



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

N°

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Emmanuel NOVY

Le 28 octobre 2013

L'ADMINISTRATION DE LA MIDODRINE PERMET-ELLE DE RACCOURCIR LA DUREE DE SEVRAGE DE LA NORADRENALINE CHEZ LES PATIENTS EN ETAT DE CHOC SEPTIQUE

UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE RETROSPECTIVE

Examineurs de la thèse :

Monsieur Bruno LEVY	Professeur	Président
Monsieur Djillali ANNANE	Professeur	Juge
Madame Marie-Reine LOSSER	Professeur	Juge
Monsieur Antoine KIMMOUN	Docteur en médecine	Juge

UNIVERSITÉ DE LORRAINE 2013

FACULTÉ DE MÉDECINE

Président de l'Université de Lorraine : **Professeur Pierre MUTZENHARDT**

Doyen de la Faculté de Médecine : **Professeur Henry COUDANE**

Vice-Doyen « Pédagogie » : **Mme la Professeure Karine ANGIOI**

Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : **Mme la Professeure Annick BARBAUD**

Vice-Doyen Mission « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUUEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle : « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François
 CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre
 DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
 Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
 Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre
 LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU -
 Michel MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis
 PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU -
 Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD -
 Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle
 SOMMELET

Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard
 VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone
GILGENKRANTZ Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS -
Professeur Luc PICARD Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ -
Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET -
Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSIDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René
ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston
(U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI
(1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN
(1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER
(1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg
(R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA
(1996)

Research Institute for Mathematical
Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG
(1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville
(VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et Président du jury

Monsieur le Professeur Bruno Lévy,

Professeur de réanimation médicale.

Vous nous faites l'honneur de présider cette thèse.

Nous vous remercions d'avoir dirigé ce travail et de la confiance que vous nous avez témoignée en nous confiant ce travail.

Nous vous remercions pour l'enseignement clinique et universitaire que vous nous avez transmis. Nous sommes admiratifs de votre expérience clinique et universitaire ainsi que de votre pertinence scientifique au quotidien en réanimation.

Nous avons apprécié votre gentillesse, votre disponibilité et votre écoute.

Nous vous remercions de nous permettre de poursuivre notre formation à vos côtés.

Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profonde considération.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Djillali Annane,

Professeur de réanimation médicale, Président de la société de réanimation de langue française.

Nous sommes très honorés de votre présence dans le jury de ce travail.

Nous vous remercions d'avoir dirigé ce travail.

Nous avons apprécié la pertinence de vos remarques et votre sens critique lors des différentes étapes de la réalisation de ce travail.

Nous avons apprécié votre disponibilité et votre gentillesse.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre Maître et Juge,

Madame le Professeur Marie-Reine LOSSER,

Professeur d'anesthésie-réanimation.

Nous sommes très honorés de votre présence dans le jury de ce travail.

Nous avons été sensibles à votre professionnalisme, votre expérience et votre sens de la pédagogie.

Nous vous remercions pour votre écoute et votre disponibilité.

Travailler à vos côtés a été très enrichissant et très motivant.

Vous nous avez aidés et soutenus pour élaborer un projet de carrière pour lequel nous vous en sommes extrêmement reconnaissants.

Soyez assurée de notre grande estime et de notre amitié.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le docteur Antoine Kimmoun,
Assistant chef de clinique en réanimation médicale.

Nous vous remercions pour avoir dirigé ce travail et pour nous avoir guidés tout au long de sa réalisation.

Nous avons apprécié votre dynamisme et enthousiasme à chaque étape.

Nous avons été impressionnés par votre sens critique et l'étendue de vos connaissances scientifiques.

Nous sommes ravis de pouvoir poursuivre notre formation à vos côtés.

Nous espérons avoir été à la hauteur de la tâche que vous nous avez confiée.

Que cette thèse soit le reflet de notre sincère gratitude, considération et amitié.

A ma famille :

A Marion... Tu m'accompagnes depuis 6 ans déjà dans un bonheur croissant. Seuls 6 mois nous ont séparé durant lesquels tu as été plus que formidable, en t'occupant de Thomas, de ta thèse, de tes débuts de chef... De belles choses nous attendent encore, alors vivement la suite!

A mon fils Thomas... mon rayon de soleil, ma bouffée d'oxygène... Ta venue n'a fait qu'embellir notre vie et tu fais toute ma fierté désormais.

A mes parents... aucun mot, aucune thèse ne suffirait à vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi. Sans vous je ne saurais pas là où j'en suis aujourd'hui.

A mon frère Guillaume... désolé tu n'es que 4^{ème}, mais tu sais très bien ce que tu représentes pour moi, merci pour ton aide de tous les instants.

Babette... Tu es toujours là, avec les mots qui conviennent. Merci pour ton inconditionnel soutien. A Stéphane (Marie Hélène, Elsa et Yoan) et à Eric.

A mes grands-parents... en particulier à mes deux plus fidèles supporters (Mamie et Pépé) à qui je dédie cette thèse en espérant qu'ils sont fiers de moi de là-haut.

A toute ma famille...

A mes beaux-parents... Vous êtes plus qu'une deuxième famille pour moi. Merci pour votre gentillesse, votre soutien, votre aide au quotidien et tout ce que vous avez fait pour nous trois.

A Catherine, Carole, Fred, Thibaut et Lily, Pierre, Liam, Mathieu et Nolan... Merci pour votre soutien.

A mes deux Filleuls Elsa et Mathieu...

A mes amis :

A Arnaud, Thierry, Olivier, Christelle, Delphine, Jennifer (et conjoints)... Cela fait plus de 10 ans qu'on se connaît (plus même pour certains...) avec une amitié intacte.

A Andy et Matthieu M... mes fidèles compagnons durant toutes ces années de médecine.

A Pierre L et Pierre M... une belle rencontre en marge des études. Les footings et soirées « consoles » m'auront bien aidé pour affronter ce long chemin de l'externat.

A Pierre, Céline et Eléonore... d'une simple rencontre pour « parler de la spécialité qu'est l'anesthésie-réanimation » est née une magnifique amitié qui ne peut que perdurer.

A Benoît H et la bande de « Genclis »... merci pour votre accueil et votre amitié. J'espère que notre équipe de foot a encore de belles années devant elle.

A tous mes collègues dont la plupart sont devenus des amis :

- A tous les médecins qui m'ont appris mon métier dans les différents services où j'ai eu la chance de passer :
- *Aux professeurs d'anesthésie Mrs Meistelman, Mertes, Audibert et Bouaziz* : merci pour votre enseignement tout au long de cet internat
 - *Aux docteurs Ceyrat, Dib, Ezsto, Kretz, Perrin* : vous m'avez fait découvrir l'anesthésie avec toute votre expérience, votre gentillesse et patience
 - *Aux docteurs Charpentier, Garric, Welfringer* : vous m'avez appris les bases de la réanimation, la rigueur et l'organisation nécessaires à la pratique de notre métier
 - *Au Professeur Gérard et aux docteurs Ducrocq, Jacques, Lemoine, Perez, Perny, Thivilier* : vous m'avez fait découvrir et aimer la réanimation médicale et le côté universitaire et vous m'avez aidé à progresser
 - *Aux docteurs Lalot, Pertek, Perrier, Strub* : votre expérience, votre ouverture d'esprit et la confiance que vous m'avez apportée m'ont énormément aidé à grandir. Ces six mois parmi vous ont constitué un tournant dans mon internat
 - *Au Professeur Wolff, aux docteurs Bouadma, Mariotte, Sonnevile* : ce fut un honneur et une énorme expérience d'avoir pu travailler à vos côtés lors de mes six mois d'interchu
 - *Aux docteurs Cadoz, Gette, Louis, Picard, Schnitzler* : que dire si ce n'est merci pour ces fabuleux six derniers mois où vous avez tout fait pour me faciliter le quotidien, votre écoute, votre enseignement et votre gentillesse. Sébastien, nous avons beaucoup échangé au cours de cet internat, tu as été une vraie épaulé pour moi et je t'en serais toujours reconnaissant

