



## 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-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

161026

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
2002

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY  
N° 123

**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Claire CHAMBON**

le 21 octobre 2002

**ETUDE COMPARATIVE DE LA MORTALITE DES  
CHOCS SEPTIQUES TRAITES PAR  
ADRENALINE OU NORADRENALINE**

Examineurs de la thèse :

M. Pierre Edouard Bollaert

Professeur

Président

M. Alain Gérard

Professeur

M. Bruno Lévy

Professeur

Juges

M. Jean-François Poussel

Docteur en Médecine





**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**



Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Claire CHAMBON**

le 21 octobre 2002

**ETUDE COMPARATIVE DE LA MORTALITE DES  
CHOCS SEPTIQUES TRAITES PAR  
ADRENALINE OU NORADRENALINE**

Examineurs de la thèse :

M. Pierre Edouard Bollaert

Professeur

Président

M. Alain Gérard

Professeur

M. Bruno Lévy

Professeur

Juges

M. Jean-François Poussel

Docteur en Médecine

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

-----  
**Président de l'Université : Professeur Claude BURLET**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND**

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI**

**Assesseurs**

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET  
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON  
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE  
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT  
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT  
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ  
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT  
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI  
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET  
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES  
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER  
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY  
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

-----

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie cellulaire)**

Professeur Claude BURLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Professeur Bernard FORTIER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Guy PETIET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Paul-Michel MERTEZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation médicale)**

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LÉVY

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes)**

Professeur Jean-Pierre KAHN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie)**

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean-Marie ANDRE

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)**

Professeur François DAP

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie)**

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Gérard FIEVE

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)**

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne)**

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY – Professeur Athanase BENETOS

Professeur Gisèle KANNY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET  
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

-----

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

-----

**27<sup>ème</sup> section : INFORMATIQUE**

Professeur Jean-Pierre MUSSE

-----

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Daniel BURNEL

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ**

**Épidémiologie, économie de la santé et prévention**

Professeur Tan XIAODONG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))**

Docteur Pierre GILLOIS

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteur Marie-Nathalie SARDA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

-----

**19<sup>ème</sup> section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Michèle BAUMANN

-----

**32<sup>ème</sup> section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**  
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**  
Monsieur Alain DURAND

-----

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**  
Madame Nadine MUSSE

-----

**68<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**  
Madame Tao XU-JIANG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**  
Docteur Alain AUBREGE  
Docteur Louis FRANCO

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON  
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC  
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET  
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER  
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A Monsieur le Professeur Pierre Edouard BOLLAERT

Professeur de réanimation médicale

Vous nous faites un grand honneur en présidant notre jury de thèse.  
Vous nous avez fait connaître et aimer la réanimation.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de nos sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Alain GERARD

Professeur de réanimation médicale

C'est un grand honneur pour nous de vous compter parmi nos juges.  
Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance

A Monsieur le Professeur Bruno LEVY

Professeur de réanimation médicale

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse.  
Nous vous remercions pour nous avoir confié ce travail et nous avoir témoigné  
votre confiance.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre respect.

A Monsieur le Docteur Jean-François POUSSEL

Nous vous remercions pour nous avoir accueillie dans votre service, pour la gentillesse et la sympathie dont vous avez toujours fait preuve à notre égard. Nous sommes extrêmement sensible à l'honneur que vous nous faites de siéger dans ce jury.

Veillez trouver ici l'expression de notre très grande reconnaissance et de notre respect.

A Mademoiselle Valérie Demange

Pour son aide précieuse, sa patience et sa disponibilité.

Trouve ici le témoignage de mes sincères remerciements.

## TOUS MES REMERCIEMENTS

Aux infirmières anesthésistes et médecins de pédiatrie,  
Pour m'avoir initiée et fait aimer cette spécialité,  
Pour leur accueil et leur sympathie.

A toute l'équipe de réanimation médicale de l'hôpital ND de Bon-Secours,  
Pour son accueil et son dynamisme,  
Ce stage a été riche d'enseignements.

A mes parents

Pour votre soutien et votre confiance durant ces nombreuses années.  
Je vous dédie cette thèse.  
Trouvez ici le témoignage de tout mon amour.

A Candice,

Pour ton amour et ta joie de vivre  
Trouve ici le témoignage de toute ma tendresse.

A Olivier,

Pour avoir été si longtemps à mes cotés.

A Nathalie et Serge.

A mes amis d'enfance

Pour tous les souvenirs, je pense à vous aujourd'hui.

A Lorréna, Manu et Julien

Pour les moments passés ensemble,  
pour votre soutien permanent pendant les épreuves difficiles.  
Trouvez ici le témoignage de ma tendresse et de mon amitié sincère.

## SERMENT

"Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque".

## SOMMAIRE

### **I. INTRODUCTION**

### **II. PATIENTS ET METHODE**

#### **1. Objectifs**

#### **2. Méthode**

- a) Modèle
- b) Centres investigateurs
- c) Période d'étude

#### **3. Protocole d'étude**

- a) Définitions
- b) Inclusion
- c) Traitements reçus
- d) Critères de non inclusion

#### **4. Recueil des données**

#### **5. Analyse statistique**

- a) Analyse descriptive
- b) Analyse de survie
- c) Analyse univariée
- d) Analyse multivariée
- e) Qualité du modèle

### III. RESULTATS

#### A. *ANALYSE DESCRIPTIVE*

1. Caractéristiques des patients
2. Caractéristiques de l'épisode infectieux
3. Monitoring hémodynamique
4. Mesures associées

#### B. *ANALYSE DE SURVIE*

1. Mortalité du choc septique
2. Causes du décès

#### C. *ANALYSE UNIVARIEE*

1. Durée du choc septique
2. Facteurs pronostics de mortalité
3. Comparaison des facteurs de pronostic dans chaque sous-groupe adrénaline et noradrénaline

## *D. ANALYSE MULTIVARIEE*

### **IV. DISCUSSION**

1. Limites de l'étude
2. Description de la population
3. Mortalité du choc septique
4. Facteurs pronostics de mortalité
5. Quelle catécholamine dans le choc septique ?
6. Etudes comparatives des effets de l'adrénaline ou de la noradrénaline dans le choc septique

### **V. CONCLUSION**

### **VI. ANNEXES**

### **VII. BIBLIOGRAPHIE**

**ETUDE COMPARATIVE DE LA MORTALITE  
DES CHOCS SEPTIQUES TRAITES PAR  
ADRENALINE OU NORADRENALINE**

# I. INTRODUCTION

## **I. INTRODUCTION**

L'incidence annuelle du sepsis sévère aux Etats-Unis est de 750000 cas par an [1]. Il constitue la cause de mortalité la plus fréquente en réanimation (28,8%). L'incidence a fortement augmenté avec un accroissement de 139% de cas de sepsis sévères au cours des 10 dernières années[2]. Cette augmentation est multifactorielle : meilleure définition de la pathologie, vieillissement de la population, émergence de bactéries multirésistantes, utilisation plus fréquente de procédures invasives pour le diagnostic et le monitoring des patients, prévalence accrue des patients immunodéprimés.

Parmi la moitié des patients présentant un sepsis sévère, plus de 40% développeront un choc septique dont la mortalité est comprise entre 40 et 80% selon les études[3-9].

En France et en Europe, on recense 400000 cas de sepsis sévères par an ce qui constitue 7% des hospitalisations en réanimation[9].

Cette variabilité de résultats s'explique par les différents termes diagnostics employés au cours du temps pour définir le choc septique.

Une conférence de consensus en 1992, a proposé des définitions permettant une distinction claire entre le sepsis, le sepsis sévère et le choc septique[10]. La conférence de consensus de 1996 portait sur l'utilisation des catécholamines au cours du choc septique [11].

Ainsi plusieurs agents inotropes et vasopresseurs ont été étudiés dans le traitement du choc septique. La dopamine est l'agent le plus utilisé. Ses caractéristiques pharmacologiques en font une drogue de première intention dans le choc septique. Lorsqu'il persiste une hypotension sous dopamine, malgré un remplissage optimal, on a recours à des agents vasopresseurs plus puissants comme l'adrénaline ou la noradrénaline. On ne dispose pas à l'heure actuelle de renseignements sur l'efficacité comparée de chaque drogue en terme de survie.

Notre étude rétrospective a pour but d'évaluer la différence de mortalité du choc septique entre deux groupes de patients traités par adrénaline ou noradrénaline.

## **II. PATIENTS ET METHODE**

## **II. PATIENTS ET METHODE**

### **1. Objectifs**

L'objectif principal de notre étude est de déterminer la mortalité au 28<sup>ème</sup> jour de patients atteints de choc septique traité par adrénaline ou noradrénaline et d'évaluer la différence de mortalité entre chaque sous-groupe.

L'objectif secondaire est de rechercher les facteurs pronostics de mortalité du choc septique chez les patients vivants et décédés puis de les comparer dans les sous-groupes traités par adrénaline ou noradrénaline.

### **2. Méthode**

#### **a) Modèle**

Le modèle utilisé est celui d'une étude rétrospective de cohorte, descriptive et multicentrique.

#### **b) Centres investigateurs**

Les centres investigateurs ont été un service de réanimation médicale universitaire (Pr. P.E. Bollaert, Pr. B. Lévy, Hôpital Central, Nancy) et un service de réanimation médicale et polyvalente (Dc J.F. Poussel, Hôpital ND de Bon-Secours, Metz).

### c) Période d'étude

La période d'inclusion des patients de réanimation médicale de l'Hôpital Central à Nancy s'est déroulée de janvier 1998 à décembre 1999.

La période d'inclusion des patients de réanimation médicale et polyvalente de l'hôpital ND de Bon-Secours à Metz a eu lieu de janvier 2000 à avril 2002.

## 3. Protocole d'étude

### a) Définitions

Les définitions concernant le sepsis sont celles de la conférence de consensus de l'American College of Chest physicians et de la society of critical care medicine consensus conference (1992) [10].

- L'infection est un phénomène microbiologique caractérisé par une réponse inflammatoire à la présence de microorganismes ou à l'invasion par ces microorganismes d'un milieu normalement stérile.
  
- La bactériémie est la présence de bactéries viables dans le sang.
  
- Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) est la réponse systémique inflammatoire à des agressions cliniques sévères.  
Cette réponse est caractérisée par 2 ou plus des signes suivants :
  - Température inférieure à 36°C ou supérieure à 38°C,
  - Fréquence cardiaque supérieure à 90 battements par minute (bpm),

- Fréquence respiratoire supérieure à 20 cycles par minute ou hypocapnie inférieure à 32 mmHg.
  - Polynucléose neutrophile inférieure à 4000 par mm<sup>3</sup> ou supérieure à 12000 par mm<sup>3</sup> ou présence de plus de 10% de formes immatures.
- Le sepsis est la réponse de l'organisme à l'infection.
- La réponse est caractérisée par 2 ou plus des signes suivants :
- Température inférieure à 36°C ou supérieure à 38°C,
  - Fréquence cardiaque supérieure à 90 bpm,
  - Fréquence respiratoire supérieure à 20 cycles par minute ou hypocapnie inférieure à 32 mmHg,
  - Polynucléose neutrophile inférieure à 4000 par mm<sup>3</sup> ou supérieure à 12000 par mm<sup>3</sup> ou présence de plus de 10% de formes immatures.
- Le sepsis sévère est un sepsis associé à une défaillance d'organe, une hypoperfusion tissulaire ou une hypotension. Il peut être accompagné d'une acidose lactique, d'une oligurie ou de troubles aigus de la conscience.
- Le choc septique est un sepsis associé à une hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat. Il peut être accompagné d'anomalies de la perfusion telles qu'une acidose lactique, une oligurie ou des troubles aigus de la conscience. Chez les patients traités par des agents vasopresseurs, l'hypotension peut être absente, la recherche des signes d'hypoperfusion sera alors en faveur du diagnostic.

L'hypotension est définie par une pression artérielle systolique inférieure (PAS) à 90 mmHg ou une diminution d'au moins 40 mmHg en l'absence d'autres causes d'hypotension (hémorragie, choc anaphylactique).

Le remplissage vasculaire est l'étape initiale primordiale dans la prise en charge des syndromes infectieux sévères. La XV<sup>ème</sup> conférence de consensus préconise l'administration initiale d'au moins 500 ml de colloïde en 20 minutes[11,12]. On peut ensuite poursuivre le remplissage ou adjoindre des catécholamines. Le recours aux catécholamines s'impose pour des patients présentant des signes cliniques d'incompétence myocardique malgré un remplissage satisfaisant ou pour ceux ayant une mauvaise tolérance au remplissage. L'efficacité du remplissage vasculaire repose sur des critères cliniques puis hémodynamiques ( par exemple amélioration de l'index cardiaque sans dépasser des valeurs de PAPO supérieure à 15 mmHg).

Le choc septique se caractérise par une interaction complexe entre une agression bactérienne, une réponse inflammatoire et un déficit tissulaire en oxygène. Ces 3 facteurs agissant en synergie, vont conduire aux défaillances d'organes, principales complications du choc septique[13-18].

Au cours d'un état de choc, afin de faire face à un transport artériel en O<sub>2</sub> (DO<sub>2</sub>) diminué, l'organisme peut répondre par 3 stratégies :

- Augmenter ce DO<sub>2</sub> diminué grâce à une élévation du débit cardiaque,
- Redistribuer ce DO<sub>2</sub> diminué des circulations splanchnique et musculo-cutanée vers les circulations prioritaires, coronaire et cérébrale, afin de satisfaire les demandes métaboliques des tissus correspondants ; cette distribution est sous la dépendance du système sympathique,
- Diminuer les besoins métaboliques en O<sub>2</sub>.

Cependant ces mécanismes compensateurs sont perturbés au cours du choc septique. Même si il existe un profil hémodynamique de type hyperdynamique après expansion volémique, la contractibilité myocardique est altérée au cours du choc septique. En l'absence de tout traitement, au stade initial, le tableau est celui d'un choc hypovolémique où la diminution du débit cardiaque et des pressions de remplissage va de pair avec une augmentation des résistances systémiques. De plus la réponse inflammatoire induit une vasodilatation généralisée associée à une diminution de la réactivité vasculaire aux catécholamines.

La capacité de l'organisme à maintenir un niveau de pression artérielle, une pression de perfusion pour les organes et à redistribuer un  $DO_2$ , est diminuée au cours du choc septique. L'altération des capacités de redistribution du  $DO_2$  et les phénomènes microcirculatoires d'adhésion cellulaire et de microthromboses vont induire des troubles de l'extraction tissulaire d'oxygène. De plus les besoins cellulaires tissulaires en  $O_2$  sont augmentés au cours du choc septique. Les risques de dysoxie apparaissent majeurs au cours du choc septique.

Rapidement après le début de décharge bactérienne, une fois enclenchée la cascade inflammatoire et l'insuffisance circulatoire qui en résulte, les différents organes vitaux témoignent d'une souffrance ou de dysfonctions graves mettant en jeu le pronostic vital immédiat du patient :

- une atteinte pulmonaire témoin de l'œdème interstitiel puis alvéolaire en voie de constitution responsable d'une diminution du rapport ventilation/perfusion. L'évolution peut se faire vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë,
- une atteinte rénale, sous la forme d'une oligurie et d'une élévation de la créatininémie, témoins d'une diminution de la perfusion glomérulaire et d'une atteinte tubulo-interstitielle,

- une atteinte hépatique avec une élévation de la bilirubinémie, une cytolyse reflet de l'agression hépatocytaire,
- une atteinte intestinale et splanchnique responsables de translocations bactériennes et de l'entretien de la cascade inflammatoire,
- une atteinte cérébrale se manifestant par des anomalies des fonctions supérieures secondaire à un œdème cérébral induit par des modifications de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et la perte de l'auto-régulation de la circulation cérébrale.

Lorsque l'évolution du choc septique est défavorable, on assiste à la constitution du syndrome de défaillance multiviscérale caractérisé par :

- un syndrome de détresse respiratoire aiguë,
- une insuffisance rénale oligo-anurique,
- une atteinte hépatique,
- une dysfonction ventriculaire droite et gauche,
- une coagulation intravasculaire disséminée.

L'objectif principal dans le traitement du choc septique est de maintenir une pression artérielle moyenne pour assurer une pression de perfusion suffisante afin d'éviter une dysoxie préjudiciable pour la fonction de l'organe. Etant donné la vasodilatation systémique et les troubles de la perméabilité capillaire, les patients septiques sont en hypovolémie tant absolue que relative.

La XV<sup>ème</sup> conférence de consensus a pour but de guider l'utilisation des catécholamines au cours du choc septique[11]. Le remplissage vasculaire est l'étape initiale primordiale et obligatoire de la prise en charge des syndromes infectieux sévères. L'administration d'au moins 500 ml d'un colloïde en 20 minutes permet parfois d'atteindre les objectifs thérapeutiques. Si la pression artérielle est effondrée et

que le pronostic vital est menacé le recours concomittant et précoce aux catécholamines s'impose, quelque soit le niveau de remplissage. Les patients devant bénéficier des catécholamines sont ceux qui ont un niveau de remplissage jugé satisfaisant associé à des signes cliniques d'incompétence circulatoire ou ceux qui ont une mauvaise tolérance au remplissage.

Les catécholamines sont des agonistes des récepteurs membranaires du système adrénergiques. Dans le système cardio-vasculaire, 3 types de récepteurs sont impliqués : les récepteurs  $\alpha$ ,  $\beta$  et dopaminergiques. Les catécholamines stimulent de façon plus ou moins préférentielle un ou plusieurs de ces types de récepteurs[19].

Dans le choc septique, on observe une stimulation sympathique qui aboutit à une désensibilisation des récepteurs  $\beta_1$  et à une stimulation de la synthèse du monoxyde d'azote qui contrecarre les effets de la stimulation  $\alpha_1$  [19].

La stratégie thérapeutique proposée par la conférence de consensus au cours du choc septique est la suivante :

- la dopamine est recommandée à la phase initiale jusqu'à une posologie de  $20 \mu\text{g.kg}^{-1} .\text{min}^{-1}$ . Cependant souvent la dopamine n'est que partiellement efficace pour restaurer une pression artérielle et il faut avoir recours à une catécholamine aux effets presseurs plus puissants pour éviter de demeurer dans une situation hémodynamique précaire où le maintien de la pression artérielle est obtenu au prix d'une expansion volémique associée à de fortes doses de dopamine.
- Après constat d'échec de la dopamine, on doit modifier le schéma thérapeutique, guidé par des mesures hémodynamiques à l'aide d'un cathétérisme de Swan-Ganz, d'une échographie cardiaque ou d'un doppler oesophagien.

On évalue le remplissage vasculaire puis le choix de la catécholamine se fait en fonction du profil vasculaire obtenu :

- Défaillance cardiaque prédominante avec une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) >14mmHg, un index cardiaque (IC) <2,5 l.mn<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup> et des résistances vasculaires systémiques >1100 dynes.sec.cm<sup>-5</sup>.m<sup>-2</sup>, le traitement fait appel à l'association **dopamine** (20 μg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) et **dobutamine** (5 à 15 μg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>), relayée en cas d'échec par l'**adrénaline seule** (0,5 à 5 μg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>).
  
  - Défaillance vasculaire prédominante avec une 12<PAPO<14mmHg, un IC>4 l.mn<sup>-1</sup>.m<sup>-2</sup> et des résistances vasculaires systémiques<1100 dynes.sec.cm<sup>-5</sup>.m<sup>-2</sup>, le traitement fait appel à l'association **noradrénaline** (0,5 à 5μg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) et **dobutamine** (5 à 15μg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) ou à l'**adrénaline seule** (0,5 à 5μg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>).
- En cas d'échec il n'existe aucune recommandation : les associations adrénaline-noradrénaline ne sont pas évaluées.
  
  - En cas de succès, le sevrage en catécholamines s'envisage après une période de stabilité hémodynamique d'au moins 12 à 24 heures. Le sevrage doit être progressif avec un intervalle de 30 minutes entre chaque palier pour juger de la tolérance hémodynamique. La rapidité de la décroissance repose sur la tolérance clinique.

