;131(6):1047–58.

10. Bagur R, Hajnóczky G. Intracellular Ca²⁺ Sensing: Its Role in Calcium Homeostasis and Signaling. *Mol Cell* 2017;66(6):780–8.
11. Zaloga GP, Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis. Studies of the parathyroid hormone-vitamin D axis. *Ann Intern Med* 1987;107(1):36–41.
12. Fei M, Li P, Tao X, Pan A, Wang J. [Influence of hypocalcemia on the prognosis of septic patients]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2019;31(4):418–21.
13. Aderka D, Schwartz D, Dan M, Levo Y. Bacteremic hypocalcemia. A comparison between the calcium levels of bacteremic and nonbacteremic patients with infection. *Arch Intern Med* 1987;147(2):232–6.
14. He W, Huang L, Luo H, Zang Y, An Y, Zhang W. Hypocalcemia in sepsis: analysis of the subcellular distribution of Ca²⁺ in septic rats and LPS/TNF- α -treated HUVECs. *J Infect Dev Ctries* 2020;14(8):908–17.
15. Khan MM, Yang WL, Wang P. ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS IN SEPSIS. *Shock Augusta Ga* 2015;44(4):294–304.
16. Song SK, Karl IE, Ackerman JJ, Hotchkiss RS. Increased intracellular Ca²⁺: a critical link in the pathophysiology of sepsis? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(9):3933–7.
17. Lind L, Carlstedt F, Rastad J, Stiernström H, Stridsberg M, Ljunggren O, et al. Hypocalcemia and parathyroid hormone secretion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000;28(1):93–9.
18. Zaloga GP, Malcolm D, Chernow B, Holaday J. Endotoxin-induced hypocalcemia results in defective calcium mobilization in rats. *Circ Shock* 1988;24(2):143–8.
19. Iamartino L, Brandi ML. The calcium-sensing receptor in inflammation: Recent updates. *Front Physiol* 2022;13:1059369.

20. Zhu X, Bernecker OY, Manohar NS, Hajjar RJ, Hellman J, Ichinose F, et al. Increased leakage of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ contributes to abnormal myocyte Ca²⁺ handling and shortening in sepsis. *Crit Care Med* 2005;33(3):598–604.
21. Ma T, Han L, Gao Y, Li L, Shang X, Hu W, et al. The endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis signal pathway is involved in sepsis-induced abnormal lymphocyte apoptosis. *Eur Surg Res Eur Chir Forsch Rech Chir Eur* 2008;41(2):219–25.
22. Kim HJ, Jeong JS, Kim SR, Park SY, Chae HJ, Lee YC. Inhibition of endoplasmic reticulum stress alleviates lipopolysaccharide-induced lung inflammation through modulation of NF- κ B/HIF-1 α signaling pathway. *Sci Rep* 2013;3:1142.
23. Schanne FA, Kane AB, Young EE, Farber JL. Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway. *Science* 1979;206(4419):700–2.
24. Cheung JY, Bonventre JV, Malis CD, Leaf A. Calcium and ischemic injury. *N Engl J Med* 1986;314(26):1670–6.
25. Zaloga GP. Ionized hypocalcemia during sepsis. *Crit Care Med* 2000;28(1):266–8.
26. Kelly A, Levine MA. Hypocalcemia in the critically ill patient. *J Intensive Care Med* 2013;28(3):166–77.
27. Nair P, Lee P, Reynolds C, Nguyen ND, Myburgh J, Eisman JA, et al. Significant perturbation of vitamin D–parathyroid–calcium axis and adverse clinical outcomes in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2013;39(2):267–74.
28. Sayeed MM. Alterations in calcium signaling and cellular responses in septic injury. *New Horiz Baltim Md* 1996;4(1):72–86.
29. Zivin JR, Gooley T, Zager RA, Ryan MJ. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 2001;37(4):689–98.

30. Woo P, Carpenter MA, Trunkey D. Ionized calcium: the effect of septic shock in the human. *J Surg Res* 1979;26(6):605–10.
31. Kovacs A, Courtois MR, Barzilai B, Karl IE, Ludbrook PA, Hotchkiss RS. Reversal of hypocalcemia and decreased afterload in sepsis. Effect on myocardial systolic and diastolic function. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(6):1990–8.
32. Burchard KW, Simms HH, Robinson A, DiAmico R, Gann DS. Hypocalcemia during sepsis. Relationship to resuscitation and hemodynamics. *Arch Surg Chic Ill* 1960 1992;127(3):265–72.
33. Luschini MA, Fletcher DJ, Schoeffler GL. Incidence of ionized hypocalcemia in septic dogs and its association with morbidity and mortality: 58 cases (2006-2007). *J Vet Emerg Crit Care San Antonio Tex* 2001 2010;20(4):406–12.
34. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Predictive Value of Ionized Calcium in Critically Ill Patients: An Analysis of a Large Clinical Database MIMIC II. *PLoS ONE* 2014;9(4):e95204.
35. Burchard KW, Gann DS, Colliton J, Forster J. Ionized calcium, parathormone, and mortality in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1990;212(4):543–9; discussion 549-550.
36. Desai TK, Carlson RW, Geheb MA. Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. *Am J Med* 1988;84(2):209–14.
37. Wang B, Gong Y, Ying B, Cheng B. Association of Initial Serum Total Calcium Concentration with Mortality in Critical Illness. *BioMed Res Int* 2018;2018:1–8.
38. Hästbacka J, Pettilä V. Prevalence and predictive value of ionized hypocalcemia among critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(10):1264–9.
39. Egi M, Kim I, Nichol A, Stachowski E, French CJ, Hart GK, et al. Ionized calcium

