



HAL
open science

Impact du traitement par bêta-bloquant au long cours sur la lactatémie plasmatique initiale des patients septiques graves

Céline Occelli

► To cite this version:

Céline Occelli. Impact du traitement par bêta-bloquant au long cours sur la lactatémie plasmatique initiale des patients septiques graves. Médecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01293824>

HAL Id: dumas-01293824

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01293824v1>

Submitted on 25 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

IMPACT DU TRAITEMENT PAR BETA-BLOQUANT AU LONG
COURS SUR LA LACTATEMIE PLASMATIQUE INITIALE DES
PATIENTS SEPTIQUES GRAVES

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Par

Céline OCCELLI

Née le 24 /12/1986 à NICE

Présentée et soutenue publiquement le 4 septembre 2015

COMPOSITION DU JURY :

Président du jury : Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT

Directrice de thèse : Madame le Docteur Julie CONTENTI-LIPRANDI

Assesseurs : Monsieur le Professeur Gilles BERNARDIN
Monsieur le Professeur Michel CARLES
Monsieur le Docteur Jean DELLAMONICA

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

IMPACT DU TRAITEMENT PAR BETA-BLOQUANT AU LONG
COURS SUR LA LACTATEMIE PLASMATIQUE INITIALE DES
PATIENTS SEPTIQUES GRAVES

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Par

Céline OCCELLI

Née le 24 /12/1986 à NICE

Présentée et soutenue publiquement le 4 septembre 2015

COMPOSITION DU JURY :

Président du jury : Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT

Directrice de thèse : Madame le Docteur Julie CONTENTI-LIPRANDI

Assesseurs :
Monsieur le Professeur Gilles BERNARDIN
Monsieur le Professeur Michel CARLES
Monsieur le Docteur Jean DELLAMONICA



UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2015** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS Annelise
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel	M. GRELLIER Patrick
M. BATT Michel	M. HARTER Michel
M. BLAIVE Bruno	M. INGLESAKIS Jean-André
M. BOQUET Patrice	M. LALANNE Claude-Michel
M. BOURGEON André	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAZDUNSKI Michel
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LEFEBVRE Jean-Claude
Mme BUSSIERE Françoise	M. LE BAS Pierre
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CHATEL Marcel	Mme LEBRETON Elisabeth
M. COUSSEMENT Alain	M. LOUBIERE Robert
M. DAR COURT Guy	M. MARIANI Roger
M. DELLAMONICA Pierre	M. MASSEYEFF René
M. DELMONT Jean	M. MATTEI Mathieu
M. DEMARD François	M. MOUIEL Jean
M. DOLISI Claude	Mme MYQUEL Martine
M. FRANCO Alain	M. OLLIER Amédée
M. FREYCHET Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. GILLET Jean-Yves	M. SCHNEIDER Maurice

M. SERRES Jean-Jacques
 M. TOUBOL Jacques
 M. TRAN Dinh Khiem

M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
 M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 Mme DONZEAU Michèle
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. FRANKEN Philippe
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERERRO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)

M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
----	-------------------	-------------------

PROFESSEUR AGREGES

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
Mme	ROSE	Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)

Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
M.	COYNE John	Anatomie et Cytologie (42.03)
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	PACZESNY Sophie	Hématologie (47.01)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur LEVRAUT,

Le fait que vous ayez accepté de présider ce jury est pour moi un très grand honneur. Je vous remercie pour votre confiance et votre disponibilité tout au long de ce travail. Votre passion pour la médecine d'urgence et son enseignement sont pour moi un exemple. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur BERNARDIN,

Je vous suis reconnaissante de me faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de ce travail. Veuillez recevoir, Monsieur le Professeur, l'expression de mes remerciements les plus respectueux.

A Monsieur le Professeur CARLES,

Vous avez accepté avec une grande gentillesse de me faire l'honneur de participer à ce jury. Veuillez trouver ici, Monsieur le Professeur, l'expression de mes plus profonds remerciements.

A Monsieur le Docteur DELLAMONICA,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce Jury,

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance respectueuse.

A Madame le Docteur CONTENTI-LIPRANDI,

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de m'avoir accordé ta confiance.

Ce jour marque la fin de nos 18 mois de travail et tu vas pouvoir enfin enlever les « rendez-vous thèse Céline » de ton agenda électronique ! Je te remercie pour tes lendemains de garde et jour d'anniversaire passés à travailler à mes côtés, pour tout ce temps accordé au milieu de tant de tâches à accomplir.

Ta passion, ton professionnalisme et ta rigueur sont pour moi un exemple.

Bref ! Merci pour tout :)

A ma famille,

A mes parents, d'avoir fait de moi celle que je suis aujourd'hui. Je ne trouverais jamais assez de mots pour vous remercier de tout ce que vous m'apportez. Je suis tellement fière d'être votre fille. Je vous dédis cette thèse. Je vous aime.

A Tatie et Jean-Luc, je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien sans faille. Si j'en suis là aujourd'hui c'est aussi grâce à vous.

A mes grands-parents, vous êtes pour moi un exemple de vie.

Aux Rosetti, pour m'avoir accueillie comme l'une des votre et m'avoir vue grandir. Je suis heureuse de partager ce jour à vos côtés.

A ma belle-famille, LA belle-famille rêvée. Merci de m'avoir acceptée si naturellement et de nous accompagner chaque jour. Thib, je te souhaite le meilleur pour la suite de tes études !

A Vincent, tu connais ma pudeur dans ce genre d'exercice... A la fois chéri et meilleur ami, confident et compagnon de blagues ; ta présence et ton soutien de chaque instant font de moi la femme la plus heureuse. Merci d'être tel que tu es et de faire de moi quelqu'un de meilleur. Je t'aime.

A mes amis,

Marion et Audrey, mes girls, mes piliers ! Vous partagez ma vie depuis tant d'années...Merci d'avoir été présentes à chaque instant et d'être encore là aujourd'hui. Merci d'être celles que vous êtes. Je vous aime !

A la troupe,

Romain, le ciment du groupe. Ta gentillesse, ta folie et ta bonne humeur (on ne parlera pas de tes danses endiablées...) ont rendu mon internat tellement mémorable.

Julie, pour être devenue ma complice depuis notre rencontre au bureau de l'internat. Merci de tout partager avec moi, que ce soit le sport (...), les potins, les moments de joie ou de craquage (...), bref la vie quoi :))

JB, pour être le plus fou mais aussi le plus sage d'entre nous. Merci d'avoir toujours les bonnes paroles au bon moment.

Marine, ma force tranquille ! Tu es tellement unique ma beauté. Merci d'être là !!

Raph, je remercie tellement l'internat de m'avoir fait croiser ta route ! Un ami comme j'en ai peu. Pour tes conseils et ton soutien, merci !

Alexandra, mon binôme ! Pour toutes ces soirées organisées, tous ces cartons classe distribués, tous ces bons moments passés. Everything is under control !

Marco, pour nous mener tous les jours un peu plus vers l'excellence (oui... j'étais obligée !).

Ariane, pour avoir partagé nos galères de thèses, mémoires, RSCA et j'en passe. Pour toutes ces vannes (quand j'arrive à les décrypter :D) et pour les cocos made in Portugal.

Auré, pour être aussi attentionnée que fun (surtout quand on joue au loup garou ;)). T'es une fille en or !

Ludo, pour ta gentillesse et pour rendre la schiazouille heureuse, merci copain ;) *Soniach*, ta bonne humeur légendaire et communicative (quand tu ne dors pas...) m'est devenue indispensable. Au fait, je te laisse le soin de pondre un petit résumé de ma thèse sur n'importe quoi ;)

Adeline, pour ta disponibilité (dans la minute) à chaque instant de doute, de joie ou de vanne. Tu es une si belle personne ! Ne changes rien. Tendresse et chocolat ! Je vous aime p... !

Aux copains du DESC, pour rendre cette formation tellement unique. Mais aussi pour tous ces moments de stress et de fous rires partagés. On forme quand même une belle brochette ! (Une thèse ça vaut une troll ?)

A Julie L, quelle rencontre ! Pour être devenue celle qui me comprend (trop) bien.

A Benny, pour tes multiples conseils allant du BDE à la médecine d'urgence (et les 7 ans de bizutage...), pour avoir su me rassurer à chaque instant, merci !

A Charles, pour être devenu si important pour moi. Parce que tu partages tous mes moments de vie. Merci Charrlllless !

A Shitouh, Gui, Thomas et Arda, pour m'avoir accueillie dans votre clan ; à *Poubie, Diane et Cé* pour être les meufs les plus fun au monde.

A tous ceux que j'ai croisés pendant mon internat,

A la team des urgences St Roch (enfin Pasteur 2), pour m'avoir tellement appris et m'apprendre encore. Mention spéciale pour *Sophie* et ses conseils depuis l'externat, *Isa* pour tous les conseils, chocolats, cafés, livres partagés et toute l'aide que tu m'as apportée, *Thibault, Hervé, Fabien* pour vos conseils et encouragements durant ce travail.

A Didier et Sophie, mes MSU, pour avoir partagé avec moi leur passion pour la médecine générale.

A l'équipe de la réa d'Antibes, pour ces 6 mois pleins de bonne humeur et de boulot (quand même un peu !) Petite dédicace à *Xavier et Mom'* pour avoir fait de ces 6 mois les mois les plus funs de mon internat (la thèse ça vaut bien un bon gros UUUSSSSSS !)

A l'équipe des urgences pédiatriques de Lenval, pour me faire terminer cet internat en beauté.

A tous ceux que j'aurais oubliés et tous ceux ayant croisé mon chemin durant ces études

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION	16
1. Origine de l'hyperlactatémie au cours du sepsis.....	18
2. Effet des bêta-bloquants au cours du sepsis	20
3. Hypothèse et objectif principal de l'étude	21
MATERIELS ET METHODES.....	22
1. Type d'étude.....	22
2. Définition des cohortes.....	22
3. Calcul de la taille de l'échantillon.....	23
4. Données analysées	23
5. Analyse statistique	25
RESULTATS.....	26
1. Caractéristiques de la population étudiée	27
2. Taux de lactate plasmatique initial.....	30
a. Lactatémie plasmatique initiale et gravité du sepsis	30
b. Lactatémie plasmatique initiale et traitement par bêta-bloquant au long cours	30
c. Taux de lactate plasmatique normal et états septiques graves.....	34
CONCLUSION.....	40
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	41
ANNEXES.....	44
ANNEXE 1. Score PIRO.....	44
ANNEXE 2. Score SOFA.....	45
ANNEXE 3. Score APACHE II.....	46
ANNEXE 4. Article en cours de publication dans la revue Critical Care Medicine.....	48
SERMENT D'HIPPOCRATE	57

ABREVIATIONS

AMP : Adenosine monophosphate

ADP : Adenosine diphosphate

APACHE II : Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

ATP : Adenosine triphosphate

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM-10 : 10^{ème} révision de la classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes

EGDT : Early Goal-Directed Therapy

INR : International Normalized Ratio

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PIRO : Predisposition, Infection, Response, Organ failure sepsis staging system

PIRO_{mod} : Score de PIRO modifié

PVC : Pression Veineuse Centrale

SAU : Service d'Accueil des Urgences

ScVO₂ : Saturation veineuse centrale en oxygène

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

SSC : Surviving Sepsis Campaign

TP : Taux de Prothrombine

INTRODUCTION

Le sepsis sévère et le choc septique sont des pathologies graves dont la mortalité, en France, est estimée en moyenne à 40 %. Bien que restant encore élevée, cette mortalité a connu une baisse considérable au cours de ces dernières années (1–4). Celle-ci étant en partie expliquée par une amélioration de la prise en charge initiale hémodynamique et l'administration précoce d'agents antimicrobiens. En ce sens, Rivers et al. ont démontré en 2001 lors d'un travail prospectif mené dans un service américain de médecine d'urgence (5) que l'optimisation hémodynamique au cours des six premières heures nommée « Early Goal-Directed Therapy » (EGDT) permettait de diminuer la mortalité des patients septiques graves de 46,5% à 30,5%. L'EGDT est devenue depuis un élément incontournable des recommandations professionnelles (6, 7)

La Surviving Sepsis Campaign (SSC) (6) décrit clairement, dans les dernières recommandations de 2013, les objectifs hémodynamiques à atteindre durant les 6 premières heures de la prise en charge des patients septiques graves (PAM > 65 mmHg, PVC entre 8-12 mmHg, Diurèse > 0,5mL/kg/h et ScvO₂ > 70%).

L'identification précoce de ces patients est donc une étape essentielle à l'application des recommandations et représente un véritable défi en médecine d'urgence. En effet, retarder le diagnostic d'un patient septique grave va directement assombrir son pronostic (8–10).

En ce sens, les recommandations de la SSC aident le clinicien en définissant des critères diagnostiques cliniques et biologiques permettant d'identifier les patients septiques graves. Parmi ces critères, un taux de lactate plasmatique initial au-dessus de la limite supérieure normale du laboratoire définit un sepsis sévère. Un taux supérieur à 4 mmol/L définit, quant à lui, la présence d'un choc septique, même en l'absence d'hypotension artérielle.

L'identification précoce de cette hyperlactatémie permet donc de sensibiliser le clinicien à la gravité potentielle du tableau clinique et de débiter précocement les différentes mesures thérapeutiques (11).

La lactatémie n'est pas utile uniquement à la phase initiale du sepsis. En effet, la surveillance de la clairance du lactate plasmatique a été proposée pour évaluer l'efficacité du support hémodynamique introduit chez les patients en état de choc septique (12, 13). En 2010, Jones et al. (14) ont montré, dans ce contexte, que le monitoring de la clairance du lactate était non inférieur à celui de la ScvO₂, recommandé par la SSC. Ce qui facilite l'applicabilité des recommandations, car le monitoring de la ScvO₂ nécessite la mise en place d'un cathétérisme cardiaque droit, geste qui reste peu pratiqué dans un service d'urgence.

L'évaluation de la lactatémie plasmatique initiale chez les patients septiques présente de multiples intérêts notamment diagnostic et pronostic. Il s'avère donc intéressant d'utiliser la lactatémie initiale comme outils de triage, dès l'entrée du patient aux urgences, afin de dépister précocement les patients septiques graves (15, 16).