Les patients inclus dans notre étude présentent des chocs septiques sévères. Le remplissage vasculaire a été fait mais s'est avéré inefficace. La majorité des patients ont reçu de la dopamine, elle s'est avérée inefficace.

Dans ces conditions, une situation hémodynamique toujours précaire impose un relais par des amines pressives plus puissantes : adrénaline ou noradrénaline.

Quelles propriétés peuvent justifier ces choix ?

- L'adrénaline[19-22] :

L'adrénaline est une hormone naturelle, synthétisée par l'organisme dans la chaîne de synthèse des catécholamines endogènes, par méthylation de la noradrénaline.

L'adrénaline est une catécholamine  $\alpha$  et  $\beta$  agoniste d'action directe.

A faible dose, l'adrénaline a des effets inotropes puissants (augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractibilité). Il en résulte une élévation de la pression artérielle, une diminution des résistances vasculaires pulmonaires, une augmentation du volume téléstolique du ventricule gauche, du travail du ventricule gauche et du débit cardiaque.

A dose plus élevée, les effets vasoconstricteurs s'intensifient, liés à la stimulation des récepteurs  $\alpha$  : on assiste à une élévation de la tension artérielle par augmentation des résistances vasculaires systémiques avec des effets variables sur le débit cardiaque, fonction de l'importance de l'augmentation de la post charge.

L'adrénaline induit une augmentation du taux des lactates sanguins dont l'origine est encore incertaine. Elle possède des effets tachyarythmésants.

Elle réduit le débit sanguin rénal et cutané ; elle diminue la perfusion splanchnique et a pour conséquence une diminution de l'oxygénation tissulaire globale.

- La noradrénaline[19-22]

La noradrénaline est une catécholamine naturelle. Elle est un puissant agoniste  $\alpha$  adrénergique, elle agit également sur les récepteurs  $\beta_1$ .

La noradrénaline induit une augmentation importante de la tension artérielle par accroissement des résistances vasculaires systémiques. Elle entraîne une variation légère de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque.

Dans les chocs septiques hyperkinétiques, la noradrénaline améliore la pression de perfusion rénale et la filtration glomérulaire. Elle améliore la perfusion splanchnique. Les résultats de 5 études suggèrent que l'utilisation de noradrénaline n'aggrave pas et

pourrait même améliorer l'oxygénation tissulaire des patients en état de choc septique.  
 Elle n'induit pas d'augmentation du taux des lactates sanguins.  
 Elle peut induire des troubles de conduction.

Propriétés pharmacologiques de l'adrénaline et de la noradrénaline

	contractilité myocardique ( $\beta_1$ - $\alpha_1$ )	fréquence ( $\beta_1$ )	effet arythmogène ( $\beta_1$ )	vasoconstriction ( $\alpha_1$ )	vasodilatation ( $\alpha_2$ )
noradrénaline	2-3	1-2	4	6	0
adrénaline	5	4	4	2-4	2

Intensité croissante des effets : 1 → 6

**b) Inclusion**

Ont été inclus des patients présentant un choc septique traité par adrénaline ou noradrénaline soit d'emblée, soit après échec de la dopamine.

L'état de choc septique était défini par l'association d'un SIRS attribué à une cause infectieuse et d'un état de choc.

**c) Traitements reçus**

La prise en charge initiale des patients repose sur les recommandations thérapeutiques proposées au cours de la XV<sup>ème</sup> conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence[11].

La première mesure à appliquer au cours du choc septique, pour restaurer une pression artérielle moyenne, consiste en un remplissage vasculaire. Le recours aux catécholamines est la seconde étape : la dopamine est généralement utilisée en première intention. La persistance de signes de choc définit un échec de la dopamine, et impose une modification du traitement par catécholamines guidée par des études hémodynamiques[17,18] ( cathétérisme de Swan-Ganz, échographie cardiaque, doppler oesophagien) : on peut utiliser de l'adrénaline ou de la noradrénaline associée ou non à d'autres amines ( dobutamine, dopexamine) .

L'état de choc est parfois très sévère et le recours à des amines telles que l'adrénaline ou la noradrénaline peut se faire immédiatement après un remplissage vasculaire sans perfusion préalable de dopamine.

La XX<sup>ème</sup> conférence de consensus de réanimation et de médecine d'urgence préconise la prescription d'une corticothérapie chez les patients présentant un choc septique grave nécessitant des doses importantes et/ou croissantes d'amines du fait d'une hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat. Le principal bénéfice attendu est une diminution de la mortalité[23]. Un certain nombre de patients inclus dans l'étude ont reçu des corticoïdes au cours leur état de choc.

#### **d) Critères de non inclusion**

Les patients présentant un syndrome de réponse inflammatoire systémique de cause autre que septique étaient exclus.

Les patients chez lesquels aucun germe n'a pu être impliqué dans la survenue du choc septique étaient également exclus.

Les patients ayant reçu les 2 traitements ne pouvaient être inclus dans l'étude.

Un même patient ne pouvait être inclus qu'une seule fois dans l'étude.

#### 4. Recueil des données

Les données suivantes ont été recueillies :

- Identification du patient : date de naissance, sexe et poids,
- Indice de gravité simplifié (IGS) 2 à l'entrée en réanimation[24],
- Le score de Mac Cabe et Jackson évalue l'existence d'une maladie chronique préalable et son pronostic[25].
- La date et heure du choc septique correspond à la date et heure d'introduction d'une catécholamine : adrénaline ou noradrénaline.
- La porte d'entrée de l'infection,
- La documentation bactériologique : type de prélèvement et germe identifié,
- La prescription d'un remplissage vasculaire avant l'inclusion,
- Le monitoring hémodynamique utilisé : cathétérisme de Swan Ganz, échographie cardiaque, doppler oesophagien,
- L'association à d'autres catécholamines : dopamine, dobutamine, dopexamine,
- La pression artérielle moyenne à l'inclusion (PAM), à l'introduction de l'adrénaline ou noradrénaline,
- La lactacidémie à l'inclusion,
- Les mesures thérapeutiques associées : corticothérapie, épuration extra-rénale,
- La durée du choc septique assimilée à la durée du traitement par adrénaline ou noradrénaline,
- La date d'arrêt des catécholamines correspondant à la réversion du choc septique,
- le nombre de jours sans ventilation mécanique,
- la date du décès,
- le motif du décès,
- la date de sortie de réanimation .

La mortalité est évaluée au 28<sup>ème</sup> jour suivant l'inclusion.

## 5. Analyse statistique

L'analyse statistique a comporté :

### a) Analyse descriptive

Une étude descriptive des caractéristiques des 100 patients a été effectuée.

Les données qualitatives ont été étudiées par un test du chi deux et sont exprimées en proportion.

Les données quantitatives ont été comparées par un test de Student, les résultats sont exprimés en moyenne et écart-type.

### b) Analyse de survie

Les courbes de survie pour l'effectif total et pour chaque sous-groupe ont été construites selon la méthode de Kaplan Meier.

#### ❖ Rappels :

- la date d'origine est la date du choc septique correspondant à la date d'introduction des catécholamines (adrénaline ou noradrénaline), c'est à dire la date de début de l'observation, définissant pour chaque patient le temps 0.
- la date de point est la date où on fait le bilan : ici la date de point correspond à J28.
- le temps de participation est défini par le temps écoulé entre la date d'origine et la date de point.

#### c) Analyse univariée

Elle permet de rechercher les facteurs pronostics individuels de mortalité. Ces facteurs associés au décès (de façon statistiquement significative au risque  $\alpha=5\%$ ) ont été recherchés à l'aide de tests du chi deux ou de Fischer exact selon les conditions d'application pour les variables qualitatives et de tests T de comparaison de moyennes pour les variables quantitatives.

Chez les sujets survivants, on a comparé la durée du traitement par catécholamines et la durée de la ventilation mécanique entre le sous-groupe adrénaline et le sous-groupe noradrénaline par un test T de comparaison de moyennes.

#### d) Analyse multivariée

On a modélisé la probabilité de décéder à l'aide d'un modèle de régression logistique pour identifier les facteurs pronostics indépendants du décès, c'est à dire dont l'association avec le décès reste statistiquement significative (au risque  $\alpha=5\%$ ) même lorsque l'on ajuste sur l'ensemble des facteurs proposés. Ces facteurs ont été sélectionnés selon les résultats de l'analyse univariée en retenant les facteurs significatifs ( $p<0,05$ ) et en incluant également ceux pour lesquels  $p<0,20$ .

#### e) Qualité du modèle

La courbe ROC permet d'évaluer le pouvoir de discrimination du modèle entre les vivants et les décédés.

### III. RESULTATS

### **III. RESULTATS**

#### **A. *ANALYSE DESCRIPTIVE***

##### **1. Caractéristiques des patients**

- Données générales

Cent patients présentant un choc septique sévère ont été inclus dans l'étude sur une période comprise entre janvier 1998 et mai 2002. Le choc septique est défini par l'association d'un SIRS attribué à une cause infectieuse et d'un état de choc.

Sur les 100 patients, 50 patients ont présenté un choc septique traité par adrénaline et 50 patients traités par noradrénaline.

- Age (moyenne, écart type) (tableau 1)

L'âge moyen de notre échantillon de patients est de 64,7 ans (l'écart type : 12 ans).

L'âge moyen du sous groupe adrénaline est 66,9 ans (l'écart type : 10 ans), l'âge moyen du sous groupe noradrénaline est 62,4 ans (l'écart type : 14 ans).

- Sexe (tableau 1)

L'échantillon total est constitué de 57 hommes et 43 femmes avec un sexe ratio H/F de 1/0,75 ; le sous groupe adrénaline comporte 25 hommes et 25 femmes avec un sexe ratio H/F de 1/1 ; le sous groupe noradrénaline comporte 32 hommes et 18 femmes avec un sexe ratio H/F de 1/0,56.

	ADRENALINE	NORADRENALINE	TOTAL
AGE MOYEN (années)	66,92	62,48	64,70
+/_ écart type	10	14	12
HOMMES	25	32	57
FEMMES	25	18	43

**Tableau 1 : Répartition selon l'âge et le sexe des patients de l'échantillon total et des patients de chaque sous-groupe**

- Poids (tableau 2)

Le poids moyen de notre échantillon est de 74,8 kg avec un intervalle de [40-130].

- Classification Mac Cabe et Jackson

La répartition de l'échantillon total dans les différentes classes est de 16% pour le Mac Cabe 0 ; 58% pour le Mac Cabe 1 et 26% pour le Mac Cabe 2.

Pour le sous-groupe adrénaline, la répartition est de 10% pour le Mac Cabe 0 ; 60% pour le Mac Cabe 1 et 30% pour le Mac Cabe 2. Pour le sous-groupe noradrénaline, la répartition est de 22% pour le Mac Cabe 0 ; 56% pour le Mac Cabe 1 et 22% pour le Mac Cabe 2.

- IGS2 (tableau 3)

L'IGS2 moyen de l'échantillon total, calculé à la 24<sup>ème</sup> heure d'hospitalisation est de 67,7 avec un écart type de 22,8[16].

Dans le sous-groupe adrénaline, l'IGS2 moyen est de 69,4 avec un écart type de 23,4. Dans le sous-groupe noradrénaline, l'IGS2 moyen est de 66,1 avec un écart type de 22,4.

- Pression artérielle moyenne (PAM)

La PAM dans l'échantillon total, mesurée avant l'introduction des catécholamines, est de 55,7 +/- 12,9 mmHg.

Dans le groupe adrénaline, la PAM est de 53 +/- 12,1 mmHg. Dans le groupe noradrénaline, la PAM est de 58,3 +/- 13,3 mmHg.

	POIDS Moyenne (écart type)
ADRENALINE	73,20 (18,9)
NORADRENALINE	76,4 (18,1)
TOTAL	74,8 (18,5)

**Tableau 2 : poids moyen des patients de l'échantillon total et des patients de chaque sous-groupe**

	IGS 2 Moyenne (écart type)
ADRENALINE	69,42 (23,39)
NORADRENALINE	66,04 (22,35)
TOTAL	67,73 (22,83)

**Tableau 3 : IGS2 moyen des patients de l'échantillon total et des patients de chaque sous-groupe**

- Lactacidémie

Dans l'échantillon total, la lactacidémie moyenne mesurée à l'inclusion est de 5,97 +/- 4,99 mmol.l<sup>-1</sup>.

Dans le sous-groupe adrénaline, la lactacidémie moyenne est de 6,98 +/- 5,93 mmol.l<sup>-1</sup>. Dans le sous-groupe noradrénaline, la lactacidémie moyenne est de 4,95 +/- 3,61 mmol.l<sup>-1</sup>.

## **2. Caractéristiques de l'épisode infectieux**

- Documentation de l'épisode infectieux

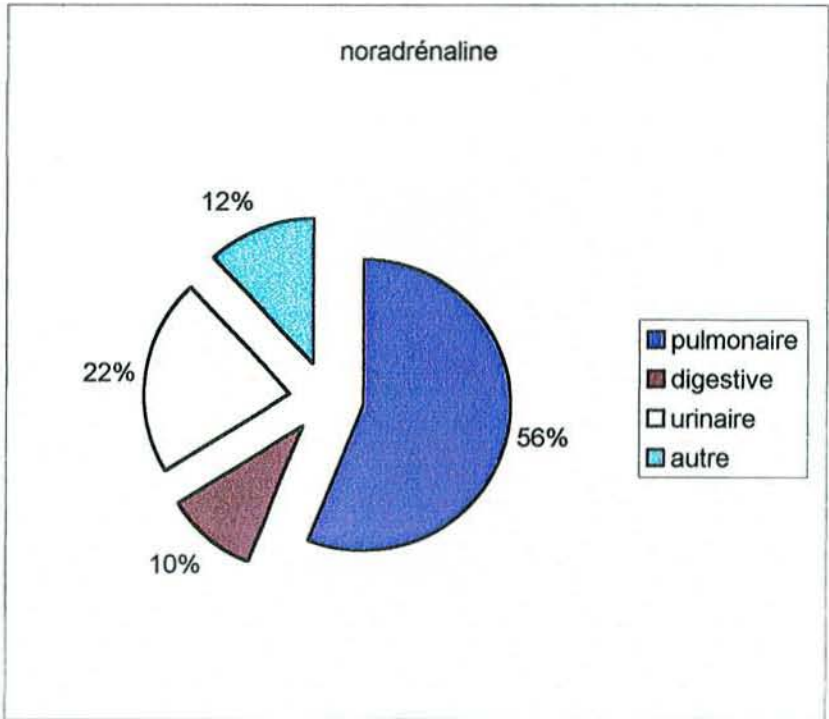
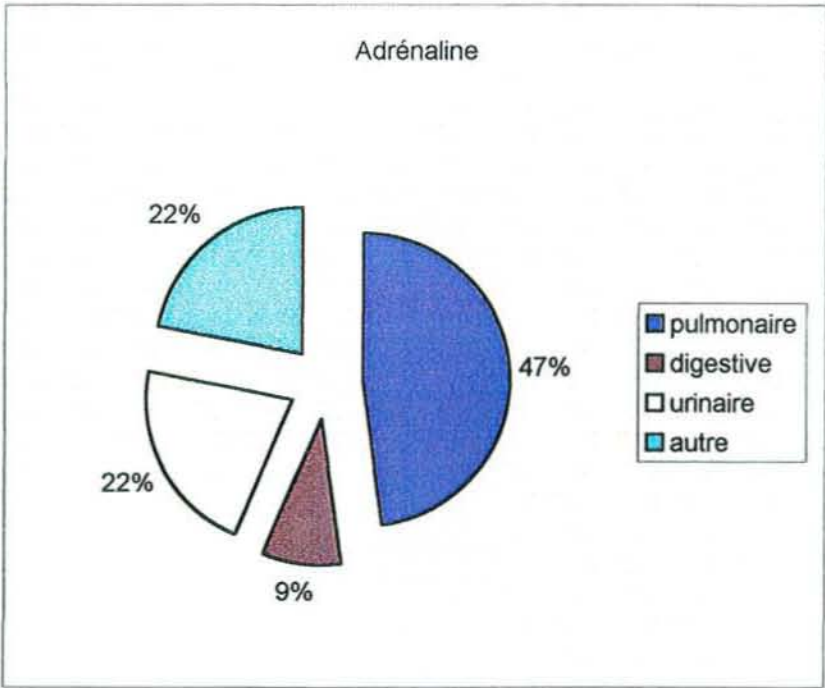
L'infection à l'origine du choc septique est documentée pour tous les patients. Cette documentation était nécessaire pour l'inclusion dans l'étude.

- Porte d'entrée de l'infection

Pour l'échantillon total, la porte d'entrée de l'infection était pulmonaire dans 52% des cas, digestive dans 9% des cas, urinaire dans 22% des cas et autre dans 17% des cas.

Pour le sous-groupe adrénaline, la porte d'entrée de l'infection était pulmonaire dans 47% des cas, digestive dans 9% des cas, urinaire dans 22% des cas et autre dans 22% des cas.

Pour le sous-groupe noradrénaline, la porte d'entrée de l'infection était pulmonaire dans 56% des cas, digestive dans 10% des cas, urinaire dans 22% des cas et autre dans 12% des cas.



Répartition des portes d'entrée dans chaque sous-groupe

- Bactériologie

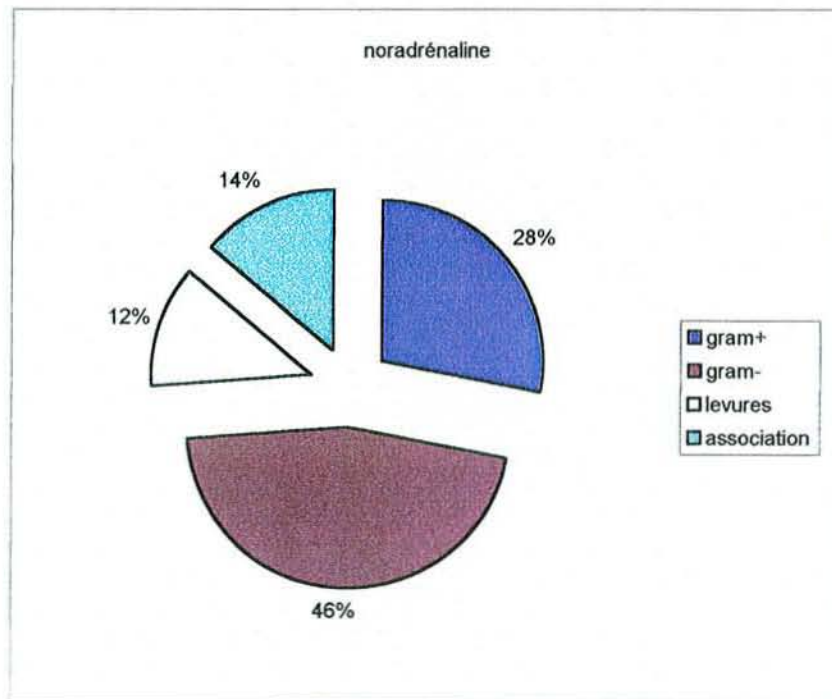
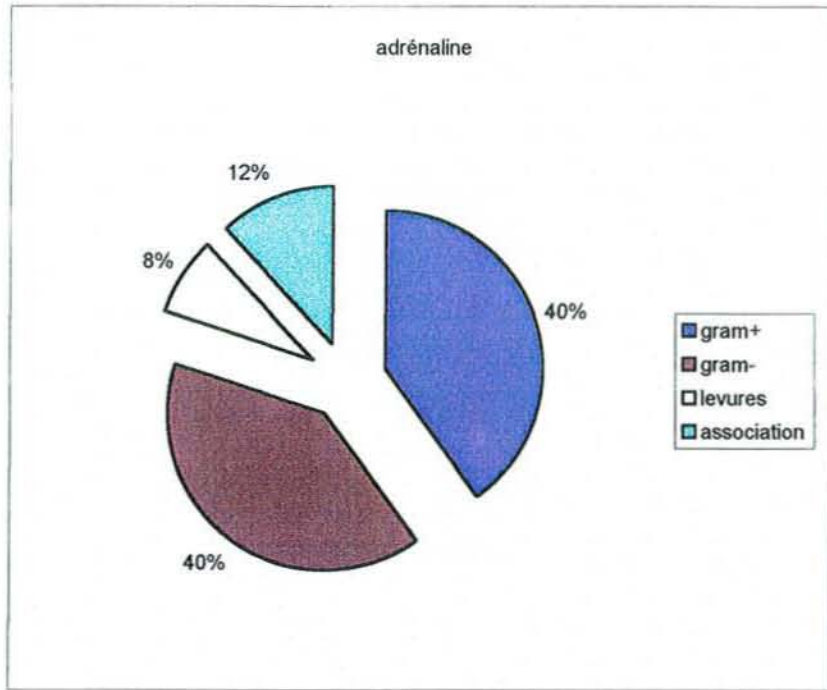
Pour l'échantillon total, les germes gram+ sont responsables de l'infection dans 34% des cas, les germes gram- dans 43% des cas, les levures dans 10% des cas et leur association dans 13% des cas.

