

UNIVERSITÉ TOULOUSE

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE**

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1592

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

Etienne ALDIGÉ

le 27 Septembre 2019

**Sepsistrain : évaluation du strain longitudinal global comme
facteur pronostic chez le patient en choc septique**

Directeur de thèse : Dr David Rousset

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE

Président

Monsieur le Professeur Stein SILVA

Assesseur

Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE

Assesseur

Madame le Docteur Béatrice RIU-POULENC

Assesseur

Monsieur le Docteur David ROUSSET

Suppléant

Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ

Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III
au 1^{er} septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RÜMEAUX Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
 Professeur ALBAREDE Jean-Louis
 Professeur ARBUS Louis
 Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
 Professeur BOCCALON Henri
 Professeur BONEU Bernard
 Professeur CARATERO Claude
 Professeur CHAMONTIN Bernard
 Professeur CHAP Hugues
 Professeur CONTE Jean
 Professeur COSTAGLIOLA Michel
 Professeur DABERNAT Henri
 Professeur FRAYSSE Bernard
 Professeur DELISLE Marie-Bernadette
 Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
 Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis
 Professeur LAGARRIGUE Jacques
 Professeur LARENG Louis
 Professeur LAURENT Guy
 Professeur LAZORTHES Yves
 Professeur MAGNAVAL Jean-François
 Professeur MANELFE Claude
 Professeur MASSIP Patrice
 Professeur MAZIERES Bernard
 Professeur MOSCOVICI Jacques
 Professeur MURAT
 Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
 Professeur SALVAYRE Robert
 Professeur SARRAMON Jean-Pierre
 Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

P.U. - P.H. 2^{ème} classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie	P.U. Médecine générale	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. BOYER Pierre	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile	M. STILLMUNKES André	
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	Professeur Associé en Pédiatrie	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol André	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétiq
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédéric	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétiq
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoît	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMALHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr CHICOUA Bruno

Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr LATROUS Leila

Remerciements

Monsieur le Professeur Olivier Fourcade
Anesthésie-Réanimation
Président du jury

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse et je vous en remercie. Vous avez marqué mes cinq années d'internat aussi bien par la qualité de vos interventions orales à l'occasion notre formation théorique que par le partage de votre expertise au lit des malades. Soyez assuré de mon plus grand respect.

Monsieur le Professeur Stein Silva
Médecine Intensive - Réanimation
Assesseur

Tu m'as fait l'honneur de me confier ce travail et je mesure aujourd'hui pleinement la chance que j'ai eu d'avoir pu bénéficier régulièrement de ton œil avisé sur le sujet. Apprendre la réanimation à tes côtés au cours des semaines d'astreinte et autres (longues) gardes a été un réel plaisir, profiter de ton savoir et de ton expertise sur de nombreux sujets un privilège. J'espère que le résultat final de ce travail sera à la hauteur de tes exigences.

Monsieur le Professeur Vincent Minville
Anesthésie Réanimation
Assesseur

Tu me fais l'honneur d'évaluer mon travail en apportant ton regard et ton savoir sur le sujet. Ces quelques lignes me permettent de te remercier pour la qualité de la formation théorique et pratique toulousaine dont j'ai pu bénéficier au cours de ces cinq années, et qui seront j'en suis sûr un tremplin pour la suite.

Madame le Docteur Beatrice Riu Poulenc
Anesthésie Réanimation
Assesseur

Je te remercie d'être là pour juger le résultat de ces trois années de travail pour laquelle tu as tant contribué. Ta participation dans l'acquisition des images et ton expertise sur le sujet nous ont été indispensables. Je te remercie aussi pour la confiance que tu m'as apporté lors de mon passage dans ton service. La bienveillance et les qualités pédagogiques qui te caractérisent n'ont fait qu'accroître mon envie de pratiquer cette belle spécialité.

Monsieur le Docteur David Rousset
Anesthésie Réanimation
Directeur de thèse et suppléant

Quelle chance j'ai eu que tu acceptes d'être mon directeur de thèse ! Ton investissement, ta disponibilité et ton soutien pendant ces trois années m'ont été indispensables pour garder le cap et ne jamais douter que je rendrais cette thèse à temps... Tous ces moments à discuter autour de ce travail et les deux stages où j'ai été ton interne, ont été pour moi l'occasion de découvrir un médecin brillant, passionné et respecté de tous, ainsi qu'une personne attachante. De par l'intérêt commun que nous portons à cette spécialité et à certains de ses domaines spécialisés, ainsi que par la manière dont tu pratiques la médecine au quotidien, tu es un exemple pour moi. Merci.

Monsieur le Professeur Olivier Lairez
Cardiologie
Membre invité

Vous me faites l'honneur de juger ma thèse aujourd'hui pour laquelle vous avez été un acteur essentiel. En plus de vos connaissances sur le sujet que vous avez su partager, vous avez apporté à cette étude votre expertise dans l'analyse des données, ce qui sera une de ces forces. Je tiens particulièrement à vous remercier pour le temps que vous m'avez consacré, la facilité et la franchise de nos échanges sur le sujet et la rapidité à laquelle vous vous êtes employé pour faire avancer les choses. Votre présence aujourd'hui me conforte dans l'idée que mon futur métier est riche de sa transversalité et que la coopération entre les différentes spécialités est essentielle.

A ma fiancée,

Mon internat pourrait se résumer à une rencontre, *Julia*... Les hasards du concours national et de la vie nous ont mené tous les deux à Toulouse, et on peut dire qu'ils ont bien fait les choses. Ces années passées avec toi à découvrir Toulouse et ses environs, l'Auvergne et tous ceux qui t'entourent, l'Europe et au-delà resteront des souvenirs inoubliables. Avec toi la vie à deux est devenue une évidence et je suis fier de voir que nous franchissons toutes les étapes naturellement. Tu fais de moi un homme meilleur et je suis impatient de me lancer dans nos beaux et nombreux projets. A l'année 2020 et toutes celles qui suivront.

A ma famille,

Mes parents, qui m'ont accompagné durant ces 11 années et grâce à qui j'ai pu bénéficier de conditions de travail exceptionnelles. Si aujourd'hui je peux choisir cette belle et passionnante spécialité c'est grâce à vous. Je vous remercie aussi pour votre soutien dans tous mes choix durant 29 ans et les valeurs que vous m'avez inculquées. Vous êtes des exemples pour moi, tous les efforts que j'ai fait pour réussir c'était aussi pour vous. Je suis fier d'avoir un peu de vous deux. Pour tout ce que vous avez fait et pour ce que vous faites encore : merci !

Mon frère et à ma sœur qui ont guidé leur « petit frère » avec bienveillance tout au long de mon enfance. *Jean-Baptiste* pour lequel je reste admiratif de sa réussite précoce et de sa facilité à surmonter les épreuves. *Alice* qui est un exemple par sa capacité à mener une vie familiale et professionnelle à un rythme effréné avec réussite et sans perdre une seconde sa bonne humeur.

Robert pour ta présence auprès de nous depuis toujours, pour la joie que tu transmets et que tu apportes en toute circonstance.

Marise, ta disparition ne fait que me rappeler l'importance que tu as eu dans ma vie. Je sais que tu serais fière de voir l'évolution de « ton petit ».

A la famille *Gauran* avec qui je garde sans aucun doute mes plus beaux souvenirs de vacances.

A mes futurs beaux-parents, pour votre gentillesse et votre capacité à mettre les gens à l'aise. Pour l'accueil de la famille *Aldigé* au sein de la vôtre.

Aux personnes rencontrées durant ces 11 années d'études et qui ont toutes participé à ma formation,

A l'équipe du service d'anesthésie du CH de Rodez, qui m'a guidé pour mes premiers pas dans cette belle spécialité et qui m'a conforté dans mon choix.

A l'équipe d'anesthésie Digestive Rangueil qui m'a introduit dans le monde du CHU, qui m'a appris à intuber « sans béquer » au prix de nombreuses claques derrière la nuque.

A toute l'équipe de la réanimation du CH d'Auch, grâce à qui notre 1^{er} semestre dans le monde de la réanimation a été inoubliable.

A l'équipe de réanimation CCV qui m'a donné goût à l'hémodynamique et tous ces mystères.

A toute la réanimation Purpan qui m'a fait découvrir les plaisirs d'une réanimation à la pointe le tout dans une ambiance décontractée grâce à des « paramed » parfois dégenté.

A la *réanimation Rangueil* où j'ai passé 2 semestres épanouissant, grâce à des personnes toutes différentes mais si complémentaires.

A l'équipe d'*Orthopédie*, sans qui j'aurais passé 11 années d'études sans faire de MMS, heureusement y'avais OPTIAGE...

A toutes l'équipe de *Neurochirurgie* pour votre accueil, pour la confiance que vous m'avez apporté et pour la qualité de notre formation.

A mon Internat toulousain,

A la *coloc* : *Kevin* grâce à qui l'adaptation à la vie d'interne et le changement de ville a été si facile, à ton éternel insatisfaction et à l'aéroport de Franckfort - *Jean-Lin* pour tes innombrables blagues pourris et ton sens de l'organisation très prononcé, merci d'avoir supporté notre « bordelisme » sans jamais nous le faire remarquer - *Clémence*, la princesse dans sa suite royale, pour tes coups de gueule de 3 secondes chrono, pour notre semestre partagé en réa Rangueil et pour ta participation active à cette thèse - *Gaétan*, l'éternel enfant de la coloc qui finalement n'aura jamais réussi à trouver l'éponge pour faire la vaisselle. Tous ces souvenirs en commun resteront à jamais, les festins quotidiens, au sms partagé dans les WC, aux sons des films sur la sono du salon depuis la chambre, les soirées « open-olive », les lendemains de soirées en pénichette ou devant le Top 14 et à la rivalité :

SUA > Stade Toulousain > Section Paloise > UBB

L'*internat de Rodez* qui fut l'endroit idéal pour démarrer mon internat. *Dums* mon tout nouveau papa ours chez qui j'ai de suite vu un ami (peut-être par notre ressemblance physique ?) - *Marine* qui a su passer au-delà de la première impression et qui fut le plus efficace des sites de rencontre - *Josselin* le marathonien et cycliste au physique de talonneur (TMTC) - *Audrey* je ne te rappellerai pas ton trophée ici tous les thésards avant moi l'ont déjà fait - *Emilie* la reine du dessert PEC Framboise - *Thomas* le maître de Guitar Héro - mais aussi *Chloé*, *Chloé*, *Thomas*, *Amandine*, *Lucie* et *Pauline*

Celia pour que tu continues à me faire des tartes aux fraises et *Kévin* parce que je sais que tu subis toi aussi les trop nombreux sms entre Julia et Celia.

Paul et *Elo*, et les apéros fléchettes sur votre terrasse.

A l'*internat d'Auch* et à cette dernière soirée auto-derstruction/ventrigrisse dans le jardin.

Au *TRIC* et au *gériaTRIC* grâce à qui j'ai redécouvert pendant mon internat ce petit gout de compétition (tout petit) mais surtout le gout des voyages rugby, des soirées « galopins » avec « golden shoes » - chemises à fleurs - EAG.

A tous *mes co-internes de promo* et aux moments passés avec *Alexis* le plombier de l'hôpital d'Auch, et *Modrich* l'homme qui ose le piercing au téton vert fluo.

A mon externat bordelais,

A *Tibo*, ta communication égale à un lisencéphale après 2h du matin et ton cœur d'artichaut - *Caza* ou « maître-caniche parmi les caniches » qui réussira l'exploit de passer sa vie post pubère

sans jamais avoir passé un jour célibataire. Mais surtout au trio qu'on a formé pendant l'externat, un savant mélange de travail, de voyage, d'hameçons et autres « Costiche ». Clairement sans vous ça n'aurait pas été pareil. A *Mathilde* la touche de féminité dans ce monde de brutes qui a su nous supporter durant ces longues heures passées tous les quatre.