- *Aux docteurs Vial, Boileau, Boulanger, Fuhrer, Meckler, Taron, Marchand, Pourel, Gervais, Chastel, Fabre, Simon, Terrier* : tous dans votre domaine m'avez transmis vos connaissances et votre expérience. Ce fut très enrichissant de travailler à vos côtés.
 - *Aux chefs de clinique Romain B, Adel B, Sébastien B, Julien D, Julie G, Nicolas R, Olivier U* : merci beaucoup
 - *A mes chefs de clinique parisiens Guillaume, Etienne, Laurent et Sarah* : merci pour votre accueil et votre gentillesse. Vous m'avez énormément appris et montré le chemin qui reste à parcourir pour vous égaler. On a beaucoup ri, partagé et une vraie amitié est née au cours de ces six mois
- *A mes co-internes :*
- *A Philippe* : nous ne sommes qu'au début d'un beau challenge et nous avons déjà accompli pas mal de choses. Merci pour ton aide et tes conseils toujours avisés. Vivement la suite...
 - *A toute ma promo d'anesthésie et les autres avec qui j'ai passé mes différents stages* : spéciales dédicaces à *Phil, Gilles, Basile et Baha* pour le fabuleux semestre de Réa Pic ; aux parisiens *Samy, Claire, Caroline, Charles et Maxime* pour leur accueil et notre entraide ; à la bande de Metz : *Valérie, Alice, Marie, Philippe, Charly et Alex* déjà merci pour votre aide et le temps que vous m'avez laissé pour aller au bout de cette thèse et surtout pour tous nos fous rires ; à *Cristina, Jean Lou, Alex L, Olivier B, Sylvain J, Antoine G, Rémi D, Geoffrey, Jérôme F, Caroline F, Adeline P* (merci pour la 1^{ère} garde de chef..), *Benoit G, Nathanaël H, Julie M...*
- *Aux IADE, infirmiers et infirmières, kiné, sage-femme* : merci pour votre gentillesse et votre patience. En particulier merci à *Jacques Terris et Laurent Renard* mes deux

coachs de St André (l'expérience et le savoir réunis !), *Olivier Poirer* (tu m'as énormément appris), *Bertrand Maulbon* (on a débuté ensemble !) et *Olivier Charroy* qui sont devenus des amis, à *Steph Bacheter* (pour l'accouchement à 4 mains...mais surtout les nombreux fous rires et imitations), au couple *Sorin* (Olivier merci pour les petites croix à 6h du mat...), à *Loïc Login et Clément Aubertin* et à la bande de TD6...

- Sans oublier : les secrétaires : *Sabine et Béa* pour leur efficacité à la frappe toujours avec le sourire, les cadres *Corinne Laviale* et *Carole Simon* pour leur amitié, dynamisme et passion.

A ceux qui ont aidé à la réalisation de ce travail :

Un très grand merci au *Dr Renaud FAY* qui a réalisé tous les statistiques en prenant le temps de me recevoir et de m'expliquer à chacun de nos rdv, à *Claudine et Isabelle* pour m'avoir toujours sorti les dossiers et infos dont j'avais besoin dans les plus brefs délais et au *Dr Virginie MAXIME* pour m'avoir aidé lors de ma journée de recueil à Garches avec une extrême sympathie.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION	19
1.1	Le choc septique	19
1.2	Les risques liés à l'administration de noradrénaline	20
1.3	La midodrine GUTRON® [48]	23
1.4	Les indications avec la midodrine	24
1.5	La dysfonction vasculaire des états de choc	25
1.6	Hypothèse de travail	26
1.7	Objectifs de l'étude.....	26
2	MATÉRIEL ET MÉTHODE	27
2.1	Type d'étude	27
2.2	Analyse statistique	29
3	RÉSULTATS	30
4	DISCUSSION	36
5	CONCLUSION	39
6	BIBLIOGRAPHIE	40

L'administration de la midodrine GUTRON® permet-elle de raccourcir le sevrage de la noradrénaline chez les patients de réanimation en état de choc septique ?

Une étude rétrospective observationnelle sur dossier

1 INTRODUCTION

1.1 Le choc septique

Le choc septique est actuellement l'une des premières causes d'admission en réanimation[1]. En 2001, l'enquête EPISEPSIS menée dans 205 services de réanimation français a permis de montrer qu'environ 15% des malades hospitalisés en réanimation présentait un syndrome septique grave (sepsis sévère ou choc septique) le plus souvent dès l'admission (70% des cas) [2]. Récemment Kumar et al. ont montré que le pourcentage d'admission pour sepsis avec plus de trois défaillances d'organe a augmenté, passant de 15 à 30%[3]. Malgré une tendance à l'amélioration du pronostic, la mortalité reste élevée de l'ordre de 20%[4, 5]. Cette mortalité peut s'expliquer par différents facteurs :

- le vieillissement de la population : il est en grande partie à l'origine de l'augmentation du nombre de cas[6]. L'âge avancé est associé à la mortalité[7]
- retard à la prise en charge effective du choc notamment durée de l'hypotension[8, 9] et délai d'introduction de l'antibiothérapie[10] ou antibiothérapie probabiliste inadaptée[11]
- nombre de défaillance d'organe[7, 12]
- absence de nouvelles thérapeutiques pour limiter les conséquences de l'excès d'inflammation[13, 14]

La restauration de l'hémodynamique est un enjeu majeur de la prise en charge des états de choc. L'efficacité de la noradrénaline à ce titre est bien démontrée[8, 15]. Néanmoins, dose et durée d'administration ont un effet sur la morbi-mortalité des patients en réanimation[8, 16-19] et sont un témoin indirect de la durée du choc. La dose de noradrénaline fait en effet partie

des principaux scores de gravité en réanimation comme le score SOFA[20]. La réduction de la durée et de la quantité de perfusion des catécholamines est un objectif constant du réanimateur difficile à mettre en œuvre.

1.2 Les risques liés à l'administration de noradrénaline

L'administration de la noradrénaline est responsable de nombreuses complications :

- Allongement de la durée de séjour en réanimation[16, 21]
- Allongement de la durée de ventilation mécanique[16, 21, 22]
- Infectieuse : infection liée au cathéter veineux central (5 à 26 % des patients[23, 24]), infection secondaire liée à l'immunodépression induite (cf chapitre suivant), infection liée à l'allongement de la durée de séjour en réanimation[25]
- D'accidents liés aux modalités de perfusion : les incidents lors des relais de seringues ne sont pas rares (18 à 37% selon les études) et sont représentés par des épisodes d'hypotension ou d'hypertension artérielle systolique significatifs (> 20 mmHg) et des asystolies sont décrites[26, 27]
- Ischémiques et arythmiques respectivement chez 3% (jusque 8% en cas de fortes doses > 1 µg/kg/min[28]) et 12% des patients[29, 30]

➤ Modulation de l'inflammation

Au cours du choc septique, les cellules mononuclées activées relarguent une large gamme de cytokines pro-inflammatoires[31, 32]. Conjointement, une réponse anti inflammatoire est initiée par le même type cellulaire. Dans un second temps, la fonction immunitaire est altérée par la promotion de l'apoptose des lymphocytes, des cellules dendritiques et épithéliales[33]. Le choc septique et les défaillances d'organes résultantes sont donc la conséquence d'un

déséquilibre pro-inflammatoire : un excès d'inflammation promeut la défaillance d'organe tandis qu'une stimulation anti-inflammatoire inadaptée risque de compromettre la réponse contre l'infection[34].

Parmi les différentes voies d'activation et de régulation de l'inflammation, le système β -adrénergique est prépondérant. La noradrénaline possède des effets α prépondérants mais aussi des effets β [35]. Elle module ainsi l'immunité *via* les systèmes α et β -2- adrénergique en favorisant aussi en partie l'apoptose cellulaire. Elle influe sur la balance cytokinique avec une finalité anti-inflammatoire[36-39]. En effet, la production de *tumor necrosis factor* (TNF α) induite par la stimulation des macrophages par le lipopolysaccharide (LPS) bactérien est augmentée par les agonistes α adrénergiques[40], mais diminuée par les agonistes β adrénergiques[41]. La prolongation du choc par le retard de sevrage des catécholamines pourrait ainsi favoriser l'immunodépression secondaire du choc et les infections nosocomiales.

➤ Comment améliorer le sevrage de la noradrénaline ?

A l'heure actuelle il existe peu de moyens de réduire leur durée d'administration. Il n'existe aucune recommandation récente sur le sevrage, la plus ancienne datant de 1996[35].

Merouani et al. ont proposé un algorithme piloté par informatique permettant de diminuer la durée de perfusion[36]. Celui-ci a permis de réduire la durée de sevrage de 29h sans effet sur la mortalité ou la durée de ventilation mécanique sur 19 patients en choc septique. D'autres thérapeutiques ont montré indirectement une réduction de la durée de perfusion. Les corticoïdes, en restaurant la réponse aux catécholamines en particulier à la noradrénaline ont permis de raccourcir la durée du sevrage[37]. Dans une étude randomisée sur l'hypothermie induite chez les patients en choc septique, après 12h de traitement, Shortgen et al. ont montré une diminution de 50% des doses de noradrénaline perfusées[38]. Chez 20 patients en choc

cardiogénique post arrêt cardiocirculatoire Zobel et al. ont montré que l'hypothermie à 34° pendant 24h augmentait les résistances vasculaires systémiques permettant une diminution des besoins en catécholamines[39]. En revanche cette hypothermie s'accompagnait d'effets secondaires potentiellement graves[40] : hyperventilation avec hypocapnie, bradycardie, troubles du rythme ventriculaire, spasme coronaire, coagulopathie, augmentation de l'incidence des infections secondaires à l'immunodépression, tubulopathie rénale avec hypokaliémie et hypernatrémie, insulino-résistance...