Pour le sous-groupe adrénaline, les germes gram+ sont responsables de l'infection dans 40% des cas, les germes gram- dans 40% des cas, les levures dans 8% des cas et leur association dans 12% des cas. Pour le sous-groupe noradrénaline, les germes gram+ sont responsables de l'infection dans 28% des cas, les germes gram- dans 46% des cas, les levures dans 12% des cas et leur association dans 14% des cas.

### **3. Monitoring hémodynamique**

Pour l'échantillon total, le monitoring hémodynamique a été assuré dans 47% des cas par une échographie cardiaque, dans 14% des cas par un cathétérisme cardiaque de Swan-Ganz, dans 21% des cas par l'association des 2 et dans 18% des cas, les patients n'ont bénéficié d'aucun monitoring hémodynamique.

Dans le sous-groupe adrénaline, le monitoring hémodynamique a été assuré dans 46% des cas par une échographie cardiaque, dans 8% par un cathétérisme de Swan-Ganz, dans 20% par l'association des 2 et dans 26% des cas les patients n'ont bénéficié d'aucun monitoring hémodynamique. Dans le sous-groupe noradrénaline, le monitoring hémodynamique a été assuré dans 48% des cas par une échographie cardiaque, dans 20% des cas par un cathétérisme de Swan-Ganz, dans 22% par l'association des 2 et dans 10% des cas les patients n'ont bénéficié d'aucun monitoring hémodynamique.



Répartition des germes dans chaque sous-groupe

#### 4. Mesures associées

##### - Catécholamines

Sur les 100 patients inclus dans l'étude, 50 patients ont reçu de l'adrénaline et 50 patients ont reçu de la noradrénaline.

##### - Remplissage vasculaire

Tous les patients ont bénéficié d'un remplissage vasculaire par colloïdes ou cristalloïdes avant l'introduction des catécholamines.

##### - Dopamine

Pour l'échantillon total, 87% des patients ont bénéficié d'un traitement préalable par dopamine avant l'introduction d'adrénaline ou de noradrénaline.

La proportion de patients ayant bénéficié d'un traitement par dopamine est respectivement de 86% dans le sous-groupe adrénaline et 88% dans le sous-groupe noradrénaline.

Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes.

##### - Dobutamine

Pour l'échantillon total, 58% des patients ont bénéficié d'un traitement associé par dobutamine.

La proportion de patients ayant reçu un traitement associé par dobutamine est respectivement de 38% dans le sous-groupe adrénaline et de 78% dans le sous-groupe noradrénaline.

##### - Dopexamine

Un seul patient, sur les 100 inclus dans l'étude, a reçu un traitement associé par dopexamine.

- Corticothérapie

Dans l'échantillon total, 43% des patients reçoivent une corticothérapie substitutive par hémisuccinate d'hydrocortisone.

La proportion de patients ayant reçu une corticothérapie substitutive est respectivement de 52% dans le sous groupe-adrénaline et 34% dans le sous-groupe noradrénaline.

- Epuration extra-rénale

Dans l'échantillon total, 47% des patients ont bénéficié d'une technique d'épuration extra-rénale.

Dans le sous-groupe adrénaline, 54% des patients ont bénéficié d'une épuration extra-rénale. Dans le sous-groupe noradrénaline, 40% des patient ont bénéficié d'une épuration extra-rénale.

## ***B. ANALYSE DE SURVIE***

### **1. Mortalité du choc septique**

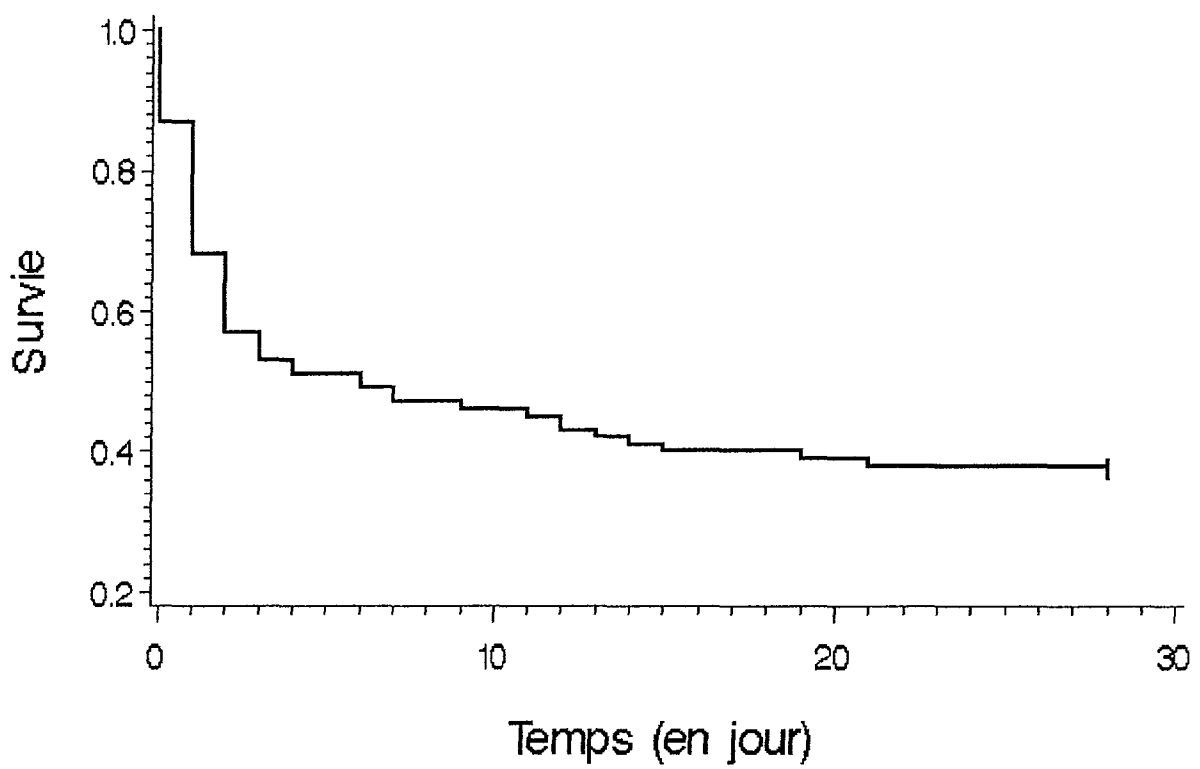
La mortalité du choc septique, dans notre étude est évaluée à J28.

La mortalité à J28 de l'échantillon total est estimée à **67%**.

Dans le sous groupe adrénaline, la mortalité à J28 est estimée à 78% alors qu'elle est estimée à 56% dans le sous-groupe noradrénaline.

Il existe une différence significative entre les 2 groupes ( $p=0,02$ ).

Dans l'échantillon total, le délai moyen de survenue du décès est de 6 jours avec un écart type de 14 jours.



**Courbe de survie de l'effectif total**

Dans le sous groupe adrénaline, le délai moyen de survenue du décès est de 6 jours avec un écart type de 15 jours, alors qu'il est de 7 jours avec un écart type 12 jours dans le sous groupe noradrénaline.

## 2. Causes des décès

Dans l'échantillon total, 62,7% des décès sont dus à un choc septique réfractaire avec une proportion respective de 61,5% dans le sous groupe adrénaline et 64,3% dans le sous groupe noradrénaline.

Un syndrome de défaillance multiviscérale est responsable de 31,3% des décès avec une proportion respective de 35,9% dans le sous-groupe adrénaline et de 25% dans le sous-groupe noradrénaline.

Les autres causes du décès sont représentées par des chocs hémorragiques, des chocs cardiogéniques ou des arrêts cardiaques hypoxiques : elles représentent 5,97% pour l'effectif total, 2,56% pour le sous-groupe adrénaline et 10,7% pour le sous-groupe noradrénaline.

## C. ANALYSE UNIVARIEE

### 1. La durée du choc septique

La durée du choc septique correspond à la durée du traitement par catécholamines de J0 (date d'introduction de l'adrénaline ou de la noradrénaline) à J1 (date d'arrêt des catécholamines). Cette période a été calculée chez les survivants de l'échantillon : 33

patients. La durée moyenne du traitement pour les patients survivants est de 5 jours avec un écart type de 6 jours.

Pour le sous-groupe adrénaline, la durée moyenne du traitement a été 7,8 jours avec un écart type de 9 jours. Dans le sous-groupe noradrénaline, la durée moyenne du traitement a été de 3,5 jours avec un écart type de 3 jours.

Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes.

La durée de ventilation mécanique correspond à la période au cours de laquelle le patient a été assisté sur le plan ventilatoire. Cette période a été évaluée uniquement chez les patients survivants. Pour les patients survivants, la durée moyenne de ventilation a été de 21 jours avec un écart type de 22 jours.

Pour le sous groupe adrénaline, la durée moyenne de ventilation a été de 21 jours avec un écart type de 18 jours. Pour le sous groupe noradrénaline, la durée de ventilation a été de 21 jours avec un écart type de 24 jours.

Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes.

## **2. Facteurs pronostics de mortalité**

### **- Age**

L'âge moyen des patients survivants est de 61,10 ans (écart type : 14 ans), l'âge moyen des patients décédés est de 66,47 ans (écart type : 10 ans).

La différence observée est à la limite de la significativité ( $p=0,07$ ).

### **- Sexe**

Le groupe vivant est composé de 18 hommes et 15 femmes, le groupe décédé de 39 hommes et 28 femmes.

Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes ( $p=0,73$ ).

- Classification de Mac Cabe et Jackson[25]

Dans le groupe vivant, la proportion des patients selon la classe Mac Cabe 0, 1 et 2 est respectivement de 39,4%, 54,5% et 6%. Dans le groupe décédé, la proportion des patients selon la classe Mac Cabe 0, 1 et 2 est respectivement de 4,5%, 59,7% et 35,8%.

Il existe une différence significative ( $p < 0,001$ ). La mortalité tend à s'accroître avec la valeur du Mac Cabe.

- Poids

Le poids moyen des patients survivants est de 77,4 kg avec un écart type de 15kg. Le poids moyen des patients décédés est de 73,5 kg avec un écart type de 20 kg. ( $p = 0,32$ ).

- IGS2[24]

L'IGS2 des patients survivants est de 58,9 avec un écart type de 19,2. L'IGS2 moyen des patients décédés est 72,1 avec un écart type de 23,3.

La différence observée est significative ( $p = 0,006$ ).

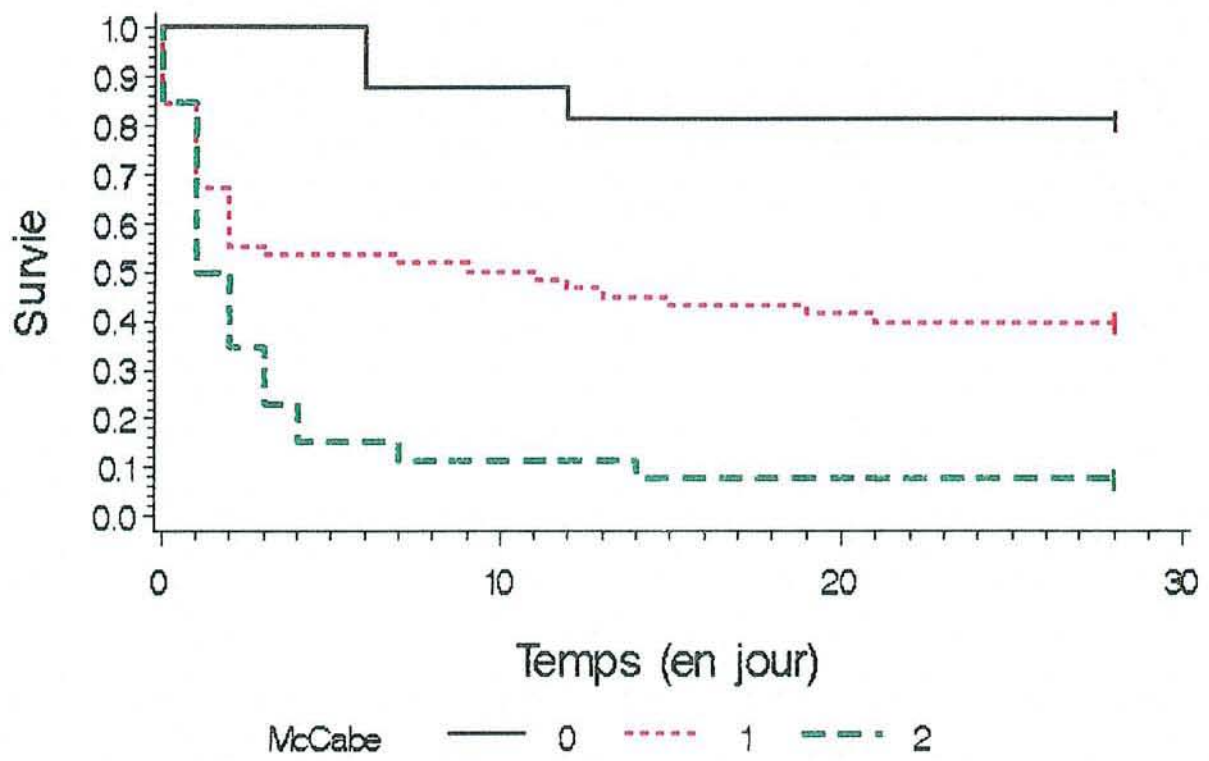
Pour une valeur seuil prédéterminée de score IGS2 égal à 63, on constate une mortalité plus beaucoup plus élevée quand l'IGS2 est supérieur à cette valeur. Plus l'indice de gravité simplifié est élevé, plus les patients sont graves et plus le risque de décéder augmente.

- Lactacidémie

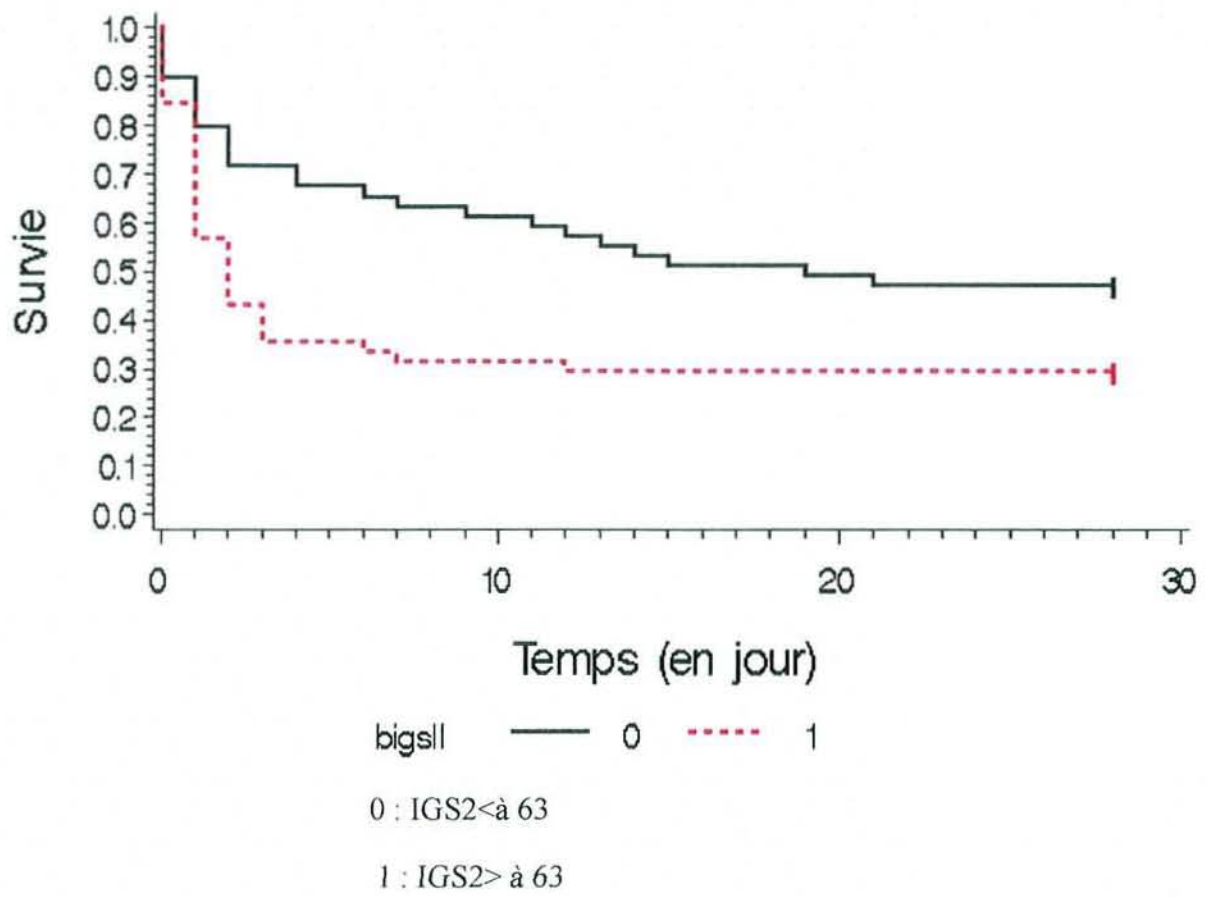
Le taux moyen de lactates sanguins chez les patients survivants est de 3,17 mmol.l<sup>-1</sup> avec un écart type de 1,96 mmol.l<sup>-1</sup>. Le taux moyen de lactates sanguins chez les patients décédés est de 7,34 mmol.l<sup>-1</sup> avec un écart type de 5,45 mmol.l<sup>-1</sup>.

Il existe une différence significative entre les 2 groupes ( $p < 0,0001$ ). La mortalité croît avec le taux de lactates sanguins.