A *la FF* et nos voyages aux quatre coins du monde, à la montagne ou à la plage, à 4 à 8 ou à 18. Je suis fier de voir qu'on a réussi à faire vivre ce groupe si particulier et je suis heureux de savoir que vous serez là pour tous les événements importants qui arrivent. *Tiffany* pour ton grand cœur susceptible et ton genou en bois mais surtout pour tes siestes express au restaurant - *Caro* pour ta générosité sans borne et pour les week-ends en famille à Arcachon sans jamais broncher quand les soirées partent en live - *Marine* pour ton one-women-show permanent malgré toi - *Caroline* notre maman douceur - *Claire* pour son évolution express de Brodasse à maman Brodier - *Camille* et ton syndrome parkinsonien - *Horty* et mon caleçon resté en Bretagne - *Laurette* pour ton « V » de la victoire - *JAT* la seule personne qui essayait d'écouter les confs de médecine légale - *Marie* et sa psychorigidité légendaire qui s'exprimera parfaitement avec la maternité - *Charles* il moi compagno di viaggio in tutta Europa, sempre nei suoi arti e mentalmente a tutti i test - *JB* ou l'image du bordelais modèle en mocassins en P1 devenant un externe alcoolique aux yeux bridés dès la P2 - *Géo* le Colin Farrell du Féret- *Jé* pour respecter tous les quotas et pour la seule et dernière soirée tous les deux « entre mecs » - *Léa* - *Bene* - *Mathilde* - *Quentin* - *Diego ET CLEMENCE ;)* et *Raphael*.

Au quatuor agenais reformé pour la P1, *Anne* et son rire pire que le mien, *Jesse* et nos journée révision sponsorisé « Dominos Pizza ».

Et à ceux qui sont là depuis le début,

Lucie et Nico pour votre générosité, votre franchise et les festins du vendredi soir - *Fanny*, *Chloé et Charline* le trio d'inséparables - *Maxime* pour ton gout du one-man-show et de la magouille (n'hésite surtout pas à poser des questions à la fin de la soutenance) - *Yann* et sa double personnalité pour laquelle il existe probablement 1Go de photos et vidéos sur Whatapps et qui t'empêcheront probablement d'être président - *Clément* mon garde du corps depuis nos premiers repas de classe qui m'a évité quelques égratignures - *Brice* pour ta future carrière à Cannes, c'est meilleurs pour la santé - *Clément* et son AbdelKader - *Brice et Arnaud* les inséparables qui font tourner les bars/boites d'Agen à eux seul - *Laurent* le Dj's du QG et le maitre du dance-floor - *Florian* et les premiers souvenirs de vacances sans les parents à St Marie de Campan à bizuter Vela - *Roro* pour le camping Corse par la porte arrière ...

UNIVERSITÉ TOULOUSE

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE**

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1592

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

Etienne ALDIGÉ

le 27 Septembre 2019

**Sepsistrain : évaluation du strain longitudinal global comme
facteur pronostic chez le patient en choc septique**

Directeur de thèse : Dr David Rousset

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE	Président
Monsieur le Professeur Stein SILVA	Assesseur
Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE	Assesseur
Madame le Docteur Béatrice RIU-POULENC	Assesseur
Monsieur le Docteur David ROUSSET	Suppléant
Monsieur le Professeur Olivier LAIREZ	Membre invité



Tables des matières

INTRODUCTION.....	15
•HYPOTHESE	17
•OBJECTIFS	17
MATERIEL ET METHODES.....	18
•CRITERES D'INCLUSION	18
•CRITERES D'EXCLUSION	19
•PROTOCOLE DE L'ETUDE	19
•SEPSISTRAIN : MODALITES DE REALISATION DE L'ECHOGRAPHIE CARDIAQUE ET ACQUISITION DU STRAIN MYOCARDIQUE.....	20
•DONNÉES RECUEILLIES ET PROTECTION DES DONNÉES	21
•ANALYSE STATISTIQUE.....	22
RÉSULTATS.....	23
•CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION DE L'ETUDE A L'ADMISSION	23
•ANALYSE COMPARATIVE DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS PRESENTANT UNE ALTERATION DE LA FEVG OU NON.....	24
•CORRELATION ENTRE LA FEVG ET LE SLG VG.....	26
•ÉVOLUTION DE LA FONCTION SYSTOLIQUE DU VENTRICULE GAUCHE AVANT ET APRES LE SEVRAGE DES AMINES	27
•ÉVALUATION DE L'IMPACT DE LA FEVG ET DU SLG SUR LA MORBIDITE	28
•ÉTUDE DE FAISABILITE	29
DISCUSSION	30
•LIMITES	32
CONCLUSION	33
BIBLIOGRAPHIE.....	34
ANNEXE 1 – QUICK SOFA - SOFA - CHOC SEPTIQUE	37
ANNEXE 2 – PHYSIOPATHOLOGIE DU CHOC SEPTIQUE	39
ANNEXE 3 - L'ECHOGRAPHIE DE STRAIN	42
ANNEXE 4 - RECUEIL DES DONNEES SEPSISTRAIN	44
ANNEXE 5 - RECUEIL DES DONNEES ECHOCADIOGRAPHIQUES.....	45

Définitions

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

qSOFA : Quick SOFA

CMS : cardiomyopathie septique

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

ETT : échocardiographie trans-thoracique

VG : ventricule gauche

VD : ventricule droit

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : pression artérielle systolique

PAM : pression artérielle moyenne

TDI : Tissue Doppler Imaging

SLG : Strain Longitudinal Global

CCVG : chambre de chasse du ventricule gauche

VCS : veine cave supérieure

VCI : veine cave inférieure

TAPSE : excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide

HTA : hypertension artérielle

FRS : fraction de réduction de surface

FiO2 : fraction inspirée en oxygène

PaO2 : pression artérielle en oxygène

PEP : pression expiratoire positive

INTRODUCTION

Le choc septique représente 15 % des admissions dans les services de réanimation française et 62% des états de choc rencontrés (1). Bien qu'en diminution sur les vingt dernières années, le taux de mortalité reste élevé car proche de 40% (2). Régulièrement redéfinie par les recommandations internationales (3), le choc septique correspond actuellement à un état de sepsis associé à un taux de lactates artériels sériques supérieur à 2mmol/L et nécessitant l'introduction de vasopresseur pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure à 65mmHg malgré une expansion volémique adéquate (Annexe 1). Le mécanisme physiopathologique à l'origine de cet état septique grave est complexe et multifactoriel, associant une réaction inflammatoire systémique excessive médiée par l'immunité innée, des anomalies de la coagulation et des défaillances d'organes multiples (Annexe 2).

Parmi ces dysfonctions d'organes, l'atteinte myocardique aiguë en contexte septique est désignée comme la cardiomyopathie septique (CMS). Décrite pour la première fois en 1984 par *Parker* (4), la CMS est initialement présentée comme une altération de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) associée à une dilatation du cœur gauche, le tout étant réversible 7 à 10 jours après son apparition. Elle concernerait jusqu'à 44% des patients (5). Des lésions cardiaques constituées, sans signes préalables d'ischémie myocardique, ont été rapportées dans une étude anatomo-pathologique post-mortem chez des patients décédés d'un sepsis ou d'un choc septique (6). Au fil des années, une meilleure caractérisation de la CMS a été proposée, notamment grâce à l'essor de l'échographie cardiaque en réanimation, malgré la persistance d'incertitudes concernant son réel impact en termes de morbi-mortalité. La présence d'une dysfonction systolique du ventricule gauche (VG) par altération de la FEVG elle-même responsable d'une diminution du débit cardiaque est fréquente et était décrite initialement comme facteur protecteur dans le choc septique ; cependant de récentes méta-analyses au sujet de son impact sur la mortalité contredisent cette hypothèse (7,8). La présence d'une dysfonction diastolique au sein de la CMS, altérant la compliance au remplissage du cœur gauche, semblerait avoir un impact conséquent en termes de morbi-mortalité mais nécessiterait des études de plus large effectif pour confirmer cette hypothèse (9,10). Enfin, la présence d'une dysfonction systolique du ventricule droit (VD) favorisée notamment par l'altération de la compliance du cœur gauche a été décrite, mais son impact sur la mortalité n'a là aussi été étudié qu'à travers des cohortes descriptives de faible effectif (11,12).

L'échographie cardiaque est proposée comme technique d'imagerie de première intention dans le diagnostic et le monitoring hémodynamique de l'état de choc (13). La plupart des études sur la CMS sont actuellement issues de données échographiques et présentent plusieurs limites : l'hétérogénéité des patients étudiés de par les différentes définitions disponibles concernant les états septiques graves, la variabilité des conditions hémodynamiques au cours de la réalisation de l'échographie, l'influence de certaines thérapeutiques comme les catécholamines ou encore le manque de suivi des patients dans le temps. Tous ces points entraînent des biais dans l'interprétation de l'imagerie rendant la caractérisation précise et reproductible de la CMS difficile. Même si les paramètres échographiques utilisés dans ces travaux pour définir les dysfonctions systoliques et diastoliques gauches font actuellement consensus, la caractérisation de la défaillance systolique ventriculaire gauche reste imparfaite car essentiellement basée sur la mesure de la FEVG. Or, ce rapport de surface entre les temps systoliques et diastoliques en échographie bidimensionnelle est nettement influencé par les conditions de pré- et/ou de post-charge du myocarde sans toutefois traduire une atteinte myocardique intrinsèque propre.

Une nouvelle approche échographique, l'imagerie de *strain*, est apparue ces dernières années comme un outil de quantification précise de la fonction et de la contractilité myocardiques. Cette technique analyse le déplacement myocardique par le *tracking* des *speckles* (marqueurs acoustiques naturels) au sein de l'image ultrasonique bidimensionnelle ; ainsi le déplacement géométrique de chaque *speckle* représente le mouvement tissulaire local et la compétence intrinsèque du myocarde de manière précise (Annexe 3). Le *strain* est reconnu comme un marqueur indépendant de l'angle d'incidence du doppler, fiable, reproductible et permettant de détecter des anomalies avant la modification des paramètres conventionnels (14). De nombreux travaux issus de la cardiologie ont fait la preuve de l'utilité de ce paramètre pour le diagnostic, le suivi et le pronostic de pathologies cardiaques variées pour devenir aujourd'hui un examen indispensable en cardiologie conventionnelle (15–20). Parmi les différentes modalités du *strain* myocardique, l'étude du *strain* longitudinal global (SLG) est assimilée à un reflet de la compétence systolique gauche globale. Son étude dans la CMS a été récemment décrite en 2015 à travers le travail de Chang et al. (21) qui a le premier décrit une association entre altération du SLG et mortalité au sein du choc septique sans retrouver cette association avec la FEVG dans ce contexte. Par la suite, plusieurs études ont illustré la capacité du SLG à détecter des anomalies de la fonction systolique évocatrices de CMS de manière plus précoce et plus sensible que la FEVG (22–24), avec toutefois un impact en terme de mortalité discordant (21,23,25–27). Si la discussion autour du pronostic de l'altération du SLG dans la mortalité associée à la CMS fait débat, son impact pronostic en termes de morbidité dans le choc septique n'a que peu été étudiée

Hypothèse

Dans le cadre du choc septique l'étude du *strain* myocardique a une valeur pronostique plus importante que les paramètres échographiques utilisés en routine pour évaluer la fonction systolique dans ce contexte.

Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de démontrer que l'altération du SLG est un marqueur pronostique plus performant que la FEVG au choc septique.

Les objectifs secondaires de notre étude sont :

- Évaluer le lien éventuel entre la FEVG et le SLG au cours du choc septique.
- Décrire l'évolution temporelle de ces paramètres.
- Évaluer la faisabilité du *strain* en réanimation en conditions réelles.