Certaines thérapeutiques ont été essayées dans le but, entre autres, de réduire dose et durée de perfusion de noradrénaline. L'adjonction de faibles doses de vasopressine n'a pas permis de réduire la durée de perfusion de noradrénaline ni la mortalité dans l'étude randomisée multicentrique conduite par Russel en 2008[42]. En revanche, Bahloul et al. ont montré sur 49 patients en choc septique que l'HEPTAMYL®, traitement classique de l'hypotension orthostatique, permettait de réduire les dose et durée de perfusion de catécholamines[43].

Plus récemment, Levine et al. ont montré que l'administration de la midodrine chez 19 patients chirurgicaux en post opératoire permettait de diminuer la quantité de perfusion de phényléphrine (ou équivalent en noradrénaline)[44]. En dehors de cette étude observationnelle prospective, il n'existe que des cas clinique ou petites séries publiées où l'administration de la midodrine aurait permis d'éviter le recours aux vasopresseurs intraveineux[45-47]. Aucune de ces études ne concernaient des patients en état de choc septique. Actuellement Matthias Eikermann (Massachusetts hospital) conduit une étude prospective randomisée double aveugle versus placebo avec la midodrine dans le but de réduire la durée d'administration de vasopresseurs chez des patients de réanimation chirurgicale (**ClinicalTrials.gov Identifier:NCT01531959**).

1.3 La midodrine GUTRON® [48]

La midodrine GUTRON® (laboratoire NYCOMED, France) est un alpha adrénergique périphérique avec un effet sympathomimétique direct utilisé dans le traitement de l'hypotension orthostatique sévère survenant dans le cadre des maladies neurologiques dégénératives (A.M.M VIDAL). Elle est également utilisée chez les insuffisants rénaux dialysés et les patients cirrhotiques, hors A.M.M.

La midodrine (1 – [2', 5'- dimethoxyphenyl - 1] – 2 – glycinamido-ethanol(1) – hydrochloride) est une prodrogue rapidement et entièrement absorbée par le tractus gastrointestinal après administration orale. Par un mécanisme enzymatique elle est transformée dans la circulation en sa forme active le desglymidodrine. Le desglymidodrine possède une structure similaire à la methoxamine, un agent vasopresseur par le biais d'alpha récepteur vasculaire[49] et une structure proche de la noradrénaline. Le pic plasmatique est atteint en 60 à 90 minutes. L'élimination des deux formes est majoritairement rénale. La demi-vie de la midodrine est de 30 minutes et celle du desglymidodrine de 3 heures. Ces demi-vies sont plus longues que les autres agents sympathomimétiques[50] notamment de la noradrénaline.

La midodrine est très bien tolérée. Les effets secondaires les plus rencontrés sont : céphalées, piloérection, prurit du scalp et dysurie. Ils sont de faible intensité et sont dose-dépendant.

Son mécanisme d'action exact reste mal connu. On suppose que la forme active de la midodrine ; la desglymidodrine, entraîne une vasoconstriction veineuse et artérielle[49]. Son effet sur la pression artérielle est dose-dépendant[51]. A dose supérieure à 5 mg elle augmente la pression artérielle en stimulant les barorécepteurs carotidiens et aortiques[52]. Elle possède également un léger effet β cardiaque[49].

1.4 Les indications avec la midodrine

Son indication principale est le traitement de l'hypotension orthostatique dans le cadre de maladies neurodégénératives résultant d'une dysfonction du système nerveux autonome. Plusieurs études attestent l'efficacité de la midodrine pour élever la pression artérielle chez ces patients[50, 53, 54].

Elle est également utilisée dans le traitement de l'hypotension per dialyse qui est une complication fréquente et multifactorielle comprenant une part de dysautonomie[55]. Son administration avant et pendant la dialyse chez des grands insuffisants cardiaques améliore la tolérance hémodynamique[56]. Les effets vasoconstricteur artériolaire périphérique et veinocconstricteur sur le système splanchnique augmentant le retour veineux (et ainsi évitant la chute du débit cardiaque par baisse de précharge liée à l'hémodialyse) sont à l'origine de cette meilleure tolérance hémodynamique. Lorsqu'elle est administrée avant la séance d'hémodialyse la midodrine augmente la pression artérielle systolique et diastolique[48].

Chez le patient cirrhotique l'ascite est secondaire à une vasodilatation profonde et une dysfonction vasculaire. En effet, des études cliniques et expérimentales suggèrent que la baisse des résistances vasculaires artérielles se produit principalement dans la région splanchnique alors que dans beaucoup d'autres lits vasculaires, notamment la région rénale, les résistances artérielles sont normales voire augmentées chez les patients atteints de cirrhose avec ascite[57, 58]. L'activation réflexe des systèmes nerveux sympathique, rénine-angiotensine-aldostérone et libération non osmotique de l'hormone antidiurétique (ADH) induit par la vasodilatation splanchnique sont à l'origine d'une vasoconstriction rénale et d'une rétention rénale de sodium. Ainsi, un déséquilibre entre les différents systèmes vasoactifs endogènes semble caractériser une cirrhose avec ascite avec excès de vasodilatateurs dans le lit artériel splanchnique mais surtout excès de vasoconstricteurs dans le lit vasculaire rénal[59, 60]. La midodrine par ses effets systémiques et splanchniques

améliore le volume sanguin circulant et la perfusion rénale. Elle réduit entre autre la synthèse de NO au niveau splanchnique limitant ainsi la vasodilatation locale et la synthèse plasmatique de Rénine limitant la vasoconstriction pré-rénale[61]. Ainsi en entraînant une vasoconstriction splanchnique, elle augmente la pression artérielle moyenne améliorant la perfusion rénale et la filtration glomérulaire[61]. Ceci se traduit dans plusieurs études cliniques dans cette population[62, 63].

1.5 La dysfonction vasculaire des états de choc

Les états de choc sont associés à une dysfonction vasculaire. Celle-ci est caractérisée par une diminution du tonus vasoconstricteur et une hyporéactivité aux catécholamines[28]. Il en résulte une vasodilatation inappropriée à l'origine d'un découplage ventriculo-artériel se soldant par une hypotension artérielle. Les acteurs à l'origine de cette dysfonction sont nombreux : NO, canaux potassiques, vasopressine[29]...

Le sepsis est caractérisé par une dysfonction du système nerveux autonome (SNa) qui est à l'origine, entre autres facteurs, de l'apparition du syndrome de défaillance multiviscérale. Godin et Buchmann décrivaient en 1996 le concept de « découplage » de la communication inter-organes liée à l'atteinte du SNa faisant le lit de la défaillance multiviscérale[64]. La perte de la variabilité cardiovasculaire, l'altération du baroréflexe et l'altération de la sensibilité des chémorécepteurs cardiovasculaires caractérisent également cette dysfonction du SNa[65-67]. L'atteinte de la variabilité cardiovasculaire est associée à la mortalité[68]. L'altération du baroréflexe est confirmée par des études animales[30] et cliniques[31, 32] avec diminution de son activité dans les premières heures du sepsis. Elle résulte d'une dysfonction du système nerveux autonome[31, 33] aux dépens du système sympathique avec perte du contrôle sympathique du tonus vasculaire[34]. La dysfonction du SNa constitue donc une cible intéressante dans le traitement des états de choc. Par analogie avec l'hypotension

orthostatique dysautonomique chez les patients diabétiques, la midodrine GUTRON® pourrait être une option thérapeutique intéressante dans le traitement de la dysautonomie de l'état de choc en particulier à sa phase tardive.

1.6 Hypothèse de travail

Ainsi il semble important de pouvoir réduire au maximum la durée de perfusion de la noradrénaline chez nos patients de réanimation. Une des pistes serait un vasoconstricteur avec les propriétés suivantes :

- avoir des effets sympathomimétiques et agir sur la dysfonction du SNa
- administrable per os, sans voie veineuse centrale ni administration prolongée
- sans effet secondaire propre

La midodrine GUTRON® pourrait répondre à ces différents critères.