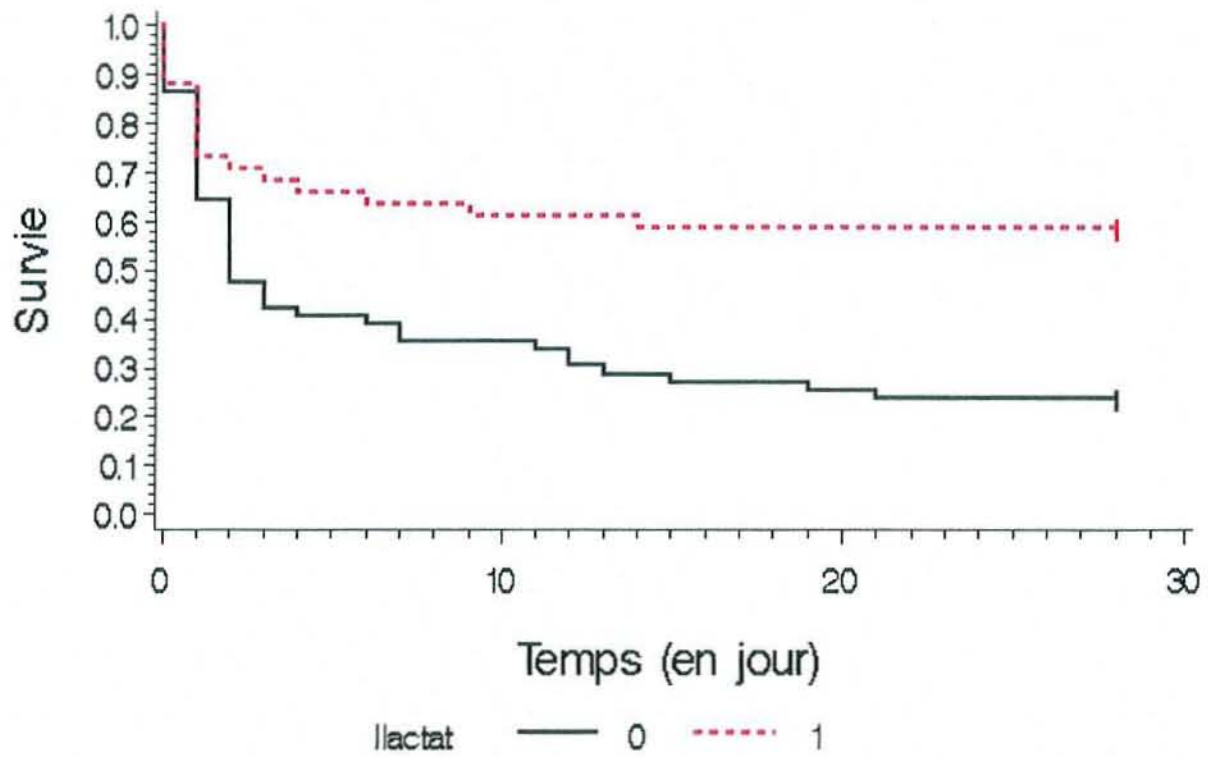
Ce risque est fortement accru quand le taux de lactates sanguins est supérieur à 3,5 mmol.l<sup>-1</sup>. Dans l'échantillon total, la mortalité observée, pour une lactacidémie



Comparaison des courbes de survie selon la classification de Mac Cabe



**Comparaison des courbes de survie selon le score IGS2**



0 : lactacidémie > à 3,5 mmol.l<sup>-1</sup>

1 : lactacidémie < à 3,5 mmol.l<sup>-1</sup>

**Comparaison des courbes de survie selon la lactacidémie à l'inclusion**

supérieure à 3,5 mmol.l<sup>-1</sup>, est de 83,05% alors qu'elle est seulement de 43,9% pour une lactacidémie inférieure à 3,5 mmol.l<sup>-1</sup>.

#### - PAM

La PAM, chez les patients survivants, est de 66,6 mmHg avec un écart type de 10 mmHg. La PAM, chez les patients décédés est de 50,3 mmHg avec un écart type de 11mmHg.

Il existe une différence significative entre les 2 groupes ( $p < 0,0001$ ). La mortalité croît quand la valeur de la PAM diminue.

Pour une valeur de PAM de 60 mmHg, la mortalité observée, dans l'échantillon total est de 83,4% alors qu'elle est seulement de 23,5% celle-ci est supérieure à 60 mmHg.

#### - Porte d'entrée de l'infection

La répartition de la porte d'entrée de l'infection à l'origine du choc septique est respectivement, dans le groupe vivant : pulmonaire (57%), urinaire (15%), digestive (21%) et autre (6%). La répartition dans le groupe décédé est : pulmonaire (49,2%), urinaire (6%), digestive (22%) et autre (22%).

Il n'existe pas de différence significative ( $p = 0,12$ ).

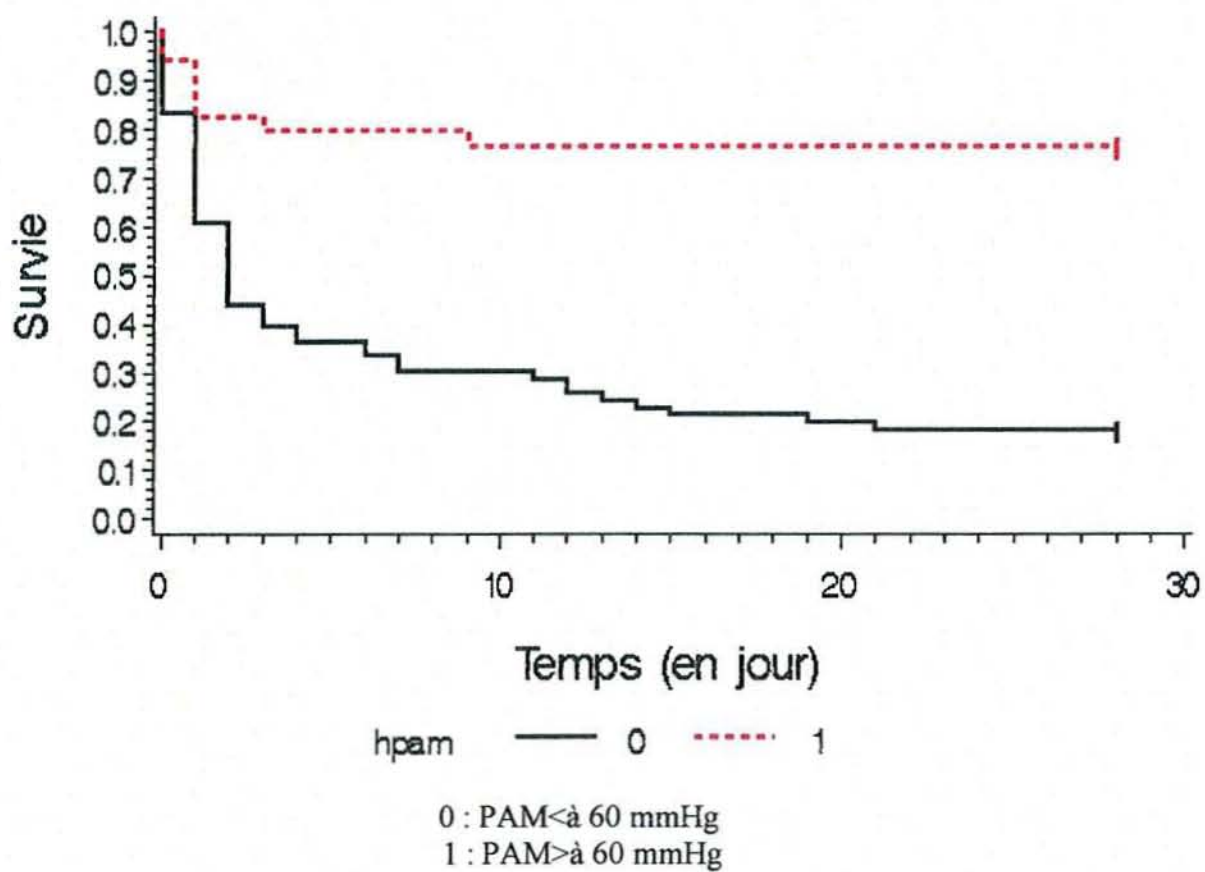
#### - Bactériologie

La mortalité à J28, des chocs septiques secondaires à une infection, due à une bactériémie à gram+, gram-, levures ou une association est respectivement de : 32,8%, 47,7%, 12% et 7,5%.

La différence observée n'est pas significative ( $p = 0,10$ ).

#### - Corticothérapie

La mortalité à J28 des patients ayant bénéficié d'une corticothérapie substitutive est de 44,8% contre 55,2% pour ceux qui n'en n'ont pas bénéficié. ( $p = 0,61$ ).



**Comparaison des courbes de survie selon la PAM à l'inclusion**

- Epuration extra-rénale

La mortalité à J28 des patients ayant bénéficié d'une technique d'épuration extra-rénale est de 53,7% alors qu'elle est de 46,2% chez ceux qui n'en n'ont pas bénéficié.

La différence est significative ( $p=0,05$ ).

- Dobutamine

Dans l'effectif total, 72% des patients survivants ont bénéficié d'un traitement complémentaire par la dobutamine contre 50% des patients décédés.

Il existe une différence significative ( $p=0,04$ ).

### **3. Comparaison des facteurs pronostics de mortalité dans chaque sous groupe adrénaline et noradrénaline**

- Adrénaline

La mortalité à J28 des patients traités par adrénaline est estimée à 78% et 56% pour les patients traités par noradrénaline.

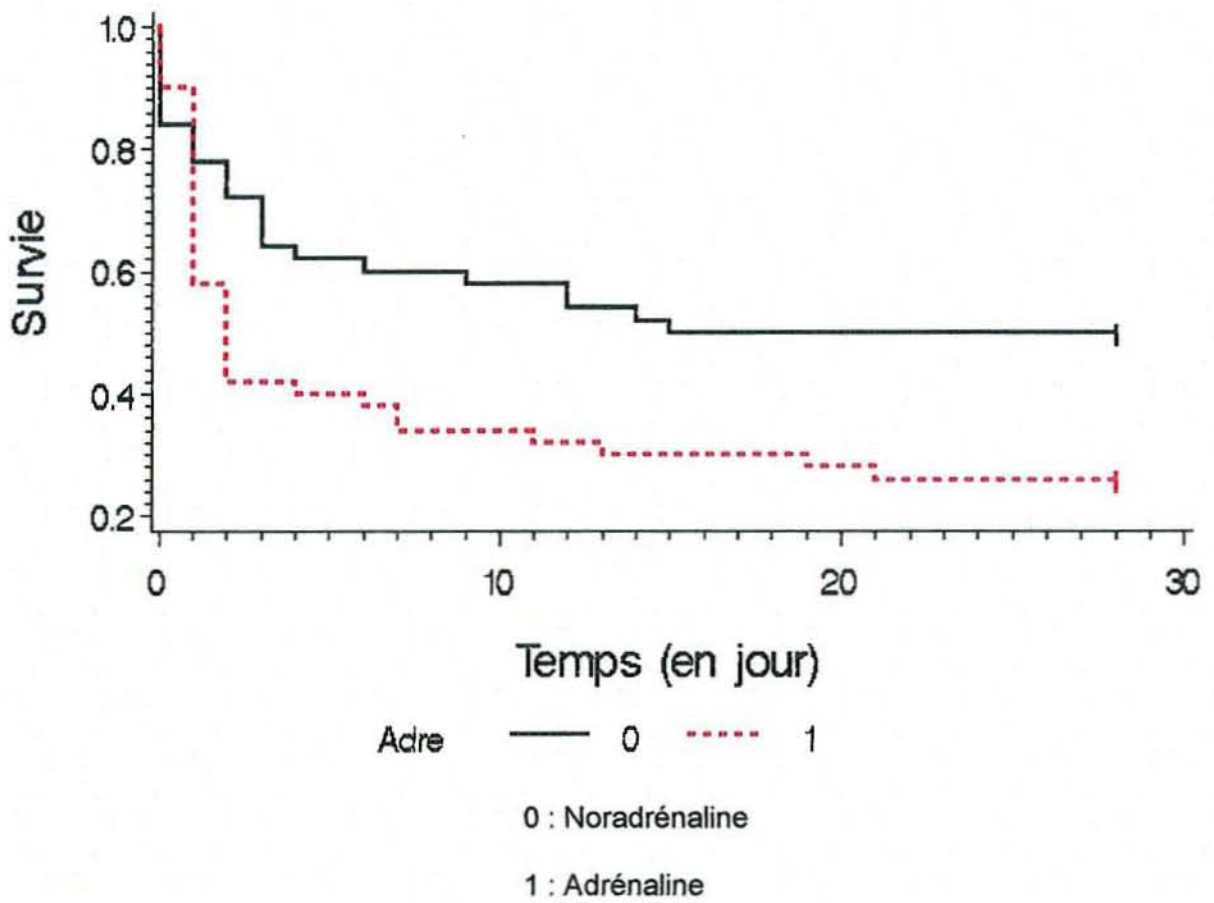
La différence est significative. ( $p=0,02$ )

- Age

L'âge moyen des patients du sous-groupe adrénaline est de 66,9 (écart type : 10 ans).

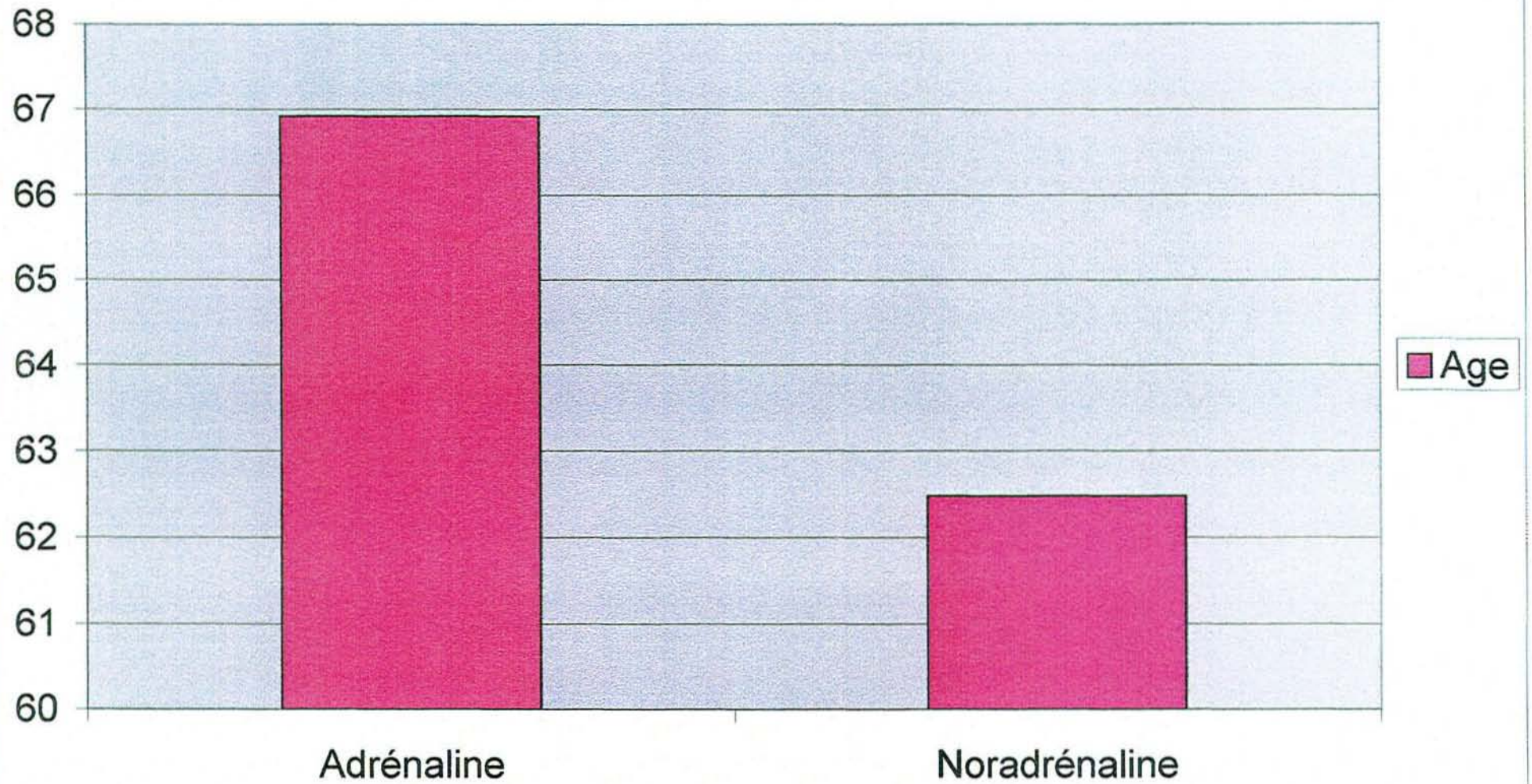
L'âge moyen des patients du sous-groupe noradrénaline est de 62,4 (écart type : 14 ans).

La différence est à la limite de la significativité entre les 2 groupes. ( $p=0,07$ )



**Comparaison des courbes de survie selon le traitement : adrénaline ou noradrénaline**

Comparaison de l'age entre chaque sous-groupe



- Sexe

43,9% des hommes et 58,1% des femmes ont été traités par de l'adrénaline. 56,1% des hommes et 41,9% des femmes ont été traités par de la noradrénaline. (p=0,16)

- Poids

Le poids moyen des patients du sous-groupe adrénaline est de 73,2 kg avec un écart type de 18 kg. Le poids moyen des patients du sous-groupe noradrénaline est de 76,4 kg avec un écart type de 18 kg. (p=0,39)

- Classification de Mac Cabe et Jackson

Dans le sous-groupe adrénaline, 10% des patients sont classés Mac Cabe 0, 60% Mac Cabe 1 et 30% Mac Cabe 2. Dans le sous-groupe noradrénaline, 22% des patients sont classés Mac Cabe 0, 56% Mac Cabe 1 et 22% Mac Cabe 2. (p=0,23)

- IGS2

L'IGS2 moyen des patients du sous-groupe adrénaline est de 69,4 avec un écart type de 23,4. L'IGS2 moyen des patients du sous-groupe noradrénaline est de 66,1 avec un écart type de 22,4. (p=0,46)

- Porte d'entrée de l'infection

Pas de différence significative entre les sous-groupes adrénaline et noradrénaline dans la répartition des portes d'entrée de l'infection (p=0,60).

- Bactériémie

Pas de différence significative dans la répartition des germes à l'origine de l'infection entre les sous-groupes adrénaline et noradrénaline (p=0,63).

- Corticothérapie

52% des patients du sous-groupe adrénaline ont reçu une corticothérapie substitutive contre 34% du sous-groupe noradrénaline ( $p=0,07$ ).

- Epuration extra-rénale

54% des patients du sous-groupe adrénaline ont bénéficié d'une technique d'épuration extra-rénale contre 40% des patients du sous-groupe noradrénaline ( $p=0,16$ ).

- Dobutamine

38% des patients du sous-groupe adrénaline ont eu un traitement complémentaire par dobutamine contre 78% des patients du sous-groupe noradrénaline. L'association d'un traitement par dobutamine est plus fréquente lorsque les patients sont traités par noradrénaline. La différence est significative entre les 2 sous-groupes ( $p<0,001$ ).

- Lactacidémie

Le taux moyen de lactates sanguins dans le sous-groupe adrénaline est de  $6,98 \text{ mmol.l}^{-1}$  avec un écart type de  $5,93 \text{ mmol.l}^{-1}$ . Le taux moyen de lactates sanguins dans le sous-groupe noradrénaline est de  $4,95 \text{ mmol.l}^{-1}$  avec un écart type de  $3,61 \text{ mmol.l}^{-1}$ .

Il existe une différence significative entre les 2 groupes ( $p=0,04$ ).