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, prospective et monocentrique, effectuée sur une période de deux ans (mai 2017 à mai 2019) au sein du service de réanimation polyvalente URM Purpan du CHU de Toulouse. Ce travail est une étude ancillaire de l'essai Prodiasys, étude descriptive prospective multicentrique, d'analyse échographique de la dysfonction diastolique au sein du choc septique (promoteur CHU Limoges) pour laquelle la réanimation URM est inscrite en tant que centre d'inclusion pour la période donnée. L'essai Prodiasys est inscrit en tant que protocole de recherche de soins courants. Le projet a été soumis au Comité de Protection des Personnes (CPP) SOOM IV. Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche ont fait l'objet d'un traitement informatisé dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiées par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Critères d'inclusion

Nous avons inclus les patient hospitalisés en réanimation pour choc septique (définition *sepsis-3* de 2016 (3)) selon les critères suivants :

- Infection documentée ou fortement suspectée
- Origine non nosocomiale du sepsis
- Hypotension artérielle (pression artérielle systolique (PAS) < 90 mmHg ou baisse de plus de 40 mmHg par rapport aux chiffres de base, ou PAM < 65 mmHg) malgré un remplissage vasculaire de 30 mL/kg
- Défaillance d'organe définie par une augmentation du score SOFA de 2 points par rapport au score de base (considéré à 0 en l'absence de dysfonction d'organe chronique préalable à l'infection).
- Nécessité de perfusion d'un vasopresseur pour maintenir une PAM > 65 mmHg
- Présence d'une lactatémie > 2 mmol/L (18 mg/dL).
- Patients majeurs et affiliés ou bénéficiaire du régime de sécurité sociale français.

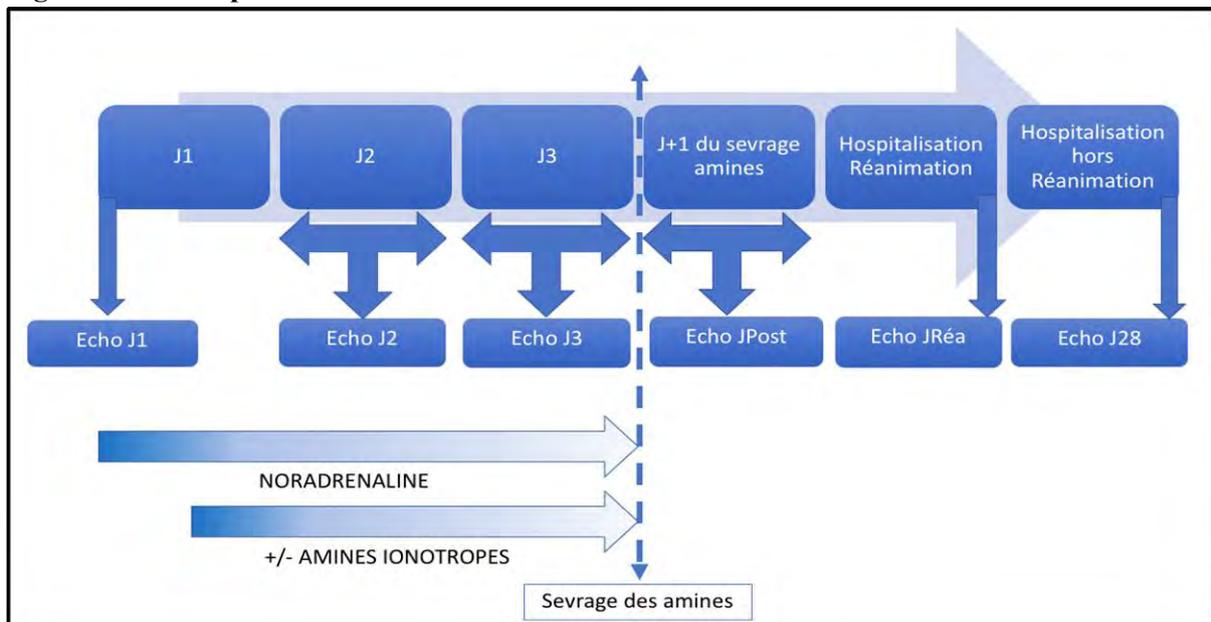
Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de l'étude Prodiasys comprenaient :

- Perfusion de dobutamine ou d'adrénaline avant la réalisation de la première échographie
- Présence d'une valvulopathie gauche sévère
- Femmes enceintes
- Patients majeurs protégés (tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice)
- Espérance de vie à l'admission estimée à moins de 24h.

Protocole de l'étude

Figure 1 : Plan expérimental de l'étude



Echo J1 : échographie réalisée à l'entrée en réanimation sous vasopresseurs et hors support inotrope positif. Echo J2 : échographie réalisée à J2 sous amines vasopressives et/ou inotropes. Echo J3 : échographie J3 si le patient nécessitait toujours un support aminergique vasopresseurs et/ou inotropes. JPost : échocardiographie réalisée le lendemain du sevrage de toutes les amines. JRéa : échographie à la sortie de réanimation. J28 : échographie réalisée à J28 ou à la sortie de l'hôpital si avant. La première échographie devait être réalisée hors catécholamines inotropes positives (adrénaline, dobutamine) selon les modalités du protocole.

Chaque patient répondant aux critères d'inclusion était inclus dans les 12 heures suivant son admission et avant administration de catécholamines autres que la noradrénaline. Un recueil de données cliniques, biologiques et échographiques était réalisé toutes les vingt-quatre heures lors des trois premiers jours de l'état de choc, le lendemain du sevrage des catécholamines, le jour de sortie de la réanimation et à la sortie de l'hôpital ou J28 (Annexe 4). En cas de sevrage rapide des catécholamines avant J3, seules les données journalières sous vasopresseurs étaient retenues

dans le protocole de recherche. Le schéma de l'étude est résumé dans la figure 1. Chaque échographie a été réalisée par un médecin réanimateur formé et expert en échographie cardiaque, diplômé de formation validante et enseignant dans le domaine.

Sepsistrain : modalités de réalisation de l'échographie cardiaque et acquisition du strain myocardique

Les acquisitions échographiques ont été réalisées sur les échographes CX50 du fabricant *Philips*®. Les paramètres conventionnels échographiques bidimensionnels, au doppler pulsé, continu et tissulaire ont été recueillis conformément aux recommandations internationales en vigueur (13). Concernant le *strain*, la réalisation de boucles dynamiques de 3 à 5 cycles cardiaques centrées sur le VG puis le VD en fenêtre apicale quatre cavités permettait en post-traitement l'analyse et le calcul du SLG (Annexe 5). Conformément aux recommandations internationales de cardiologie (28–31) mais aussi à la littérature déjà existante en réanimation, la FEVG était considérée comme normale au-delà ou égale à 50%, modérément altérée lorsqu'inférieure à 50% et sévèrement altérée lorsqu'inférieure à 30%. Le SLG VG était qualifié de normal si inférieur ou égal à -17%, de modérément altéré entre -17 et -13% et de sévèrement altéré lorsque supérieur à -13%. Le strain global de la paroi libre du VD était qualifié de normal lorsque inférieur à -21%, de modérément altéré de -21 à -13% et de sévèrement altéré quand supérieur à -13%. L'analyse du strain myocardique a été réalisée par un médecin cardiologue expert en imagerie médicale, en aveugle des autres paramètres échographiques ainsi que des données cliniques de chaque patient. Le logiciel *QLab*, application propre aux modèles d'échographe du fabricant *Philips*®, a été utilisé pour l'acquisition de l'imagerie du *strain* myocardique. Concernant l'exploitation des données, le cardiologue expert estimait seul si l'acquisition de la boucle bidimensionnelle était valable et le *strain* analysable. En cas d'acquisition imparfaite, l'analyse *strain* n'était pas réalisée.

Figure 2 : Principe de calcul du SLG à partir du tracking des speckles lors de la systole ventriculaire gauche



Figure 3 – Séquence d’acquisition du SLG du ventricule gauche.

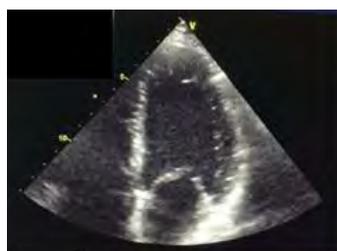


Figure 3.a – Acquisition d’une image ETT quatre cavités.

Il est nécessaire d’obtenir une image centrée sur le VG avec l’axe du cœur vertical et en visualisant au maximum toute la paroi myocardique.



Figure 3.b – Positionnement semi-automatisé du *tracking* des *speckles*.

Positionnement des points de *tracking* sur la paroi du ventricule gauche par le logiciel, vérifié et modifié par le médecin si nécessaire.



Figure 3.c – *Tracking* du ventricule gauche.

Tracking de la paroi du ventricule gauche tout au long d’un cycle cardiaque, synchronisé sur l’électrocardiogramme.



Figure 3.d – Mesure des valeurs de *strain* VG par segment.

On obtient la valeur de *strain* pour chaque segment de paroi. Le SLG correspond à la moyenne de toutes ces valeurs. Ici le SLG est égal à -20,16%.

Données recueillies et protection des données

Les données recueillies comprenaient des paramètres cliniques hémodynamiques et respiratoires, biologiques et la détermination de scores de gravité. Le recueil du bilan hydrique depuis l’admission en réanimation, les variations de poids, le cumul du remplissage vasculaire, la durée d’exposition et la posologie maximale de noradrénaline ainsi que le recours aux catécholamines inotropes étaient notifiés. Chaque échographie analysait les fonctions systoliques gauche et droite ainsi que diastolique gauche par l’intermédiaire des indices conventionnels utilisés en échographie bidimensionnelle et doppler pulsé, continu et tissulaire (Annexe 5). Le statut vital du patient et les données microbiologiques associées au choc septique ont été recueillis à J28 (Tableau 1). Toutes les données échographiques étaient anonymisées puis sauvegardées sous format DICOM sur une plateforme de partage professionnelle sécurisée prévue à cet effet dans le cadre du PHRC-N Prodiaysys. Le contenu des données clinico-biologiques étaient recueillies numériquement sur le site d’e-CRF du Groupement Interrégional de recherche clinique et d’innovation Grand-Ouest.

Analyse statistique

L'analyse descriptive des caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques ont été exprimées sous forme de médiane, d'écart-type et d'interquartile 25-75 pour les variables continues, d'effectif et de pourcentage pour les variables discrètes. Les analyses comparatives entre les différents groupes constitués comprenaient des tests non paramétriques de type *Mann-Whitney* et de *Wilcoxon* lorsque données appariées. La visualisation des données a été exprimée sous forme de *box-plots* (représentant médianes, interquartiles 25-75 et valeurs extrêmes). Le test de corrélation de *Spearman* a été utilisé dans le cadre du test d'association entre les variables quantitatives associées aux paramètres échographiques. Les analyses multivariées ont été réalisées par des tests de régression logistique. Enfin, la réalisation de tableaux de contingence avec application du test de *khi2* ont permis l'analyse des données comparatives des variables discrètes. Les données manquantes n'étaient pas traitées et supprimées par paire lors de l'analyse comparative entre groupes. L'ensemble des données statistiques a été réalisé par l'intermédiaire du logiciel *XLstat* (éditeur *Addinsoft*®).

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population de l'étude à l'admission

Trente-sept patients ont pu être inclus au sein de l'étude. Au total, 109 ETT ont été effectuées et réparties de la manière suivante : 37 pour J+1, 21 à J+2, 14 à J+3, 25 à JPost, 10 à JRéa et 2 à J28. L'ensemble des caractéristiques de la population d'étude à l'admission est résumé dans le tableau 1.