1. Origine de l'hyperlactatémie au cours du sepsis

Il existe, de manière physiologique, une production quotidienne de lactate proche de 1500 à 2000 mmol/L par 24 heures. En cas de clairance normale du lactate, et en dehors de toute pathologie, la concentration plasmatique est de l'ordre de 1,5 à 2 mmol/L.

Au cours du sepsis, on constate une augmentation de la production de lactate, dont l'origine est probablement multifactorielle (17, 18).

L'hypoxie tissulaire a été pendant longtemps la principale cause expliquant l'hyperlactatémie au cours du sepsis (5, 19).

En effet en contexte d'anaérobiose, la pyruvate déshydrogénase étant inactive, la transformation du Pyruvate en Acetyl CoA est impossible et la formation du lactate reste alors la seule voie énergétique possible (*schéma 1*).

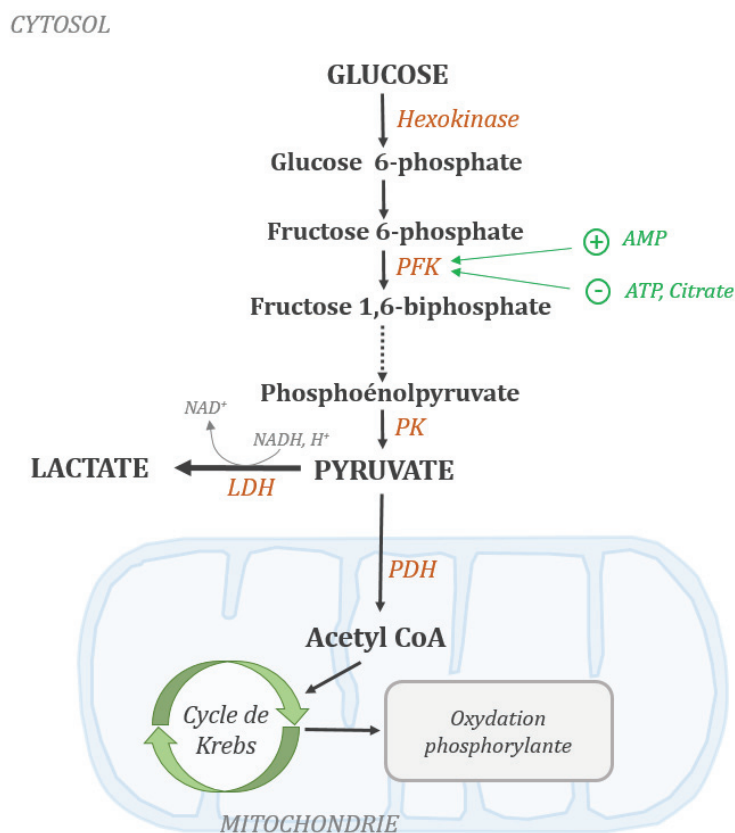


Schéma 1. Glycolyse (PFK : Phosphofruktokinase, PK : Pyruvate Kinase, LDH : Lactate Déshydrogénase, PDH : Pyruvate Déshydrogénase)

En complément de l'hypoxie tissulaire, d'autres phénomènes physiologiques semblent expliquer l'augmentation du taux de lactate plasmatique présente au cours du sepsis.

En 1998, Levraut et al. montrent que cette l'hyperlactatémie peut être en partie expliquée par une altération du métabolisme du lactate. Ce phénomène pourrait être dû à une altération du métabolisme énergétique cellulaire mais il semble se produire tardivement dans l'évolution du sepsis (20, 21).

On retrouve également dans la littérature, l'accélération du flux glycolytique comme un des facteurs expliquant l'hyperlactatémie au cours du sepsis. Ce mécanisme pourrait résulter de la stimulation des récepteurs β -adrénergiques par la libération de catécholamines endogènes (18, 22).

Ces récepteurs, couplés à la protéine G, ont pour rôle d'activer l'adénylate cyclase transformant l'ATP en AMP cyclique. Ce second messenger permet l'activation de la pompe Na^+/K^+ ATPase membranaire, qui utilise l'ATP produit par la glycolyse (23). La baisse du rapport ATP/ADP alors induit et la présence d'AMP cyclique, entraînent l'activation d'une enzyme clef de la glycolyse, la Phosphofructokinase (*schéma 2*).

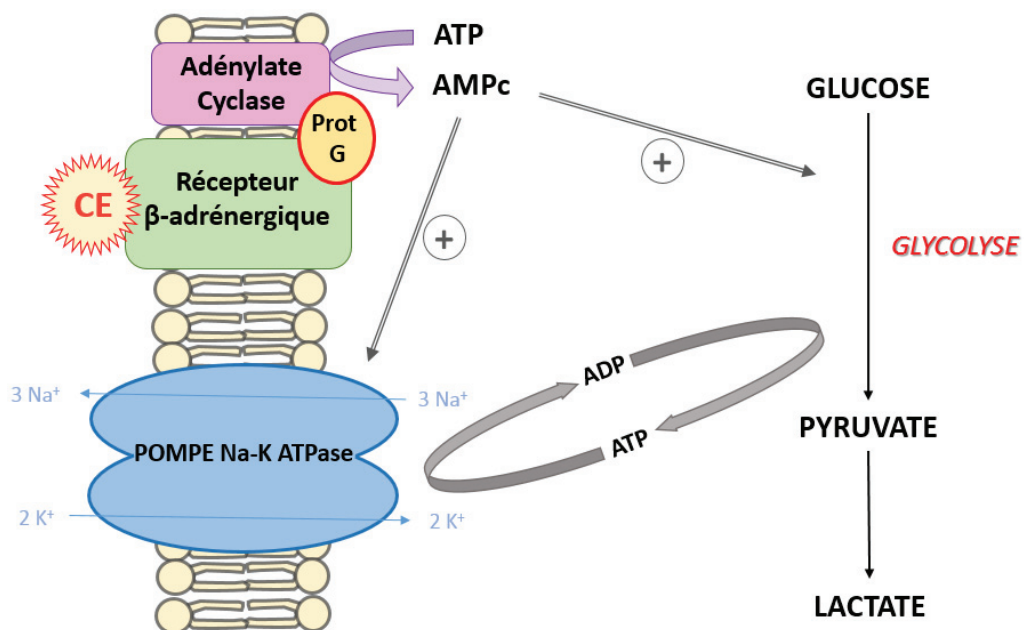


Schéma 2. Récepteur β adrénergique, pompe Na-K ATPase et activation du flux glycolytique (CE : catécholamine endogène)

Ce phénomène physiologique explique notamment la surproduction de lactate observée au cours de l'administration d'un traitement agoniste des récepteurs β -adrénergiques (24) et, inversement, la diminution de la production de lactate induite par le blocage de la pompe Na^+/K^+ ATPase (25).

L'origine de l'hyperlactatémie observée chez les patients septiques est probablement la résultante de l'ensemble de ces phénomènes et le rôle joué par chacun demeure spéculatif.

2. Effet des bêta-bloquants au cours du sepsis

Certains traitements, comme les bêta-bloquants, pourraient venir perturber les phénomènes physiologiques sus cités. Cette classe de médicaments, en se fixant sur les récepteurs β -adrénergiques, entre directement en compétition avec les catécholamines endogènes libérées lors du sepsis. Ainsi, en présence d'un traitement bêta-bloquant, l'inactivation des récepteurs β_1 induit un effet inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope négatif entraînant une diminution du débit cardiaque et de la consommation myocardique en oxygène, une diminution de la lipolyse ainsi qu'une diminution de la sécrétion de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire. L'effet chronotrope négatif peut alors masquer la tachycardie habituellement induite par le sepsis, et ainsi poser des difficultés diagnostiques, puisqu'il s'agit d'un des critères de « SIRS ». En présence d'un traitement par bêta-bloquant, le clinicien doit donc être sensibilisé à l'absence potentielle de tachycardie chez ces patients septiques. Dans cette optique, Kaukonen et al. (4) décrivent que certains patients septiques graves peuvent être des patients appelés « SIRS négatifs », c'est-à-dire présentant moins de deux critères cliniques de SIRS. Cette population représente 12,1% des patients septiques graves de leur étude.

Le blocage des récepteurs β_2 induit, quant à lui, une contraction des fibres musculaires lisses, une vasoconstriction, une diminution de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse ainsi qu'une diminution de sécrétion d'insuline.

Ce blocage pharmacologique des récepteurs β -adrénergiques entraîne également une diminution de l'AMP cyclique par inactivation de l'adénylate cyclase. Il est donc envisageable que ce phénomène puisse limiter l'accélération du flux glycolytique constatée dans le sepsis.

3. Hypothèse et objectif principal de l'étude

Devant ces constatations, nous avons émis l'hypothèse que l'activation du flux glycolytique, par la sécrétion de catécholamines endogènes, jouait un rôle non négligeable dans la production de lactate et qu'un traitement par bêta-bloquant au long cours pourrait modifier la concentration de lactate chez les patients en sepsis sévère ou choc septique.

L'objectif principal de cette étude était de comparer le taux de lactate plasmatique initial des patients quittant le Service d'Accueil des Urgences avec le diagnostic de sepsis sévère ou de choc septique, qu'ils soient sous traitement bêta-bloquant au long cours ou non.

MATERIELS ET METHODES

1. Type d'étude

Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective au sein du Service d'Accueil des Urgences du CHU de Nice, entre Janvier 2012 et Novembre 2014.

2. Définition des cohortes

Critères d'inclusion :

Nous avons inclus les patients âgés de 18 ans et plus, ayant quitté le Service d'Accueil des Urgences avec le diagnostic de sepsis sévère ou de choc septique. Ces patients ont été rétrospectivement identifiés dans le logiciel informatique du service (Terminal Urgences®), grâce au codage diagnostic établi par la classification CIM-10 (code A-41.9 pour « sepsis », et code A-57.2 pour « choc septique »).

Le diagnostic de sepsis sévère était retenu si l'un des critères suivants était présent (6):

- Pression artérielle systolique < 90 mmHg,
- Dosage du lactate sanguin initial > 2 mmol/L
- Créatinine plasmatique > 176,8 µmol/L
- Bilirubine totale plasmatique > 34,2 µmol/L
- Numération plaquettaire < 100 000 /mm³
- Coagulopathie : TP < 50%, INR > 1,5 (en absence de traitement anti-vitamine K)

Le diagnostic de choc septique était défini par la présence d'un des critères suivants :

- Dosage du lactate sanguin initial > 4 mmol/L
- Introduction d'un traitement vasopresseur dans le but de maintenir une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg.

Critères d'exclusion :

Nous avons exclu les patients pour lesquels le dosage du lactate plasmatique initial n'était pas disponible, les patients ne présentant pas de critères de sepsis sévère ou de choc septique, et ceux pour lesquels le traitement au long cours n'était pas renseigné.

3. Calcul de la taille de l'échantillon

Nous avons estimé qu'une différence de lactate plasmatique initial d'au moins de 1,5 mmol/L serait cliniquement pertinente.

En supposant que l'écart type de distribution du taux de lactate est de 3 mmol/L chez les patients septiques graves (26–28) et que le pourcentage de patients traités par bêta-bloquants est de l'ordre de 20%, nous avons calculé qu'il était nécessaire d'inclure au moins 230 patients dans notre étude.

4. Données analysées

Pour chaque patient inclus dans l'étude, nous avons recueilli les données suivantes :

- Age
- Sexe
- Présence de comorbidités (présence ou non d'une insuffisance cardiaque chronique, d'une insuffisance rénale chronique, d'une insuffisance respiratoire chronique, d'une insuffisance hépatique chronique, d'une néoplasie)
- Pression artérielle systolique, diastolique et moyenne lors de l'admission aux urgences
- Fréquence cardiaque et respiratoire lors de l'admission aux urgences
- Niveau initial de vigilance évaluée par le score de Glasgow
- Lactatémie plasmatique initiale

- Présence d'un traitement par bêta-bloquant au long cours (nous avons considéré les patients comme exposés au long cours à un traitement bêta-bloquant, si ce traitement était signalé sur le dossier médical des urgences ou dans le dossier d'hospitalisation)
- Site infectieux responsable du tableau septique (selon le diagnostic final retenu au décours de l'hospitalisation)
- Administration d'un traitement vasopresseur aux urgences
- Mise en route d'une assistance ventilatoire par ventilation mécanique aux urgences
- Admission dans une unité de soins intensifs ou de réanimation.
- Durée d'hospitalisation
- Mortalité à 28 jours (chaque patient sortant de l'hôpital avant le 28^{ème} jour était considéré comme vivant à J28)

Ces critères ont été extraits à partir du dossier médical des patients, et complétés par les informations présentes dans le logiciel informatique du CHU (CLINICOM®).

La sévérité du tableau clinique initial de chaque patient a été évaluée en calculant les scores PIRO (Predisposition, Infection, Response, Organ failure sepsis staging system) (29), SOFA, et APACHE II (*respectivement en Annexe 1, 2 et 3*). Afin de faciliter la comparaison des deux groupes, les scores PIRO et SOFA ont été présentés en respectivement 5 et 4 classes.

Classe	PIRO	SOFA
1	Scores <5	Scores de 0 à 3
2	Scores de 5 à 9	Scores de 4 à 7
3	Scores de 10 à 14	Scores de 8 à 10
4	Scores de 15 à 19	Scores de > 10
5	Scores > 19	

Tableau 1. Les différentes classes des scores PIRO et SOFA

Le score PIRO comprend dans son calcul, la fréquence cardiaque et le taux de lactate plasmatique. La fréquence cardiaque pouvant être modifiée par la prise d'un traitement bêta-bloquant au long cours et le taux de lactate plasmatique initial faisant partie de notre critère de jugement principal, nous avons donc également calculé un score PIRO modifié (PIRO_{mod}) qui ne tient pas compte de ces deux paramètres, afin de garantir la comparaison de nos deux populations.