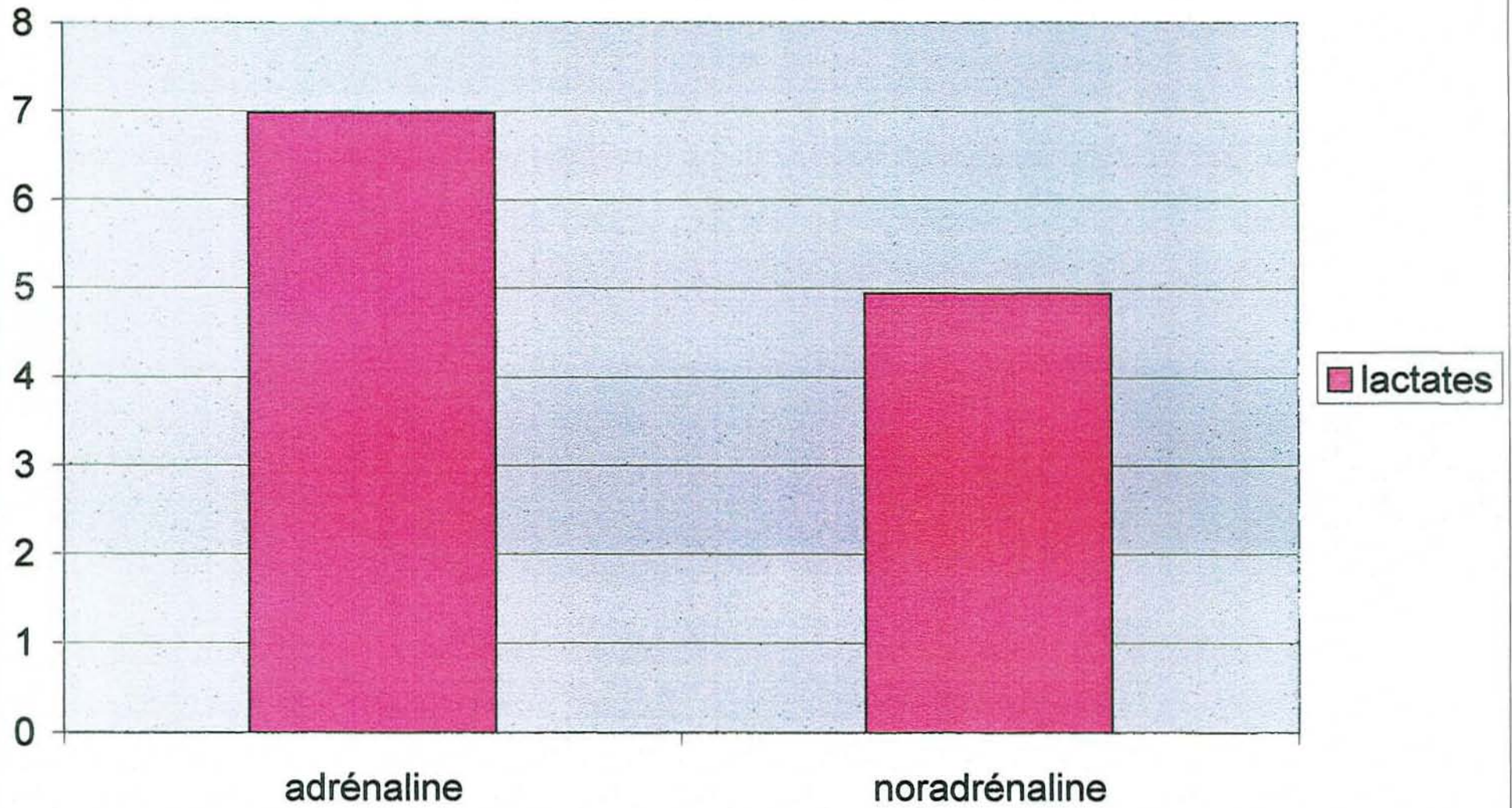
La proportion des patients dont la lactacidémie est supérieure à  $3,5 \text{ mmol.l}^{-1}$  est de 52,5% dans le sous-groupe adrénaline et de 47,4% dans le sous-groupe noradrénaline ( $p=0,54$ ).

- PAM

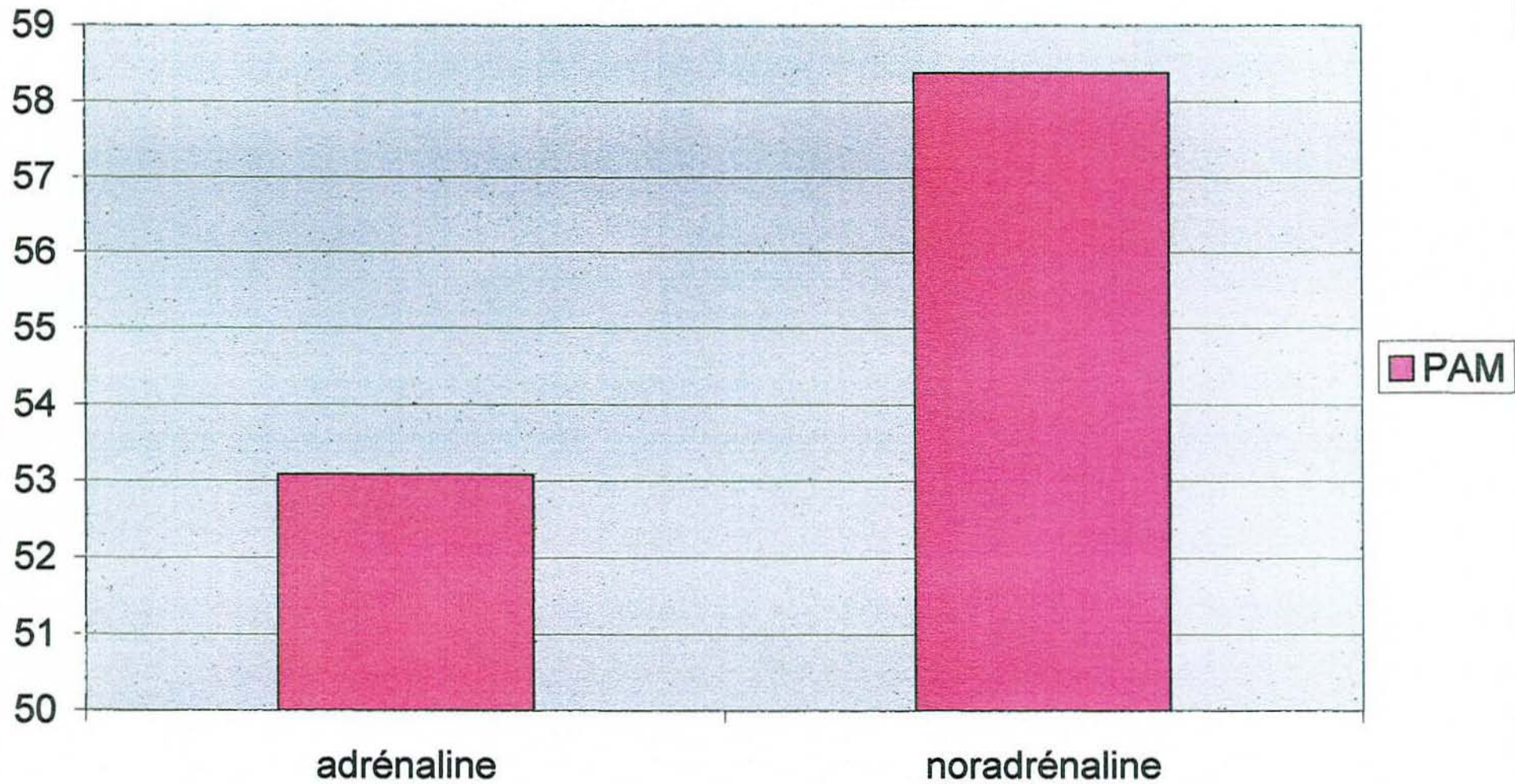
La PAM des patients du sous-groupe adrénaline est de 53 mm Hg avec un écart type de 12 mmHg. La PAM des patients du sous-groupe noradrénaline est de 58,3 mmHg avec un écart type de 13 mmHg.

Il existe une différence significative entre les 2 groupes ( $p=0,04$ ).

Comparaison de la lactacidémie (en mmol/l) entre chaque sous-groupe



Comparaison de la PAM (en mmHg) entre chaque sous-groupe



La proportion des patients dont la PAM est inférieure à 60 mm Hg est 59,1% dans le sous groupe adrénaline et de 40,9% dans le sous-groupe noradrénaline ( $p=0,01$ ).

En analyse univariée, les patients ayant eu de l'adrénaline décèdent plus car ils paraissent plus graves. Des facteurs de gravité jouent le rôle de facteurs de confusion dans la relation décès-adrénaline.

L'analyse univariée met en évidence des valeurs significatives pour certaines variables : patients plus âgés ( $p=0,07$ ), PAM plus basse ( $p=0,04$ ) et lactacidémie plus élevée ( $p=0,04$ ) chez les patients traités par adrénaline donc ces patients sont plus graves.

#### ***D. ANALYSE MULTIVARIEE***

L'analyse univariée a permis de mettre en évidence des facteurs pronostic individuels de mortalité statistiquement significatifs au risque  $\alpha=5\%$ . Ce sont :

- Classification de Mac Cabe et Jackson
- IGS2
- Lactacidémie
- PAM
- Adrénaline
- Dobutamine
- Epuration extra-rénale

Pour l'analyse multivariée, ont également été inclus des facteurs non significatifs pour lesquels  $p < 0,20$ . Ce sont :

- Age
- Bactériologie
- Porte d'entrée de l'infection

Les variables âge au moment du choc, adrénaline, dobutamine et épuration extra-rénale ne sont plus significativement associées au décès en analyse multivariée alors qu'elles l'étaient en analyse univariée. Les facteurs pronostics du décès statistiquement significatifs au risque  $\alpha=5\%$  en analyse multivariée sont :

- Score de Mac Cabe et Jackson
- Lactacidémie
- PAM
- IGS2
- Bactériologie
- Porte d'entrée de l'infection

Vraisemblablement, ces facteurs dans le modèle multivariée et significativement associés au décès jouaient le rôle de facteur de confusion dans la relation univariée entre le décès et l'adrénaline, le décès et la dobutamine, le décès et l'épuration extra-rénale, le décès et l'âge au moment du choc.

Le tableau présente les résultats du modèle de régression logistique

Variables	Odd ratio ajustés ( intervalle de confiance)	p
<b>Mac Cabe</b>		
0	1	
1	96 (5 - >1000)	0,005
2	544 (6,5 - >1000)	
<b>Lactacidémie (mmol.l<sup>-1</sup>)</b>		
<3,5	1	
>3,5	18,2 (1,8-193)	0,01

Pression artérielle moyenne				
(mmHg)				
>60		1		
<60		114,4	(8,4-1000)	<0,0001
IGS2				
		1,07	(1,01 – 1,12)	0,004
Bactériologie				
4 (association)		1		
1 (CG+)		29	(1,5 – 560)	
2 (BG-)		29	(1,37 – 614)	0,02
3 (levure)		>1000	(25,8 - >1000)	
Porte d'entrée				
1 (pulmonaire)		1		
2 (digestive)		0,094	(0,005 – 1,7)	
3 (urinaire)		5,95	(0,56 – 62)	0,02
4 (autre)		17,35	(0,3 – 956)	

Ce tableau apporte des informations quant au risque de mortalité. Cependant l'effectif de l'échantillon étant très faible, en particulier pour les différentes portes d'entrée de l'infection et les différents germes en cause, les valeurs rapportées doivent être étudiées avec réserve : les intervalles de confiance sont beaucoup trop grands pour obtenir des résultats précis et permettre une analyse correcte.

Une lactacidémie supérieure à  $3,5 \text{ mmol.l}^{-1}$  multiplie le risque de mortalité (x par 1,8) par rapport au risque de mortalité quand celle-ci est inférieure à  $3,5 \text{ mmol.l}^{-1}$ .

Une pression artérielle moyenne inférieure à 60 mmHg accroît de façon importante le risque de décès (x par 8) par rapport au risque de mortalité quand celle-ci est supérieure à 60 mmHg.

Pour l'IGS2, une augmentation de sa valeur de 1 point accroît le risque de décès de 1,07.

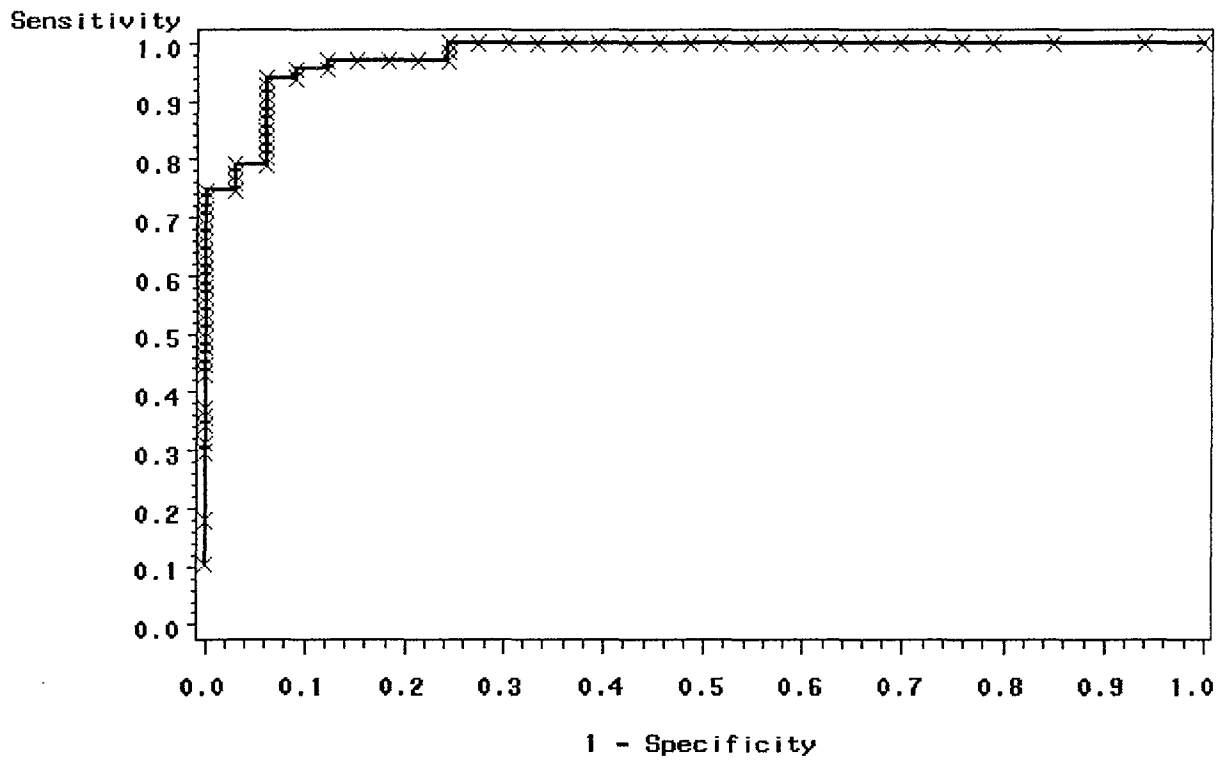
#### La courbe ROC (receiver operating characteristics curve)

Elle permet d'évaluer le pouvoir de discrimination du modèle entre les vivants et les décédés, à évaluer sa capacité à distinguer les patients qui vont mourir de ceux qui vont survivre, sur la base des probabilités de décéder calculées d'après le modèle.

Un point de la courbe ROC correspond à une sensibilité et une spécificité données du modèle de régression logistique pour une probabilité de décéder donnée.

L'aire de la courbe est proche de 100%, on a un bon pouvoir discriminant.

# courbe roc



## IV. DISCUSSION

## **IV. DISCUSSION**

### **1. Limites de l'étude**

L'étude présentée est une étude rétrospective dont la période d'étude s'étend sur 4 ans de 1998 à 2002. Les recueils effectués provenaient de 2 services de réanimations où le recrutement des patients est différent : la réanimation polyvalente de l'hôpital ND de Bon-Secours à Metz recrute de nombreux patients immunodéprimés provenant du service d'hématologie, ce type de patients est rare en réanimation médicale de l'hôpital Central à Nancy.

Cette étude est non randomisée, ce qui induit l'émergence de facteurs de confusion. En effet dans notre échantillon, les patients traités par adrénaline décèdent plus fréquemment que ceux traités par noradrénaline. L'analyse des résultats de notre étude permet de mettre en évidence des facteurs pronostics de mortalité. Chez les patients du sous-groupe adrénaline, certains facteurs sont plus sévères que chez les patients du sous-groupe noradrénaline, ils constituent des biais qui limitent l'interprétation des résultats.

L'effectif total est constitué de 100 patients. Il paraît insuffisant pour mettre en évidence des différences significatives. Ceci est d'autant plus vrai pour les effectifs correspondant aux sous-groupes (portes d'entrée de l'infection, germes responsables de l'infection), trop restreints pour préciser la force d'association (odds ratio), on obtient des intervalles de confiance trop larges pour permettre une analyse des résultats et une bonne interprétation.

L'étude rétrospective ne permet pas l'accès à certaines données cliniques ou biologiques : ces valeurs non recueillies au cours de l'hospitalisation du malade en réanimation, auraient pu s'avérer intéressantes pour analyser l'existence d'autres facteurs pronostics de mortalité dans notre étude. Il s'agit de :

- Un score de dysfonction viscérale : SOFA[26,27].

Il évalue le nombre et la sévérité des dysfonctions viscérales. Son calcul est simple. Il existe un lien entre sa valeur et la mortalité. Il constitue un facteur prédictif de mortalité[26,27]].

Il a été validé chez 71 patients en état de choc septique : une valeur de 3 était associée à une mortalité de 91%. Une valeur de 0 à 2 était associée à une mortalité de 42 à 45%.

- Paramètres hémodynamiques

Le choc septique constitue une situation hémodynamique complexe où les altérations de la circulation touchent à la fois les conditions de charge ventriculaire, la contractibilité myocardique, la distribution des débits régionaux et la perfusion tissulaire[13].

Au lit du malade, les moyens d'évaluation de la dysfonction ventriculaire gauche et droite sont le cathétérisme cardiaque droit (Swan-Ganz) et l'échographie cardiaque transoesophagienne, méthode non invasive permettant de mesurer la fraction d'éjection du ventricule gauche et du ventricule droit, les volumes télédiastoliques et télésystoliques, de visualiser la contractibilité myocardique, de quantifier les anomalies segmentaires et globales de la contraction et d'apprécier l'état de la continence valvulaire.

La vasoplégie et l'hyporéactivité aux agents vasoconstricteurs sont au premier plan au cours de l'état de choc septique. Le calcul « des résistances artérielles » par la technique du cathéter de Swan-Ganz (mesure du débit cardiaque, pression artérielle moyenne) est une approche imparfaite et peu physiologique de l'état du système artériel au cours du choc septique : pourtant, c'est souvent sur ces données que s'appuie l'utilisation des catécholamines.

Les anomalies de distribution et de perfusion locorégionales constituent aussi le tableau du choc septique. Elles ont pour conséquence une altération des capacités pour les tissus d'extraire et/ou d'utiliser l'oxygène délivré. Pendant longtemps le calcul de la  $DO_2$  (transport en  $O_2$ ) et de la  $VO_2$  (consommation d' $O_2$ ) a fait l'objet de travaux

mais leur utilisation semble aujourd'hui réduite, remplacé par la mesure de la lactacidémie, méthode simple et efficace pour évaluer la sévérité de la situation clinique et la réponse au traitement[16,17]].

La qualité de la circulation splanchnique n'est pas évaluée par les techniques de monitoring classique. Cela est générateur de complications graves car une diminution de la circulation splanchnique s'accompagne rapidement d'une hypoxie de la muqueuse intestinale conduisant à une augmentation de la perméabilité épithéliale et à des translocations bactériennes. Les perturbations de l'oxygénation splanchnique favorisent l'émergence du syndrome de défaillance multiviscérale. La mesure du pH intramuqueux intestinal par tonométrie permet d'évaluer la circulation splanchnique.

La mesure de ces différents paramètres hémodynamiques auraient pu s'avérer intéressantes dans notre étude pour expliquer l'emploi de telle ou telle amine et pour en évaluer l'efficacité.

La définition du choc septique a évolué constamment au cours du temps.

La définition retenue dans notre étude est celle instaurée en 1992 au cours de la conférence de consensus de « l'American College of Chest Physicians » et de la « Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee » (ACCP/SCCM)[10] :

- Le SIRS caractérisé par la réponse systémique inflammatoire à des agressions cliniques sévères.
- Le sepsis est la réponse de l'organisme à l'infection.
- Le choc septique est un sepsis sévère associé à une hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat. Il s'accompagne généralement d'anomalies de la perfusion .

Les patients inclus dans notre étude présentaient un choc septique défini selon les critères décrits précédemment.

Le traitement instauré dans les 2 services de réanimation, pour les patients de l'étude, repose sur les recommandations faites au cours de la conférence de consensus de la société de réanimation de langue française en juin 1996 (SRLF).

La première étape repose sur une expansion volémique par colloïdes ou cristalloïdes. Son objectif est d'améliorer l'index cardiaque sans dépasser des valeurs de PAPO supérieure à 15 mmHg. Dans notre étude, 100% des patients ont bénéficié d'un remplissage vasculaire avant l'introduction des amines pressives.