1.7 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer si l'administration de la midodrine permet de raccourcir la durée totale de perfusion de la noradrénaline.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer si la diminution de la durée du sevrage est associée à :

- une diminution de la mortalité
- une diminution de la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital
- vérifier l'absence d'effets secondaires liés à l'administration de la midodrine

2 MATÉRIEL ET MÉTHODE

2.1 *Type d'étude*

Il s'agit d'une étude rétrospective sur dossiers conduite dans deux services de réanimation français : le service de réanimation médicale des Hôpitaux de Brabois CHU NANCY et le service de réanimation médico-chirurgicale Hôpital Raymond Poincaré CHU GARCHES. Les attitudes diagnostiques et thérapeutiques dans la prise en charge des états de choc septique sont considérées comme équivalentes dans les deux services et sur les deux périodes. Elles sont conformes aux recommandations de la surviving sepsis campaign[69]. Ces deux équipes ont utilisé la midodrine dans le cadre du sevrage de la noradrénaline. L'étude a reçu l'approbation du comité de réflexion éthique nancéen hospitalo universitaire et de la commission nationale de l'informatique et des libertés.

Deux groupes de patients ont été comparés : un exposé à la midodrine GUTRON® pour le sevrage de la noradrénaline sur une période allant de janvier 2011 à janvier 2013 et un non exposé issu d'une base de données du service de réanimation médicale du CHU NANCY sur une période allant de janvier 2008 à janvier 2012.

Nous avons inclus tout patient de plus de 18 ans hospitalisé pendant plus de 48 heures pour un état de choc septique avéré. Les critères d'exclusion étaient les suivants : femme enceinte, âge < 18 ans, prise au long cours de la midodrine GUTRON® pour éviter un effet « sevrage ».

La midodrine était donnée pour le sevrage de la noradrénaline lorsque les doses étaient < 0,24 µg/kg/min de façon stable depuis plus de 24 heures. Le prérequis était de rechercher toute cause confondante d'hypotension artérielle systolique : hypovolémie, insuffisance surrénalienne par réalisation d'un test au synacthène et introduction récente d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou B bloquant. La midodrine était administrée par voie orale (per os ou sonde nasogastrique). La dose utilisée était de 10 milligrammes quatre fois par jour. Elle était administrée jusqu'au sevrage définitif de la noradrénaline et arrêtée sans décroissance.

Les données recueillies étaient les suivantes :

- A l'admission : données anthropométriques (sexe, âge, poids, taille, indice de masse corporelle), antécédents (cardiovasculaire, diabète, maladie neurodégénérative, insuffisance rénale chronique, cirrhose hépatique), scores de gravité (IGS II[70] et SOFA[20]) et type d'infection (communautaire ou associée au soins)
- Les thérapeutiques utilisées lors du séjour en réanimation : dose et durée de noradrénaline, durée de ventilation mécanique, durée d'épuration extra rénale, administration de corticoïdes
- Durée d'hospitalisation : avant admission en réanimation, séjour en réanimation, séjour total à l'hôpital
- La mortalité : à J28, J90 et à l'hôpital
- Les éventuels effets secondaires attribuables à la midodrine : réaction allergique, ischémie (coronarienne, cérébrale ou membres), dysurie

Les doses étaient exprimées en milligrammes et en gamma/kg/minutes. Les durées en nombre de jours.

Les données étaient collectées à partir des dossiers médicaux (incluant les programmes de prescription) et infirmiers (incluant les pancartes de surveillance infirmière pour le calcul des doses de noradrénaline).

Concernant l'administration de noradrénaline, deux phases ont été définies :

- La phase aiguë de l'état de choc : il s'agit de la phase initiale où les doses sont $> 0,24\mu\text{g/kg/min}$
- La phase de sevrage : phase de désescalade de la noradrénaline avec des doses $\leq 0,24\mu\text{g/kg/min}$

Les patients devaient obligatoirement avoir présenté ces deux phases pour être inclus.

Les patients ont été appariés sur l'âge, l'IGS II et la dose de noradrénaline à la phase aiguë du choc. Le choix de la dose de noradrénaline à la phase aiguë est dicté par la volonté d'avoir des patients comparables sauf sur la phase de sevrage où intervient l'administration de la midodrine.

2.2 Analyse statistique

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS V9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Le seuil de signification a été fixé à $p < 0.05$.

Parmi les 107 observations de choc septique recueillies, 67 répondaient aux critères de l'étude (observation complète, phase initiale d'administration de noradrénaline à plus de 0.24 $\mu\text{g/kg/min}$ suivie d'une phase de sevrage à moins de 0.24 $\mu\text{g/kg/min}$). Parmi ces 67 observations, les observations des deux groupes ont été équilibrées selon la méthode du score de propensité : cette méthode réalise une pseudo-randomisation des observations en appariant les sujets selon leur probabilité de recevoir le traitement à l'étude en fonction de facteurs d'appariement sélectionnés, ici l'âge, le score IGS II et la dose totale de noradrénaline à la phase initiale (en $\mu\text{g/kg}$). La nature des facteurs d'appariement a été déterminée en fonction de l'état des connaissances; leur nombre est un compromis entre le souci d'obtenir une qualité d'appariement optimale tout en préservant un effectif maximal.

Les données ont été décrites en moyenne $\pm$ écart type, médiane (intervalle interquartile) et valeurs extrêmes pour les variables continues, en effectif (pourcentage) pour les variables catégoriques. Les comparaisons ont été effectuées. Les comparaisons des 2 groupes ont été effectuées à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney pour les premières (compte tenu de leur effectif et de leur distribution généralement non gaussienne), à l'aide du test du Chi-2 (ou de Fisher lorsque les conditions l'imposaient) pour les secondes.

3 RÉSULTATS

Inclusions :

Au total 107 patients en état de choc septique ont été inclus dans l'étude : 29 dans le groupe « midodrine » et 78 dans le groupe « contrôle ». Après application des critères d'exclusion, 22 patients du groupe « midodrine » ont été comparés à 45 patients « contrôle » (figure 1).

Sept patients du groupe « midodrine » ont été exclus car ont toujours eu des doses de noradrénaline $< 0,24 \mu\text{g/kg/minutes}$ et donc n'ont pas présenté les critères requis de phase aiguë. Dans le groupe « contrôle » huit patients ont été exclus pour données manquantes, 17 patients n'ont pas eu de phase aiguë et huit pas de phase de sevrage.

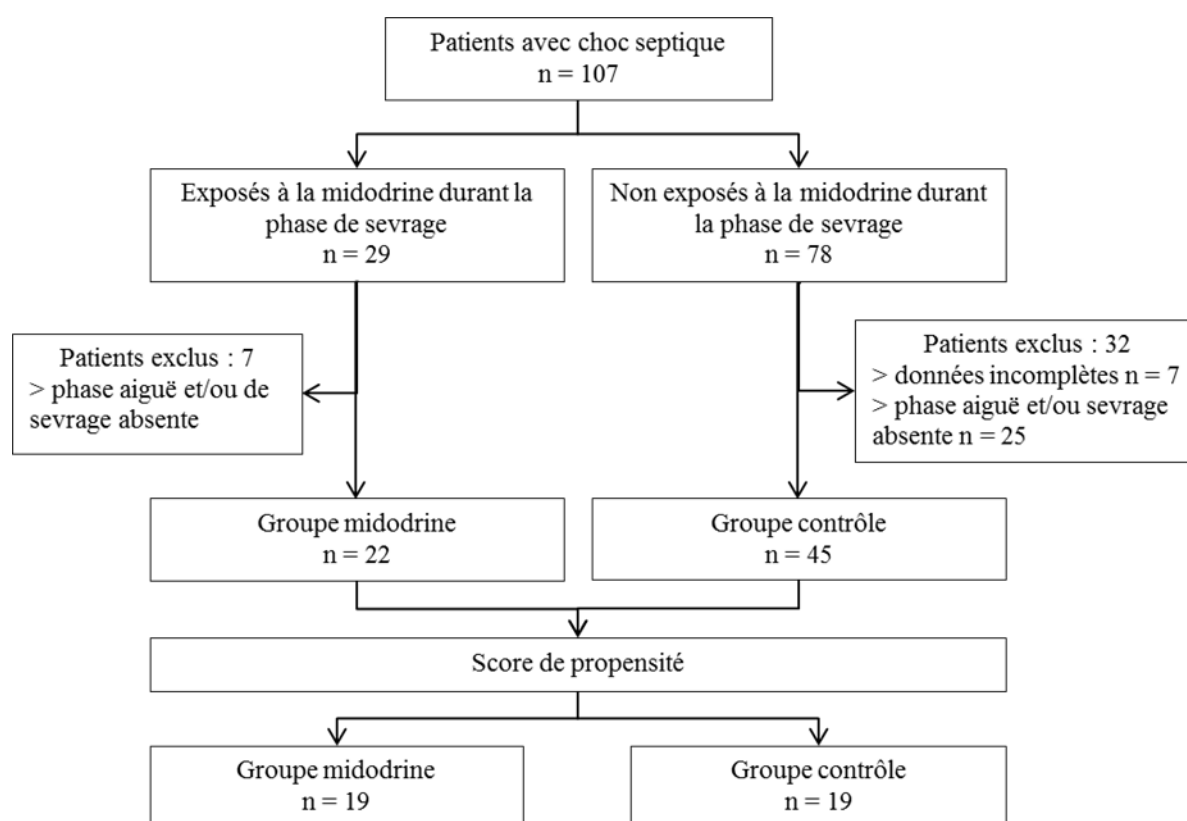


Figure 1 : Flow chart de l'étude

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population avant la phase de sevrage en noradrénaline (doses >0,24µg/kg/min). Critères d'appariement¹ : âge, score IGS II et dose totale de noradrénaline à la phase initiale (en µg/kg)