concentration and outcome in critical illness. *Crit Care Med* 2011;39(2):314–21.

40. Kara İ, Sargın M, Bayraktar YŞ, Eyiol H, Duman İ, Çelik JB. The use of Vasoactive-Inotropic Score in Adult Patients with Septic Shock in Intensive Care. *Dahili Ve Cerrahi Bilim Yoğun Bakım Derg* [Internet] 2019 [cited 2023 Oct 17]; Available from: <http://www.jcritintensivecare.org/doi.php?doi=10.33381/dcbybd.2019.2057>

41. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019— results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2020;24(1):239.

42. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, 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.

43. Shankar-Hari M, Harrison DA, Rubenfeld GD, Rowan K. Epidemiology of sepsis and septic shock in critical care units: comparison between sepsis-2 and sepsis-3 populations using a national critical care database. *Br J Anaesth* 2017;119(4):626–36.

44. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321(7):654.

45. Azoulay E, Moreau D, Alberti C, Leleu G, Adrie C, Barboteu M, et al. Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med* 2000;26(12):1817–23.

46. He W, Huang L, Luo H, Chen J, Li W, Zhang Y, et al. The Positive and Negative Effects of Calcium Supplementation on Mortality in Septic ICU Patients Depend on Disease Severity:

A Retrospective Study from the MIMIC-III. *Crit Care Res Pract* 2022;2022:2520695.

47. Collage RD, Howell GM, Zhang X, Stripay JL, Lee JS, Angus DC, et al. Calcium supplementation during sepsis exacerbates organ failure and mortality via calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase signaling. *Crit Care Med* 2013;41(11):e352-360.
48. Liu Y, Chai Y, Rong Z, Chen Y. Prognostic Value of Ionized Calcium Levels in Neonatal Sepsis. *Ann Nutr Metab* 2020;76(3):193–200.
49. Carlstedt F, Eriksson M, Kiiski R, Larsson A, Lind L. Hypocalcemia during porcine endotoxemic shock: effects of calcium administration. *Crit Care Med* 2000;28(8):2909–14.
50. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *Eur J Intern Med* 2007;18(2):90–100.
51. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: Complications and treatment. *Eur J Intern Med* 2008;19(8):568–74.
52. Block G, Hulbert-Shearon T, Levin N, Port F. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31(4):607–17.
53. Liu Z, Li T, Du Y, Li C, Chong W. Both hypophosphatemia and hyperphosphatemia are associated with increased mortality in septic patients. *Front Nephrol* 2022;2:935288.
54. Liu Z, Meng Z, Li Y, Zhao J, Wu S, Gou S, et al. Prognostic accuracy of the serum lactate level, the SOFA score and the qSOFA score for mortality among adults with Sepsis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2019;27(1):51.

VII/ RÉSUMÉ

Introduction

Au cours du sepsis, une prévalence élevée de l'hypocalcémie est observée, entre 20 et 60 % selon les études. La mortalité des patients présentant un sepsis et une hypocalcémie est de l'ordre de 50 %.

Objectif

L'objectif principal de l'étude était de déterminer si la présence d'une hypocalcémie ionisée chez des patients hospitalisés pour un choc septique en Médecine Intensive-Réanimation (MIR) était un facteur de risque indépendant de mortalité à 30 jours.

Matériels et méthodes

Une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique menée dans le pôle MIR du Centre Hospitalier Universitaire de Lille a été réalisée entre janvier 2018 et février 2023. Les patients de plus de 18 ans présentant un choc septique à l'admission en MIR selon les critères SEPSIS-3 étaient inclus dans l'étude. Le critère de jugement principal était d'évaluer la relation entre l'hypocalcémie ionisée en MIR et la mortalité des patients à 30 jours.

Résultats

107 patients ont été inclus dans l'étude. La prévalence de l'hypocalcémie ionisée à l'admission était de 74,7 % et la supplémentation calcique de 19,7 %. La calcémie médiane à l'admission était de 1,07 mmol/L [1,02 ; 1,15]. Le score IGS II médian était de 61 [44 ; 78] et le score SOFA médian était de 11 [7 ; 14]. La durée médiane d'hospitalisation en MIR était de 3 jours [1 ; 8]. La mortalité à 30 jours était de 49,5 %. En analyse multivariée, le score inotropique vasoactif à J1 (OR 1,02 [1,00 ; 1,03]), le score SOFA à J1 (OR 1,26 [1,02 ; 1,58]) et la présence d'une calcémie ionisée inférieure à 1,12 mmol/L à J1 (OR 39,85 [3,77 ; 421,47]) étaient des facteurs de risque indépendants de mortalité à 30 jours.