Tableau 1 – Principales caractéristiques des patients à l'admission

	Total des patients (n=37)
Caractéristiques cliniques	
Age (années)	58 ± 11 [50 - 67]
Sexe masculin (%)	65
IMC (kg/m ²)	23 ± 4 [22 - 27]
Pathologies cardiaques préexistantes	
Hypertension artérielle, n (%)	12 (32)
Cardiomyopathie ischémique, n (%)	5 (14)
Valvulopathie, n (%)	1 (3)
Scores de gravité	
SOFA	9 ± 4 [8 - 13]
IGS II	58 ± 25 [40 - 78]
Défaillance hémodynamique	
Noradrénaline, n (%)	37 (100)
Dose de noradrénaline maximale (µg/kg/min)	0,7 ± 0,7 [0,4-1,2]
Remplissage vasculaire à J1(ml)	1200 ± 1488 [500 - 2500]
Remplissage vasculaire 24 h avant entrée en réanimation (ml)	1252 ± 1042 [995 - 2000]
Bilan entrées/sorties à J1 (ml)	2420 ± 2203 [470 - 3100]
Troponinémie (ng/l)	67 ± 299 [21 - 125]
Lactatémie artérielle (mmol/l)	4 ± 6,21 [2,6 - 5,3]
Défaillances d'organes associées	
Ventilation mécanique invasive, n (%)	37 (100)
P/F	202 ± 181 [106 - 308]
Créatininémie (µmol/l)	111 ± 269 [71 - 205]
Bilirubinémie (µmol/l)	16 ± 66 [9 - 32]
Hémoglobine (g/dl)	11,6 ± 2,3 [10,1 - 13]
Plaquettes (G/l)	168 ± 109 [88 - 223]
TP (%)	62 ± 19 [44 - 72]

Les résultats sont exprimés en médiane +/- écart-type [1^{er} quartile – 3^{ème} quartile], ou en effectif = n et en pourcentage en cas de variables discrètes.

La répartition des portes d'entrées infectieuses à l'origine du choc septique est résumée dans la figure 4.

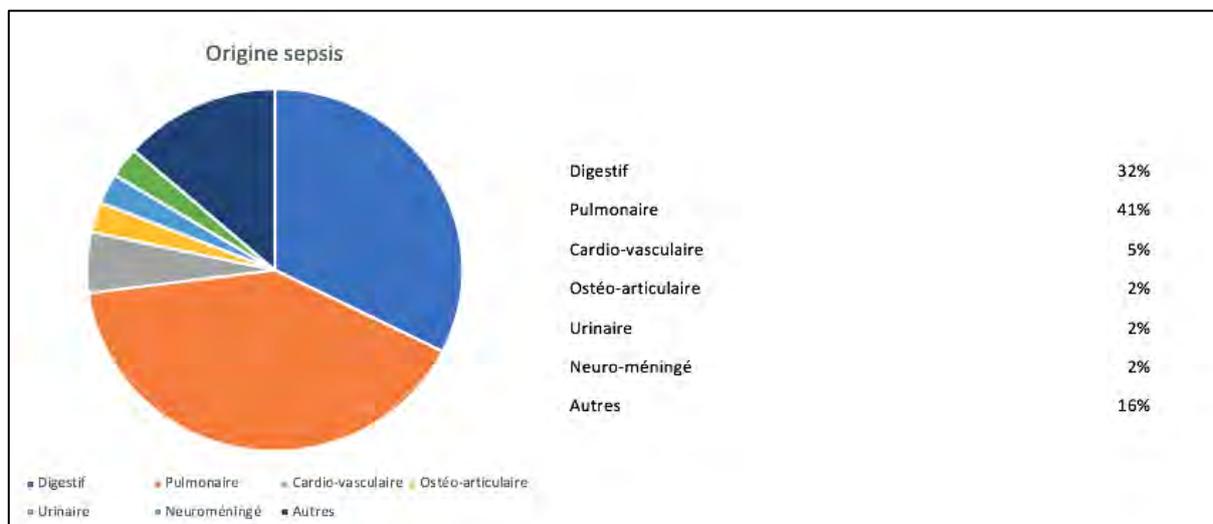


Figure 4 - Diagramme de répartition des origines des chocs septiques.

Analyse comparative des caractéristiques des patients présentant une altération de la FEVG ou non

La définition la plus communément admise de la CMS reste la présence d'une altération de la FEVG. Nous avons voulu comparer les profils des patients atteints d'une altération de la FEVG <50% avec ceux présentant une fonction systolique gauche normale dans notre population d'étude pour mieux les caractériser (Tableau 2). Quatre des trente-sept patients de l'étude n'ont pu fournir une évaluation de la FEVG satisfaisante à cause d'un défaut de fenêtre acoustique et ont été exclus de l'analyse. Les résultats sont exprimés sous forme de médiane \pm écart-type et interquartile 25-75. L'analyse univariée retrouve quatre caractéristiques différentes associées à une altération de la FEVG de manière statistiquement significative : une diminution de l'ITV sous-aortique ($p=0,009$), une diminution de la fraction de réduction de surface du VG ($p=0,001$), une diminution de l'onde E' septale au doppler tissulaire ($p=0,02$) et une augmentation du SLG du ventricule gauche ($p<0,001$).

Tableau 2 - Comparaison des caractéristiques des patients atteints de CMS ou non.

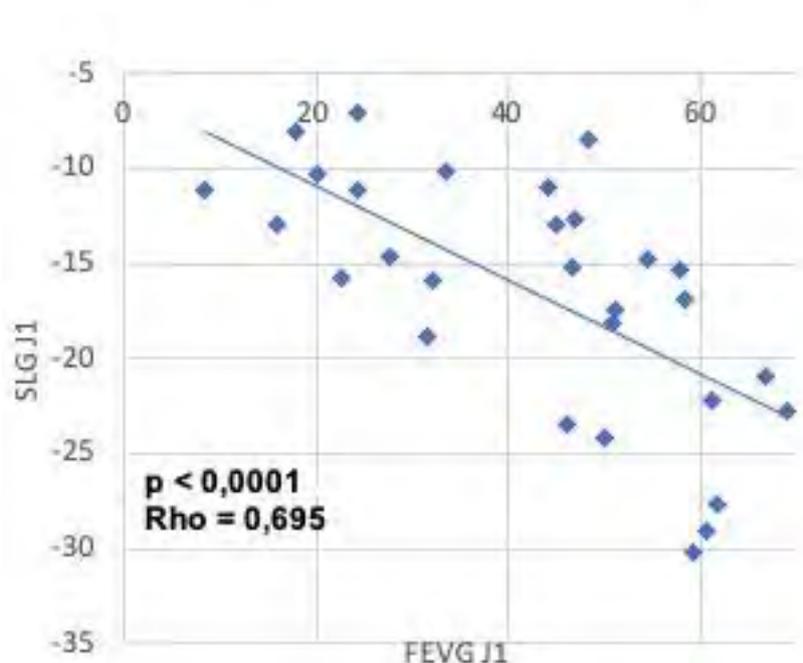
Données	FEVG>50%	FEVG < 50%	p
	n=12	n = 21	
Clinico-biologiques			
IGS II	41 ± 24 [38 - 75]	59 ± 26 [41-85]	0,62
SOFA	11,5 ± 4,3 [9 - 15]	9 ± 3,8 [8 - 12]	0,22
IMC (kg/m2)	26 +/- 4 [24 - 29]	23 +/- 4 [22 - 27]	0,4
Dose de noradrénaline maximale à J1 (µg/kg/min)	0,6 ± 0,6 [0,4 – 0,8]	0,7 ± 0,7 [0,4-1,2]	0,72
Remplissage vasculaire à J1 (ml)	1150 ± 1526 [1150 - 2625]	1000 ± 1178 [0-2000]	0,08
Bilan entrées/sorties (ml)	1452 ± 2334 [567 - 1452]	2420±1819 [245-2966]	0,98
Lactates artériels (mmol/l)	3,8 ± 2,2 [2,9 – 4,6]	3,4 ± 2,4 [2,5-4,9]	0,75
Rapport P/F	189 ± 126 [103-273]	202 ± 152 [108-283]	0,99
PEP	6,5 ± 2 [6-10]	8 ± 2 [6 -10]	0,5
Pression plateau	19 ± 4 [17-21]	20 ± 4 [18 - 23]	0,73
Créatininémie (µmol/l)	96 ± 91 [63-153]	137 ± 316 [80-205]	0,3
Échocardiographiques			
Variations Vmax aortique (%)	24 ± 11 [15-31]	15 ± 9 [12-19]	0,18
FRS VG (%)	42 ± 16 [38-58]	30 ± 15 [21 - 49]	0,009
ITV sous-aortique (cm)	17 ± 3 [15-19]	12 ± 4 [9-16]	0,001
Vmax insuffisance tric (m/s)	2,4 ± 1 [1-2,6]	2,5 ± 0,8 [2,1 - 2,6]	0,61
TAPSE (mm)	17 ± 6 [11-21]	12 ± 5 [10 - 19]	0,09
Vmax onde S' tric lateral (cm/s)	10 ± 3 [9-14]	9 ± 5 [7-12]	0,25
E doppler mitral (cm/s)	80 ± 13 [73-88]	65 ± 20 [47 - 82]	0,07
E/A	1,2 ± 0,3 [1,1-1,4]	1,2 ± 0,8 [0,8-1,7]	0,68
E/E' latéral	7,3 ± 4 [5,9-10]	7,2 ± 5 [6,6-10]	0,74
E' latéral anneau mitral (cm/s)	10,6 ± 4,7 [8-15,6]	8,6 ± 2 [6 - 10]	0,08
E/E' septal	8,4 ± 3 [7,6-10,5]	9,3 ± 3[7,7- 12]	0,55
E' septale anneau mitral (cm/s)	9,4 ± 2,9 [6,8-11,3]	6,1 ± 1,9 [5,4-8]	0,02
E/E' moyenné	7,5 ± 3,4 [7,9,7]	8,8 ± 3,5 [6,2-10,7]	0,88
S' latéral anneau mitral (cm/s)	9,9 ± 4,8 [7,8-14]	8,1 ± 2,8 [7-10,4]	0,18
S' septale anneau mitral (cm/s)	9,2 ± 4,1 [5,8-11,9]	7,6 ± 2,2 [6,6-9]	0,43
SLG VG	-22,3 ± 5 [-25,9 ; -17,8]	-12,7 ± 4 [-15,2 ; -10,2]	<0,001

Les résultats sont exprimés en médiane +/- écart-type [1^{er} quartile – 3^{eme} quartile]. Analyse comparative réalisée par un test non-paramétrique de *Mann-Whitney*. p : seuil de significativité p < 0,05.

Corrélation entre la FEVG et le SLG VG

Nous avons voulu tester la corrélation entre la FEVG et le SLG d'une part (Figure 4), ainsi que la corrélation de ces deux variables avec plusieurs paramètres cliniques tels que le jour de sevrage des catécholamines, le bilan E/S à J1, la variation de poids à J2, à JPost et au total, les doses de noradrénaline, l'IGS II et le SOFA. Seule la corrélation entre la FEVG et le SLG à J1 ressort de manière statistiquement significative (Figure 5).

Figure 5 - Corrélation entre SLG VG et la FEVG à J1 du choc septique



Test de corrélation non-paramétrique de *Spearman*. Rho : coefficient de corrélation. p : seuil de significativité $p < 0,05$.

Évolution de la fonction systolique du ventricule gauche avant et après le sevrage des amines

Nous avons analysé l'évolution des marqueurs de fonction systolique du VG tel que la FEVG et le SLG entre J1, phase initiale du choc septique, et JPost signifiant la fin de la défaillance hémodynamique. Pour cela nous avons analysé les 28 patients ayant une ETT avant et après le sevrage des amines (Figure 6.a) et parmi ceux-là les 8 patients ayant eu un besoin d'inotropes à la phase initiale (Figure 6.b). On ne retrouve pas de différence statistiquement significative dans l'évolutivité globale des patients entre J1 et JPost concernant la FEVG ou le SLG. Il en est de même si l'on ne prend que les patients ayant une FEVG < 50% et ceux présentant une altération du SLG > -17%. Cependant dans le sous-groupe des patients ayant nécessité un support par inotropes, il s'avère que le SLG comme la FEVG voient une amélioration se manifester entre la phase d'état de choc et celle de récupération.

Figure 6– Évolution de la fonction systolique VG au cours du choc septique.