	Groupe Midodrine n=19 Médiane (ET) ou n(%)	Groupe Contrôle n=19 Médiane (ET) ou n(%)	P
Age ¹ (années)	73 (65-78)	73 (63-77)	0.91
Sexe masculine	13 (68)	14 (74)	0.72
IMC (kg/m ²)	29.4 (23.1-34.8)	24 (22-28.2)	0.26
Durée d’hospitalisation avant admission en réanimation en jours	6 (2-10)	1 (0-6)	0.01
Type d’infection			
Hôpital (vs communautaire)	12 (63%)	7 (37%)	0.10
Médicale (vs chirurgie)	14 (74%)	17 (89%)	0.21
IGS 2 ¹	55 (45-78)	64 (50-68)	0.58
SOFA à l’admission	11.0 (9.0-11.0)	10.0 (9.0-11.0)	0.94
Antécédents			
Pathologies cardiovasculaires	12 (63)	12 (63)	1
Insuffisance rénale chronique ²	4 (21)	5 (26)	0,7
Cirrhose hépatique	1 (5)	2 (11)	0,55
Maladies neurodégénératives ³	7 (37)	6 (32)	0,73
Microbiologie			
Bacilles à Gram negative	13(68%)	8(42%)	0,03
Gram positif	4(21%)	10(53%)	
Autres	4(21%)	5(26%)	
Indéterminé	5(26%)	0	
Site infecté			
Poumon	9 (47)	12 (63)	0.86
Abdomen	2 (11)	2 (11)	
Endocardite	3 (16)	2 (11)	
Urinaire	1 (5)	1 (5)	
Autres ⁴	4 (21)	2 (11)	
Noradrénaline phase > 0.24 µg/kg/min			
Durée (jours)	4.0 (2.0-7.0)	3.0 (1.0-5.0)	0.24
Dose cumulée ¹ (µg/kg)	1815 (450-4059)	1996 (463-3504)	1.00
Dose moyenne (µg/kg/j)	369 (129-640)	446 (331-765)	0.27
Corticostéroïdes	16 (84)	16 (84)	1.00

²insuffisance rénale chronique définie par Clairance de la créatinine < 60ml/min/m2), ³dont diabète, ⁴autres (bactériémie, os, indéterminé)

Tableau 2 : Sevrage de la noradrénaline

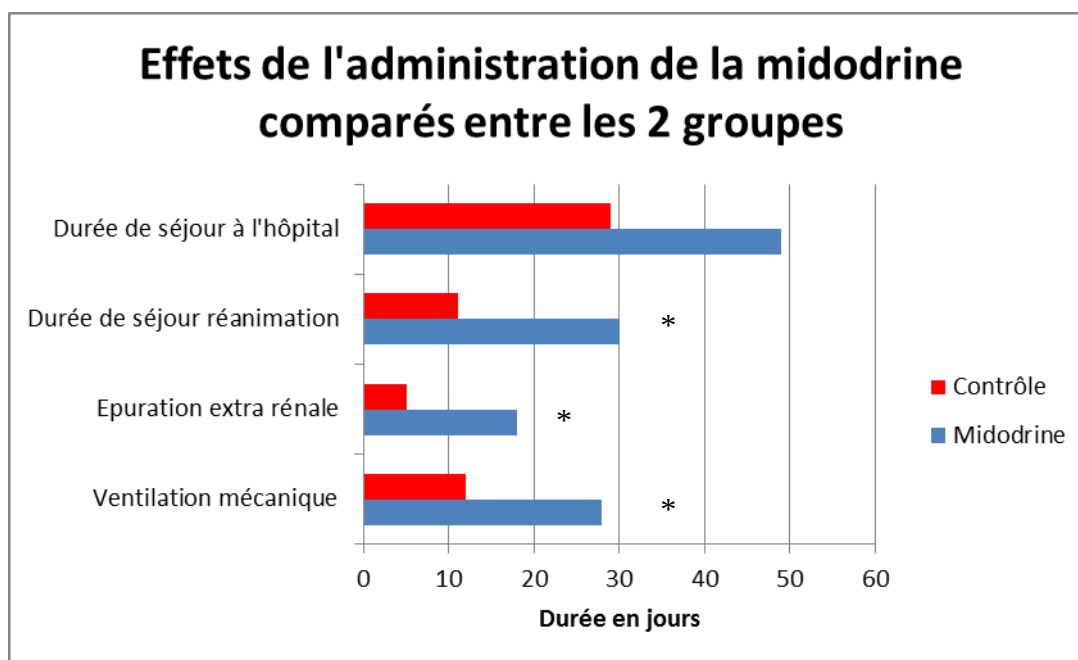
	Groupe Midodrine n=19 Médiane (ET) ou n(%)	Groupe Contrôle n=19 Médiane (ET) ou n (%)	P
Après introduction de la midodrine			
Dose cumulée (µg/kg)	420 (164-657)		
% de la phase de sevrage	61 (13-73)		
Effets secondaires de la midodrine	0	NA	
Noradrénaline phase < 0,24 µg/kg/min			
Durée (jours)	6.0 (5.0-10.0)	2.0 (1.0-6.0)	0.006
Dose cumulée (µg/kg)	1094 (772-1505)	282 (154-835)	0.0007
Noradrenaline totale sur le séjour			
Durée (jours)	11.0 (8.0-15.0)	6.0 (4.0-9.0)	0.017
Dose moyenne (µg/kg)	3340 (1045-5322)	2182 (800-3929)	0.42
Dose médiane (µg/kg/jours)	257 (137-355)	267 (206-563)	0.47

NA : non applicable

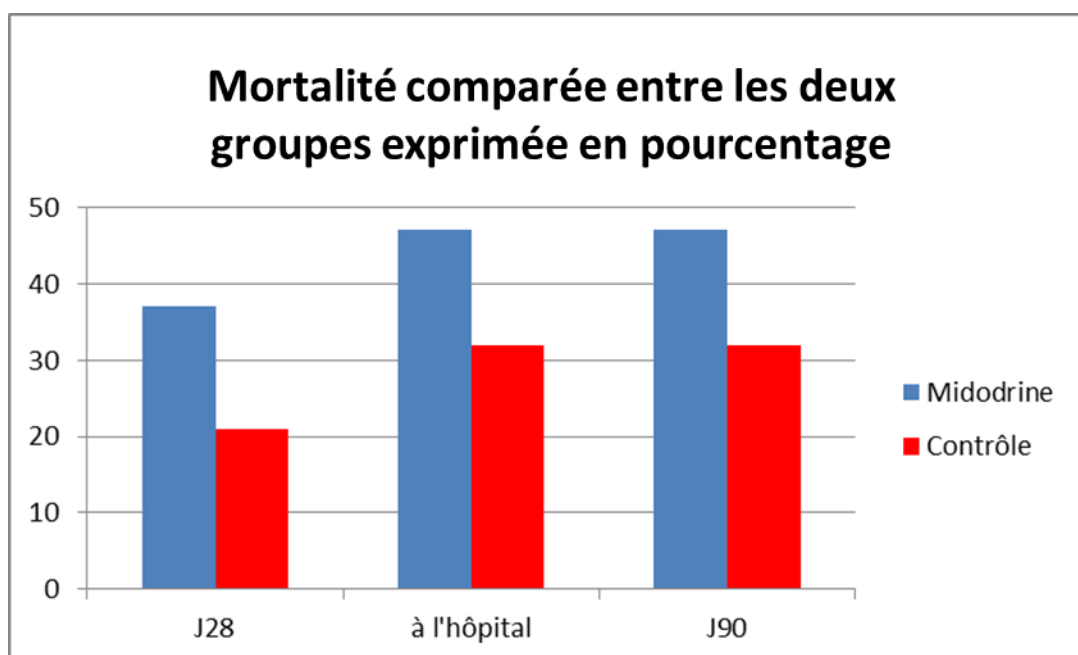
Tableau 3 : Effets du traitement comparés entre les 2 groupes