5. Analyse statistique

Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel MedCalc® statistique Software version 14.8.1 (MedCalc Software bvba, Ostende, Belgique; <http://www.medcalc.org>; 2014). Les données quantitatives sont présentées en moyenne (\pm écart-type) et les données qualitatives sont exprimées en pourcentages. Les données quantitatives ont été comparées en utilisant un test t de Student, et les données qualitatives par un test du Chi-2. Une analyse de variance type ANOVA a été utilisée afin d'évaluer l'effet des bêta-bloquants sur le taux de lactate plasmatique initial, après contrôle des différents facteurs de sévérité du sepsis. Les facteurs indépendants associés à une lactatémie plasmatique normale au cours des états septiques graves ont été évalués à l'aide d'une régression logistique par la méthode de Wald. Le niveau de significativité était fixé pour une valeur de $p < 0,05$.

RESULTATS

Entre janvier 2012 et novembre 2014, 413 patients ont quitté le SAU avec le diagnostic de sepsis sévère ou de choc septique. Parmi eux, nous en avons exclu 77 pour lesquels la lactatémie plasmatique initiale n'était pas disponible, 45 patients qui ne présentaient pas les critères de sévérité établis par la SSC, et 31 patients pour lesquels nous n'avions pas d'information concernant leur traitement au long cours.

Au total, nous avons inclus 260 patients dont 25% étaient sous traitement bêta-bloquant au long cours.

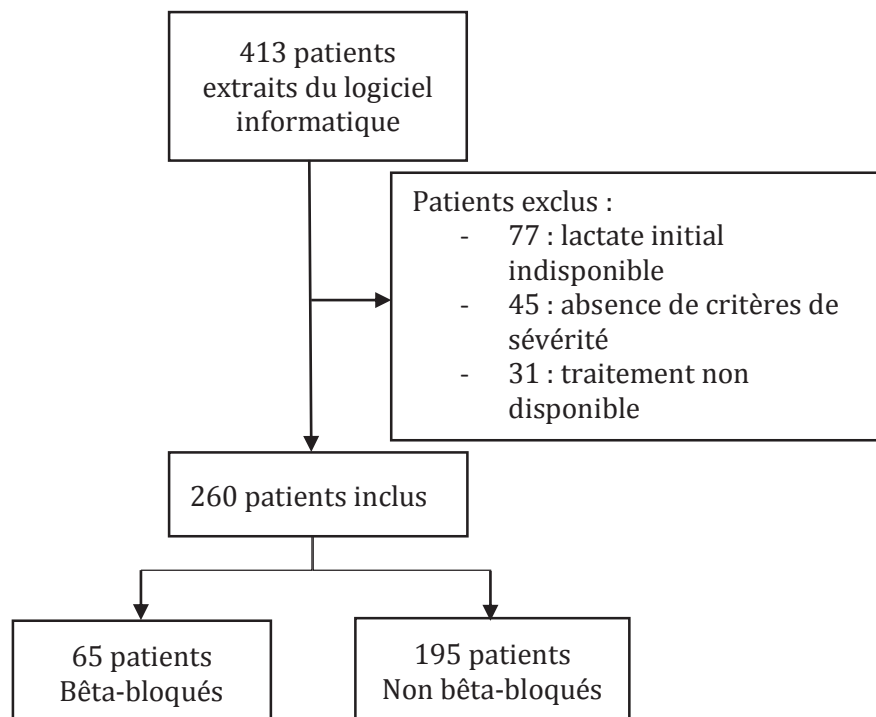


Schéma 4. Diagramme de flux

1. Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée sont présentées dans le *tableau 2*.

Notre population était composée majoritairement d'hommes (58,1%), répartis de manière équivalente dans les deux groupes ($p=0,05$). L'âge moyen était lui aussi comparable dans le groupe des patients bêta-bloqués (78 +/- 11 ans) et dans celui des patients non bêta-bloqués (75 +/- 16 ans) ($p=0,16$).

Comme attendu, la fréquence cardiaque était significativement plus faible dans le groupe des patients traités au long cours par bêta-bloquants ($p=0,02$).

En ce qui concerne les comorbidités de nos patients, nous avons noté une plus forte prévalence de l'insuffisance cardiaque chronique ($p=0,02$) et de l'insuffisance rénale chronique ($p < 0,01$) dans le groupe de patients traités par bêta-bloquants.

Les deux groupes étaient comparables concernant la sévérité du tableau septique initial. En effet, les moyennes des scores PIRO, PIRO_{mod}, SOFA, APACHE II étaient similaires dans nos deux populations (respectivement $p=0,46$, $p=0,59$, $p=0,44$ et $p=0,41$).

La fréquence d'administration aux urgences d'un traitement vasopresseur, de la mise en route d'une assistance ventilatoire par ventilation mécanique et de l'admission dans un service de réanimation est comparable dans nos deux groupes (respectivement $p=0,94$, $p=0,58$ et $p=0,25$).

Le taux de mortalité au 28^{ème} jour était de 45% ($n = 118$) avec une tendance à une mortalité plus faible dans le groupe des patients sous bêta-bloquant au long cours (49% vs 35%, $p = 0,08$).

Variable	β -Bloquant	Pas de β -bloquant	<i>p</i>
Caractéristiques démographiques et cliniques			
N (%)	65 (25)	195 (75)	
Homme, n (%)	45 (69.2)	106 (54,4)	0.05
Age, moyenne \pm DS	78 \pm 11	75 \pm 16	0.16
Fréquence cardiaque, moyenne \pm DS	100 \pm 25	109 \pm 25	0.02
PAM, moyenne \pm DS	72 \pm 22	70 \pm 21	0.48
Comorbidités			
Insuffisance cardiaque chronique, n (%)	38 (58.5)	52 (27)	< 0.001
Insuffisance rénale chronique, n (%)	14 (21.5)	18 (9.2)	< 0.01
Insuffisance respiratoire chronique, n (%)	11 (17)	34 (17.4)	0.93
Insuffisance hépatique chronique, n (%)	4 (6.2)	19 (9.7)	0.38
Néoplasie, n (%)	19 (29.2)	46 (23.6)	0.36
Institutionnalisation, n (%)	11 (17)	61 (31.3)	0.25
Source de l'infection			
Urinaire, n (%)	26 (40)	44 (22.6)	< 0.01
Pulmonaire, n (%)	25 (38.5)	74 (38)	0.94
Digestive, n (%)	5 (7.7)	30 (15.4)	0.12
Peau et tissus mous, n (%)	2 (3.1)	12 (1.6)	0.34
Autre, n (%)	7 (10.8)	35 (18)	0.17
Sévérité			
Mortalité au 28ème jour, n (%)	23 (35)	95 (49)	0.08
Score PIRO, moyenne \pm DS	10.4 \pm 4.1	10.8 \pm 3.9	0.46
Score PIRO _{mod} , moyenne \pm DS	8.7 \pm 3.6	8.5 \pm 3.2	0.59
Score SOFA, moyenne \pm DS	5.0 \pm 2.8	5.3 \pm 2.8	0.44
Score APACHE 2, moyenne \pm DS	21.0 \pm 6.0	21.7 \pm 6.9	0.41
Administration vasopresseur, n (%)	20 (31)	63 (32)	0.94
Ventilation mécanique, n (%)	10 (15)	38 (19)	0.58
Admission en réanimation, n (%)	31 (48)	86 (44)	0.25

(DS : Déviation standard, PAM : Pression artérielle moyenne)

Tableau 2. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

Comme le montre la figure 1, les différentes classes de score PIRO et SOFA sont distribuées de manière similaire chez les patients étant sous traitement bêta-bloquant au long cours et chez ceux du groupe contrôle (respectivement $p = 0.81$ et 0.54).

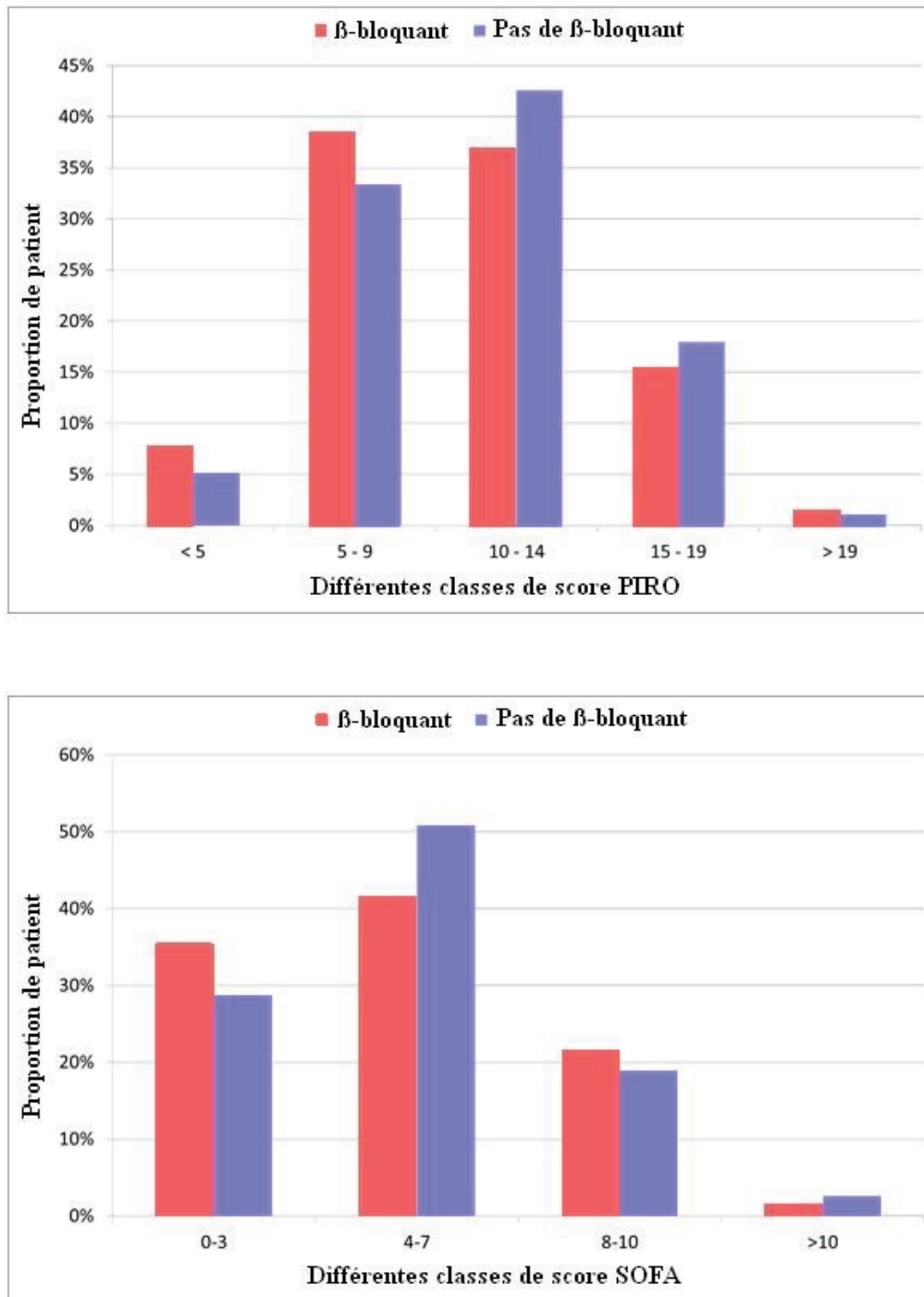


Figure 1. Distribution des scores PIRO et SOFA dans les deux groupes

2. Taux de lactate plasmatique initial

a. Lactatémie plasmatique initiale et gravité du sepsis

Nos analyses montrent que le taux de lactate plasmatique initial était fortement associé au niveau de gravité du tableau septique évalué par le score PIRO (Tableau 3).

Classe de PIRO	Taux de lactate moyen	p
1	3,1 ± 1,0 mmol/L	<0,001
2	3,9 ± 3,4 mmol/L	<0,001
3	5,9 ± 3,6 mmol/L	<0,001
4	6,3 ± 2,7 mmol/L	<0,001
5	7,8 ± 4,4 mmol/L	<0,001

Tableau 3. Taux de lactate plasmatique initial moyen en fonction des différentes classes de score PIRO

La lactatémie initiale était significativement plus élevée chez les patients décédés à J28 comparativement à ceux ayant survécu (respectivement $6,5 \pm 4,1$ mmol/L contre $4 \pm 2,2$ mmol/L, $p < 0,0001$).

b. Lactatémie plasmatique initiale et traitement par bêta-bloquant au long cours

La lactatémie plasmatique chez les patients traités par bêta-bloquant au long cours, est significativement plus faible comparativement aux patients non exposés (respectivement $3,9 \pm 2,3$ mmol/L contre $5,6 \pm 3,6$ mmol/L, $p = 0,0006$) (figure 2).

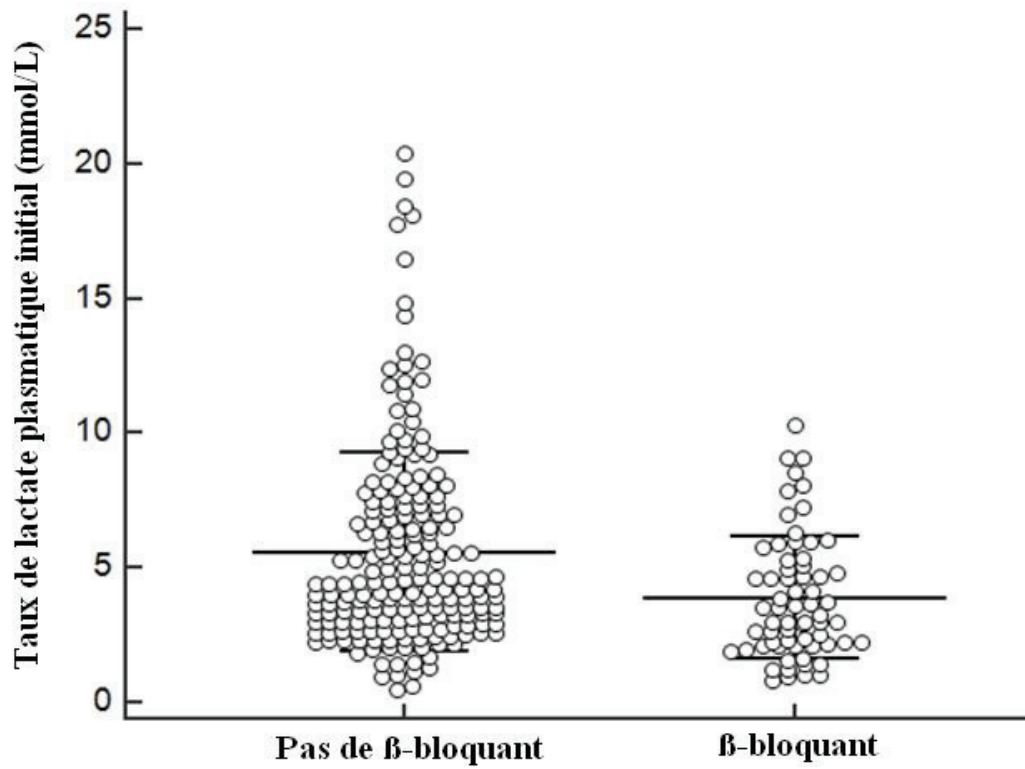


Figure 2. Diagramme de dispersion montrant le taux de lactate plasmatique initial dans les deux groupes.