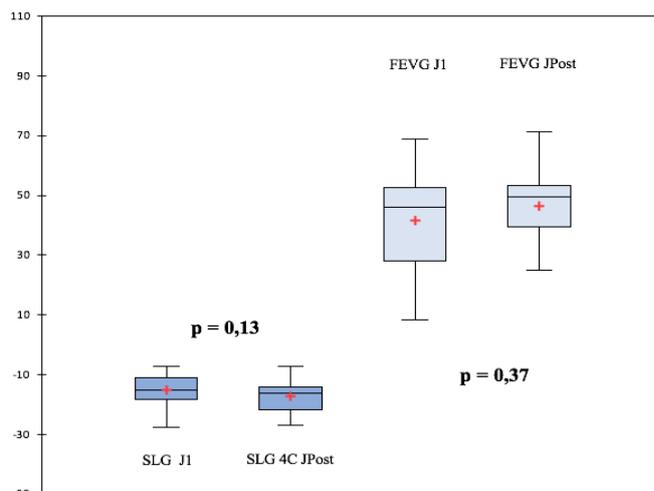


Figure 6.a - Évolution de la FEVG et du SLG entre J1 et JPost (n=28) - Test de Wilcoxon

Le SLG entre J1 et JPost ne varie pas de manière significative ($p=0,13$). La FEVG entre J1 et JPost ne varie pas significativement ($p=0,37$). En moyenne les fonctions systoliques du VG sont stables. Les deux méthodes évoluent de la même manière au cours du choc septique

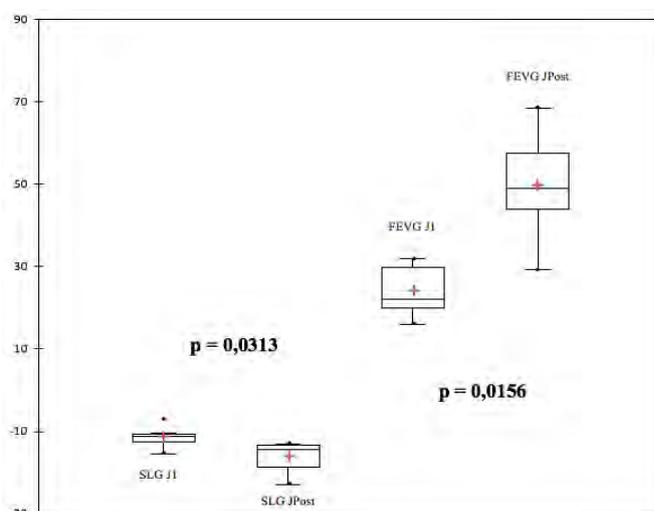


Figure 6.b - Évolution de la FEVG et du SLG VG entre J1 et JPost chez les patients nécessitant des amines inotropes (n=8) - Test de Wilcoxon

Nous observons que la FEVG et le SLG s'améliorent de manière significative entre la phase aiguë du choc septique et après le sevrage des amines lorsque les patients présentent une défaillance systolique VG évocatrice d'une CMS. ($p=0,0313$ et $p=0,0156$)

Évaluation de l'impact de la FEVG et du SLG sur la morbidité

Nous avons étudié la relation entre la présence d'une altération du SLG > -13% ou de la FEVG < 30% avec plusieurs événements de morbidité associés au choc septique : recours aux inotropes, la durée d'exposition aux catécholamines, la surcharge hydro-sodée, la prise de poids, les doses d'amines, les scores de gravité et la mortalité (Tableau 3). La FEVG < 30% est reconnue comme un seuil de fonction systolique très altérée et le SLG > -13% est montré dans certaines études comme associé à la gravité des malades (21). Nous retrouvons une prise de poids à J1 et JPost plus importante (p=0,004 et p=0,02) ainsi qu'un usage des inotropes plus fréquent (p=0,044) en présence d'une FEVG < 30% mais aucune association significative en présence d'un SLG > -13%. En analyse multivariée, le seul critère prédictif de recours aux inotropes reste la valeur de la FEVG à l'admission (Tableau 4).

Tableau 3 – Évaluation des liens entre le SLG, FEVG et facteurs de morbi-mortalité.

Facteurs de morbidité	FEVG		SLG	
	FEVG < 30%	p	SLG > -13	p
Sevrage des catécholamines > J2 (n=27)	8	0,90	11	0,97
Bilan E/S positif à J1 (n=27)	10	0,34	10	0,34
Prise de poids positive à J1 (n=25)	5	0,004	9	0,15
Prise de poids positive à JPost (n=21)	4	0,02	8	0,14
NAD > 1g/kg/min (n=10)	3	0,789	4	0,96
Usage d'inotropes (n=8)	5	0,044	4	0,53
Mortalité (n=3)	2	0,323	3	0,132

Bilan E/S pour bilan entrées/sorties. NAD pour noradrénaline. Les résultats sont exprimés sous forme d'effectif (n) Analyse comparative réalisée par test de *khi2*. p : seuil de significativité p < 0,05.

Tableau 4 – Analyse multivariée des facteurs prédictifs de recours aux inotropes en fonction des critères de dysfonction systolique gauche échographique

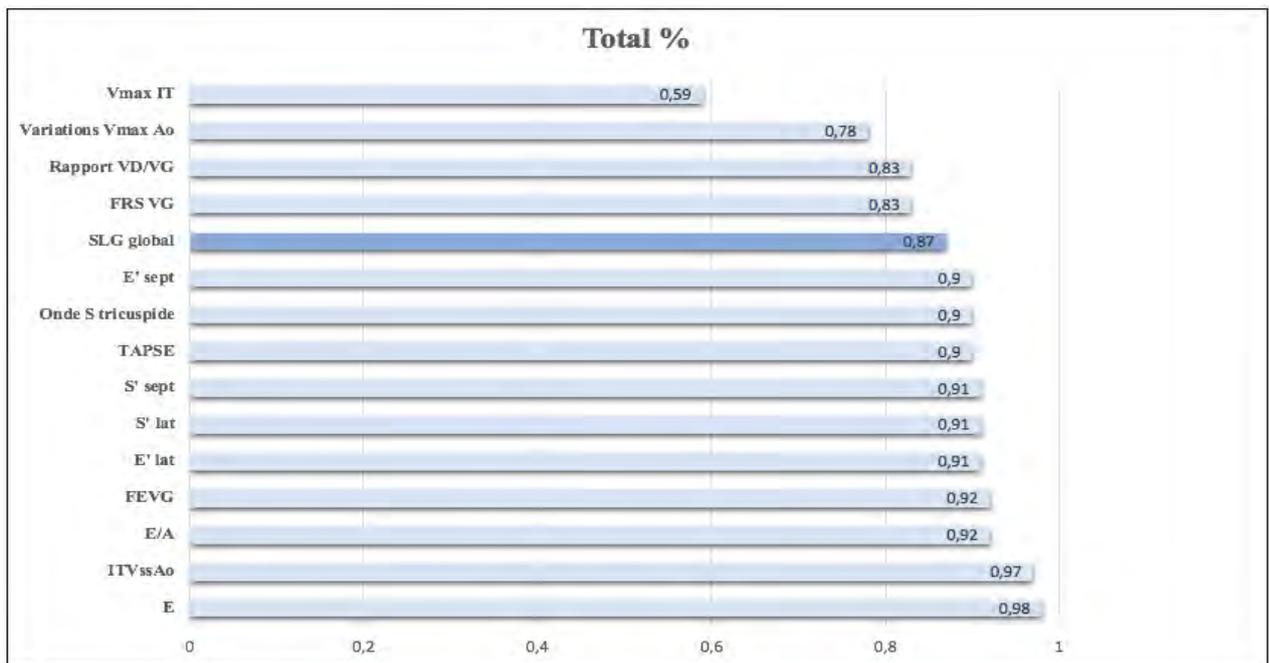
Variable	Coefficient	Intervalle de confiance à 95%	Valeur de p	Odds ratio
FEVG	-0,1022	-0,2034, -0,0011	0,0475	0,9028
SLG	0,0860	-0,2893, 0,4612	0,6535	1,0898
FRS VG	0,0789	-0,0090, 0,1668	0,0785	1,0821
S' TDI latéral	-0,1763	-0,7632, 0,4106	0,5560	0,8384
S' TDI septal	0,1212	-0,5468, 0,7893	0,7221	1,1289

Analyse multivariée par régression logistique en fonction du critère de recours aux inotropes ou non en fonction des paramètres de dysfonction systolique gauche échographique à l'admission du patient. p : seuil de significativité p < 0,05.

Étude de faisabilité

Un des objectifs de notre étude a été d'évaluer la faisabilité du SLG en réanimation par rapport aux paramètres échographiques standards. Nous avons rapporté le nombre de fois où chaque paramètre a été mesuré et analysé par rapport au nombre total d'ETT réalisées. Ainsi sur un total de 109 ETT réalisées, le SLG a été mesuré sur 91 d'entre elles soit 87% de faisabilité et un taux d'exclusion de 13% (Figure 7).

Figure 7 - Histogramme des taux de faisabilité du SLG et des paramètres échographiques standards en réanimation



DISCUSSION

L'étude Sepsistrain s'est intéressée à l'apport pronostic de l'imagerie du strain myocardique dans le choc septique, sur des critères cliniques usuels. La population étudiée au sein de l'essai Prodiasys, conformément à la définition la plus actuelle du choc septique (3), nous a permis de réaliser une étude pilote sur l'intérêt pronostic et la faisabilité du strain myocardique chez nos patients au sein d'une réanimation polyvalente entre 2017 et 2019. Les caractéristiques de la population (Tableau 1) étudiée ici retrouvent des critères de gravité semblables aux principales études s'intéressant à la CMS, et la faible prévalence des cardiopathies préexistantes dans notre travail nous permet de nous affranchir en partie du biais de recrutement induit par une possible perturbation de la fonction systolique qui serait antérieure à l'état de choc septique.

Le SLG détecte les modifications de la FEVG de manière précoce dès l'admission, avec une corrélation statistiquement significative entre la diminution de la FEVG et l'augmentation du strain vers les valeurs les plus péjoratives (Figure 5). Cette corrélation est concordante avec d'autres données de la littérature sur la CMS, avec toutefois un coefficient de corrélation plus performant au sein de notre population de patients (33). L'évolutivité du strain dans le temps (Figures 6) est là aussi corrélée à la FEVG ; la stabilité des valeurs globales de SLG et de FEVG de la phase d'état de choc à la restauration de l'hémodynamique systémique plaide pour l'association entre les deux paramètres. Le sous-groupe des patients ayant nécessité un support par inotropes positifs retrouve une restauration partielle de la FEVG comme du SLG à l'issue de l'état de choc confirmant cette impression de bonne corrélation entre ces deux critères. La définition la plus communément admise de la CMS repose sur un faisceau d'arguments autour de la dysfonction systolique du ventricule gauche pour laquelle l'altération de la FEVG reste le principal déterminant. La CMS entraîne notamment une diminution du débit cardiaque par diminution du volume d'éjection systolique gauche qui se traduira par l'altération des paramètres échographiques usuels tels que la FEVG, l'onde S' mitrale au doppler tissulaire, l'ITV sous aortique ou encore la FRS du VG. Les modifications précoces, corrélées à la fonction systolique gauche et surtout dynamiques dans le temps font du SLG un paramètre échographique pertinent et prometteur dans le diagnostic et le suivi des CMS.