	Midodrine group n=19 Median (IQR) or n(%)	Control group n=19 Median (IQR) or n (%)	P
Ventilation			
Patients	17 (89%)	17 (89%)	1.00
Durée (jours)	19.0 (13.0-38.0)	7.0 (6.0-11.0)	0.005
Epuration extrarénale			
Patients	11 (58%)	8 (42%)	0.33
Durée (jours)	18.0 (7.0-25.0)	4.5 (3.0-6.5)	0.01
Mortalité			
≤ 28 jours	7 (37%)	4 (21%)	0.28
À l'hôpital	9 (47%)	6 (32%)	0.32
≤ 90 jours	9 (47%)	6 (32%)	0.32
Durée de séjour (jours)			
En réanimation	25.0 (15.0-38.0)	11.0 (8.0-15.0)	0.01
A l'hôpital	35.0 (24.0-64.0)	29.0 (15.0-63.0)	0.4

Résumé des principaux résultats (tableaux 2 et 3)



* $p < 0,05$



Caractéristiques de la population (tableau 1)

Les deux groupes étaient comparables sur les caractéristiques générales et sur les critères d'appariements avant la phase définie de sevrage. Il s'agissait de patients avec un score IGS 2 élevé (59 pour le groupe midodrine et 61 pour le groupe contrôle). Les patients étaient principalement pris en charge pour des états de choc septique pulmonaire. Les patients du groupe « midodrine » étaient hospitalisés plus longtemps avant leur admission en réanimation ($7,5 \pm 6,3$ vs $4,5 \pm 8,4$ jours).

Sevrage de la noradrénaline en fonction de l'administration de la midodrine (tableau 2)

La durée totale d'administration de la noradrénaline était de $7,1 \pm 4,3$ jours [3 – 18] en moyenne dans le groupe « contrôle » contre $12 \pm 6,4$ jours [3 – 25] dans le groupe « midodrine » ($p = 0,017$). Lors de la phase de sevrage, 61% du temps était passé sous midodrine pour le groupe exposé (tableau 2). Cela n'avait pas permis de réduire la durée du sevrage qui est plus longue dans le groupe « midodrine » $7,4 \pm 4,6$ jours versus $3,5 \pm 2,6$ jours dans le groupe « contrôle » ($p = 0,006$). L'administration de la midodrine n'était pas accompagnée d'effet secondaire.

Impact de l'administration de la midodrine sur les thérapeutiques associées et la mortalité (tableau 3)

Les patients du groupe « midodrine » étaient significativement ventilés plus longtemps ($28,4 \pm 26,5$ jours versus $12,2 \pm 17,6$ dans le groupe « contrôle », $p = 0,005$) et dialysés plus longtemps ($18,5 \pm 12,3$ jours versus $5,1 \pm 2,5$ jours dans le groupe « contrôle », $p = 0,010$).

La mortalité à J28 était comparable dans les deux groupes : il y avait sept décès dans le groupe midodrine » et quatre décès dans le groupe « contrôle » à J28 ($p = 0,28$). A J90 et à la sortie de l'hôpital il y avait neuf décès dans le groupe « midodrine » et six dans le groupe

« contrôle » ($p = 0,32$). La durée moyenne de séjour en réanimation, elle, était significativement ($p = 0,001$) plus courte dans le groupe « contrôle » : $15,6 \pm 16,7$ jours comparés aux $30,5 \pm 22,6$ jours du groupe « midodrine ».

4 DISCUSSION

Le résultat principal de cette étude est l'absence de réduction de la durée de perfusion de la noradrénaline chez les patients en choc septique par l'administration de la midodrine à la phase de sevrage.

Les patients inclus dans notre étude étaient graves à l'admission avec un score IGS II moyen à 59 et SOFA à 10. La mortalité est comparable aux données actuelles de la littérature avec des valeurs autour du 40%[71] dans les 2 groupes. L'allongement de la durée de perfusion de noradrénaline dans le groupe « midodrine » se solde par un allongement de la durée d'hospitalisation en réanimation et à l'hôpital ce qui est conforme aux données de la littérature[16]. En revanche, le recours à la ventilation mécanique, à l'épuration extra rénale et à l'administration de corticoïdes pour choc réfractaire sont plus fréquents que les données rapportées dans la littérature[30, 72].

Nos données vont à l'encontre d'études comparables sur le sujet. Il existe à notre connaissance qu'une seule autre étude ayant étudié l'apport d'un vasoconstricteur oral dans le cadre du sevrage des catécholamines dans les états de choc septique. Par le biais d'une étude prospective randomisée versus placebo, Bahloul et al.[43] ont étudié l'impact de l'heptaminol (HEPTAMYL®) sur le sevrage des catécholamines chez 49 patients en choc septique. A la différence de la midodrine qui est un vasoconstricteur « analogue » de la noradrénaline, l'heptaminol augmente le taux de noradrénaline endogène en diminuant sa dégradation[73]. Les résultats sont en faveur d'une réduction de la dose, de la durée de sevrage et de la mortalité en réanimation et à l'hôpital par l'administration orale d'heptaminol. Les patients ayant des doses stables de catécholamines sans signes d'hypoperfusion périphérique recevaient de l'heptaminol pour le sevrage des catécholamines (noradrénaline majoritairement). En conséquence, les patients ont reçu plus tôt dans le sevrage l'administration de l'heptaminol lorsque les doses de noradrénaline étaient de 1,33 mg/h en

moyenne (soit pour un adulte de 70kg l'équivalent de 0,32µg/kg/min). Les patients étaient moins graves à l'admission avec un score IGS II moyen à 36,2±15,5 (contre 59±21) dans notre étude et recevaient des doses de noradrénaline plutôt basses à la phase aiguë avec 1,4±0,9 mg/h (soit pour un adulte de 70kg l'équivalent de 0,33 µg/kg/min).

Concernant les études avec la midodrine, elles sont en faveur d'une réduction des doses et durées[44, 46]. Levine et al. montraient une diminution des doses de phényléphrine ou équivalent en noradrénaline. Dans cette étude observationnelle prospective, la population concernée était différente (patient en post opératoire, pas de sepsis, peu grave avec IGS 2 moyen à 18±6) et les doses de catécholamines (phényléphrine ou équivalent en noradrénaline) étaient moindres entre 0,06 et 0,1 µg/kg/min (pour un adulte moyen de 70 kg). Les patients recevaient 20 mg de midodrine trois fois par jour en cas de doses équivalentes en noradrénaline $\geq 0,1$ µg/kg/min. Le délai moyen d'administration de la midodrine était de 17 heures.

Pour expliquer cette discordance du résultat principal on peut avancer une cause pharmacodynamique. La midodrine est un apparenté vasoconstricteur alpha presque pur[49]. Ses conséquences sont donc à la fois hémodynamique et inflammatoire. Ducrocq et al. ont démontré, par le biais d'une étude expérimentale, que la phényléphrine, un vasoconstricteur alpha pur était délétère dans le choc septique par altération du couplage ventriculo artériel[35]. Concernant ses effets inflammatoires, l'absence d'effet B peut entraîner un excès d'inflammation par le biais d'une augmentation de la production de TNF alpha[40]. Ainsi, dans le cadre du sepsis, remplacer un vasopresseur alpha / bêta comme la noradrénaline par un vasopresseur alpha majoritaire pourrait être délétère.

Notre étude comporte un certain nombre de limites. Il s'agit d'une étude rétrospective sans protocole réellement établi pour la prescription de la midodrine. La midodrine a été donnée pour des doses de noradrénaline théoriquement inférieures à 0,24µg/kg/min, parfois

avec un délai supérieur à 24 heures. C'était au clinicien en charge du patient de choisir le moment d'introduction et de vérifier les pré requis. Le faible nombre de patient ayant reçu de la midodrine sur une période de 2 ans entraine un manque de puissance. Dans l'objectif d'avoir deux groupes les plus comparables que possible, l'appariement a réduit le nombre de patients dans chaque groupe de façon certaine. Il est possible que les patients du groupe « midodrine » étaient plus graves. Ils ont eu des doses et durée d'administration de noradrénaline significativement supérieure au groupe « contrôle ». Ils étaient plus longtemps hospitalisés avant leur admission avec plus de choc septique associés aux soins (12 versus 7 dans le groupe « contrôle » tendance non significative). Il est démontré que les infections liées aux soins sont plus graves que les infections communautaires[74]. Les patients du groupe « midodrine » ont été significativement ventilés et dialysés plus longtemps. L'hémodialyse, en favorisant la baisse des résistances vasculaires périphériques aggravant la vasoplégie, augmente les besoins en noradrénaline[75]. La ventilation mécanique, par les interactions cœur-poumon et le fréquent recours à la sédation, peut être à l'origine d'une hypotension compliquant le sevrage de la noradrénaline.