La différence de concentration de lactate plasmatique constatée entre le groupe de patients sous traitement bêta-bloquant au long cours et le groupe de patients non bêta-bloqué restait significative, après ajustement sur la mortalité ($p = 0,0001$) (figure 3).

Cette différence restait également significative après contrôle des différentes classes de score PIRO ($p = 0,019$) (figure 4) et de la source de l'infection ($p = 0,024$) (figure 5).

Elle était aussi significative après ajustement sur le niveau de score PIRO_{mod} ($p = 0,005$) et sur le niveau de score SOFA ($p = 0,041$).

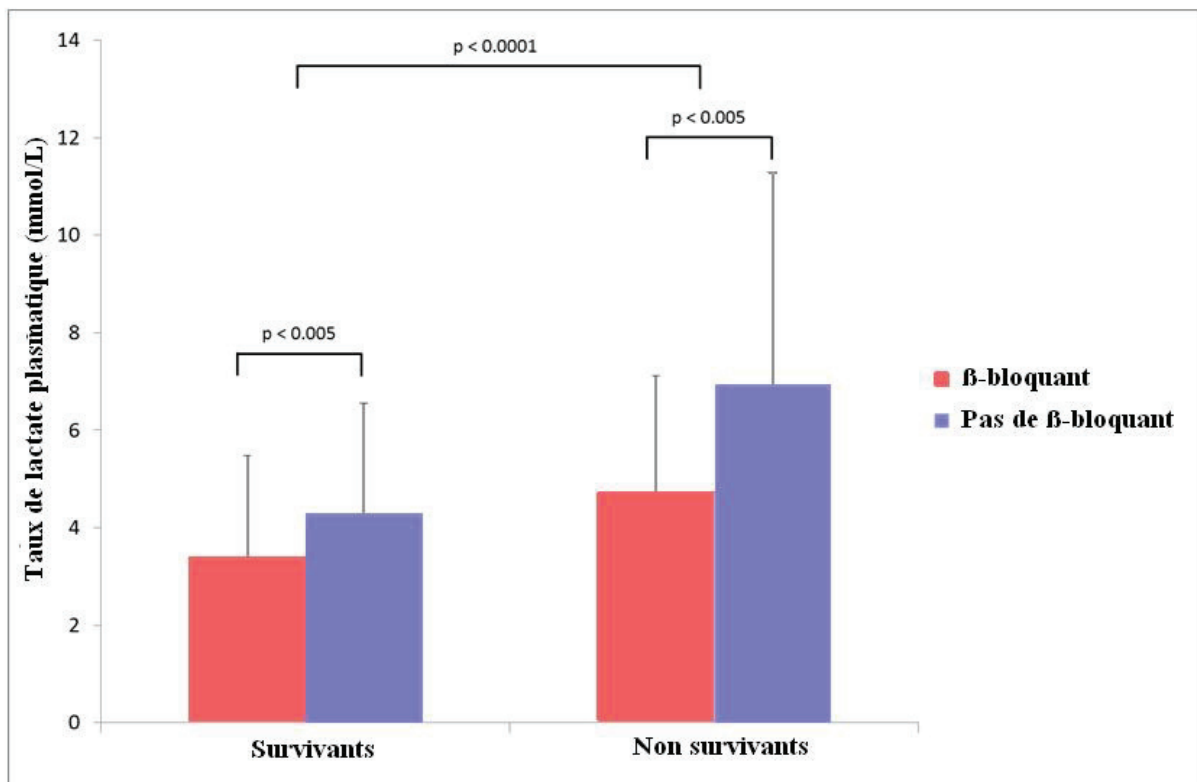


Figure 3 : Les différences de taux de lactate plasmatique initial entre les survivants et les non survivants pour chaque groupe de patients.

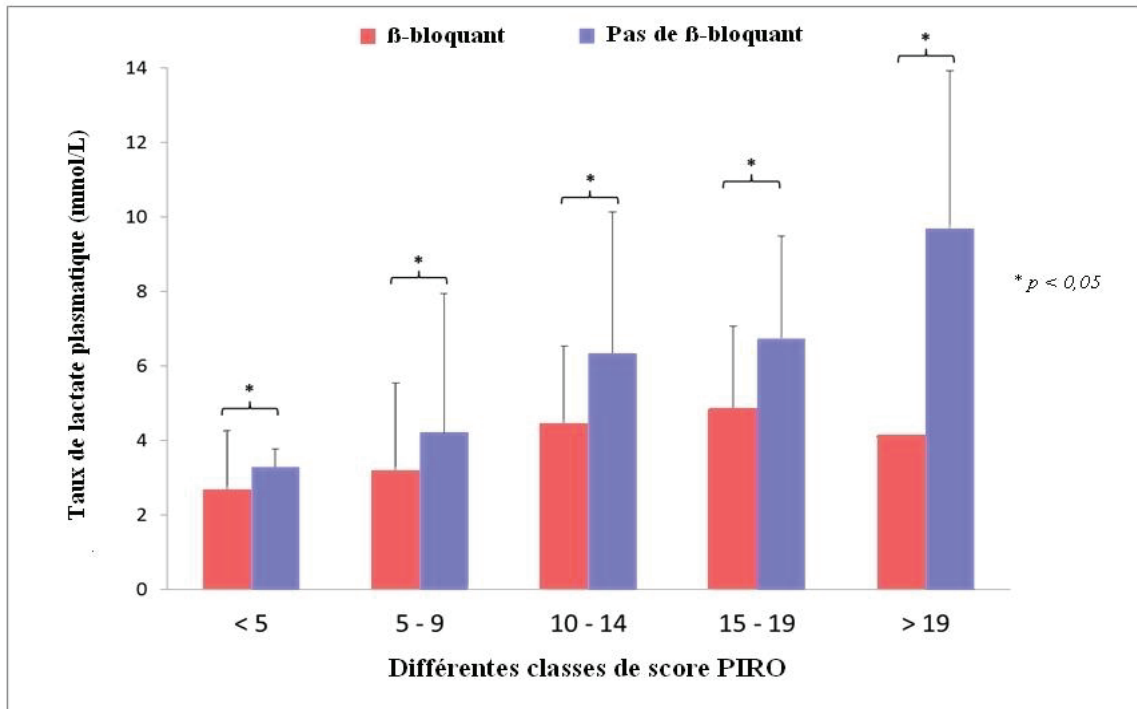


Figure 4 : Différence de taux de lactate plasmatique initial pour chaque groupe de patients en fonction des différentes classes de score PIRO ($p < 0,05$)

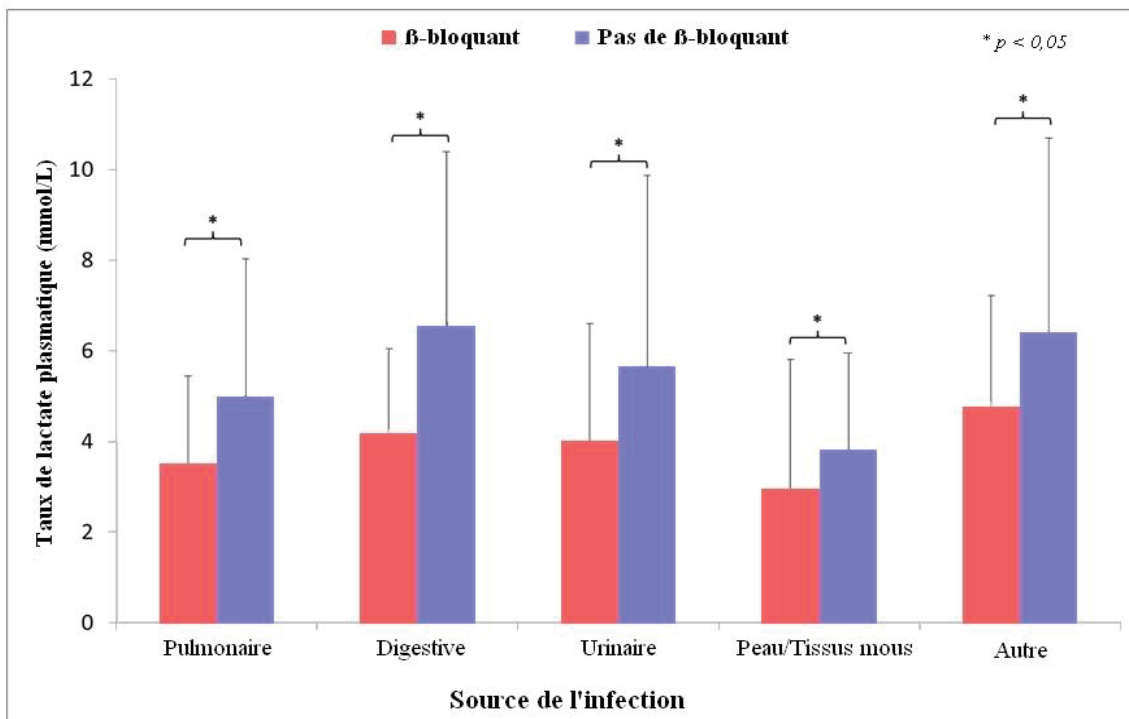


Figure 5 : Les différences de taux de lactate plasmatique initial des deux groupes de patients en fonction de la source de l'infection. ($p < 0,05$).

c. Taux de lactate plasmatique normal et états septiques graves

Le pourcentage de patients atteints de sepsis grave ayant un taux de lactate plasmatique initial normal était plus élevé chez les patients traités au long cours par bêta-bloquant (21,5% vs 6,2%, $p = 0,0008$, *tableau 4*).

	BB (n = 65)	Non BB (n = 195)	P
Lactate normal, n (%)	14 (21.5%)	12 (6.2%)	< 0.001
Lactate < 2.5 mmol/L, n (%)	22 (33.8%)	27 (13.8%)	< 0.001
Lactate < 4 mmol/L, n (%)	39 (60%)	85 (43.6%)	< 0.05

Tableau 4. Répartition des taux de lactate plasmatique initiaux dans les deux groupes de patients (traités par bêta-bloquant au long cours « BB » ou non « Non BB »)

Le tableau 5 montre les résultats d'une analyse multivariée évaluant les paramètres associés à un taux de lactate plasmatique initial normal. Seules la mortalité au 28^{ème} jour et la présence d'un traitement bêta-bloquant au long cours étaient significativement et indépendamment associées à la présence d'une concentration de lactate plasmatique initiale normale au cours des états septiques graves. Cette analyse montre que les patients septiques graves traités par bêta-bloquant ont trois fois plus souvent une lactatémie initiale normale.

Variable	Odds Ratio (95% CI)	P
Mortalité au 28ème jour	0.32 (0.11 – 0.89)	0.030
Traitement bêta-bloquant	3.11 (1.30 – 7.41)	0.011

Tableau 5. Analyse multivariée pour un taux de lactate plasmatique initial normal dans les états septiques graves.

DISCUSSION

En ce qui concerne les données démographiques de notre population, on note que l'âge moyen de nos patients est légèrement plus élevé que celui retrouvé dans les récentes études publiées sur le sepsis sévère et le choc septique (62 +/- 16.4 ans (28) et 61 +/- 16 ans(26)). Cette différence est probablement due à une population en moyenne plus âgée dans notre région.

Le reste de nos données démographiques et cliniques sont cohérentes avec la littérature. Par exemple la gravité du tableau septique des patients inclus dans notre étude est parfaitement comparable aux études antérieures que ce soit en termes de lactatémie moyenne ou en termes de score de gravité (APACHE II). Dans l'étude PROCESS (31) les patients présentaient à l'inclusion un score APACHE II moyen de 20.8 contre 21.2 dans notre population, leur lactatémie moyenne à l'inclusion était de 4.8 mmol/l contre environ 5 mmol/l dans notre étude. Notre population semble donc représentative des patients septiques graves nous permettant une bonne validité externe.

Concernant notre critère de jugement principal, nos résultats supportent l'hypothèse qu'un traitement par bêta-bloquant au long cours peut diminuer la lactatémie initiale des patients septiques graves. Nous retrouvons que cette différence reste significative même après ajustement sur la gravité du tableau septique et sur la mortalité au 28^{ème} jour.

Nos données suggèrent que, chez les patients traités par bêta-bloquant au long cours, l'intérêt pronostic du dosage de la lactatémie initiale dans le but d'évaluer la gravité du sepsis pourrait être compromis, et doit, dans ce contexte, être interprété avec prudence.

Il faut également prendre en compte le fait qu'un traitement par bêta-bloquant peut minimiser la tachycardie induite par le sepsis et donc favoriser l'apparition d'un sepsis sévère dit « SIRS-négatif » comme l'ont décrit récemment Kaukonen et al. (4).

De précédentes études ont démontré que la stimulation de la pompe Na^+/K^+ ATPase par les catécholamines endogènes est à l'origine d'une accélération de la glycolyse entraînant une augmentation de la production de lactate.