La seconde étape est l'utilisation de catécholamines. Le choix repose sur l'optimisation des circulations régionales et sur l'amélioration des conditions hémodynamiques générales. Un algorithme thérapeutique décisionnel a été proposé au cours de la conférence de consensus :

- Après échec du remplissage, on a recours à la dopamine jusqu'à une posologie de  $20 \mu\text{.kg}^{-1}\text{.mn}^{-1}$ ,
- Après échec de la dopamine, on utilise de l'adrénaline ou de la noradrénaline en fonction des paramètres hémodynamiques obtenus par le cathétérisme cardiaque (Swan-Ganz) ou par l'échographie cardiaque.

Dans notre étude, 87% des patients ont bénéficié d'un traitement préalable par dopamine avant d'être traités par adrénaline ou noradrénaline.

18% des patients n'ont bénéficié d'aucun monitoring hémodynamique, 82% ont eu un cathétérisme cardiaque ou une échographie cardiaque ou les 2, mais les données hémodynamiques n'ont pu être recueillies dans l'étude.

## 2. Analyse descriptive

### a) Description de la population

- Age et sexe

L'âge moyen de nos patients est de 64,7 ans, l'effectif était composé de 57% d'hommes et de 43% de femmes.

Une étude française, publiée en 2001, dont les données étaient recueillies dans 34 unités de réanimation sur une période de 7 ans, portant sur 100000 patients retrouve un âge moyen de 61 ans avec une proportion de 64% d'hommes[6].

La comparaison de notre effectif s'avère donc comparable à celle décrite dans la littérature.

- IGS2

Nous avons choisi comme score de sévérité initiale le score IGS2. Ce score est calculé à la 24<sup>ème</sup> heure d'hospitalisation. L'IGS2 moyen de notre collectif est de 67,7.

Dans l'étude citée précédemment, l'IGS2 est seulement de 45,5, leur étude porte sur le sepsis sévère et pas uniquement sur le choc septique, ceci peut expliquer la différence entre les scores de gravité. Les patients de notre étude sont sans doute plus graves dès leur entrée en réanimation[6].

- Classification de Mac Cabe et Jackson

L'état de santé antérieur est évalué par la classification de Mac Cabe correspondant à l'existence de pathologies chroniques préalables.

26% des patients de notre étude ont une classe Mac Cabe 2 correspondant à l'existence d'une maladie sous-jacente fatale à 1 an. Cette proportion relativement importante s'explique par le recrutement des patients. La réanimation polyvalente de Metz recrute de nombreux patients immunodéprimés, porteurs d'hémopathie maligne sévère.

## b) Description de l'épisode infectieux

- Bactériémie

Dans la littérature, la documentation de l'infection est faite dans 7,6% à 53% des cas[28]. Cette large différence de pourcentage est due à la grande variabilité des populations en cause, du type et de la sévérité des épisodes infectieux. La mise en évidence d'une bactériémie est directement en relation avec la gravité du syndrome septique : Rangel, Frauto et Al. retrouvent des cultures positives chez 17% des patients un sepsis, chez 25% des patients avec un sepsis sévère et chez 69% des patients avec un choc septique[29].

Dans notre étude, 100% des chocs septiques étaient documentés, cette condition était nécessaire pour permettre l'inclusion du patient dans l'étude.

- Porte d'entrée de l'infection

Les infections pulmonaires sont à l'origine de la majorité des chocs septiques. Les infections abdominales sont au second rang suivies généralement par les infections de la sphère urogénitale.

Dans une étude sur l'épidémiologie du sepsis sévère aux Etats Unis, les infections pulmonaires représentent 38,4%, les infections digestives 9,3%, les infections urinaires 8,7%, les bactériémies 14,6% des infections à l'origine du sepsis[1].

Dans une étude française sur l'épidémiologie du sepsis sévère en région parisienne la répartition du site de l'infection est la suivante : pulmonaire dans 56% des cas, digestive dans 10% des cas, urinaire dans 5% des cas et autre dans 5% des cas[6].

Dans notre étude, les infections pulmonaires sont à l'origine du choc septique dans 52% des cas, les infections digestives dans 9% des cas, les infections urinaires dans 22% des cas et les autres dans 17% des cas.

- Germes

Dans l'étude de Alberti et Brun-Buisson portant sur 1180 chocs septiques, les microorganismes responsables de l'infection sont des cocci gram+ dans 32,7% des cas, des bacilles gram- dans 31,1% des cas, des levures dans 38,9% des cas et une association dans 32,4% des cas[3].

Dans notre étude, les cocci gram+ sont responsables de l'infection dans 34% des cas, les bacilles gram- dans 43% des cas, les levures dans 10% des cas et une association dans 13% des cas.

La répartition des germes en cause a changé au cours du temps avec une nette diminution de l'incidence des bacilles gram- et une augmentation de l'incidence des cocci gram+. Cette évolution est la conséquence de la prescription d'antibiotiques à large spectre, actifs sur les germes gram+, à l'origine de l'émergence de bactéries multirésistantes[30]. De plus le recours à des gestes médicaux de plus en plus invasifs et la prolongation de la durée d'intubation des patients ont favorisé cette nouvelle répartition des microorganismes.

### 3. Mortalité du choc septique

La mortalité du choc septique est estimée entre 40 et 60% dans une étude du Lancet [13]. Dans une revue de la littérature de Friedman et Silva, portant sur 131 études et 10694 patients, avec une période d'étude comprise entre 1958 et 1997, la mortalité hospitalière est estimée à 49,7%[7]. Dans une étude de Salvo de 1995 portant sur 1101 patients atteints de choc septique ( la définition du choc septique retenue était celle définie par l'ACCP/SCCM) [31], la mortalité en réanimation atteint 81%. Dans une étude de Annane et coll. de 2002 portant sur 300 patients présentant un choc septique, ils ont étudié l'effet d'une corticothérapie substitutive sur la mortalité. 151 patients ont bénéficié d'un traitement associant hydrocortisone et fludrocortisone et 149 patients d'un placebo, la mortalité à 28 jours était respectivement de 53% dans le groupe traité et 63% dans le groupe placebo[32]. Ces différentes études rapportent une mortalité

comprise entre 40 et 80% avec une diminution au cours du temps[4,5,7]. La mortalité du choc septique a fortement évolué, plusieurs explications semblent être à l'origine de cette évolution et de la diversité des données retrouvées dans la littérature[30] :

- La modification de la définition du choc septique,
- L'apparition et le développement de nouvelles thérapeutiques,
- Des conduites diagnostics et des recommandations thérapeutiques apportées par les conférences de consensus,
- L'hétérogénéité des références bibliographiques avec l'absence de scores de gravité des patients dans un certain nombre d'études ne permettant pas une analyse comparative fiable des différentes populations.
- L'hétérogénéité des articles avec une estimation de la mortalité faite à différentes périodes en réanimation, à l'hôpital, à 1 an.

Dans notre étude, la mortalité globale à J28 est de **67%**, ce chiffre est comparable à ceux retrouvés dans la littérature.

#### **4. Facteurs pronostics de mortalité**

- Age

Dans l'étude de Pittet et Thievent portant sur le sepsis dans une unité de réanimation pendant 5 ans, les patients âgés de 65 ans et + ont un risque plus élevé de décéder que les patients plus jeunes[5].

L'étude Angus portant sur le sepsis sévère aux Etats Unis, met en évidence une augmentation du taux de mortalité avec l'âge : 10% chez l'enfant à 38,4% chez les patients âgés de + de 85 ans[1]. Cette tendance est d'autant plus vraie que les patients ne possèdent pas de facteur de co-morbidité. L'existence d'un facteur de co-morbidité induit un accroissement du taux de mortalité.

Dans la littérature, l'âge n'est pas toujours considéré comme un facteur pronostic de mortalité mais son association à une défaillance d'organe augmente toujours la probabilité de décéder[33].

Dans notre étude, les patients décédés sont plus âgés, 66 ans, que les survivants, 61 ans. La différence observée est quasi significative ( $p=0,07$ ).

Dans les 2 sous-groupes, la différence observée est la même ( $p=0,07$ ), les patients traités par adrénaline sont plus âgés que ceux traités par noradrénaline.

- Sexe

Certaines études ont rapporté que le sexe pouvait constituer un facteur péjoratif dans le devenir du sepsis avec un taux de mortalité plus élevé chez les hommes[34]. Les hormones pourraient apparaître comme un facteur protecteur. Cependant cette théorie a été fréquemment contestée dans la littérature, comme dans l'étude de Wichman portant sur 4018 patients, où le sexe ne constitue pas un facteur pronostic classique de mortalité[35].

Dans notre étude, il n'existe pas de différence de mortalité entre les hommes et les femmes ( $p=0,73$ ).

- Classification de Mac Cabe et Jackson

Cette classification indique l'existence de pathologies chroniques préalables mettant en jeu le pronostic vital à 1 an (Mac Cabe 2), à 5 ans (Mac Cabe 1), sans influence sur le devenir du patient (Mac Cabe 0).

La classification de Mac Cabe constitue un facteur pronostic de mortalité comme dans l'étude de Thyrault[36].

Dans l'étude de Brun-Buisson, le taux de mortalité augmente avec la classe du Mac Cabe, la pathologie chronique préexistante influence surtout la mortalité secondaire ( $>$  à 3 jours)[4].

Dans notre étude, le taux de mortalité est de 18,7% chez les patients classés Mac Cabe 0, 68,7% chez les patients classés Mac Cabe 1 et 92,3% chez les patients classés Mac Cabe 2 ( $p < 0,001$ ). Les résultats retrouvés reflètent ceux décrits dans la littérature.

- IGS2

L'IGS2 reflète l'état de santé antérieur à l'hospitalisation et à l'entrée en réanimation. Il est calculé à la 24<sup>ème</sup> heure d'hospitalisation.

Dans l'étude de Brun-Buisson, l'IGS2 constitue un facteur pronostic de mortalité précoce et secondaire[4].

Dans notre étude, l'IGS2 est plus élevé chez les patients décédés que chez les survivants (72 versus 59). On retrouve une différence significative entre les 2 groupes avec  $p = 0,006$ . Cette différence entre les scores IGS2 n'est pas retrouvée entre les 2 sous-groupes adrénaline et noradrénaline ( $p = 0,46$ ).

- Epuration extra-rénale

Dans une étude de Pittet de 1996[5], le recours à la dialyse constitue un risque relatif de mortalité (OR 2,5 ; IC95[1,88-1,33]).

Dans notre étude, les patients décédés ont bénéficié plus fréquemment de la technique d'épuration extra-rénale, il existe une différence significative entre les 2 groupes ( $p = 0,05$ ). Il n'existe pas de différence entre les sous-groupes adrénaline et noradrénaline ( $p = 0,16$ ).

- Porte d'entrée de l'infection

Dans la littérature, la porte d'entrée de l'infection ne constitue pas généralement un facteur pronostic de mortalité. Cependant il existe quelques études contradictoires comme celle de Schoenberg et Weiss publiée en 1998 dans laquelle le taux de mortalité est très élevé (72%) quand la porte d'entrée de l'infection est digestive[28]. D'autres auteurs mettent en évidence que l'infection urinaire serait associée à un

meilleur pronostic. Pour Reyes, le taux de mortalité est plus élevé chez les patients dont l'infection n'est pas documentée[37].

La comparaison des différentes études reste difficile car les porte d'entrée de l'infection diffèrent selon qu'il s'agit de réanimation chirurgicale ou médicale.

Dans notre étude, on ne retrouve pas de différence significative entre les patients survivants et décédés selon la porte d'entrée de l'infection ( $p=0,12$ ), il en est de même pour les sous groupes adrénaline et noradrénaline.

- Bactériémie

Dans une étude de Pittet, la découverte d'une bactériémie constitue un facteur prédictif de mortalité ( $p=0,043$ )[5]. Dans une étude de Leibovici portant sur 4289 épisodes de bactériémie, l'âge avancé, l'insuffisance rénale, la neutropénie constituent des facteurs de risque de développer un choc septique, mais le type de bactérie n'apparaît pas comme un facteur prédictif de mortalité[38].

Dans notre étude, les hémocultures sont positives dans 38% des cas.

- Germes

Les résultats sont très controversés selon les études.

Une étude de 1998, associe une candidémie à un taux de décès plus élevé[39].

Dans notre étude, l'analyse multivariée retrouve un risque relatif de décès plus important quand le germe en cause est un bacille gram- ou une levure par rapport à une association de germes. Cependant ces résultats restent difficiles à interpréter car l'effectif étudié est très faible.

- PAM

L'hypotension est constante dans le choc septique et fait partie intégrante de la définition. Elle est définie comme une PAM < à 60 mmHg (la PAM reflète mieux la perfusion des organes que la pression artérielle systolique). Elle résulte d'un

effondrement des résistances artérielles systémiques et d'une mauvaise distribution des débits régionaux conduisant à une hypoperfusion tissulaire. La priorité initiale dans la prise en charge du choc septique est de maintenir une PAM raisonnable pour garder le patient en vie.

La mesure et la surveillance continue s'avèrent donc indispensables pour une meilleure adaptation du traitement.

Dans notre étude, la PAM a été mesurée à T0 correspondant à la période précédant immédiatement l'introduction de l'adrénaline ou de la noradrénaline. Tous les patients de l'effectif ont bénéficié d'un remplissage vasculaire préalable par colloïdes ou cristalloïdes et 87% d'entre eux, d'un traitement préalable par dopamine. Tous les patients présentent un choc septique sévère réfractaire à la dopamine.

Dans l'étude de Brun-Buisson publiée en 1995, l'état de choc septique, correspondant à une hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat, associée à une défaillance d'organe et/ou une hypoperfusion tissulaire constitue un facteur de risque de mortalité précoce ( $p=0,03$ )[4].

Dans l'étude de Bernardin et Pradier, portant sur 32 chocs septiques, une PAM < 85 mmHg associée à une lactacidémie > 3,5 mmol/l entraînent un accroissement du taux de mortalité ( $p=0,006$ ). Le maintien d'une PAM > 85 mmHg est directement corrélée à un meilleur taux de survie au 10<sup>ème</sup> jour ( $p=0,0039$ )[40].

Ce n'est pas la pression artérielle initiale qui permet présager de la survie[41,42] mais la PAM mesurée après remplissage vasculaire, reflétant la réponse à l'expansion volémique[43].

Dans l'étude de Bakker, la PAM mesurée à la 24<sup>ème</sup> heure est plus élevée chez les patients survivants que chez les décédés ( $p<0,001$ )[44].

Dans notre étude, la PAM mesurée avant l'introduction des amines pressives (adrénaline ou noradrénaline) est de 66,6 mmHg chez les patients survivants et de 50,3 mmHg chez les patients décédés ( $p<0,0001$ ). Si on utilise une valeur seuil de 60 mm Hg, la mortalité estimée est de 83,4% quand la PAM est inférieure à cette valeur et seulement de 23,4% quand la PAM est supérieure.

La PAM des patients du sous-groupe adrénaline est inférieure (53 mmHg) à celle des patients du sous-groupe noradrénaline (58,4 mmHg) :  $p=0,04$ . La proportion des patients dont la PAM est inférieure à 60 mmHg est supérieure dans le sous-groupe adrénaline par rapport au sous-groupe noradrénaline (59% versus 41%).

- Lactacidémie

L'acidose lactique est une acidose métabolique définie par une diminution des bicarbonates, responsable d'une chute du pH. L'acidose lactique résulte d'une surproduction ou d'une altération du métabolisme de l'acide lactique et se subdivise en 2 groupes[45] :

- Acidose lactique avec hypoxie tissulaire :

- par diminution de la perfusion tissulaire
- par diminution du contenu artériel en oxygène
- par augmentation brutale de la demande
  - Hypotension,
  - Choc septique, circulatoire,
  - Arrêt circulatoire,
  - Insuffisance ventriculaire gauche aiguë,
  - Anémie aiguë,
  - Hémorragie,
  - Hypoxémie,
  - Intoxication au monoxyde de carbone,
  - Convulsions.

- Acidose lactique avec oxygénation tissulaire normale :

- due aux médicaments et toxiques :
  - éthanol, méthanol,
  - biguanides,
  - isoniazide,

- cyanure,
  - salicylés,
  - catécholamines,
  - paracétamol.
- due aux maladies métaboliques hépatiques ou rénales
- déficit de la néoglucogénèse,
  - trouble de l'oxydation des pyruvates,
  - intolérance au fructose.

➤ Acidose lactique idiopathique

La cause la plus fréquente d'acidose lactique reste l'état de choc.

Le taux de lactates sanguins est un des meilleurs indicateurs disponibles pour évaluer le métabolisme cellulaire chez les patients en état de choc. La valeur pronostic d'une hyperlactacidémie persistante a été établie dans un certain nombre d'études[44,46-49]. Un dosage régulier doit faire partie du suivi chez un patient en état de choc septique et permet d'apprécier l'efficacité de la conduite thérapeutique initiée en réanimation[50].

Dans l'étude de Bakker et Gris portant sur 87 patients en état de choc septique, les taux de lactates sanguins constituent un facteur prédictif de développement de défaillance multiviscérale et de décès. La persistance d'une acidose lactique a plus de valeur que la valeur initiale de la lactacidémie[44].

Dans l'étude de Bakker et Coffernils, la lactacidémie initiale ( $p < 0,05$ ) et celle mesurée à la phase finale ( $p < 0,001$ ) du choc septique est significativement inférieure chez les patients survivants que chez les patients décédés[49].

Dans l'étude de Bernardin, après 24 heures de traitement, une lactacidémie  $> 3,5$  mmol.l<sup>-1</sup> est associée à un taux de survie très faible, alors que la survie est bien meilleure (80,8%) quand la lactacidémie est  $< 3,5$  mmol.l<sup>-1</sup> ( $p = 0,0019$ )[40].

La lactacidémie constitue un facteur pronostic de mortalité : sa valeur initiale mais surtout son évolution au cours du traitement permettent de prédire le devenir des patients en état de choc septique[46-49].

Dans l'étude de Friedman, la lactacidémie et le pHi constituent des facteurs pronostics de mortalité dans le sepsis sévère, et leur association accroît la valeur de mauvais pronostic chez ces patients[51].

Dans notre étude, le taux de lactates sanguins est mesurée à T0, correspondant au jour d'introduction de l'adrénaline ou de la noradrénaline.

La lactacidémie est significativement plus élevée chez les patients décédés ( $7,34 \pm 5,45 \text{ mmol.l}^{-1}$ ) que chez les patients survivants ( $3,17 \pm 1,96 \text{ mmol.l}^{-1}$ ) :  $p < 0,0001$ . La mortalité croît avec la valeur de la lactacidémie. Si on utilise une valeur seuil de  $3,5 \text{ mmol.l}^{-1}$ , la mortalité observée est de 83% pour une lactacidémie supérieure et seulement de 43,9% pour une lactacidémie inférieure.

La lactacidémie est significativement plus élevée dans le sous-groupe adrénaline ( $6,98 \pm 5,93 \text{ mmol.l}^{-1}$ ) par rapport au sous-groupe noradrénaline ( $4,95 \pm 3,61 \text{ mmol.l}^{-1}$ ) :  $p = 0,04$ .

## **5. Quelle catécholamine dans le choc septique ?**

La mortalité globale de notre série est de 67%, ce chiffre est comparable à ceux retrouvés dans la littérature.

Dans le sous-groupe adrénaline, la mortalité est estimée à 78%, alors qu'elle est seulement de 56% dans le sous-groupe noradrénaline. En analyse univariée, il existe une différence significative. Cependant l'analyse multivariée met en évidence l'existence de facteurs de confusion, en effet les patients traités par adrénaline sont plus graves que ceux traités par noradrénaline. Certains facteurs pronostics de mortalité étudiés ont des valeurs péjoratives dans le sous-groupe adrénaline pouvant expliquer cette différence de mortalité, il s'agit de :

- Patients plus âgés dans le sous-groupe adrénaline ( $p=0,07$ ),
- PAM plus basse dans le sous-groupe adrénaline ( $p=0,04$ ),
- Taux de lactates sanguins plus élevé dans le sous-groupe adrénaline ( $p=0,04$ ).