Conclusion

Dans cette étude portant sur une population de patients présentant un choc septique à l'admission en MIR, la présence d'une hypocalcémie ionisée inférieure à 1,12 mmol/L à J1 était associée significativement à une augmentation de la mortalité à J30.

Background

Hypocalcemia is frequently observed during sepsis, between 20 and 60 %. Patient mortality with sepsis and hypocalcemia was around 50 %.

Purpose

The aim of our study was to assess whether hypocalcemia in septic shock in intensive care unit (ICU) was an independent risk factor of mortality at day 30.

Methods

An observational retrospective study in ICU in Lille University Hospital Center was conducted between January 2018 and February 2023. Patients over 18 years old with septic shock at ICU admission according to SEPSIS-3 criteria were included. The primary endpoint was to evaluate the relation between the hypocalcemia in the septic shock and the mortality at day 30.

Results

107 patients were included in the study. The frequency of hypocalcemia at ICU admission was 74.7 % and calcium supplementation was observed in 19.7 %. The median calcemia at admission was 1.07 mmol/L [1.02; 1.15]. The median IGS II score was 61 [44; 78] and the median SOFA score was 11 [7; 14]. The median length of stay in ICU was 3 days [1; 8]. The mortality at day 30 was 49.5 %. In multivariate analysis, VIS score at day 1 (OR 1.02 [1.00; 1.03]), SOFA score at day 1 (OR 1.26 [1.02; 1.58]) and calcemia under 1.12 mmol/L at day 1 (OR 39.85 [3.77; 421.47]) were independent risks factor of mortality at day 30.

Conclusion

In this study including patients with a septic shock at ICU admission, ionized hypocalcemia under 1.12 mmol/L at day 1 was an independent risk factor of mortality at day 30.

AUTEUR : GRASER Audrey

Date de soutenance : 4 juin 2024

Titre de la thèse : Pronostic de l'hypocalcémie dans le choc septique : une étude observationnelle rétrospective menée dans le pôle de Médecine Intensive-Réanimation au CHU de Lille entre janvier 2018 et février 2023

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Médecine Intensive et Réanimation

DES : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : Choc septique ; hypocalcémie ; pronostic

Résumé :

Introduction : Au cours du sepsis, une prévalence élevée de l'hypocalcémie est observée, entre 20 et 60 % selon les études. La mortalité des patients présentant un sepsis et une hypocalcémie est de l'ordre de 50 %.

Objectif : L'objectif principal de l'étude était de déterminer si la présence d'une hypocalcémie ionisée chez des patients hospitalisés pour un choc septique en Médecine Intensive-Réanimation (MIR) était un facteur de risque indépendant de mortalité à 30 jours.

Matériels et méthodes : Une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique menée dans le pôle MIR du Centre Hospitalier Universitaire de Lille a été réalisée entre janvier 2018 et février 2023. Les patients de plus de 18 ans présentant un choc septique à l'admission en MIR selon les critères SEPSIS-3 étaient inclus dans l'étude. Le critère de jugement principal était d'évaluer la relation entre l'hypocalcémie ionisée en MIR et la mortalité des patients à 30 jours.

Résultats : 107 patients ont été inclus dans l'étude. La prévalence de l'hypocalcémie ionisée à l'admission était de 74,7 % et la supplémentation calcique de 19,7 %. La calcémie médiane à l'admission était de 1,07 mmol/L [1,02 ; 1,15]. Le score IGS II médian était de 61 [44 ; 78] et le score SOFA médian était de 11 [7 ; 14]. La durée médiane d'hospitalisation en MIR était de 3 jours [1 ; 8]. La mortalité à 30 jours était de 49,5 %. En analyse multivariée, le score inotropique vasoactif à J1 (OR 1,02 [1,00 ; 1,03]), le score SOFA à J1 (OR 1,26 [1,02 ; 1,58]) et la présence d'une calcémie ionisée inférieure à 1,12 mmol/L à J1 (OR 39,85 [3,77 ; 421,47]) étaient des facteurs de risque indépendants de mortalité à 30 jours.

Conclusion : Dans cette étude portant sur une population de patients présentant un choc septique à l'admission en MIR, la présence d'une hypocalcémie ionisée inférieure à 1,12 mmol/L à J1 était associée significativement à une augmentation de la mortalité à J30.

Composition du Jury :

Président : Professeur Eric KIPNIS

**Assesseurs : Professeure Mercedes JOURDAIN
Docteure Virginie MIGNAUX**

Directeur de thèse : Docteur Laurent ROBRIQUET