McCarter et al. (30) ont montré, dans un modèle de rat en état de choc hémorragique, que le taux de lactate plasmatique était significativement plus faible, et la concentration en Glucose-6-Phosphate musculaire était significativement plus élevée, après blocage des récepteurs α et β -adrénergiques.

Levy et al. (25) ont, quant à eux, voulu mettre en évidence l'effet d'un inhibiteur spécifique de la pompe Na^+/K^+ ATPase sur la production de lactate chez des patients en état de choc septique. Pour ce faire, ils ont mis en place deux sondes de micro-dialyse dans les muscles quadriceps de ces patients, l'une avec injection d'Ouabaine et l'autre sans. Ils ont ainsi mis en évidence que l'administration d'Ouabaine entraîne une diminution de la concentration de lactate musculaire.

En ce qui concerne l'effet du bêta-bloquant sur la lactatémie, Mégarbane et al. (31) ont rapporté dans une étude rétrospective, que pour des patients souffrant d'une intoxication aiguë par bêta-bloquant, l'élévation du taux de lactate plasmatique était relativement faible, même en cas d'atteintes hémodynamiques graves.

Nos résultats sont cohérents avec ceux précédemment décrits, et suggèrent que la production de lactate au cours du choc septique peut être en partie expliquée par la stimulation des récepteurs β -adrénergiques par les catécholamines endogènes et que, de ce fait, cette production peut diminuer lors de l'imprégnation par un traitement bêta-bloquant. La part du métabolisme anaérobie dans cette production de lactate ne peut être directement mise en évidence dans notre travail. Cependant le rôle de l'hypoxémie tissulaire dans l'hyperlactatémie au cours des états septiques graves n'est plus à démontrer. Plusieurs études ont, en effet, mis en évidence que les traitements visant à

améliorer l'oxygénation des tissus au cours des états septiques graves sont capables de diminuer le taux de lactate plasmatique (5, 14, 15).

Nous sommes conscients que cette étude comporte plusieurs limites.

Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective ce qui peut limiter l'exhaustivité de nos inclusions. En effet, les patients non codés « sepsis » et « choc septique » par le clinicien n'ont pas pu être inclus dans notre étude.

Deuxièmement, nous n'avons pas de preuve formelle de l'observance thérapeutique des patients en ce qui concerne leur traitement par bêta-bloquant. Cependant les patients que nous avons considérés comme traités au long cours par bêta-bloquant avaient une fréquence cardiaque moyenne inférieure à ceux du groupe contrôle ce qui laisse suggérer d'une bonne imprégnation médicamenteuse.

Troisièmement, les sources d'infection ne sont pas uniformément réparties entre les deux groupes de patients. Nos données objectivent plus d'infections d'origine urinaire dans le groupe bêta-bloquant. La différence de concentration de lactate plasmatique initiale reste cependant statistiquement significative entre les deux groupes après ajustement sur la source de l'infection.

Nous avons également noté que la proportion de patients présentant des comorbidités graves telles que l'insuffisance cardiaque chronique et l'insuffisance rénale chronique était plus importante chez les patients sous traitement bêta-bloquant au long cours. Ceci s'expliquant en partie par le fait que ce traitement est une des thérapeutiques possibles dans l'insuffisance cardiaque. Cependant, la présence de comorbidités ne peut expliquer la différence de lactatémie initiale constatée entre les deux groupes et devrait même plutôt favoriser l'apparition d'une hyperlactatémie puisqu'elle majore la gravité des états septiques.

Enfin, nous n'apportons pas la preuve directe que la différence de concentration de lactate plasmatique observée entre les deux groupes de patients est bien due à une inhibition de l'accélération de la glycolyse. Elle pourrait également être le reflet d'un hypothétique rôle protecteur des bêta-bloquants dans le sepsis.

En ce sens, Ackland et al. (32) ont montré sur un modèle de rat, après injection intrapéritonéale d'*Escherichia Coli* ou après ligature et perforation caecale, que le blocage des récepteurs β 1-adrénérique par injection de bêta-bloquant (métoprolol) induit un effet anti inflammatoire et cardioprotecteur en réduisant la sécrétion d'interleukine-6 et d'interleukine-18 (cytokine médiatrice de la dysfonction cardiaque induite par le sepsis). Il entraîne également une diminution de la mortalité lorsqu'il est injecté deux jours avant le début du sepsis.

Schmitz et al. (33) ont montré une réponse physiologique similaire, avec une diminution du taux d'interleukine-6 et d'interferon-gamma chez des souris en état septique, traitées par Propranolol.

D'autre part, plusieurs études ont récemment évalué l'impact d'un traitement bêta-bloquant sur la mortalité au cours des états septiques graves.

Dans une étude rétrospective, Macchia et al. (34) ont retrouvé une diminution de la mortalité au 28^{ème} jour chez les patients septiques hospitalisés dans des unités de soins intensifs et traités au long cours par bêta-bloquant (17,7% vs 22,1% $p=0.005$).

Dans une récente étude randomisée monocentrique menée sur des patients en état de choc septique, Morelli et al. (35) ont montré une différence significative inattendue de la mortalité au 28^{ème} jour entre un groupe de patients traités par Esmolol de la 25^{ème} heure à la 96^{ème} heure du sepsis (49,9%) et un groupe contrôle ne recevant pas ce traitement (80,5%). De manière surprenante, malgré la très forte mortalité observée dans cette étude, le taux de lactate plasmatique médian des patients ayant reçu le traitement par Esmolol était de 1,5 mmol/L et celui du groupe contrôle de 1,9 mmol/L.

Quoi qu'il en soit, le rôle protecteur des bêta-bloquants sur la mortalité dans le sepsis reste encore incertain et peut être probablement en partie expliqué par les effets anti-inflammatoires et cardio-protecteurs retrouvés dans la littérature.

Dans notre étude, la différence de mortalité entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative. Nous notons cependant une nette tendance vers une diminution de la mortalité chez les patients traités par bêta-bloquant au long cours (35,4% vs 48,7%, $p=0.08$). Notre étude n'étant pas dimensionnée à cet effet, cette absence de significativité pourrait être expliquée par un nombre d'inclusion insuffisant.

A la lumière de nos résultats et après analyse de la littérature, d'autres études sont maintenant nécessaires pour confirmer qu'un traitement par bêta-bloquant au long cours entraîne une diminution du taux de lactate plasmatique des patients en état septique grave par ralentissement direct du flux glycolytique.

CONCLUSION

Nos données soutiennent l'hypothèse que l'hyperlactatémie plasmatique observée à la phase précoce du sepsis n'est pas seulement le résultat d'un métabolisme anaérobie. La stimulation des récepteurs β -adrénergiques par les catécholamines endogènes et l'accélération de la glycolyse ainsi induite jouent probablement un rôle important. Le blocage de ces récepteurs par un traitement bêta-bloquant au long cours semble diminuer le taux de lactate plasmatique initial au cours des états septiques graves.

Dans cette mesure, le dosage du lactate plasmatique initial doit être utilisé avec prudence dans l'évaluation de la gravité des patients septiques traités au long cours par bêta-bloquant.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, et al.: The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care* 2013; 17:R65
2. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, et al.: EPISEPSIS: A reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30:580–588
3. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al.: Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274:968–974
4. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, et al.: Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. 2015; 1629–1638
5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al.: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580–637
7. Masson E, Tous SAS: Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. *Reanimation* 2007; 16
8. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al.: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–1596
9. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al.: Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program. *Crit Care Med* 2014; 1749–1755
10. Jones AE, Brown MD, Trzeciak S, et al.: The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36:2734–2739
11. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al.: Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the surviving sepsis campaign database*. *Crit Care Med* 2015; 43:567–73
12. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al.: Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1637–1642
13. Jansen TC, Van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al.: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752–761

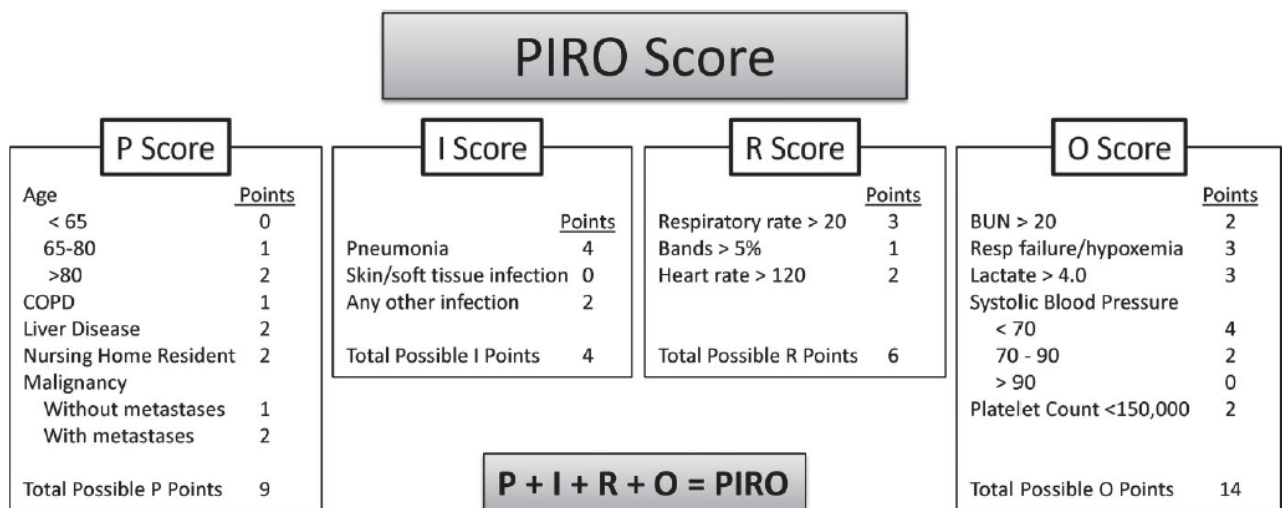
14. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al.: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739–746
15. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J: Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med* 2009; 37:2827–2839
16. Contenti J, Corraze H, Lemoël F, et al.: Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med* 2015; 33:167–172
17. James JH, Luchette FA, McCarter FD, et al.: Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999; 354:505–508
18. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R: Sepsis-associated hyperlactatemia [Internet]. *Crit Care* 2014; 18:503 Available from: <http://ccforum.com/content/18/5/503>
19. Tuschmidt J, Oblitas D, Fried JC: Oxygen consumption in sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19:664–671
20. Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, et al.: Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1021–1026
21. Levraut J, Ichai C, Petit I, et al.: Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med* 2003; 31:705–710
22. Levy B, Desebbe O, Montemont C, et al.: Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock* 2008; 30:417–421
23. Glitsch HG, Tappe A: The Na⁺/K⁺ pump of cardiac Purkinje cells is preferentially fuelled by glycolytic ATP production. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 1993; 422:380–385
24. Lewis LM, Ferguson I, House SL, et al.: Albuterol administration is commonly associated with increases in serum lactate in patients with asthma treated for acute exacerbation of asthma. *Chest* 2014; 145:53–59
25. Levy B, Gibot S, Franck P, et al.: Relation between muscle Na⁺/K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: A prospective study. *Lancet* 2005; 365:871–875
26. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI AD: A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. Process trial. *N Engl J Med* 2014; 370:1–11
27. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al.: Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med* 2015; 372:150317011022003
28. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al.: Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med* 2014; 371:141001063014008

29. Howell MD, Talmor D, Schuetz P, et al.: Proof of principle: the predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Crit Care Med* 2011; 39:322–327
30. McCarter FD, James JH, Luchette F a, et al.: Adrenergic blockade reduces skeletal muscle glycolysis and Na(+), K(+)-ATPase activity during hemorrhage. *J Surg Res* 2001; 99:235–244
31. Mégarbane B, Deye N, Malissin I, et al.: Usefulness of the serum lactate concentration for predicting mortality in acute beta-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48:974–978
32. Ackland GL, Yao ST, Rudiger A, et al.: Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats. *Crit Care Med* 2010; 38:388–394
33. Schmitz D, Wilsenack K, Lendemanns S, et al.: Beta-Adrenergic blockade during systemic inflammation: Impact on cellular immune functions and survival in a murine model of sepsis. *Resuscitation* 2007; 72:286–294
34. Macchia A, Romero M, Comignani PD, et al.: Previous prescription of β -blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis*. *Crit Care Med* 2012; 40:2768–2772
35. Morelli a, Ertmer C, Westphal M, et al.: Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *Jama* 2013; 310:1683–1691

ANNEXES

ANNEXE 1. Score PIRO

Selon la méthode de Howell (29)



ANNEXE 2. Score SOFA

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO ₂ / FIO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 avec Vent. Art.	≤ 100 avec Vent. Art.
Coagulation Plaquettes	> 150 10 ³ /mm ³	≤ 150 10 ³ /mm ³	≤ 100 10 ³ /mm ³	≤ 50 10 ³ /mm ³	≤ 20 10 ³ /mm ³
Hépatique Bilirubine	< 20 μmol/L	20 – 32 μmol/L	33 – 101 μmol/L	102 – 204 μmol/L	> 204 μmol/L
Cardiovasculaire Hypotension	absence	Pression artérielle moyenne < 70 mmHg	Dopamine ≤ 5 μg/kg/min Ou Dobutamine (<i>toute posologie</i>)	Dopamine > 5 μg/kg/min Ou Adrénaline ≤ 0,1μg/kg/min Ou Noradrénaline ≤ 0,1μg/kg/min	Dopamine > 15 μg/kg/min Ou Adrénaline >0,1μg/kg/min Ou Noradrénaline >0,1μg/kg/min
Syst. Nerveux Cent. Score de Glasgow	15	13 – 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Rénal Créatinine Ou Diurèse	< 110 μmol/L	110 – 170 μmol/L	171 – 299 μmol/L	300 – 440 μmol/L ou < 500 ml/jour	> 440 μmol/L ou < 200 ml/jour