On ne peut donc pas conclure à une différence significative du taux de mortalité entre les patients traités par adrénaline ou noradrénaline.

Il n'existe pas, à notre connaissance, d'études portant sur la différence de mortalité des chocs septiques traités par adrénaline ou noradrénaline. Une étude prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle comparative de la mortalité des chocs septiques traités par adrénaline ou noradrénaline est en cours depuis plusieurs années. Ces résultats devraient apporter des informations utiles et pourraient aboutir à une modification de la conduite thérapeutique actuelle.

Nous allons maintenant étudier les 2 catécholamines, leurs avantages et effets indésirables respectifs mis en évidence dans la littérature[52].

- ADRENALINE

- Effets hémodynamiques :

A faible dose, l'adrénaline augmente la pression artérielle par augmentation du débit cardiaque sans variation des résistances vasculaires mais avec une augmentation de la fréquence cardiaque. A des doses plus élevées, la pression artérielle augmente par somation de l'augmentation du débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques, la fréquence cardiaque reste stable[53].

En 1990, Bollaert et al utilisent l'adrénaline en monothérapie chez 13 patients en état de choc septique, après échec de l'expansion volémique et de la dopamine. Les auteurs observent une augmentation de la PAM de 56% ( $p<0,01$ ), une augmentation de l'index cardiaque de 34% ( $p<0,05$ ), une augmentation des résistances vasculaires systémiques

de 32% ( $p < 0,05$ ). La fréquence cardiaque et les résistances vasculaires pulmonaires restent inchangées[54].

En 1991, Mackenzie et al. utilisent l'adrénaline en monothérapie chez 13 patients en état de choc septique, après expansion volémique, en l'absence de traitement inotrope préalable. Ils observent une augmentation de la PAM de 40% ( $p < 0,01$ ), une augmentation de l'IC de 53% ( $p < 0,01$ ), par contre ils ne mettent pas en évidence de variations significatives des résistances vasculaires systémiques[55].

En 1993, Moran et al. utilisent l'adrénaline en monothérapie chez 18 patients en état de choc septique, après expansion volémique. Leurs résultats confirment ceux retrouvés dans les 2 études précédentes. Ils ne retrouvent pas de variations significatives des résistances vasculaires systémiques[53].

#### - Effets vasculaires

Des dysrégulations complexes de la circulation splanchnique surviennent au cours du choc septique. La perturbation de mécanismes vasculaires régulateurs augmentent le risque d'anoxie tissulaire. Un effet défavorable de l'adrénaline sur la circulation splanchnique est discuté. L'hypoxie tissulaire au cours du sepsis grave semble affecter initialement quelques organes, en particulier l'intestin. L'intestin est précocement le siège d'anomalies prononcées de l'extraction en oxygène et présente les stigmates d'une hypoxie focalisée de la muqueuse, secondaire à une diminution sélective de sa perfusion. Il en résulte une destruction de l'extrémité des villosités et une érosion de la muqueuse qui entraînent une perméabilisation de l'épithélium et des phénomènes de translocation bactérienne à l'origine de la survenue du syndrome de défaillance multiviscérale[55]. On retrouve ici l'intérêt de la mesure du pHi.

En 1997, Meier-Hellman et al. ont montré que l'adrénaline diminuait le débit sanguin splanchnique et le pHi[56].

- Effets métaboliques

Le choc septique est un syndrome hypermétabolique dans lequel les besoins tissulaires en oxygène sont augmentés. Les mécanismes compensateurs sont perturbés, tant en raison d'une diminution du débit sanguin lié à une dysfonction myocardique, qu'une diminution de l'extraction tissulaire en O<sub>2</sub> liée à des anomalies de la vasoréactivité. La consommation en oxygène (VO<sub>2</sub>) devient alors très étroitement dépendante des apports en oxygène et cette dépendance s'accompagne d'une dette en oxygène et d'une hypoxie tissulaire. Une augmentation de l'apport et de la consommation d'oxygène systémique pourrait améliorer le pronostic[57].

En 1990, Bollaert et al. utilisent l'adrénaline en monothérapie chez 13 patients en état de choc septique. Ils observent une augmentation du DO<sub>2</sub> de 30% (p<0,01) et de la VO<sub>2</sub> de 11% (p<0,05)[54].

En 1993, Moran et al. utilisent l'adrénaline en monothérapie chez 18 patients en état de choc septique. Ils observent une augmentation du DO<sub>2</sub> (p<0,001) et de la VO<sub>2</sub> (p<0,05)[53].

La perfusion d'adrénaline chez des gens sains induit une augmentation de la glycolyse et de la néoglucogénèse dont la conséquence est un accroissement de la glycémie et de la lactacidémie. L'adrénaline stimule l'activité de la pompe Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase suite à une augmentation de la production d'AMP cyclique après stimulation des récepteurs adrénergiques de la membrane cellulaire des muscles squelettiques. L'augmentation d'activité de la pompe Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup> aboutit à une accélération de la glycolyse aérobie. La production rapide d'ATP alimentée par le glycogène entraîne une hyperlactacidémie, une déplétion en glycogène musculaire et l'accumulation de potassium intracellulaire conduit à une hypokaliémie[58].

En 1996, Day et al. utilisent la dopamine et l'adrénaline chez 10 patients en état de choc septique. La perfusion continue d'adrénaline induit une augmentation de la lactacidémie par rapport à une valeur de base ( $p < 0,0002$ ) et l'augmentation croît avec la dose d'adrénaline perfusée[59].

En 1997, Meier et al. ont montré que la perfusion d'adrénaline peut diminuer le débit sanguin splanchnique, élever le lactate artériel, splanchnique et veineux hépatique, diminuer le pH intra-muqueux et augmenter le gradient gastro-artériel en  $\text{CO}_2$ [60].

En 1997, Levy et al. utilisent l'adrénaline chez 15 patients en état de choc septique. La perfusion d'adrénaline induit une augmentation de la lactacidémie ( $p < 0,01$ ), une diminution du pHi ( $p < 0,01$ ) et une augmentation du gradient gastro-artériel en  $\text{CO}_2$  ( $p < 0,01$ ). Cependant, on retrouve une normalisation du taux de lactate et du gradient gastro-artériel en  $\text{CO}_2$  après 24 heures de traitement[61].

Lévy et al. ont observé une correction du taux de lactate, du pHi et du gradient gastro-artériel en  $\text{CO}_2$  après adjonction de dobutamine à un traitement par adrénaline. La dobutamine possède des effets thermogéniques, ce qui peut laisser penser à un effet délétère de l'adrénaline sur l'oxygénation du territoire gastro-intestinal[61].

#### - Effets secondaires

En 1992, Wilson et al. utilisent l'adrénaline en première intention chez des patients en état de choc septique. L'adrénaline ne provoque pas d'effets tachyarytmésants ni de modifications électrocardiographiques[62].

- NORADRENALINE[63-65]

- Effets hémodynamiques

La noradrénaline augmente la pression artérielle principalement par augmentation des résistances vasculaires. Chez les patients en état de choc septique, le débit cardiaque varie peu, la fréquence cardiaque reste stable ou diminue et la PAPO subit de légères variations de l'ordre de 1 à 3 mmHg.

L'index de travail systolique est toujours augmenté du fait que la PAM s'élève et que l'index cardiaque varie peu (stabilité ou légère augmentation)[66].

En 1989, Martin et coll. utilisent la noradrénaline en monothérapie chez 16 patients en état de choc septique, après expansion volémique. Les auteurs observent après 30 minutes de perfusion (par rapport aux valeurs contrôles) une augmentation de PAM de 73% ( $p < 0,0001$ ), une augmentation des résistances vasculaires systémiques de 70% ( $p < 0,0001$ ), une absence de variation significative de l'index cardiaque[64].

En 1993, Redl-Wenzl et al. utilisent la noradrénaline associée à la dopamine chez 56 patients en état de choc septique. Après expansion volémique et échec de la dopamine, ils associent de la dobutamine à la noradrénaline. Les auteurs observent après 60 minutes de perfusion (par rapport aux valeurs contrôles) une augmentation de la PAM de 37% ( $p < 0,001$ ), une augmentation des résistances artérielles systémiques de 53% ( $p < 0,001$ ) et une absence de variation significative de l'index cardiaque[67].

- Effets vasculaires

- ❖ Circulation rénale

Les effets hémodynamiques de la noradrénaline peuvent être délétères chez des patients en hypovolémie et entraîner une ischémie rénale par augmentation des résistances vasculaires rénales. Le choc septique hyperkinétique est une situation différente où la diminution du débit urinaire semble secondaire à une diminution de la

pression de perfusion glomérulaire. La noradrénaline a un effet plus important sur l'artériole efférente et elle augmente la fraction de filtration glomérulaire, la normalisation des résistances vasculaires peut rétablir le débit urinaire[68].

En 1990, Martin et coll. utilisent de la noradrénaline seule ou associée à de la dopamine ou de la dobutamine chez 24 patients en état de choc septique. La normalisation de l'hémodynamique est suivie d'une restauration du débit urinaire et d'une augmentation de la clairance de la créatinine[69].

En 1993, Redl-Wenzl et coll. ont traité 56 patients avec de la noradrénaline et de la dopamine. Les auteurs observent une augmentation de la PAM et de la clairance de la créatinine, par rapport à une valeur contrôle, ( $p < 0,005$ ) sans effet délétère sur l'index cardiaque, la perfusion d'organe et l'oxygénation tissulaire[67].

L'ischémie rénale observée au cours du choc septique hyperkinétique ne serait pas aggravée par la noradrénaline. Celle-ci pourrait même améliorer le flux sanguin rénal et les résistances vasculaires rénales.

#### ❖ Circulation splanchnique

Chez les patients septiques, la noradrénaline sur la circulation splanchnique apparaît dénuée d'effets délétères avec un débit splanchnique adapté à la consommation d'oxygène dans ce territoire.

En 1994, Marik et coll. retrouvent une augmentation significative du  $pH_i$  après 3 heures de traitement par noradrénaline alors qu'il existe une diminution significative lors du traitement par dopamine[70].

En 1997, Meier-Hellman et coll. ont montré que lors de la modification du traitement des patients en choc septique, en remplaçant la dobutamine par la noradrénaline ou

l'association dobutamine-noradrénaline par la noradrénaline seule, les débits cardiaques et splanchniques diminuent. La consommation splanchnique en oxygène reste inchangée grâce à une augmentation de l'extraction d'oxygène régionale[60].

En 1997, Levy et coll. utilisent l'association noradrénaline-dobutamine chez 15 patients en état de choc septique, le pHi et le delta PCO<sub>2</sub> gastriques retrouvent des valeurs normales en 6 heures[61].

#### - Effets métaboliques

Peu d'auteurs ont étudié l'effet de la noradrénaline sur le taux plasmatique de lactate. Dans plusieurs études la lactacidémie initiale est basse. De plus le temps écoulé entre les prélèvements n'est pas suffisant pour retrouver des variations significatives de la lactacidémie induite par la noradrénaline. Une seule étude semble intéressante pour analyser ces résultats.

En 1993, Martin et coll. utilisent de la noradrénaline chez des patients en état de choc septique hyperkinétique. Les taux initiaux de lactate sont de 4,8+/-1,6 mmol/l et une baisse significative de la lactacidémie est observée au bout de 6 heures (2,9+/-0,8 mmol/l)[71].

L'emploi de noradrénaline ne semble pas aggraver l'oxygénation tissulaire et pourrait peut-être même l'améliorer.

## 6. Etudes comparatives des effets de l'adrénaline ou la noradrénaline dans le choc septique

En 1997, Lévy et coll. ont étudié les effets de l'association noradrénaline-dobutamine versus adrénaline seule sur les paramètres hémodynamiques, le métabolisme des lactates et les paramètres de la tonométrie gastrique chez 30 patients en état de choc septique. Les auteurs concluent à des effets hémodynamiques similaires pour les 2 associations. Le pHi, le gradient gastro-artériel en CO<sub>2</sub> retrouvent des valeurs normales et la lactacidémie diminue fortement en 6 heures dans le sous groupe noradrénaline-dobutamine, alors que dans le sous groupe adrénaline, le pHi diminue ( $p < 0,01$ ), le gradient gastro-artériel en CO<sub>2</sub> augmente ( $p < 0,01$ ) et la lactacidémie augmente ( $p < 0,01$ ). Les variations dans le sous-groupe adrénaline sont transitoires mais susceptibles d'avoir entraîné des lésions ischémiques digestives[61].

En 1999, Duranteau et coll. comparent les effets respectifs de l'adrénaline, la noradrénaline et l'association noradrénaline-dobutamine sur les paramètres hémodynamiques et tonométriques. Les effets hémodynamiques sont similaires pour les différents groupes. L'étude montre que la perfusion d'adrénaline augmente plus la perfusion de la muqueuse gastrique que la noradrénaline administrée seule. Cependant les valeurs du pHi sont plus élevés pour l'association noradrénaline-dobutamine que les valeurs obtenues dans les sous groupes adrénaline et noradrénaline. Ces résultats rejoignent ceux de l'étude précédente[72].

En 2002, Zhou et all. ont étudié les effets de la dopamine, l'adrénaline, la noradrénaline et l'association noradrénaline-dobutamine sur les paramètres hémodynamiques et tonométriques chez 16 patients en état de choc septique. Après 2 heures de traitement, la lactacidémie diminue significativement dans le groupe noradrénaline-dobutamine par rapport au groupe adrénaline et dopamine. En conclusion l'association noradrénaline-dobutamine augmente le pHi et l'oxygénation

tissulaire alors que l'adrénaline et la dopamine ont des effets délétères sur le métabolisme de l'oxygène[73].

Une seule étude, à notre connaissance, a tenté de déterminer si le choix d'une amine vasopressive pouvait influencer le taux de mortalité du choc septique.

En 2000, Martin et coll. utilisent la noradrénaline (57 patients) ou la dopamine à forte dose +/- l'adrénaline (40 patients) chez 97 patients en état de choc septique. La mortalité hospitalière globale est de 73%. Les patients traités par noradrénaline ont significativement un taux de mortalité plus bas que les patients traités par dopamine + adrénaline (62% versus 82%,  $p < 0,01$  ; risque relatif = 0,68 ; IC95% [0,54-0,87]. Cette étude était non randomisée, ce qui peut imposer quelques restrictions dans l'analyse des résultats[74].

La comparaison de durée de survie des patients traités par adrénaline ou noradrénaline ne met pas en évidence de différence dans notre étude. La noradrénaline et l'adrénaline semblent toutes 2 efficaces pour restaurer rapidement une pression artérielle moyenne comprise entre 70 et 80 mmHg.

L'adrénaline, aux doses utilisées dans les états de choc septique est rendue responsable d'une diminution du pHi (effet négatif sur l'oxygénation du territoire gastro-intestinal) et d'une augmentation de la lactacidémie. L'acidose lactique étant considérée comme un facteur pronostic classique de mortalité. Par contre l'adrénaline a un effet bénéfique sur l'index cardiaque (effet plus constant qu'avec la noradrénaline). et sur le transport en oxygène.

La noradrénaline améliore réellement les paramètres hémodynamiques chez la grande majorité des patients en état de choc septique. Par contre ses effets sur les paramètres du transport d'oxygène ne sont pas encore complètement définis. Certains paramètres cliniques de perfusion périphérique, tels que le débit urinaire et le taux de lactates sanguins sont significativement améliorés pour la plupart des auteurs.

Tous ces résultats doivent être confirmés par une étude clinique prospective comparant la mortalité des chocs septiques traités par adrénaline ou noradrénaline.

## V. CONCLUSION

## V. CONCLUSION

Cette étude nous a permis de comparer la mortalité au 28<sup>ème</sup> jour de patients atteints de choc septique traité par adrénaline ou noradrénaline. Après analyse, malgré un effectif trop restreint, il ne semble pas exister de différence significative de mortalité entre les 2 sous groupes.

Une PAM<60mmHg, une lactacidémie>3,5 mmol.l<sup>-1</sup> , un score d'IGS2>63, une classification de Mac Cabe et Jackson à 2 constituent des facteurs prédictifs de mortalité.

La mortalité du choc septique reste très sévère et l'étude clinique prospective de grande ampleur, en cours actuellement, comparant la mortalité des patients traités par adrénaline ou noradrénaline apportera peut être des informations nouvelles sur l'utilisation propre de chaque amine pressive.

## VI. ANNEXES





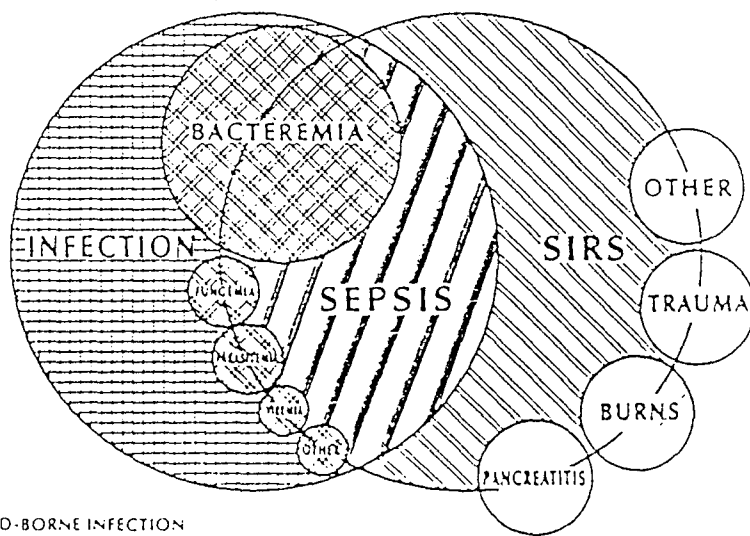
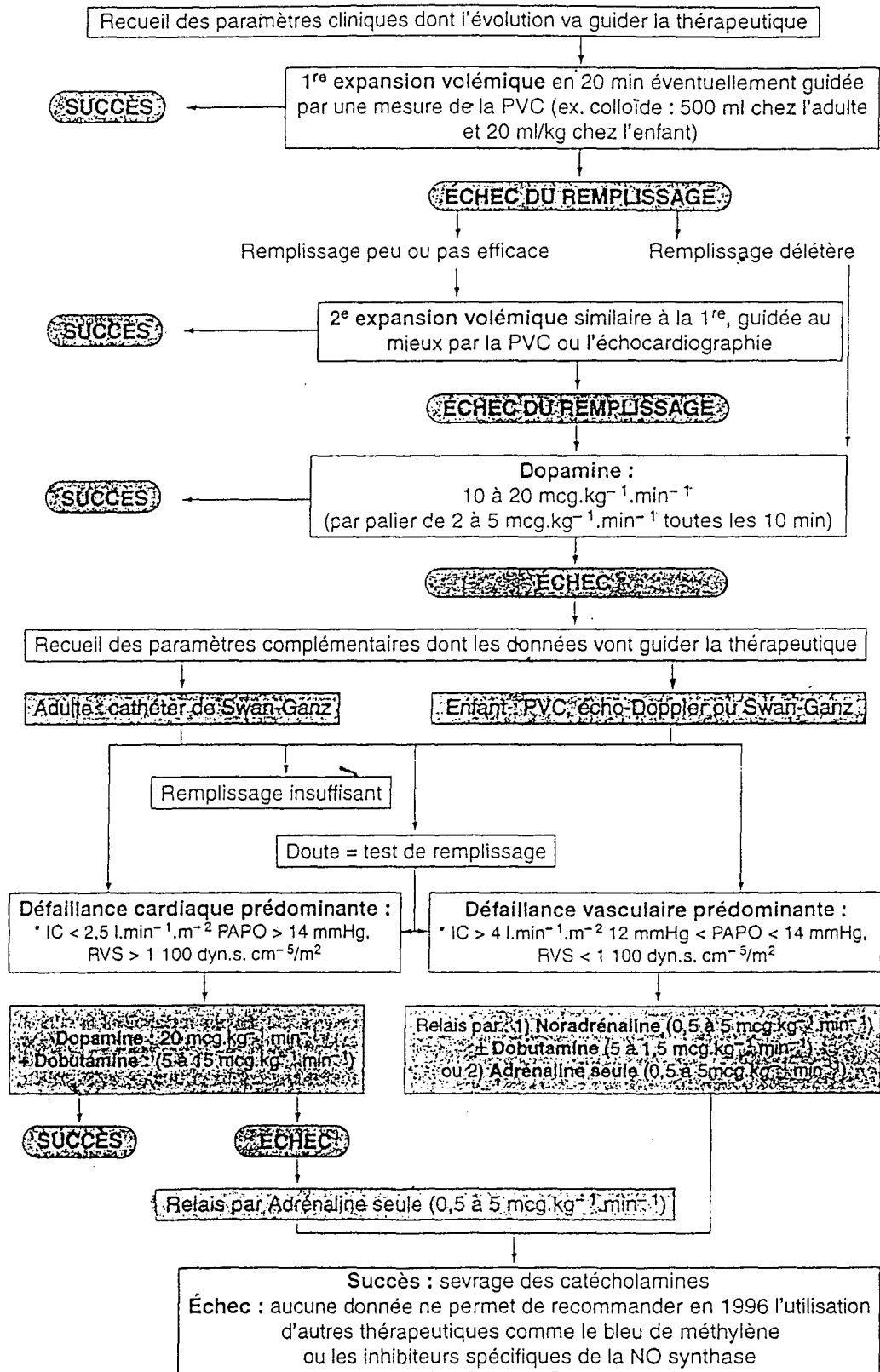


Figure 1. Interrelationships among systemic inflammatory response syndrome (*SIRS*), sepsis, and infection.