En parallèle de l'évaluation des performances diagnostiques de défaillance ventriculaire gauche, nous avons voulu évaluer l'association du SLG et de la FEVG avec plusieurs paramètres de morbidité lors du choc septique. Il n'existe pas de corrélation entre les valeurs de FEVG et/ou de SLG avec les critères pronostics tels que l'exposition aux catécholamines, la

présence de bilan hydro-sodés positifs, les posologies maximales en catécholamines ou les scores de gravité dans notre travail. Il en est de même pour la mortalité qui n'est associée à aucun des deux paramètres. Nous retrouvons cependant une association entre la FEVG et certaines variables (usage d'inotropes, prise de poids positive à J1 et à la sortie de l'état de choc), qui persiste en analyse multivariée pour le recours aux inotropes, mais non pour le SLG. Si la mortalité est le principal critère de jugement de la plupart des études autour du strain dans le choc septique, les conséquences cliniques de la CMS dans la pratique quotidienne n'ont que peu été étudiées. A travers notre travail, la CMS ne semble pas prédictive des événements cliniques que nous avons sélectionnés, dans les limites de la puissance de notre étude. Si la mortalité n'est qu'un critère secondaire au sein de notre travail, l'absence de différence entre les deux groupes peut être expliquée par le faible taux de décès au sein de notre cohorte, largement induit par le critère d'exclusion de l'étude Prodiasys récusant tout patient en choc septique dont l'espérance de survie est estimée à moins de 24h.

Concernant la faisabilité du strain myocardique au sein de Sepsistrain, 13 % des boucles échographiques centrées sur le VG n'avaient pas la qualité suffisante pour obtenir une valeur de SLG fiable et interprétable par un médecin cardiologue expert en imagerie. Les différents travaux préalables dans la littérature en réanimation ont rapporté des taux d'exclusion des images échographiques très variables allant de 1,5 à 50% (24,33). Les raisons qui expliquent ces taux d'échecs sont multiples ; la présence d'une ventilation mécanique, les patients traumatisés thoraciques ou encore ceux en post-opératoire de chirurgie intra-abdominale sont des facteurs de risque de difficulté à l'exécution de l'échographie cardiaque trans-thoracique et sources d'artefacts électroacoustiques majeurs perturbant la fenêtre ultrasonore des patients. Notre population de patients s'inscrit dans ce cumul de facteurs de risque de mauvaise fenêtre échographique, mais le taux de succès et d'interprétation du SLG reste proche des principaux paramètres conventionnels de l'ETT, voire plus facilement réalisable que la FRS du VG ou que certains paramètres du cœur droit. Notre approche du SLG reste d'autant plus rigoureuse que l'expérience en imagerie des équipes rapporteuses de l'analyse du strain myocardique au sein des études sur la CMS n'est que rarement détaillée. Il nous paraît ainsi difficile de comparer les taux d'échec de la littérature avec le nôtre sur ce point en particulier.

Limites

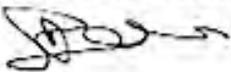
Les limites de performance diagnostique associées aux techniques d'imagerie médicale sont souvent induites par les biais de mesure qu'elles entraînent, avec une variabilité de la mesure propre à la technique ou aux différents intervenants la pratiquant. L'échographie cardiaque trans-thoracique et l'analyse du *strain* myocardique n'échappent pas à cette règle (Annexe 3), notamment en réanimation. L'obtention du SLG provient de deux étapes distinctes, avec plusieurs risques de biais de mesure entraînant une variabilité intra- ou inter-individuelles. Ainsi le SLG doit être interprété avec précaution. Premièrement, la mesure du *strain* est nettement dépendante de la qualité des images enregistrées qui doivent être centrées sur la cavité à analyser, avec une visibilité complète du myocarde, sur plusieurs cycles cardiaques d'affilée et sans interposition d'artefacts électroacoustiques ; notre travail s'est confronté à cette difficulté prévisible, même si le taux de réussite d'obtention du SLG reste relativement satisfaisant quand il est comparé aux données de la littérature. Deuxièmement, l'analyse post-traitement est une mesure semi-automatisée, dépendante d'un logiciel de traitement des données dont les performances entre les différents éditeurs sont variables, prenant peu en compte la qualité de l'image et du *tracking*. La critique du *tracking* et de la valeur du *strain* par le médecin est essentielle afin de pallier aux limites de la mesure automatisée, ce que nous avons essayé de réaliser en faisant lire les images en aveugle par un médecin expert de la technique. Troisièmement, nous avons fait le choix d'étudier uniquement le *strain* longitudinal global 4 cavités quand les recommandations de bonne pratique exigent la réalisation des images en apicales 4, 3 et 2 cavités afin d'obtenir une segmentation myocardique du ventricule gauche intégrale. Nous justifions cette décision par la difficulté technique à obtenir ces trois coupes en réanimation et par le fait que la CMS est une cardiopathie responsable d'altération de la contractilité homogène et non d'atteinte segmentaire comme lors des cardiomyopathies ischémiques ou de stress. Les difficultés à obtenir des images de qualité en réanimation associées à l'importante variabilité de la mesure du *strain* rendent peu reproductible l'interprétation des valeurs retrouvées dans la littérature sur la CMS, les auteurs ne précisant généralement pas la manière dont a été analysée et critiquée l'acquisition des chiffres de *strain* myocardique en post-traitement.

CONCLUSION

L'évaluation échographique de la fonction systolique du ventricule gauche par l'analyse du *strain* myocardique est une technique accessible et reproductible chez les patients en choc septique. Le SLG devient un paramètre pertinent dans le diagnostic et le suivi de la défaillance cardiaque associée au sepsis. Cependant l'analyse des images de *strain* myocardique nécessite une rigueur dans l'acquisition et une expérience clinique pour critiquer sa mesure afin de valider la performance intrinsèque de cette technique. Toutefois, le SLG ne ressort pas comme un critère pronostic efficient sur les conséquences cliniques du choc septique ; les capacités diagnostiques intrinsèques du SLG ne doivent pas faire occulter les difficultés de caractérisation de la CMS et de son réel impact en termes de morbi-mortalité. Des études de cohorte de plus large effectif sont nécessaires avec cette nouvelle approche échographique afin de mieux définir et prédire le devenir de ces patients atteints des états septiques les plus graves.

Signature du Doyen de la Faculté :

Vu permis de soumettre
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan



Didier CARRIÉ

Signature du Président du Jury :

Bon jour messieurs
le 07/04/19



O. FOURGADE
Professeur Olivier FOURGADE
Chef de Pôle
Département Anesthésie & Réanimation
Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. : 05-61-77-74-43 / 05-61-77-92-87

BIBLIOGRAPHIE

1. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* févr 2006;34(2):344-53.
2. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care.* 25 avr 2013;17(2):R65.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):801.
4. Parker. Profound but Reversible Myocardial Depression in Patients with Septic Shock (PDF Download Available)
5. Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, et al. Septic Cardiomyopathy: *Crit Care Med.* avr 2018;46(4):625-34.
6. Torgersen C, Moser P, Luckner G, Mayr V, Jochberger S, Hasibeder WR, et al. Macroscopic Postmortem Findings in 235 Surgical Intensive Care Patients with Sepsis: *Anesth Analg.* juin 2009;108(6):1841-7.
7. Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit Care.* 27 mai 2013;17(3):R96.
8. Sevilla Berrios RA, O'Horo JC, Velagapudi V, Pulido JN. Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 1 août 2014;29(4):495-9.
9. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 1 juin 2015;41(6):1004-13.
10. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J.* 1 avr 2012;33(7):895-903.
11. Vallabhajosyula S, Kumar M, Pandompatam G, Sakhuja A, Kashyap R, Kashani K, et al. Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in sepsis and septic shock: an 8-year historical cohort study. *Ann Intensive Care*
12. Harmankaya A, Akilli H, Gul M, Akilli NB, Ergin M, Aribas A, et al. Assessment of right ventricular functions in patients with sepsis, severe sepsis and septic shock and its prognostic importance: A tissue Doppler study. *J Crit Care.* déc 2013;28(6):1111.e7-1111.e11.
13. Cecconi M, De Backer D, Massimo, Antonelli M, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of

14. Basu S, Frank LH, Fenton KE, Sable CA, Levy RJ, Berger JT. Two-dimensional speckle tracking imaging detects impaired myocardial performance in children with septic shock, not recognized by conventional echocardiography*. *Pediatr Crit Care Med*. 1 mai 2012;13(3):259-64.
15. Delgado V, Tops LF, Bommel V, J R, van der Kley F, Marsan NA, et al. Strain analysis in patients with severe aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction undergoing surgical valve replacement. *Eur Heart J*. 1 déc 2009;30(24):3037-47.
16. Kosmala W, Plaksej R, Strotmann JM, Weigel C, Herrmann S, Niemann M, et al. Progression of Left Ventricular Functional Abnormalities in Hypertensive Patients with Heart Failure: An Ultrasonic Two-Dimensional Speckle Tracking Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 1 déc 2008;21(12):1309-17.
17. Liu Y-W, Tsai W-C, Su C-T, Lin C-C, Chen J-H. Evidence of Left Ventricular Systolic Dysfunction Detected by Automated Function Imaging in Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Card Fail*. 1 nov 2009;15(9):782-9.
18. Ng ACT, Sitges M, Pham PN, Tran DT, Delgado V, Bertini M, et al. Incremental value of 2-dimensional speckle tracking strain imaging to wall motion analysis for detection of coronary artery disease in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Am Heart J*. 1 nov 2009;158(5):836-44.
19. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 1 oct 2012;98(19):1442-8.
20. Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, Stellato S, D'Orazio S, D'Angeli I, et al. Assessment of right ventricular function by strain rate imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1 févr 2006;27(2):268-75.
21. Chang W-T, Lee W-H, Lee W-T, Chen P-S, Su Y-R, Liu P-Y, et al. Left ventricular global longitudinal strain is independently associated with mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med*. 1 oct 2015;41(10):1791-9.
22. Shahul S, Gulati G, Hacker MR, Mahmood F, Canelli R, Nizamuddin J, et al. Detection of Myocardial Dysfunction in Septic Shock: A Speckle-Tracking Echocardiography Study. *Anesth Analg*. déc 2015;121(6):1547-54.
23. Orde SR, Pulido JN, Masaki M, Gillespie S, Spoon JN, Kane GC, et al. Outcome prediction in sepsis: Speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. *Crit Care*. 2014;18(4):R149.
24. Dalla K, Hallman C, Bech-Hanssen O, Haney M, Ricksten S-E. Strain echocardiography identifies impaired longitudinal systolic function in patients with septic shock and preserved ejection fraction. *Cardiovasc Ultrasound*. 2 juill 2015;13(1):30.
25. Palmieri V, Innocenti F, Guzzo A, Guerrini E, Vignaroli D, Pini R. Left Ventricular Systolic Longitudinal Function as Predictor of Outcome in Patients With Sepsis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 1 nov 2015;8(11):e003865.

26. Innocenti F, Palmieri V, Guzzo A, Stefanone VT, Donnini C, Pini R. SOFA score and left ventricular systolic function as predictors of short-term outcome in patients with sepsis. *Intern Emerg Med.* janv 2018;13(1):51-8.
27. De Geer L, Engvall J, Oscarsson A. Strain echocardiography in septic shock – a comparison with systolic and diastolic function parameters, cardiac biomarkers and outcome. *Crit Care*
28. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr.* 1 mars 2010;11(2):176-83.
29. Fine NM, Shah AA, Han I-Y, Yu Y, Hsiao J, Koshino Y, et al. Left and right ventricular strain and strain rate measurement in normal adults using velocity vector imaging: an assessment of reference values and intersystem agreement. *Int J Cardiovasc Imaging.* mars 2013;29(3):571-80.
30. Morris DA, Krisper M, Nakatani S, Köhncke C, Otsuji Y, Belyavskiy E, et al. Normal range and usefulness of right ventricular systolic strain to detect subtle right ventricular systolic abnormalities in patients with heart failure: a multicentre study. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging.* févr 2017;18(2):212-23.
31. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao J-F, Maalouf JF, et al. Right Ventricular Strain for Prediction of Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest.* juin 2011;139(6):1299-309.
32. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Tritapepe L, Lorini FL, Arcadipane A, et al. Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*
33. Boissier F, Razazi K, Seemann A, Bedet A, Thille AW, Prost N de, et al. Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: the role of loading conditions. *Intensive Care Med.* 1 mai 2017;43(5):633-42.
34. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 29 août 2013;369(9):840-51.
35. Malergue M-C. Tout ce que vous avez voulu savoir sur le strain. *MISE AU POINT.* 2017;11:9.