ANNEXE 3. Score APACHE II

Age	≤ 44 ans = 0 pts 45-55 ans = 2 pts 55-64 ans = 3 pts 65-74 ans = 5 pts ≥ 75 ans = 6 pts	PaO ₂ <i>Si FIO₂ < 0,5</i>	≤ 55mmHg = 4 pts 55-60mmHg = 3 pts 61-70mmHg = 1 pt ≥ 70 mmHg = 0 pts
Température	≤ 29,9°C = 4 pts 30-31,9°C = 3 pts 32-33,9°C = 2 pts 34-35,9°C = 1 pt 36-38,4°C = 0 pts 38,5-38,9°C = 1 pt 39-40,9°C = 3 pts ≥ 41°C = 4 pts	pH artériel	≥ 7,7 = 4 pts 7,6-7,69 = 3 pts 7,5-7,59 = 1 pt 7,33-7,49 = 0 pt 7,25-7,32 = 2 pts 7,15-7,24 = 3 pts < 7,15 = 4 pts
PAM	< 49mmHg = 4 pts 50-69mmHg = 2 pts 70-109mmHg = 0pts 110-129mmHg = 2pts 130-159mmHg = 3pts ≥ 160 mmHg = 4 pts	Natrémie	≥ 180 mmol/L = 4 pts 160-179 mmol/L = 3pts 155-159 mmol/L = 2 pts 150-154 mmol/L = 1 pt 130-149 mmol/L = 0 pts 120-129 mmol/L = 2 pts 111-119 mmol/L = 3 pts ≤ 110 mmol/L = 4 pts
Fréquence Cardiaque	≤ 39/min = 4 pts 40-54/min = 3 pts 55-69/min = 2 pts 70-109/min = 0 pts 110-139/min = 2 pts 140-179/min = 3 pts ≥ 180/min = 4 pts	Kaliémie	≥ 7 mmol/L = 4 pts 6-6,9 mmol/L = 3pts 5,5-5,9 mmol/L = 1 pt 3,5-5,4 mmol/L = 0 pts 3-3,4 mmol/L = 1 pt 2,5-2,9 mmol/L = 2 pts < 2,5 mmol/L = 4 pts
Fréquence Respiratoire	≤ 5/min = 4 pts 6-9/min = 2 pts 10-11/min = 1 pts 12-24/min = 0 pts 25-34/min = 1 pts 35-49/min = 3 pts ≥ 50/min = 4 pts	Créatinémie sans IRA	< 54 µmol/L = 2 pts 54-129 µmol/L = 0 pts 130-169 µmol/L = 2 pts 170-304 µmol/L = 3 pts ≥ 305 µmol/L = 4 pts
Score Glasgow	15 = 0 pts 8 = 7 pts 14 = 1 pt 7 = 8 pts 13 = 2 pts 6 = 9 pts 12 = 3 pts 5 = 10 pts 11 = 4 pts 4 = 11 pts 10 = 5 pts 3 = 12 pts 9 = 6 pts	Créatinémie avec IRA	< 54 µmol/L = 4 pts 54-129 µmol/L = 0 pts 130-169 µmol/L = 4 pts 170-304 µmol/L = 6 pts ≥ 305 µmol/L = 8 pts
Présence d'une défaillance viscérale chronique et/Ou Immunodépression Avec Motif de consultation :	Motif médical = 5 pts Motif chirurgie d'urgence = 5 pts Mot chirurgie programmée = 2 pts	Hématocrite	< 20 % = 4 pts 20 - 29,9 % = 2 pts 30 - 45,9 % = 0 pts 46 - 49,9 % = 1 pt 50 - 59,9 % = 2 pts > 60 % = 4 pts

La présence d'une **défaillance viscérale chronique** était définie par :

- insuffisance hépatique chronique (Cirrhose prouvée par biopsie, hypertension portale documentée, épisodes d'hémorragie gastro-intestinale haute par HTP, épisodes d'encéphalopathie ou de coma hépatique),
- insuffisance cardiaque chronique avec stade 4 de NYHA,
- insuffisance respiratoire chronique (maladie restrictive, obstructive ou vasculaire réduisant sévèrement l'activité physique; Hypoxie ou hypercapnie chronique documentée, polycythémie secondaire, HTAP sévère ou dépendance respiratoire),
- insuffisance rénale chronique avec hémodialyse chronique.

La présence d'une **immunodépression** était définie par :

- Patient sous traitement immuno suppresseur,
- chimiothérapie, radiothérapie,
- stéroïdes au long cours à haute dose,
- maladie préalable telle que leucémie, lymphome, SIDA

Long-term beta-blocker therapy decreases blood lactate concentration in severely septic patients

Julie Contenti, MD^{1,2} ; Céline Occelli,¹ ; Hervé Corraze, MD¹ ; Fabien Lemoël, MD¹ ; Jacques Levraut, MD, PhD^{1,2}

1. Department of Emergency Medicine (Pôle Urgences SAMU SMUR) – Hôpital Pasteur 2 – 30, avenue de la voie Romaine – F06100 - Nice – France

2. University of Nice Sophia Antipolis – School of Medicine – Avenue de Vallombrose – F06100 – Nice – France

Corresponding author: Jacques Levraut. Mail: levraut.j@chu-nice.fr

Key words: sepsis, lactate, beta-blockers, triage, shock, glycolysis

Objectives: Measurement of blood lactate concentration in the early management of sepsis is an important step in severity assessment. High blood lactate levels in the early phase of sepsis have classically been thought to be related to tissue hypoxia, but other factors could intervene. We hypothesized that the activation of glycolysis through beta-adrenergic stimulation by endogenous catecholamines plays an important role in lactate production and that long-term beta-blocker therapy could affect the lactate concentration in Severe Sepsis and Septic Shock patients.

Design: Retrospective cohort study

Setting: Emergency department

Patients: Two hundred and sixty patients with severe sepsis or septic shock were included. Twenty five percent were previously treated with beta-blockers.

Measurements: We recorded initial vital signs, the source of infection, mortality at 28-days, blood lactate concentration, PIRO and SOFA scores using an electronic database.

Main results: Blood lactate concentration was significantly lower in patients previously treated with beta-blockers (3.9 ± 2.3 mmol/L vs. 5.6 ± 3.6 mmol/L, $p < 0.001$). This difference was still significant after controlling for mortality ($p < 0.005$), for the level of the PIRO ($p < 0.05$) and the SOFA ($p < 0.05$) scores and for the source of infection ($p < 0.05$). Nearly four times more patients treated with beta-blockers had normal blood lactate levels ($p < 0.001$). Only two factors were significantly and independently associated with normal blood lactate concentration during severe sepsis and septic shock: survival ($p=0.03$) and beta-blocker therapy ($p=0.01$).

Conclusion: Long-term beta-blocker therapy decreases blood lactate concentration of severely ill septic patients at presentation. We conclude that the use of blood lactate measurement as a triage tool in the initial assessment of septic patients with beta-blocker therapy may underestimate the severity of the sepsis.

INTRODUCTION

The most recent Surviving Sepsis Campaign guidelines recommend early measurement of blood lactate concentration to assess sepsis severity (1). A blood lactate concentration above 2 mmol/L indicates a severity of the sepsis that should lead to an intensification of the early management of septic patients, including antibiotic administration and sustained fluid loading (2). A blood lactate greater than 4 mmol/L is associated with a higher morbidity and mortality (2). The blood lactate concentration is therefore an important triage tool in the initial assessment of septic patients (3, 4). Increased blood lactate levels are also usually considered as an indicator of shock intensity. In this regard, it has been proposed to monitor blood lactate levels to assess the efficacy of treatment during shock states (5). Moreover, an early goal-directed-therapy (EGDT) strategy targeted to lactate clearance has been shown to be non-inferior to a similar EGDT strategy targeted to ScvO₂ during the initial management of septic shock (6).

The increase of blood lactate during the early phase of sepsis is most likely a consequence of several factors (7, 8). Tissue hypoxia is classically considered as being the most important factor (9, 10) because the lack of oxygen is at the origin of a blockade of Krebs' cycle resulting in an enhancement of glycolysis (3). However, the part played by hypoxia to explain hyperlactatemia observed during the early phase of sepsis could be overestimated because other factors may lead to an increase in blood lactate concentration

in septic patients. First, lactate clearance could be altered, but this phenomenon seems to occur late in the evolution of septic patients (11, 12). Second, the rate of glycolysis may be accelerated in the absence of hypoxia during sepsis, and this could result from endogenous catecholamine release stimulating Na/K ATPase through beta-stimulation (8, 13). The stimulation of this energy-driven pump leads to an acceleration of glycolysis because Na/K ATPase is fueled by glycolytic ATP (14). This physiological phenomenon explains the lactate overproduction observed during beta-agonists administration (15) and, conversely, the decrease of lactate production induced by the blockade of Na/K ATPase (16).

The origin of hyperlactatemia, observed initially in septic patients, is likely the result of a mixture of all the above-described phenomena, and the role played by each of them remains speculative. We made the hypothesis that endogenous beta-stimulation plays an important role in septic patients in the initial phase, and therefore that the increase in blood lactate concentration would be attenuated in septic patients exposed to long-term beta-blocker treatment. We conducted a retrospective study analyzing the initial blood lactate concentration of severe sepsis patients admitted to the ED treated with beta-blockers and compared them to similar severe sepsis patients not treated with beta-blockers.

MATERIAL AND METHODS

Type of study

We conducted a retrospective cohort study in the emergency department of a French university hospital with an annual census of about 80 000 ED visits. We retrospectively reviewed archived data of patients who had been hospitalized through the ED for severe sepsis or septic shock between January 2012 and November 2014 using an electronic database.

Definition of cohorts:

We included patients 18 years or older, who left the emergency department with the diagnosis of severe sepsis or septic shock. After data extraction, we used the definitions of the Surviving Sepsis Campaign to classify the patients as severe sepsis or septic shock. In this setting, patients were considered in severe sepsis if one of the following criteria was present: systolic blood pressure < 90 mm Hg, blood lactate > 2 mmol/L, serum creatinine > 2.0 mg/dL (176.8 μ mol/L), plasma total bilirubin > 2 mg/dL (34.2 μ mol/L), platelets count < 100 000/mm³, prothrombin time < 50%.

Diagnosis of septic shock was made if blood lactate concentration was greater than or equal to 4 mmol/L, or if catecholamine was used to maintain a mean arterial pressure above 65 mmHg.

We recorded patients' demographic information, comorbidities, treatment plan, initial vital signs, source of infection, length of hospital stay, hospitalization in intensive care unit, mortality at 28 days, and initial blood lactate concentration. Sepsis severity was quantified for each patient by calculating the Predisposition Insult Response of Organ failure (PIRO) score according to the method described by Howell et al. (17). Because the PIRO score includes heart rate and blood lactate concentration in its calculation, a modified PIRO score (PIRO_{mod}) not taking into account these two parameters was also calculated. It allowed for the comparison of the two groups of patients after excluding the parameters that could be altered by the beta-blocker therapy. Moreover, the SOFA score and APACHE 2 were also calculated using the data collected during the patients' ED stay. Patients were categorized as being treated with beta-blocker therapy if this treatment was reported on their ED observation or inpatient record.

Outcomes:

The primary objective was to evaluate the effect of long-term beta-blocker therapy on initial blood lactate concentration in patients who presented to the ED for severe sepsis or septic shock, after controlling for sepsis severity.

Calculation of the sample size:

We estimated that a difference in blood lactate of at least 1.5 mmol/L would be clinically relevant. Assuming that the standard deviation of lactate distribution is 3 mmol/L in severe sepsis patients (18–20) and that the percentage of patients under beta blockers is 20%, we calculated that it was necessary to include at least 230 patients in the final analysis.

Statistical analysis:

All analyses were performed using MedCalc[®] Statistical Software version 14.8.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014). Continuous data are presented as means \pm standard deviation. Categorical data are expressed as counts and percentages. Continuous data were compared using a student's t test and categorical variables using a chi-square test. The effect of beta-blockers on blood lactate concentration after controlling for each factor of sepsis severity was performed using an analysis of variance ANOVA. The independent factors,

associated with normal blood lactate level during severe sepsis and septic shock, were evaluated using a logistic regression by a stepwise Wald's method. A p value of less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

Baseline characteristics

During the study period, 413 patients left the ED with the diagnosis of severe sepsis or septic shock. We excluded 77 patients because initial blood lactate concentration was not available, 45 patients because their severity did not meet the criteria established by the Surviving Sepsis Campaign definition and 31 patients for whom everyday treatment information was not available. Finally, we included and analyzed 260 patients of which 65 patients (25 %) were

previously treated with beta-blockers. Table 1 shows demographic and clinical characteristics of the population. There was a higher prevalence of heart and renal failure in patients treated with beta-blockers. As expected, heart rate was significantly lower in the beta-blockers group. There was a similar distribution of PIRO and SOFA scores levels between patients previously treated with beta-blockers and not (**figure 1**). The mean PIRO, PIRO_{mod}, SOFA and APACHE 2 scores' values were also similar between the two groups of patients (**Table 1**).

About 45% of patients in each group were admitted to an ICU. The other patients were admitted to sub-acute care units or to general wards. The global mortality rate at 28 days was 45 % (n = 118) with a trend toward a lesser mortality in the beta-blockers group (49% vs. 35%, p = 0.08).