PHASE 1

PHASE 2

PHASE 3



\* Valeurs de l'adulte

Tableau V. – Indice de gravité simplifié II.

Variables	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Âge												< 40										60-69	70-74	75-79		≥ 80	
FC (b/min)				< 40							40-69	70-119				120-159											
TA systolique (mmHg)		< 70						70-99				100-199		≥ 200													
Température (°C)												< 39°			≥ 39°												
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg) seulement si VM ou CPAP				< 100	100-199	≥ 200																					
Diurèse (L/j)			< 0,500						0,500-0,999			≥ 1,000															
Urée (mmol/L) (g/L)												< 10,0 < 0,60					10,0-29,9 0,60-1,79								≥ 30,0 ≥ 1,80		
Globules blancs (1000/mm <sup>3</sup> )			< 1,0									1,0-19,9			≥ 20,0												
Kaliémie (mEq/L)										< 3,0		3,0-4,9			≥ 5,0												
Natrémie (mEq/L)								< 125				125-144	≥ 145														
HCO <sub>3</sub> (mEq/L)							< 15			15-19		≥ 20															
Bilirubine (µmol/L) Si jaunisse (mg/L)												< 68,4 < 40,0				68,4-102,5 40,0-59,9									≥ 102,6 ≥ 60,0		
Score de Glasgow (Points)	< 6	6-8				9-10		11-13				14-15															
Maladies chroniques																					Mét Can	Hém Mal				Sida	
Type d'admission												Elec					Med		S Em								
Somme des points																											
TOTAL																										Pts	

FC : fréquence cardiaque ; TA : tension artérielle ; VM : ventilation mécanique ; CPAP : Continuous positive airway pressure ; Ele : admission programmée (élective) chirurgicale ; Med : malade médical ; S Em : malade chirurgical non programmé (en urgence) ; Mét Can : cancer métastatique ; Hém Mal : maladie hématologique maligne.

Score SOFA – (sepsis related organ failure assesment)

Appareil ou Organe	Points			
	1	2	3	4
Score de Glasgow	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Cardio-vasculaire	PAM < 70 mmHg	Dopamine < 5 ou Dobutamine quelle que soit la dose	Dopamine > 5 ou Adrénaline < 0,1 ou Noradrénaline < 0,1	Dopamine > 15 ou Adrénaline > 0,1 ou Noradrénaline > 0,1
		Durée > 1 heure (dose en µg/kg/min)		
PaO <sub>2</sub> / Fi O <sub>2</sub>	< 400	< 300	< 200	< 100
			Ventilation mécanique	
Plaquettes (éléments/mm <sup>3</sup> )	< 150 000	< 100 000	< 50 000	< 20 000
Créatinine plasmatique (µmol/l [g/l])	110 - 170 [1,2 - 1,9]	171 - 299 [2,0 - 3,4]	300 - 440 [3,5 - 4,9] ou diurèse < 500 ml/24 h	> 440 [> 5,0] ou diurèse < 200 ml/ 24 h
Bilirubine plasmatique libre (µmol/l [mg/l])	20 - 32 [12 - 19]	33 - 101 [20 - 59]	102 - 204 [60 - 119]	> 204 [> 120]

**TOTAL**

## GLOSSAIRE

°C	degré celsius
bpm	battements par minute
mmHg	millimètre de Mercure
PAS	pression artérielle systolique
PAM	pression artérielle moyenne
PAP0	pression artérielle pulmonaire d'occlusion
IC	index cardiaque
mmol.l <sup>-1</sup>	millimole par litre
l.min <sup>-1</sup> .m <sup>-2</sup>	litre par minute par mètre carré
dynes.sec.cm <sup>-5</sup> .m <sup>-2</sup>	dynes par seconde par centimètre par mètre carré
µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	microgramme par kilogramme par minute
IGS 2	indice de gravité simplifié 2
DO <sub>2</sub>	transport en oxygène
VO <sub>2</sub>	consommation en oxygène
pHi	pH intra-muqueux

## VII. BIBLIOGRAPHIE

## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Angus D.C, Lindle-Zwirble W.T, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky R. Epidemiology of severe sepsis in the United States : Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001 ; 29 : 1303-1309.
2. Balk R.A, Ely E.W, Goyette R.E. Introduction. ed. Sepsis Handbook. Vanderbilt University Medical Center. NISE 2001. p 3-9.
3. Alberti C, Brun-Buisson C, Buchardi H, Martin C, Goodman S, Sicignano A. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med 2002 ; 28 : 108-121.
4. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in Intensive Care Unit. JAMA 1995 ; 274 : 968-974.
5. Pittet D, Thievent B, Wenzel R.P, Ning L, Auckenthaler R, Suter P.M. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis. A dynamic analysis of ICU patients. Am J Resp Crit Care Med 1996 ; 153 : 684-693.
6. Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Dreyfuss D, Poitrinal P, Bouhassira M. Epidémiologie du sepsis severe en région parisienne : analyse de la base de données CUB-REA. Intensive Care Med 2001 ; 27 suppl 2 : 233-239.
7. Friedman G, Silva E, Vincent J.L. Has the mortality of septic shock changed with time. Crit Care Med 1998 ; 26 : 2078-2086.
8. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. Intensive Care Med 2000 ; 26 suppl 1 : 64-74.
9. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteriemia and severe sepsis in adults : a multicenter prospective survey in ICU and wards of 24 hospitals. Am J Respir Crit Care 1996 ; 154 : 617-624.
10. American college of chest physicians/Society of critical care medicine consensus conference : definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992 ; 20 : 864-874.
11. Raphaël J.C, Antony I, Bellissant E, Bonmarchand G, Cotting J, Fierobe L et al. Utilisation des catécholamines au cours du choc septique in : XVème conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Réan Urg 1996 ; 5 : 441-451.

12. Fishman D, Liaudet L, Feihl Fr, Perret Cl. Le remplissage vasculaire au cours du choc septique. Bases physiopathologiques et réalité clinique. Méd et Hyg 1996 ; 54 : 432-437.
13. Astiz M.E, Rackow E.C. Septic shock. Lancet 1998 ; 351 : 1501-1505.
14. Payen D, Dhainaut J.F. Choc septique in : Anesthésie réanimation chirurgicale 2ème édition. Samii K. Médecine science flammariion, 1995, 1059-1076.
15. Charbonneau P, Ramakers M, Daubin C, Bosquet C. Choc septique in : Boles J.M, Cardinaud J.P, Gibert C, Jaeger A, Offenstadt G. et Coll. Ed. Réanimation médicale. Paris : Masson ; 2001. p. 733-741.
16. Martin C, Vincent J.L, Dhainaut J.F, Teboul J.L, Perret C, Vallet B. Le traitement du choc septique : aspects hémodynamiques. Réan Urg 1998 ; 7 : 293-311.
17. Task Force of American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Crit Care Med 1999 ; 27 : 639-660.
18. Reinhart K, Sakka S.G, Meier-Hellman A. Haemodynamic management of a patient with septic shock. Eur J Anaesthesiol 2000 ; 17 : 6-17.
19. Bollaert P.E. Bases pharmacologiques de l'utilisation des catécholamines. Réan Urg 1996 ; 5 : 473-480.
20. Auffray J.P, Fulachier V. Pharmacologie des sympathomimétiques : indications thérapeutiques en réanimation cardiovasculaire. Encycl Med Chir (Elsevier. Paris). Anesthésie-Réanimation. 36-365-A-10. 1997.
21. Jendal N, Hollenberg S.M, Dellinger R.P. Pharmacologic issues in the management of septic shock. Crit Care Clinics 2000 ; 16 : 233-249.
22. Huet O, Duranteau J. Quelles catécholamines dans le choc septique ? MAPAR 1999 ; 467-473.
23. Fourier F, Bricard H, Laterre P.F, Cohen Y, Marquette C.H, Daoud P. et al. Corticothérapie au cours du choc septique in : XXème conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence. Réan Urg 2000.
24. Le Gall J.R, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS2) based on European / North American multicenter study. JAMA 1993 ; 270 : 2957-2963.

25. Mac Cabe W.R, Jackson G.G. Gram negative bacteremia, etiology and ecology. Arch Intern Med 1962 ; 110 : 845.
26. Vincent J.L, Moreno R, Takala J, Willats S, De Mendonça A, Bruining H. et al. The SOFA (sepsis related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med 1996 ; 22 : 707-710.
27. Barriere S.L, Lowry S.F. An overview of mortality risk prediction in sepsis. Crit Care Med 1995 ; 23 : 376-393.
28. Schoenberg M.H, Weiss M, Radermacher P. Outcome of patients with sepsis and septic shock after ICU treatment. Langenbecks Arch Surg 1998 ; 383 : 44-48.
29. Rangel-Frausto M.S, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis Cs, Wenzel R.P. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) : a prospective study. JAMA 1995 ; 273 : 117-123.
30. Cohen N.E. Reduced mortality from septic shock-lessons for the future. Crit Care Med 1998 ; 26 : 1956-1958.
31. Salvo I, De Cian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfer A, Montani C, Magni E. The Italian SEPSIS study : preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 1995 ; 21 suppl 2 : 244-249.
32. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert P.E, François B, Koracle J.M, Cohen Y. et col. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002 ; 288 : 862-871.
33. Knaus W.A, Draper E.A, Wagner D.P, Zimmerman J.E. Prognosis in acute organ-system failure. Ann surg 1985 ; 202 : 685-693.
34. Crabtree T.D, Pelletier S.J, Gleason T.G. et al. Gender-dependent differences in outcome after the treatment of infection in hospitalized patients. JAMA 1999 ; 282 : 2143-2148.
35. Wichman M.W, Inthorn D, Andress H.J, Schildberg F.W. incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive patients : the influence of patient gender on disease process a outcome. Intensive Care Med 2000 ; 26 : 167-172.
36. Thyrault M, Gachot B, Chastang C, Souweine B, Timsit J.F, Bedos J.P. et al. Septic shock in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Intensive Care Med 1997 ; 29 : 71-75.

37. Reyes W.J, Brimiouille S, Vincent J.L. Septic shock without documented infection : an uncommon with a high mortality. *Intensive Care Med* 1999 ; 25 : 167-1270.
38. Leibovici L, Drucker M, Konigsberger H, Samra S, Harrari S, Ashkenazi S. Septic shock in bacteremic patients : risk factors, features and prognosis. *Scand J Infect Dis* 1997 ; 29 : 71-75.
39. Lundberg J.S, Perl T.M, Wiblin T, Costigan M.D, Dawson J, Nettleman M.D, Wenzel R.P. Septic shock : an analysis of outcomes for patients with onset hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 1020-1024.
40. Bernardin G, Pradier C, Tiger F, Deloffre P, Mattei M. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive Care Med* 1996 ; 22 : 17-25.
41. Parker M.M, Shelhamer J.H, Natanson C, Alling D.W, Parillo J.E. Serial cardiovascular variables in survivor and non survivors of human septic shock. *Crit Care Med* 1987 ; 15 : 923-929.
42. Dhainaut J.F, Huyghebaert M.F, Monsallier J.F, Lefevre G, Dallava Santucci J, Brunet F et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactates, free fatty acid, glucose, and ketons with patients with septic shock. *Circulation* 1987 ; 75 : 533-541.
43. D'orio V, Mendes P, Saad G, Marcelle R. Accuracy in early prediction of prognosis of patients with septic shock by analysis of simple indices : prospective study. *Crit Care Med* 1990 ; 18 : 1339-1345.
44. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn R.J, Vincent J.L. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996 ; 171 : 221-226.
45. Grimaud D, Ichai C, Levraut J. Troubles de l'équilibre acido-basique chez l'adulte. *Encycl Med Chir (Paris-France), Anesthésie-réanimation*, 36-860-A-50, 1995.
46. Levy B, Sadoune L.O, Gelot A.M, Bollaert P.E, Nabet P, Larcan A. Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholamine-treated septic shock. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 270-272.
47. Marecaux G, Pinsky M.R, Dupont E, Kahn R.J ; Vincent J.L. Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF and IL-6 levels in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 1996 ; 22 : 404-408.

48. Joynt G.M, Lipman J, Gomersall C.D, Tan I, Scribante J. Gastric intramucosal ph and blood lactate in severe sepsis. *Anaesthesia* 1997 ; 52 : 726-732.
49. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent J.L. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991 ; 99 : 956-962.
50. Dhainaut J.F, Marin N, Payen D. Choc septique. *Traité de réanimation médicale* 1<sup>ère</sup> édition. Paris, Médecine science flammariion 1997 p 205-208.
51. Friedman G, Berlot G, Kahn R.J, Vincent J.L. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal ph in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1995 ; 23 : 1184-1193.
52. Rudis M.I, Basha M.A, Zarowitz B.J. Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? *Crit Care Med* 1996 ; 24 : 525-537.
53. Moran J.L, O’Fathartaigh M.S, Peisach A.R, Chapman M.J, Leppard F. Epinephrine as an inotropic agent in septic shock. *Crit Care Med* 1993 ; 21 : 70-77.
54. Bollaert P.E, Bauer P, Audibert G, Lambert H, Larcan A. Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 1990 ; 98 : 949-953.
55. Mackenzie S.J, Kapadia F, Nimmo G.R, Armstrong I.R, Grant I.S. Adrenaline in treatment of septic shock : effects on hemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med* 1991 ; 17 : 36-39.
56. Revelly J.P. Hémodynamique splanchnique. *Med et Hyg* 1997 ; 55 : 1906-1910.
57. Tuchs Schmidt J, Fried J, Astiz M, Rackow E. L’augmentation du débit cardiaque et du transport de l’oxygène améliore l’évolution du choc septique. *Chest* 1992 ; 102 : 216-220.
58. James Howard J, Luchette F.A, McCarter F.D, Fisher E.J. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999 ; 354 : 505-508.
59. Day N.P.J, Phu N.H, Mai N.T.H, Chau T.T.H, Hien T.T, White N.J. The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996 ; 348 : 219-223.

60. Meier-Hellmann A, Reinharrt K, Bredle D.L, Specht M, Spies C.D, Hannemann L. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997 ; 25 : 399-404.
61. Levy B, Bollaert P.E, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, Nabet P, Larcan A. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism and gastric tonometric variables in septic shock : a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997 ; 23 : 282-287.
62. Wilson W, Lipman J, Scribante J. et al. Septic shock : does adrenaline have a role as a first line inotropic agent ? *Anaeth Intens Care* 1992 ; 20 : 470-474.
63. Groeneveld A.B.J, Girbes A.R.J, Thijs L.G. Treating septic shock with norepinephrine. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 2022-2023.
64. Martin C, Eon B, Saux P, Albanese J, Aknin P, Gouin F. Utilisation de la noradrénaline dans le traitement du choc septique. *Ann Fr Anesth Réanim* 1989 ; 8 :19-25.
65. Desjars P, Pinaud M, Potel G, Tasseau F, Touze M.D. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 1987 ; 15 : 134-137.
66. Martin C, Viviani X, Arnaud S, Vialet R, Rougnon T. Effects of norepinephrine plus dobutamine or norepinephrine alone on left ventricular performance of septic shock patient. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 1708-1713.
67. Desjars p, Pinaud M, Bugnon D, Tasseau F. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care MED* 1989 ; 17 :426-429.
68. Redl-Wenzl E.M, Armbruster C, Edelmann G, Fischl E, Kolacny M, Wechsler-Fordos A, Sporn P. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 1993 ; 19 : 151-154.
69. Martin C, Eon B, Saux P, Aknin P, Gouin F. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 1990 ; 18 : 282-285.
70. Marik P.E, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994 ; 272 : 1354-1357.
71. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993 : 1826-1831.

72. Duranteau J, Sitbon P, Teboul J.L, Vicaut E, Anguel N, Richard C, Samii K. Effects of epinephrine, norepinephrine, or the combination of norepinephrine and dobutamine on gastric mucosa in septic shock. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 893-900.
73. Zhou S.X, Qiu H.B, Huang Y.Z, Yang Y, Zheng R.Q. Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 2002 ; 23 : 654-658.
74. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000 ; 28 : 2758-2765.

VU

NANCY, le 26 septembre 2002  
Le Président de Thèse

NANCY, le 26 septembre 2002  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. E. BOLLAERT

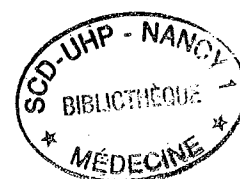
Professeur J. ROLAND

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 04 octobre 2002

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur C. BURLET



---

## RESUME DE LA THESE

### Introduction

Le choc septique constitue la première cause de mortalité en unités de soins intensifs. Une conférence de consensus recommande un algorithme thérapeutique combinant l'expansion volémique et l'utilisation raisonnée de catécholamines. Le but de cette étude était de comparer la mortalité des chocs septiques traités par adrénaline ou noradrénaline et d'isoler des facteurs pronostics de mortalité.

### Patients et méthode

Cent patients atteints de choc septique ont été inclus dans l'étude, 50 ont été traités par de l'adrénaline et 50 par de la noradrénaline après échec du remplissage et de la dopamine ( 87% des patients ont eu un traitement préalable par la dopamine avant l'introduction d'adrénaline ou noradrénaline).

### Résultats

Mortalité globale à J28 = 67%

Pas de différence significative de mortalité entre les 2 sous-groupes adrénaline et noradrénaline.

Facteurs prédictifs de décès dans notre étude : IGS2 à la 24<sup>ème</sup> heure, PAM<60mmHg, lactacidémie>3,5mmol.l<sup>-1</sup>, classification de Mac Cabe et Jackson.

### Conclusion

Le choix entre adrénaline et noradrénaline ne modifie pas la mortalité dans notre travail. Une étude prospective de grande ampleur, en cours actuellement, comparant la mortalité des patients traités par adrénaline ou noradrénaline apportera, peut être, des informations nouvelles.

---

## TITRE EN ANGLAIS

A comparative study of mortality of septic shock treated by epinephrine or norepinephrine

---

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2002

---

### MOTS CLEFS :

Choc septique – mortalité – adrénaline – noradrénaline – facteurs pronostics – revue de la littérature

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

**Faculté de Médecine de Nancy**

9, avenue de la Forêt de Haye

54 505 VANDOEUVRE LES NANCY cedex

---