Le choix de la dose de 30 mg par jour ne reposait sur aucune donnée faute de preuve dans la littérature. Les effets hémodynamiques apparaissent théoriquement pour des doses > 5 mg[52]. La dose de 40 mg jour était largement supérieure aux doses recommandées pour le traitement de l'hypotension artérielle orthostatique (7,5 mg par jour) et proche de celle utilisée dans les syndromes hépato-rénaux chez le cirrhotique (jusque 37,5 mg par jour)[76]. Elle était inférieure à celle utilisée par Levine et al. (60 mg par jour). Il est impossible de savoir si cette dose de 40 mg était donc insuffisante dans l'optique du sevrage de la noradrénaline.

5 CONCLUSION

Sur la base de cette étude rétrospective il paraît judicieux de ne pas proposer de la midodrine pour le sevrage de la noradrénaline chez les patients en état de choc septique. Il existe possiblement une autre place pour la midodrine dans le cadre du sevrage des catécholamines en dehors du sepsis. L'étude prospective versus placebo pilotée par Matthias Eikermann (Massachusetts hospital) teste en effet la midodrine pour le sevrage des catécholamines chez les patients chirurgicaux (**ClinicalTrials.gov Identifier:**NCT01531959). Néanmoins le thème du sevrage des catécholamines en réanimation est aujourd'hui très peu développé et le chemin à parcourir est encore long.

6 BIBLIOGRAPHIE

1. 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, 101(6):1644-55.
2. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, Group ES: EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004, 30(4):580-8.
3. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E *et al*: Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 2011, 140(5):1223-31.
4. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC *et al*: The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care* 2013, 17(2):R65.
5. Asfar P, Claessens YE, Duranteau J, Kipnis E, Leone M, Levy B, Mira JP: Residual rates of mortality in patients with severe sepsis: a fatality or a new challenge? *Ann Intensive Care* 2013, 3(1):27.
6. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001, 29(7):1303-10.
7. Pavon A, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC *et al*: Profile of the Risk of Death After Septic Shock in the Present Era: An Epidemiological Study. *Crit Care Med* 2013.

8. Benchekroune S, Karpati PC, Berton C, Nathan C, Mateo J, Chaara M *et al*: Diastolic arterial blood pressure: a reliable early predictor of survival in human septic shock. *J Trauma* 2008, 64(5):1188-95.
9. Dopp-Zemel D, Groeneveld AB: High-dose norepinephrine treatment: determinants of mortality and futility in critically ill patients. *Am J Crit Care* 2013, 22(1):22-32.
10. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S *et al*: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006, 34(6):1589-96.
11. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L: Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54(11):4851-63.
12. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995, 274(12):968-74.
13. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S *et al*: Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012, 366(22):2055-64.
14. Opal SM, Laterre PF, Francois B, LaRosa SP, Angus DC, Mira JP *et al*: Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial. *JAMA* 2013, 309(11):1154-62.
15. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000, 28(8):2758-65.

16. Weis F, Kilger E, Beiras-Fernandez A, Nassau K, Reuter D, Goetz A, Lamm P, Reindl L, Briegel J: Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery. *Anaesthesia* 2006, 61(10):938-42.
17. Abid O, Akca S, Haji-Michael P, Vincent JL: Strong vasopressor support may be futile in the intensive care unit patient with multiple organ failure. *Crit Care Med* 2000, 28(4):947-9.
18. Subramanian S, Yilmaz M, Rehman A, Hubmayr RD, Afessa B, Gajic O: Liberal vs. conservative vasopressor use to maintain mean arterial blood pressure during resuscitation of septic shock: an observational study. *Intensive Care Med* 2008, 34(1):157-62.
19. Amrein PC, Colecchi CH, Finkelstein DM, Fabian RL: Adjuvant Chemotherapy in Advanced Head and Neck Cancer. *Oncologist* 1997, 2(3):135-41.
20. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996, 22(7):707-10.
21. Merouani M, Guignard B, Vincent F, Borron SW, Karoubi P, Fosse JP *et al*: Norepinephrine weaning in septic shock patients by closed loop control based on fuzzy logic. *Crit Care* 2008, 12(6):R155.
22. Teixeira C, Frederico Tonietto T, Cadaval Goncalves S, Viegas Cremonese R, Pinheiro de Oliveira R, Savi A *et al*: Noradrenaline use is not associated with extubation failure in septic patients. *Anaesth Intensive Care* 2008, 36(3):385-90.
23. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M: The prevalence of nosocomial infection in intensive care

- units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995, 274(8):639-44.
24. van der Kooi TI, de Boer AS, Mannien J, Wille JC, Beaumont MT, Mooi BW, van den Hof S: Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system. *Intensive Care Med* 2007, 33(2):271-8.
 25. Fridkin SK: Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med* 2001, 29(4 Suppl):N64-8.
 26. Morrice A, Jackson E, Farnell S: Practical considerations in the administration of intravenous vasoactive drugs in the critical care setting. Part II--how safe is our practice? *Intensive Crit Care Nurs* 2004, 20(4):183-9.
 27. Argaud L, Cour M, Martin O, Saint-Denis M, Ferry T, Goyatton A, Robert D: Changeovers of vasoactive drug infusion pumps: impact of a quality improvement program. *Crit Care* 2007, 11(6):R133.
 28. Brown SM, Lanspa MJ, Jones JP, Kuttler KG, Li Y, Carlson R *et al*: Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy. *Chest* 2013, 143(3):664-71.
 29. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C *et al*: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010, 362(9):779-89.
 30. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C *et al*: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007, 370(9588):676-84.
 31. Cohen J: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002, 420(6917):885-91.
 32. Santangelo S, Gamelli RL, Shankar R: Myeloid commitment shifts toward monocytopoiesis after thermal injury and sepsis. *Ann Surg* 2001, 233(1):97-106.

33. Pinheiro da Silva F, Nizet V: Cell death during sepsis: integration of disintegration in the inflammatory response to overwhelming infection. *Apoptosis* 2009, 14(4):509-21.
34. Pinsky MR: Dysregulation of the immune response in severe sepsis. *Am J Med Sci* 2004, 328(4):220-9.
35. Ducrocq N, Kimmoun A, Furmaniuk A, Hekalo Z, Maskali F, Poussier S, Marie PY, Levy B: Comparison of equipressor doses of norepinephrine, epinephrine, and phenylephrine on septic myocardial dysfunction. *Anesthesiology* 2012, 116(5):1083-91.
36. Deng J, Muthu K, Gamelli R, Shankar R, Jones SB: Adrenergic modulation of splenic macrophage cytokine release in polymicrobial sepsis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004, 287(3):C730-6.
37. Muthu K, Deng J, Gamelli R, Shankar R, Jones SB: Adrenergic modulation of cytokine release in bone marrow progenitor-derived macrophage following polymicrobial sepsis. *J Neuroimmunol* 2005, 158(1-2):50-7.
38. Sekut L, Champion BR, Page K, Menius JA, Jr., Connolly KM: Anti-inflammatory activity of salmeterol: down-regulation of cytokine production. *Clin Exp Immunol* 1995, 99(3):461-6.
39. Hartemink KJ, Groeneveld AB: Vasopressors and inotropes in the treatment of human septic shock: effect on innate immunity? *Inflammation* 2012, 35(1):206-13.
40. Spengler RN, Allen RM, Remick DG, Strieter RM, Kunkel SL: Stimulation of alpha-adrenergic receptor augments the production of macrophage-derived tumor necrosis factor. *J Immunol* 1990, 145(5):1430-4.
41. Severn A, Rapson NT, Hunter CA, Liew FY: Regulation of tumor necrosis factor production by adrenaline and beta-adrenergic agonists. *J Immunol* 1992, 148(11):3441-5.