ANNEXE 1 – QUICK SOFA - SOFA - CHOC SEPTIQUE (3)

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)
Mervyn Singer and al - *JAMA*. 2016;315(8):801-810

- **Quick SOFA**

Tableau A – Critères qSOFA (Quick SOFA)

Fréquence repertoire $\geq 22/\text{min}$
Altération du score de Glasgow
Pression artérielle systolique $\leq 100 \text{ mmHg}$

Le quick SOFA (qSOFA), correspond à des critères cliniques simples, utilisables hors réanimation, proposés en dépistage de patients pouvant avoir un sepsis. La présence de 2 critères qSOFA identifie des patients à risque, justifiant donc d'un monitoring accru, et/ou d'un traitement spécifique et/ou d'un avis réanimatoire.

- **SOFA**

Tableau B – Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)

	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	≥ 400	<400	<300	<200	<100
Coagulation					
Plaquettes (*10 ⁶ /μl)	≥ 150	<150	<100	<50	<20
Hépatique					
Bilirubine (μmol/l)	<20	20 - 32	33 - 101	102 - 204	>204
Cardiovasculaire					
	PAM ≥ 70 mmHg	PAM ≤ 70 mmHg	Dobutamine Dopamine < 5*	Dopamine 5.1 – 15 Adrénaline ≤ 0.1 Noradrénaline \leq 0.1	Dopamine > 15 Adrénaline > 0.1 Noradrénaline > 0.1
Système nerveux central					
Échelle de Glasgow	15	13 – 14	10 – 12	6 - 9	<6
Rénal					
Créatinine (μmol/l)	100	110 - 170	171 - 299	300 - 440	440
Diurèse (ml/j)				<500	<200

*les doses de catécholamines sont données en μg/kg/min

- **Définitions**

SEPSIS

=

Infection suspectée + augmentation du SOFA ≥ 2

CHOC SEPTIQUE

=

Sepsis

Et besoin de drogues vasopressives pour maintenir une PAM ≥ 65 mmHg

Et des lactates > 2 mmol/l malgré un remplissage adéquat.

ANNEXE 2 – PHYSIOPATHOLOGIE DU CHOC SEPTIQUE (34)

Severe Sepsis and Septic Shock - Derek C. Angus, and Tom van der Poll
N Engl J Med 2013;369:840-51.

Le choc septique est souvent classé comme un choc « distributif », avec une hypovolémie relative résultant d'une mauvaise distribution du volume sanguin en circulation due à une vasodilatation périphérique et à une perméabilité capillaire accrue. *Angus* publie dans le *NEJM* en 2013 une revue sur le choc septique (34) et décrit cinq éléments physiopathologiques responsables de l'apparition du choc septique.

• Réponse de l'hôte

La réponse du patient va dépendre de *l'agent pathogène* responsable (charge et virulence) et de *l'hôte* (caractéristiques génétiques et comorbidités), avec des réponses différentes aux niveaux local, régional et systémique. En général, les *réactions pro inflammatoires*, visant à éliminer les agents pathogènes envahissants, sont considérées comme responsables des dommages sur tissus collatéraux en cas de choc septique. Alors que la *réponse anti-inflammatoire* semble importante pour limiter les risques locaux et les lésions tissulaires systémiques.

• L'immunité innée – Inflammation

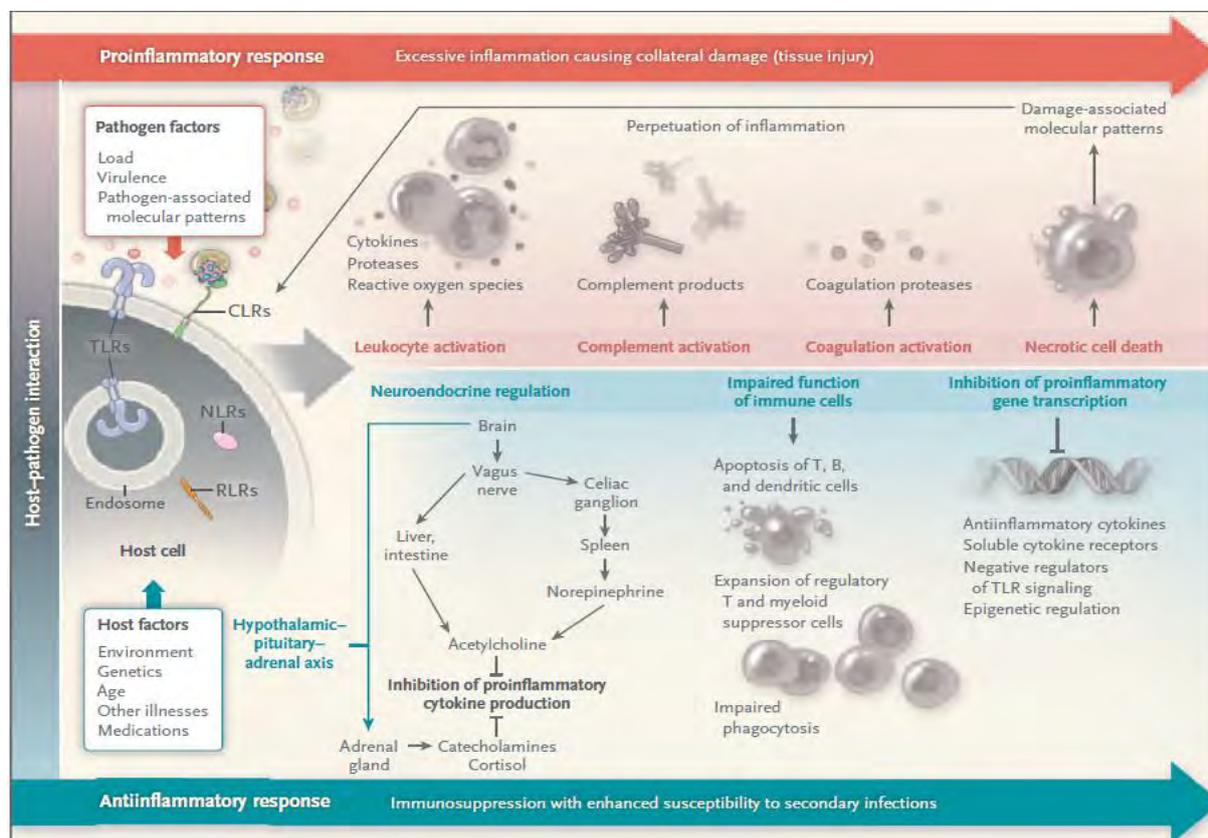
Le *primum movens* demeure l'activation du système immunitaire inné (macrophages et dendrocytes, mais également cellules non immunitaires) par l'invasion microbienne. Les agents pathogènes activent les cellules immunitaires grâce à l'interaction avec des récepteurs de reconnaissance spécifiques ou *Pattern Recognition Receptors* (PRRs), qualifiés d'alarmines.

• Anomalies de la coagulation – Dysfonction endothéliale

Le choc septique est presque toujours associé à troubles de la coagulation. Les dépôts de fibrine sont secondaires à l'activation de la coagulation, elle-même activée par le facteur tissulaire (glycoprotéine transmembranaire exprimée par diverses cellules.). Les mécanismes anticoagulants sont aussi altérés, comme le système de la protéine C et de l'antithrombine. De plus, l'élimination de la fibrine est compromise en raison de la dépression du système fibrinolytique. L'ensemble étant à l'origine de la formation de micro-thrombi diffus contribuant à altérer la perfusion tissulaire périphérique. *In fine*, la consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation, ou coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), induit des saignements incontrôlés. L'endothélium vasculaire joue un rôle prépondérant dans la physiopathologie du sepsis. A l'interface entre la circulation sanguine et les tissus, l'intégrité de la barrière endothéliale est compromise par l'atteinte de son cytosquelette et des jonctions

serrées sous l'effet des médiateurs de l'inflammation, du stress oxydant et de l'adhésion leucocytaire et plaquettaire. L'atteinte conjointe du glycocalyx accentue la perméabilité endothéliale favorisant la fuite massive du plasma et des leucocytes vers les tissus à l'origine de l'œdème tissulaire.

Figure A – La réponse de l'hôte dans le choc septique



- **Mécanismes anti-inflammatoires et immunodépression**

Le système immunitaire héberge des cellules humorales et des mécanismes neuronaux qui atténuent le potentiel effet nocif de la réponse pro-inflammatoire. Les phagocytes peuvent passer à un phénotype anti-inflammatoire et ainsi favoriser la réparation tissulaire. Les cellules T régulatrices et les cellules myéloïdes réduisent encore davantage l'inflammation. Par le système appelé « reflexe neuro-inflammatoire », le nerf vague active le nerf splénique dans le plexus cœliaque, permettant la libération de noradrénaline dans la rate et la sécrétion d'acétylcholine. La libération d'acétylcholine active des récepteurs sur les macrophages, supprimant ainsi la libération de cytokines pro-inflammatoires. Chez les patients qui survivent à la phase aiguë, la réponse anti-inflammatoire est à l'origine de signes d'immunosuppression. En effet, ces patients développent souvent des foyers infectieux chroniques, et ceux malgré la thérapie antimicrobienne adaptée, ou présentent des réactivations virales latentes. Plusieurs

études ont documenté la diminution de la réactivité des leucocytes envers des agents pathogènes chez les patients atteints de sepsis. La régulation épigénétique de l'expression des gènes peut également contribuer à l'immunosuppression.

- **Dysfonction d'organe**

Bien que les mécanismes qui sous-tendent la dysfonction d'organe dans le choc septique n'aient été que partiellement élucidés, le défaut d'oxygénation des tissus joue un rôle clé. Plusieurs facteurs comprenant l'hypotension, la réduction de la déformabilité des globules rouges et les thromboses micro-vasculaires contribuent à diminuer l'apport d'oxygène dans le choc septique. En outre, les dommages mitochondriaux causés par le stress oxydatif altèrent l'utilisation de l'oxygène par la cellule. Les mitochondries endommagées libèrent des *alarmines* dans l'environnement extracellulaire, y compris l'ADN mitochondrial et les *formyl peptides*, qui peuvent activer les neutrophiles et causer de nouvelles lésions des tissulaires.

ANNEXE 3 - L'ECHOGRAPHIE DE STRAIN (35)

- Principe



Sanfilippo 2018, *Critical Care* (32)

$$S (\%) = \Delta L / L0 = [L - L0 / L0]$$

où

S : le strain longitudinal

ΔL : changement absolu de longueur

L0 : longueur de base.