TABLE 1. Demographic and clinical characteristics

Variable	B-blockers	No B-blockers	p
Demographic and baseline conditions			
N (%)	65 (25)	195 (75)	
Male, n (%)	45 (69.2)	106 (54.4)	0.05
Age, mean ± SD	78 ± 11	75 ± 16	0.16
Heart rate, mean ± SD	100 ± 25	109 ± 25	0.02
MAP, mean ± SD	72 ± 22	70 ± 21	0.48
Co-existing conditions			
Congestive heart failure, n (%)	38 (58.5)	52 (27)	< 0.001
Chronic renal failure, n (%)	14 (21.5)	18 (9.2)	< 0.01
Chronic respiratory failure, n (%)	11 (17)	34 (17.4)	0.93
Chronic liver failure, n (%)	4 (6.2)	19 (9.7)	0.38
Malignancy, n (%)	19 (29.2)	46 (23.6)	0.36
Nursing home, n (%)	11 (17)	61 (31.3)	0.25
Source of sepsis			
Urinary, n (%)	26 (40)	44 (22.6)	< 0.01
Pulmonary, n (%)	25 (38.5)	74 (38)	0.94
Digestive, n (%)	5 (7.7)	30 (15.4)	0.12
Skin and soft tissues, n (%)	2 (3.1)	12 (1.6)	0.34
Other, n (%)	7 (10.8)	35 (18)	0.17
Severity			
28-day mortality, n (%)	23 (35)	95 (49)	0.08
PIRO score, mean ± SD	10.4 ± 4.1	10.8 ± 3.9	0.46
PIROmod score, mean ± SD	8.7 ± 3.6	8.5 ± 3.2	0.59
SOFA score, mean ± SD	5.0 ± 2.8	5.3 ± 2.8	0.44
APACHE 2 score, mean ± SD	21.0 ± 6.0	21.7 ± 6.9	0.41
Vasopressor infusion, n (%)	20 (31)	63 (32)	0.94
Mechanical ventilation, n (%)	10 (15)	38 (19)	0.58
Admission in ICU, n (%)	31 (48)	86 (44)	0.25

The PIROmod score is calculated by subtracting from the PIRO score the points allocated to the heart rate and the blood lactate concentration

Blood lactate concentration

Initial blood lactate concentration was significantly higher in patients who died than in those who survived (6.5 ± 4.1 mmol/L vs. 4 ± 2.2 mmol/L, $p < 0.0001$). Blood lactate concentration was strongly associated with the level of PIRO score (<5: 3.1 ± 1.0 mmol/L, 5-9: 3.9 ± 3.4 mmol/L, 10-14: 5.9 ± 3.6 mmol/L; 15-19: 6.3 ± 2.7 mmol/L, >19: 7.8 ± 4.4 mmol/L, $p < 0.001$).

Initial blood lactate concentration was significantly lower in patients previously treated with beta-blockers compared to those unexposed (3.9 ± 2.3 mmol/L vs. 5.6 ± 3.6 mmol/L, $p = 0.0006$, **figure 2**). This difference of lactate concentration was still significant, after controlling for mortality ($p = 0.0013$, **figure 3**), for the level of PIRO score ($p = 0.019$, **figure 4**) and for the source of infection ($p = 0.024$, **figure 5**). The difference also remained significant after controlling for the level of PIRO_{mod} score ($p = 0.005$) and the level of SOFA score ($p = 0.041$). The percentage of severe sepsis patients with normal blood lactate levels was more than 3 times higher in patients previously treated with beta-blockers (21.5% vs. 6.2%, $p = 0.0008$, **Table 2**).

TABLE 2. Repartition of blood lactate levels

	BB (n = 65)	No BB (n = 195)	p
Normal BLC, n (%)	14 (21.5)	12 (6.2)	< 0.001
BLC < 2.5 mmol/L, n (%)	22 (33.8)	27 (13.8)	< 0.001
BLC < 4 mmol/L, n (%)	39 (60)	85 (43.6)	< 0.05

BB : beta-blockers BLC : blood lactate concentration

Table 3 shows the results of a multivariate analysis that evaluated the parameters associated with a normal blood lactate concentration. This analysis included the 28-day mortality, SOFA score, APACHE 2 score, sex, source of sepsis, and beta blocker therapy. Only the 28-day mortality and the beta-blocker therapy were significantly and independently associated with the presence of a normal blood lactate concentration during severe sepsis and septic shock (**Table 3**).

TABLE 3. Multivariable model for normal blood lactate concentration during severe sepsis or septic shock

Variable	Odds Ratio (95% CI)	p
28-day mortality	0.32 (0.11-0.89)	0.030
Beta-blocker therapy	3.11 (1.30-7.41)	0.011

DISCUSSION

The present study shows that long-term beta-blocker therapy may decrease the initial blood lactate concentration of patients with severe sepsis or septic shock. This difference of lactate concentration remains highly significant even after adjusting for severity and mortality. These data suggest that in patients previously treated with beta-blockers, the clinical usefulness of blood lactate measurement for assessing sepsis severity might be impaired. Accordingly, initial blood lactate concentration in septic patients previously treated with beta-blockers should be interpreted with caution. Moreover, beta-blocker therapy could also minimize sepsis-induced tachycardia and promote the occurrence of SIRS-negative severe sepsis as recently described by Kaukonen et al.(21).

Previous studies have shown that stimulation by catecholamines of the Na/K ATPase is at the origin of an enhancement of glycolytic turnover that increases lactate production. McCarter et al. (22) reported in a rat model of hemorrhagic shock that plasma lactate was significantly lower, and muscle G6P content was significantly higher, after adrenergic blockade. In a human study, Levy et al. (16) inserted two microdialysis probes in the quadriceps of patients in septic shock, and showed that ouabain (a Na⁺/K⁺ ATPase-specific inhibitor) stopped the production of muscle lactate. Megarbane et al. (23) reported in patients with acute beta-blocker poisoning that serum lactate elevation was relatively mild on admission despite the presence of severe cardiovascular symptoms. Our results are consistent with these data and suggest that lactate production during septic shock is probably the result of both anaerobic metabolism and beta stimulation. Our study was designed to show the effect of beta stimulation but cannot prove that the increased blood lactate levels reflect the presence of hypoxia. However, several studies have shown that treatments aiming at improving tissue oxygenation during severe sepsis and septic shock are able to decrease blood lactate concentration (3, 6, 10), which gives indirect evidence to this assumption.

We are aware that this study has several limitations. First, it is a retrospective trial and data were extracted from electronic files according to the final code diagnoses, which could limit the quality of data collection. Second, we have no evidence of patients' compliance regarding beta-blocker therapy, even if patients supposed to have received this long-term treatment had a slightly lower mean heart rate. Third,

the source of infection is not uniformly distributed between the two groups of patients, with more urinary infections in the beta-blocker group. However, the difference of blood lactate concentration was still different between the two groups after adjusting for the source of infection. Fourth, the proportion of patients with severe comorbidities such as heart and kidney failures was more important in the beta-blocked patients, which likely reflects the reason why these patients were treated with beta-blockers. However, such differences of comorbidities cannot explain our results and should even rather promote the occurrence of hyperlactatemia in these patients. And finally, we have no direct evidence that the difference in blood lactate concentration observed between the two groups of patients reflects an inhibition of the glycolytic pathway or a protective role of beta-blockers. However, this difference remained highly significant, even when controlling for severity or mortality using both an analysis of variance and a multivariate analysis. Moreover, the PIRO and the SOFA scores, which assess the degree of sepsis severity, were similarly distributed within the two groups of patients.

Several studies have recently evaluated the effect of beta-blocker therapy on mortality during severe sepsis. In a retrospective study, Macchia et al. (24) reported a beneficial effect of previous beta-blocker therapy on mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis (17.7% vs. 22.1%). In a recent single center randomized trial conducted on patients with septic shock, Morelli et al. (25) reported a significant difference in 28-day mortality between patients treated by esmolol therapy (49.9%) in comparison to the control group (80.5%). Surprisingly, despite the very high mortality observed in this study, the base-line median blood lactate concentration of the patients was only 1.5 mmol/L. Subsequently, the protective effect of beta-blockers on mortality remains unclear. Ackland et al. (26) showed, in a rat model of fecal peritonitis and lethal endotoxemia, that beta-adrenoceptor blockade offers anti-inflammatory and cardio protective effects with a mortality reduction. In this study, metoprolol reduced the secretion of interleukine-6 and interleukine-18, the latter of which is a mediator of cardiac dysfunction in sepsis. Schmitz et al. (27) demonstrated the same physiologic response, with a reduction of IL-6 and IFN-gamma in septic mice treated by propranolol. The role of beta-blocker therapy on mortality is still debated and can be explained by anti-inflammatory effects, cardio-protective effects, or both. In our study, the difference of mortality between the two groups did not reach

statistical significance, but there was a clear trend toward a decreased mortality in previously beta-blocked patients (35.4% vs 48.7%), despite a similar distribution in severity, as assessed by several scores. However, our study was not designed to explore mortality, and the lack of statistical difference is probably explained by the small size of our cohort population.

These results should be confirmed by other studies in order to show that long-term beta-blocker therapy decreases blood lactate concentration and that measurement of blood lactate as a triage tool should be used with caution in the initial assessment of severe sepsis and septic shock patients treated with long-term beta-blocker therapy.

CONCLUSION

Our data support the hypothesis that the high blood lactate levels observed in the early phase of sepsis are not solely the result of tissue hypoxia. Beta-adrenergic stimulation induced by endogenous catecholamine release likely plays an important role in the glycolysis activation. Long-term beta-blocker therapy may therefore decrease initial blood lactate concentration in severe sepsis and septic shock patients. We conclude that measurement of blood lactate as a triage tool should be used with caution in patients treated with beta-blockers during initial assessment of the sepsis severity.

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Distribution of patients according to the PIRO (top) and the SOFA (bottom) scores levels within the two groups ($p = 0.81$ and $p = 0.54$, respectively).

Figure 2: Scatterplot showing the individual values of blood lactate concentration upon admission between septic patients treated and those not treated with beta-blockers. The wider lines show mean values and the narrow ones standard deviations.

Figure 3: Differences in blood lactate concentration for each group of patients between survivors and non-survivors. Patients previously treated with beta-blockers had a significantly lower blood lactate level for each category of prognosis.

Figure 4: Difference of blood lactate concentration for each group of patients according to the PIRO score level. The PIRO score level was strongly associated with the blood lactate concentration ($p < 0.005$). Patients previously treated with beta-blockers had a significantly lower blood lactate concentration regardless of the severity level ($* p < 0.05$).

Figure 5: Differences in blood lactate concentration for each group of patients according to the source of infection. Patients previously treated with beta-blockers had a significantly lower blood lactate concentration regardless of the source of infection ($* p < 0.05$). The source of infection did not statistically influence the blood lactate level ($p = 0.32$).

REFERENCES

- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes a, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580–637
- Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al.: Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the surviving sepsis campaign database*. *Crit Care Med* 2015; 43:567–73
- Jansen TC, van Bommel J, Bakker J: Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment. *Crit Care Med* 2009; 37:2827–39
- Contenti J, Corraze H, Lemoël F, et al.: Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med* 2015; 33:167–72
- Jansen TC, Van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al.: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752–761
- Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al.: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739–46
- James JH, Luchette FA, McCarter FD, et al.: Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999; 354:505–508
- Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R: Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care* 2014; 18:503
- Tuchs Schmidt J, Oblitas D, Fried JC: Oxygen consumption in sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19:664–71
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–77
- Levrault J, Ciebiera JP, Chave S, et al.: Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1021–6
- Levrault J, Ichai C, Petit I, et al.: Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med* 2003; 31:705–10
- Levy B, Desebbe O, Montemont C, et al.: Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock* 2008; 30:417–21
- Glitsch HG, Tappe A: The Na⁺/K⁺ pump of cardiac Purkinje cells is preferentially fuelled by glycolytic ATP production. *Pflügers Arch Eur J Physiol* 1993; 422:380–385
- Lewis L, Ferguson I, House SL, et al.: Albuterol administration is commonly associated with increases in serum lactate in patients with asthma treated for acute exacerbation of asthma. *Chest* 2014; 145:53–9
- Levy B, Gibot S, Franck P, et al.: Relation between muscle Na⁺/K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 365:871–5
- Howell MD, Talmor D, Schuetz P, et al.: Proof of principle: the predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Crit Care Med* 2011; 39:322–327
- Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al.: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1683–93
- Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al.: Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med* 2015; 372:150317011022003
- Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al.: Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med* 2014; 371:141001063014008
- Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, et al.: Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372:150317020036009
- McCarter FD, James JH, Luchette FA, et al.: Adrenergic blockade reduces skeletal muscle glycolysis and Na⁺, K⁺-ATPase activity during hemorrhage. *J Surg Res* 2001; 99:235–244
- Mégarbane B, Deye N, Malissin I, et al.: Usefulness of the serum lactate concentration for predicting mortality in acute beta-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2010; 48:974–8
- Macchia A, Romero M, Comignani PD, et al.: Previous prescription of β -blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis. *Crit Care Med* 2012; 40:2768–72
- Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al.: Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1683–91
- Ackland GL, Yao ST, Rudiger A, et al.: Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats. *Crit Care Med* 2010; 38:388–394
- Schmitz D, Wilsenack K, Lendemans S, et al.: beta-Adrenergic blockade during systemic inflammation: impact on cellular immune functions and survival in a murine model of sepsis. *Resuscitation* 2007; 72:286–94

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Dr. Franck Leduff who reviewed the statistical analysis and gave us valuable advice concerning the data management.

We also would like to thank Leah Tabernik, Jessica Blum, and Rebecca Bavlsik, American visiting students in our Department who performed the English proofreading of our manuscript.