42. Russell JA: Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006, 355(16):1699-713.
43. Bahloul M, Chaari A, Ben Mbarek MN, Kallel H, Bouaziz M: Use of heptaminol hydrochloride for catecholamine weaning in septic shock. *Am J Ther* 2012, 19(1):e8-17.
44. Levine AR, Meyer MJ, Bittner EA, Berg S, Kalman R, Stanislaus AB, Ryan C, Ball SA, Eikermann M: Oral midodrine treatment accelerates the liberation of intensive care unit patients from intravenous vasopressor infusions. *J Crit Care* 2013, 28(5):756-62.
45. O'Donnell B, Synnott A: Midodrine, an alternative to intravenous vasopressor therapy after spinal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2002, 19(11):841-2.
46. Sharma S, Bhambi B: Successful treatment of hypotension associated with stunned myocardium with oral midodrine therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2005, 10(1):77-9.
47. Sharma S, Lardizabal JA, Bhambi B: Oral midodrine is effective for the treatment of hypotension associated with carotid artery stenting. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008, 13(2):94-7.
48. Cruz DN: Midodrine: a selective alpha-adrenergic agonist for orthostatic hypotension and dialysis hypotension. *Expert Opin Pharmacother* 2000, 1(4):835-40.
49. McTavish D, Goa KL: Midodrine. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in orthostatic hypotension and secondary hypotensive disorders. *Drugs* 1989, 38(5):757-77.
50. Fouad-Tarazi FM, Okabe M, Goren H: Alpha sympathomimetic treatment of autonomic insufficiency with orthostatic hypotension. *Am J Med* 1995, 99(6):604-10.
51. Grobecker HF, Kees F: Pharmacokinetic parameters and haemodynamic actions of midodrine in young volunteers. *Int Angiol* 1993, 12(2):119-24.

52. Hainsworth R: Reflexes from the heart. *Physiol Rev* 1991, 71(3):617-58.
53. Kaufmann H, Brannan T, Krakoff L, Yahr MD, Mandeli J: Treatment of orthostatic hypotension due to autonomic failure with a peripheral alpha-adrenergic agonist (midodrine). *Neurology* 1988, 38(6):951-6.
54. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, Kaufmann H, Brown DC, Coghlan CH, Rubin M, Fouad-Tarazi FM: Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993, 95(1):38-48.
55. Kersh ES, Kronfield SJ, Unger A, Popper RW, Cantor S, Cohn K: Autonomic insufficiency in uremia as a cause of hemodialysis-induced hypotension. *N Engl J Med* 1974, 290(12):650-3.
56. Bergman SM: Hemodialysis in hypotensive heart failure using midodrine. *Am J Med Sci* 2009, 338(6):470-3.
57. Fernandez-Seara J, Prieto J, Quiroga J, Zozaya JM, Cobos MA, Rodriguez-Eire JL, Garcia-Plaza A, Leal J: Systemic and regional hemodynamics in patients with liver cirrhosis and ascites with and without functional renal failure. *Gastroenterology* 1989, 97(5):1304-12.
58. Maroto A, Gines P, Arroyo V, Gines A, Salo J, Claria J *et al*: Brachial and femoral artery blood flow in cirrhosis: relationship to kidney dysfunction. *Hepatology* 1993, 17(5):788-93.
59. Laragh JH, Cannon PJ, Bentzel CJ, Sicinski AM, Meltzer JI: Angiotensin II, Norepinephrine, and Renal Transport of Electrolytes and Water in Normal Man and in Cirrhosis with Ascites. *J Clin Invest* 1963, 42(7):1179-92.
60. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J: Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988, 8(5):1151-7.

61. Angeli P, Volpin R, Piovan D, Bortoluzzi A, Craighero R, Bottaro S *et al*: Acute effects of the oral administration of midodrine, an alpha-adrenergic agonist, on renal hemodynamics and renal function in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1998, 28(4):937-43.
62. Werling K, Chalasani N: What is the Role of Midodrine in Patients with Decompensated Cirrhosis? *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2011, 7(2):134-6.
63. Singh V, Dhungana SP, Singh B, Vijayverghia R, Nain CK, Sharma N, Bhalla A, Gupta PK: Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2012, 56(2):348-54.
64. Godin PJ, Buchman TG: Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1996, 24(7):1107-16.
65. Schmidt HB, Werdan K, Muller-Werdan U: Autonomic dysfunction in the ICU patient. *Curr Opin Crit Care* 2001, 7(5):314-22.
66. Schmidt H, Muller-Werdan U, Nuding S, Hoffmann T, Francis DP, Hoyer D, Rauchhaus M, Werdan K: Impaired chemoreflex sensitivity in adult patients with multiple organ dysfunction syndrome--the potential role of disease severity. *Intensive Care Med* 2004, 30(4):665-72.
67. Seely AJ, Christou NV: Multiple organ dysfunction syndrome: exploring the paradigm of complex nonlinear systems. *Crit Care Med* 2000, 28(7):2193-200.
68. Schmidt H, Muller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M *et al*: Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med* 2005, 33(9):1994-2002.

69. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R *et al*: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008, 34(1):17-60.
70. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993, 270(24):2957-63.
71. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B, Network CU-R: Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168(2):165-72.
72. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C *et al*: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010, 362(9):779-89.
73. Pourrias B: [Heptaminol chlorhydrate: new data]. *Ann Pharm Fr* 1991, 49(3):127-38.
74. Groeneveld AB: Risk factors for increased mortality from hospital-acquired versus community-acquired infections in febrile medical patients. *Am J Infect Control* 2009, 37(1):35-42.
75. Kelly TD: Kinetics of intradialytic disequilibria: the problem, the causes, and new methods for the alleviation of patient morbidity. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11 Suppl 8:3-9.
76. Gines P, Schrier RW: Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009, 361(13):1279-90.

RESUME DE LA THESE

Objectifs : la midodrine , un vasoconstricteur alpha mimétique per os, est un traitement efficace de l'hypotension artérielle associée à une dysautonomie et du syndrome hépato rénal chez le patient cirrhotique. Le sevrage prolongé des catécholamines, fréquemment rencontré dans le choc septique, est un facteur pronostic certain. La dysautonomie rencontrée dans le sepsis modifie le tonus vasomoteur pouvant participer à la difficulté de sevrage. Ainsi, nous avons évalué l'impact de l'administration de la midodrine sur la durée de sevrage de la noradrénaline dans les états de choc septique.

Type d'étude : observationnelle, rétrospective, bicentrique

Patients : La durée de sevrage de la noradrénaline d'une cohorte contrôle de patients en choc septique a été comparée à une cohorte rétrospective de patients en choc septique qui ont reçu la midodrine. La période de sevrage prolongée a été définie par des doses de noradrénaline > 0 et $\leq 0,24$ $\mu\text{g/kg/min}$ pendant une durée supérieure ou égale à 24 heures. Les patients des deux cohortes ont été appariés sur le score IGS 2, l'âge, le sexe, l'administration de corticoïdes et la durée d'administration de noradrénaline à des doses $> 0,24$ $\mu\text{g/kg/min}$. Les résultats sont exprimés en médianes et valeurs extrêmes.

Résultats : de Janvier 2008 à Janvier 2013, 29 patients ont reçu de la midodrine dans le cadre de sevrage prolongé de noradrénaline. 19/29 d'entre eux ont été appariés avec 19/45 patients du groupe contrôle. La midodrine a été administré pendant 52% (13-73) de la période de sevrage. Les patients des deux groupes ont présenté un score IGS 2 élevé (groupe midodrine : 55 [45-78] vs 64 [50-68], $p = 0,58$) et 89 % ont reçu de la ventilation mécanique. La période de sevrage de noradrénaline a été prolongée dans le groupe midodrine : 11 jours [8-15] contre 6 jours [4-9] dans le groupe témoin ($p = 0,017$). La ventilation mécanique a pu être sevrée après 19 jours [13-38] chez les patients recevant la midodrine vs 7 jours [6-11] dans le groupe témoin ($p = 0,005$). La mortalité hospitalière n'était pas significativement différente entre les deux groupes, mais la durée du séjour en réanimation a été allongée dans le groupe midodrine: 25 jours [15-38] contre 11 jours [8-15] dans le groupe témoin ($p = 0,001$).

Conclusions : Dans ce travail rétrospectif, l'administration de la midodrine chez les patients en état de choc septique ne permet pas de raccourcir la durée de sevrage de la noradrénaline mais prolonge la durée de séjour en réanimation.

TITRE EN ANGLAIS

Impact of per os administred alpha mimetic vasopressors on infused catecholamine weaning in septic shock patients. A bi-centric retrospective study

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2013

MOTS CLES : choc septique, noradrénaline, sevrage, midodrine

INTITULE ET ADRESSER DE L'U.F.R.

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