- Valeurs normales

Tableau C - Valeurs de références du SLG du VG

	< 40 ans	40 – 60 ans	> 60 ans	Moyenne
Homme (%)	-16.8	-15.8	-15.4	-15.9
Femme (%)	-17.9	-17.6	-15.9	-17.4

Dalen et al *Eur J Echocardiogr* 2010 (28)

Tableau D – Valeurs de références du strain global du VD et de la paroi libre

	Strain global du VD	Strain paroi libre VD
Homme (%)	-23.9	-27.9
Femme (%)	-25	-29
Tout patient (%)	-24.5	-28.5

Morris DA et al. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (30)

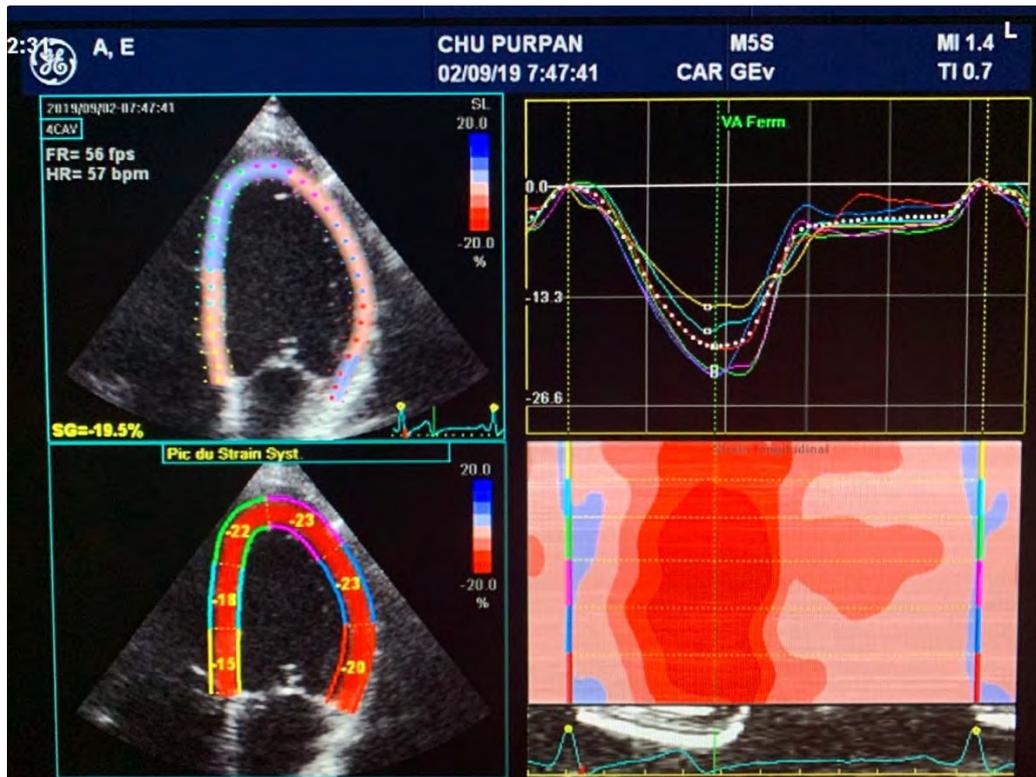


Figure B – Mesure du SLG du VG en coupe ETT 4 cavités

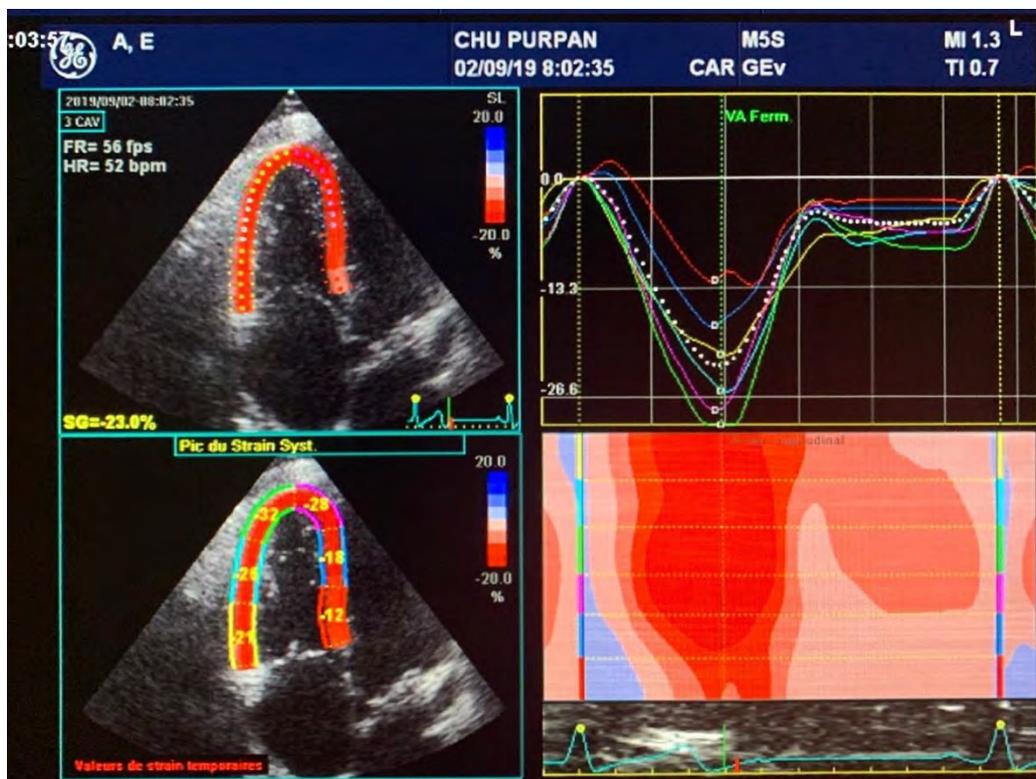


Figure C – Mesure du strain VD global en ETT 4 cavités

ANNEXE 4 - RECUEIL DE DONNEES SEPSISTRAIN

Tableau E – Protocole de recueil des données PRODIASYS – SEPSISTRAIN

	Screening	J2	J3	JPost	JRéa	J28
	J1					
Critères inclusion / exclusions	+					
Démographie	+					
Taille	+					
Poids	+	+	+	+		
Scores de gravité	+	+	+			
Paramètres hémodynamiques	+	+	+	+	+	
Paramètres respiratoires	+	+	+	+	+	
Biologie	+	+	+			
Traitement (catécholamines)	+	+	+			
Bilan hydriques	+	+	+			
Échocardiographie	+	+	+	+	+	+
Statut vital	+					+
Données bactériologiques	+					+

ANNEXE 5 - RECUEIL DES DONNEES ECHOCADIOGRAPHIQUE

Tableau F - Feuille de recueil des données au lit du malade

Paramètres	Valeurs	Unité
Diamètre CCVG		mm
Dmax VCS		mm
Dmin VCS		mm
Vmax doppler aortique (si rythme sinusal)		cm/s
Vmin doppler aortique (si rythme sinusal)		cm/s
Volume télédiastolique VG (4 cavités)		mL
Volume télésystolique VG (4 cavités)		mL
Surface télédiastolique VG (petit axe)		cm ²
Surface télésystolique VG (petit axe)		cm ²
Surface télédiastolique VG (4 cavités)		cm ²
Surface télédiastolique VG (4 cavités)		cm ²
Septum paradoxal (petit axe)	Oui ou Non	
Volume de l'oreillette gauche (4 cavités)		mL
ITV sous-aortique (chambre de chasse VG)		cm
Vmax insuffisance tricuspide		m/s
TAPSE anneau tricuspide latéral		mm
Vmax onde S' anneau tricuspide latéral		cm/s
Diamètre VCI télé-expiratoire		mm
E doppler mitral		cm/s
A Doppler mitral		cm/s
E' DTI paroi latérale anneau mitral		cm/s
E' DTI paroi septale anneau mitral		cm/s
S' DTI paroi latérale anneau mitral		cm/s
S' DTI paroi septale anneau mitral		cm/s
Gradient de pression intra-VG	Oui ou Non	
SAM	Oui ou Non	
Boucle 3 à 5 cycles centré sur le VG		
Boucle 3 à 5 cycles centré sur le VG		

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maitres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.
Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades
mes confrères et la société*

Sepsistrain: evaluation of global longitudinal strain as a prognostic factor in septic shock patient

Introduction: Septic cardiomyopathy (SCM) could affect 44% of patients with septic shock. SCM is most often characterized by an alteration of the impaired left ventricular ejection fraction (LVEF). LVEF is a method with limitations of interpretation and the impact of SCM on morbidity and mortality is discussed. We hypothesized that the global longitudinal strain (GLS) is a better prognostic factor than the LVEF on some morbidity criteria.

Material and Methods: Sepsistrain is a prospective monocentric cohort study of routine care, during two years, ancillary of Prodiagnosis study. During the septic shock we collected clinical, biological, and ultrasound data for the first three days of shock, the day after catecholamine withdrawal, the day of release of intensive care, and out of the hospital. GLS measurement was performed in post treatment by an expert cardiologist.

Results: 37 patients were included for a total of 109 echocardiography. We found a correlation between LVEF and SLG at D1 ($p < 0,001$). We did not find morbidity factors significantly associated with SLG $> -13\%$ impairment. The feasibility of LV SLG was 87%, a value comparable to ultrasound parameter orders.

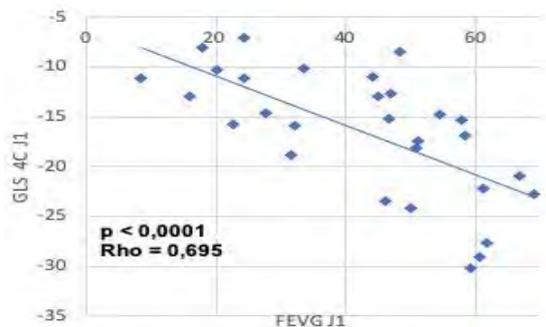


Figure - Correlation FEVG/GLS - Spearman test

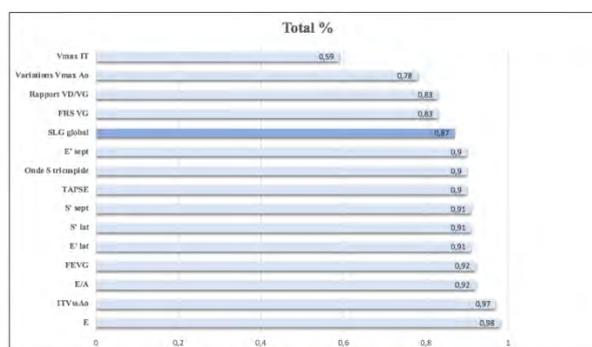


Figure - Analysis feasibility GLS in intensive care

Discussion: Ultrasound evaluation of left ventricular systolic function by GLS analysis is a well-correlated technique to LVEF and feasible in patients with septic shock but we don't find an association with morbidity. The LV SLG may become a major ultrasound parameter in the future to better characterize CMS even if its measurement is subject to several biases.

MOTS-CLÉS: Septic shock, septic cardiomyopathy, echocardiography, FEVG, Global Longitudinal Strain, left ventricle, prognostic, feasibility

Sepsistrain : évaluation du strain longitudinal global comme facteur pronostic chez le patient en choc septique

Introduction : l'atteinte cardiaque au sein du choc septique est désignée comme cardiomyopathie septique (CMS). Actuellement la CMS est caractérisée par la FEVG et son impact en terme de morbi-mortalité est incertain. Nous formulons l'hypothèse que le *strain longitudinal global (SLG)* est un paramètre pronostique plus performant les autres paramètres évaluant la fonction systolique.

Matériel et Méthodes : il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, prospective et monocentrique de soins courants, effectuée de mai 2017 à mai 2019 dans un service de réanimation polyvalente. Nous avons réalisé des échocardiographie trans-thoracique au cours du choc septique et recueilli plusieurs paramètres clinico-biologiques. Nous avons évalué l'association pronostique d'une altération de la FEVG ou du SLG par rapport à divers facteurs de morbidité (remplissage vasculaire, prise de poids, jours sous amines, doses d'amines) dans le choc septique. Enfin nous avons évalué la faisabilité du SLG en réanimation et sa corrélation avec la FEVG.

Résultats : Trente-sept patients ont pu être inclus au sein de l'étude avec au total 109 ETT. La corrélation entre la FEVG et le SLG à J1 ressort de manière statistiquement significative ($p < 0,001$) et le SLG présente un taux de faisabilité de 87%. Aucun facteur de morbidité n'est associé à une altération de SLG $> -13\%$.

Discussion : Le SLG VG est une méthode facilement réalisable en réanimation et bien corrélée à la mesure de la FEVG. Le SLG VG peut devenir un paramètre échographique majeur à l'avenir pour mieux caractériser la CMS même si sa mesure est soumise à plusieurs biais.

TITRE EN ANGLAIS: Sepsistrain: evaluation of global longitudinal strain as
a pronostic factor in septic shock patient

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Anesthésie - Réanimation

MOTS-CLÉS : Choc septique, cardiomyopathie septique, échocardiographie trans-thoracique, FEVG, Strain Global Longitudinal, ventricule gauche, pronostic, faisabilité

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr David Rousset