FIGURE 1 :

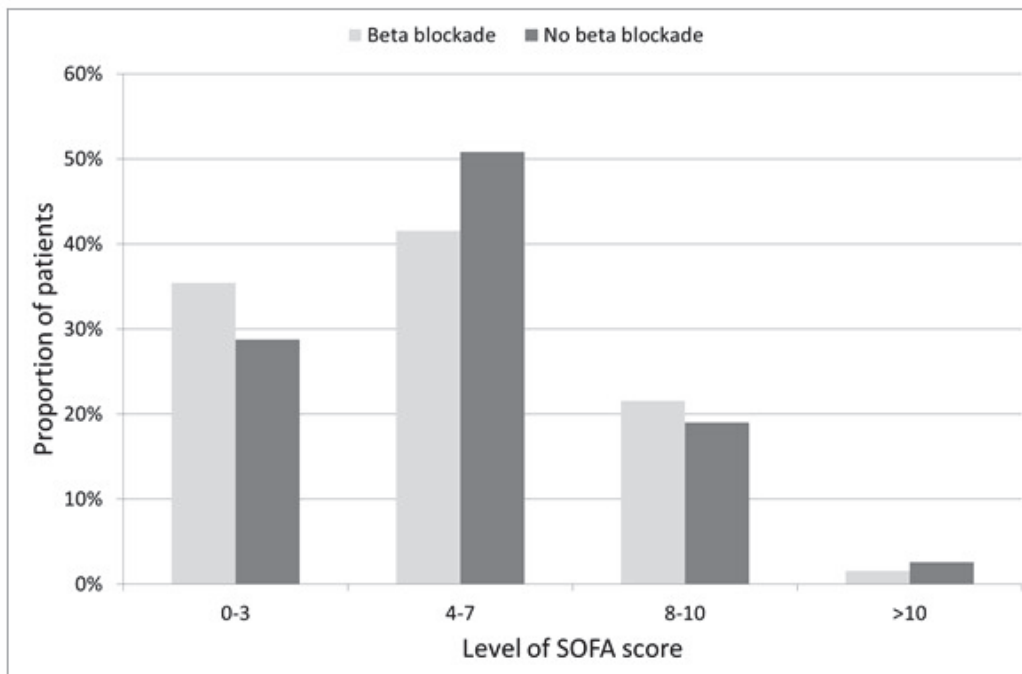
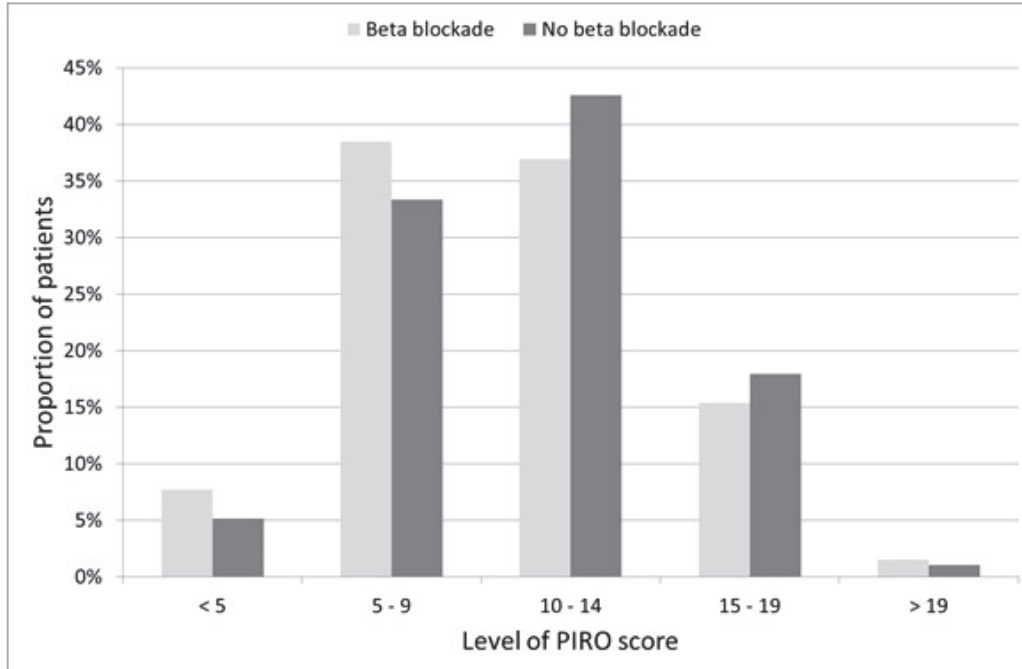


FIGURE 2 :

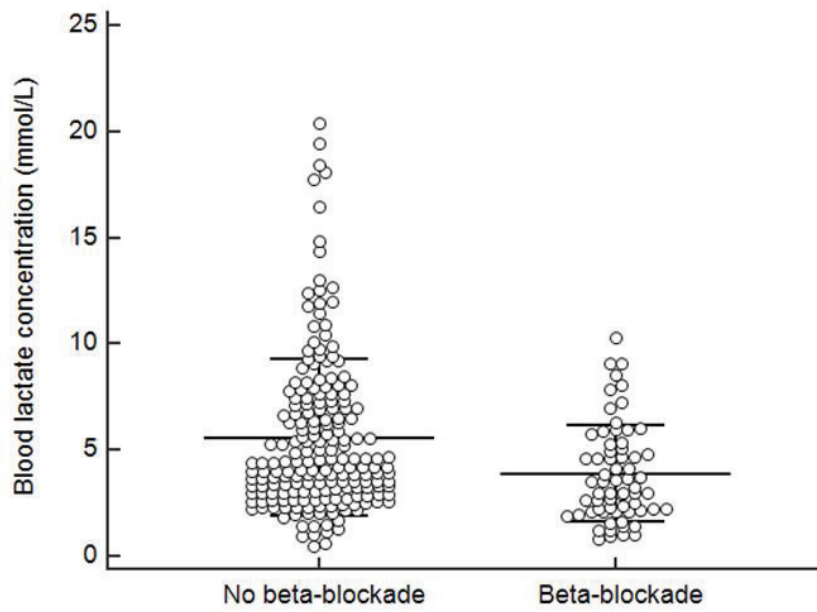


FIGURE 3 :

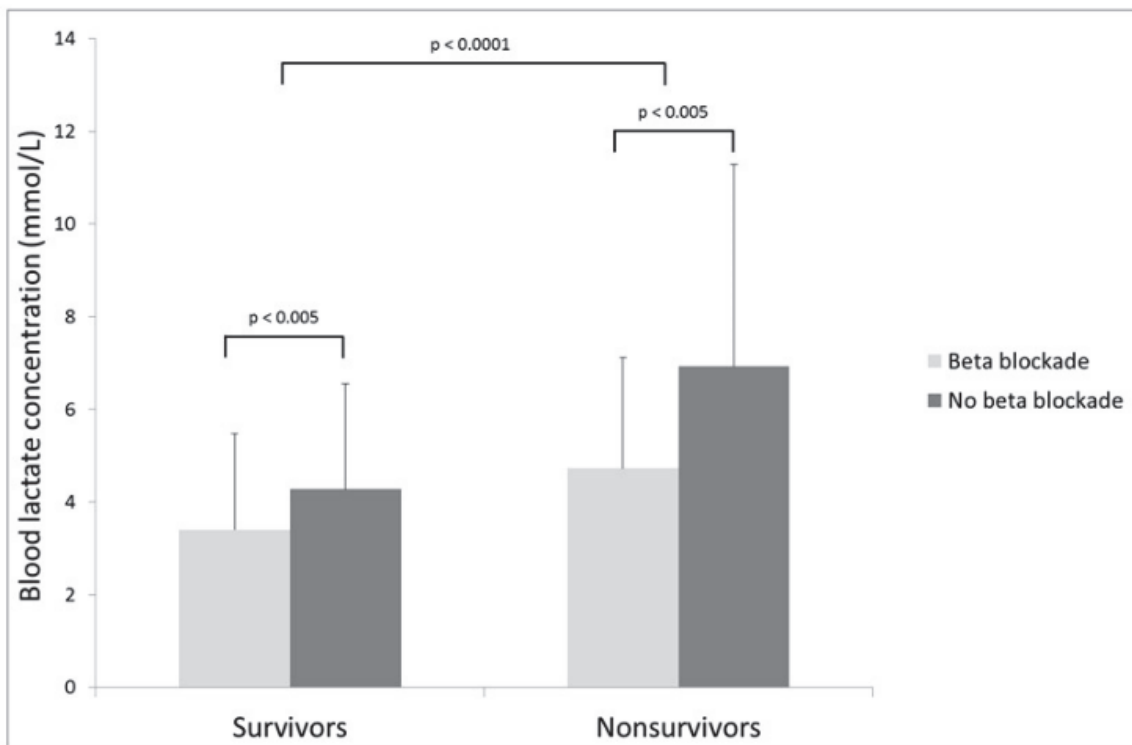


FIGURE 4 :

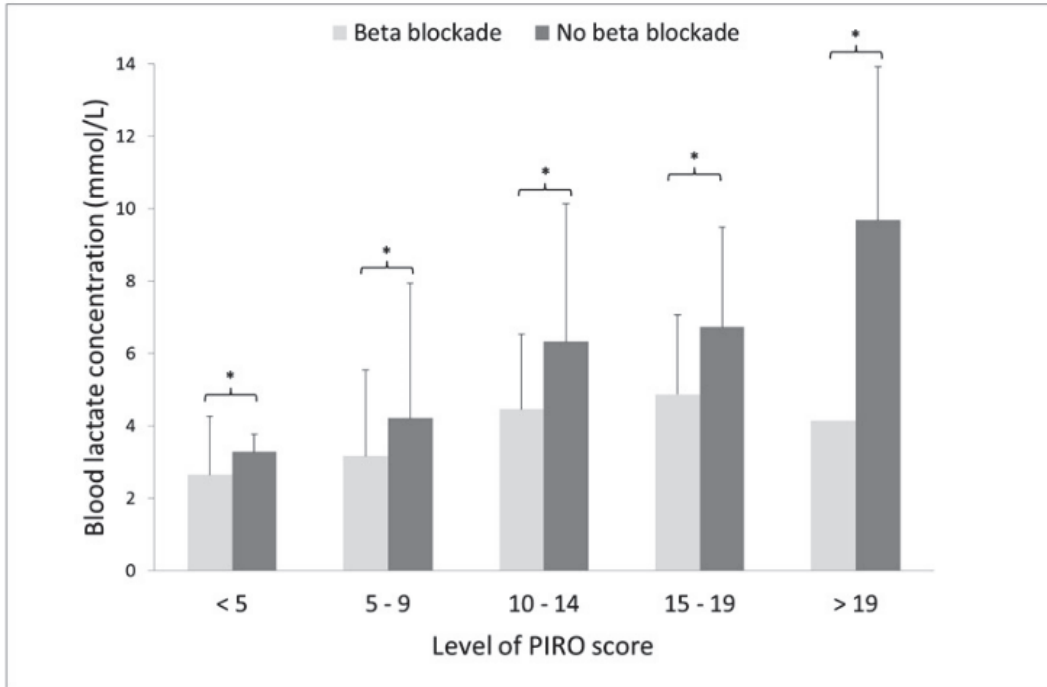
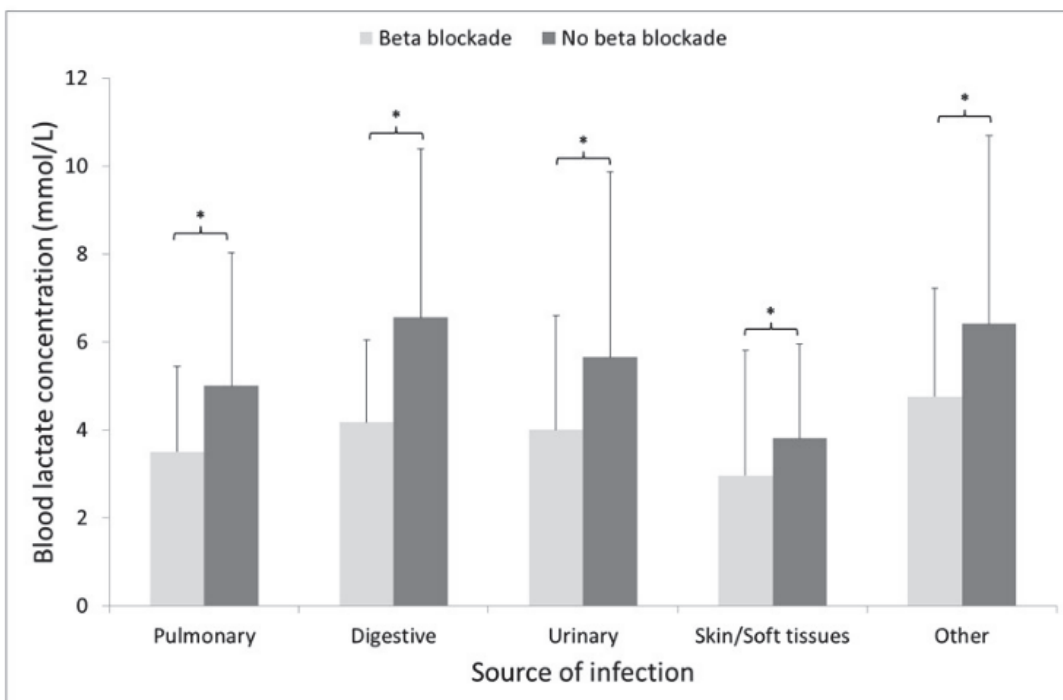


FIGURE 5 :



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai des soins gratuits aux indigents, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qu'il s'y passe, ma langue ne divulguera pas les secrets qui me sont confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pairs.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

RESUME

Impact du traitement par bêta-bloquant au long cours sur la lactatémie plasmatique initiale des patients septiques graves

Par Céline OCCELLI

Introduction : Le dosage de la lactatémie plasmatique chez les patients septiques constitue une étape essentielle dans l'évaluation de la gravité. L'hyperlactatémie retrouvée dans le sepsis a été décrite comme la conséquence de l'hypoxie tissulaire, mais d'autres facteurs semblent y contribuer. L'accélération de la glycolyse due à la stimulation des récepteurs β -adrénergiques par la libération de catécholamines endogènes pourrait y participer et un traitement par bêta-bloquant au long cours pourrait avoir un effet sur la lactatémie plasmatique des patients septiques graves.

Objectif : Comparer la lactatémie plasmatique initiale des patients quittant le Service d'Accueil des Urgences avec le diagnostic de sepsis sévère ou de choc septique, qu'ils soient sous traitement bêta-bloquant au long cours ou non.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective. Etaient inclus les patients âgés de 18 ans et plus, ayant quitté le Service d'Accueil des Urgences du CHU de Nice entre Janvier 2012 et Novembre 2014, avec le diagnostic de sepsis sévère ou de choc septique selon les critères établis par la Surviving Sepsis Campaign. Nous avons étudié les paramètres vitaux, le site infectieux, la mortalité au 28^{ème} jour, la lactatémie initiale, la présence d'un traitement bêta-bloquant et les scores PIRO, SOFA et APACHE II.

Résultats : Nous avons inclus 260 patients, dont 25% étaient sous traitement bêta-bloquant au long cours. La lactatémie plasmatique initiale était plus faible chez les patients traités par bêta-bloquant ($3,9 \pm 2,3$ mmol/L contre $5,6 \pm 3,6$ mmol/L, $p < 0,001$). Cette différence était également significative après ajustement sur la mortalité ($p < 0,005$), les différentes classes des scores PIRO ($p < 0,05$) et SOFA ($p < 0,05$) et la source de l'infection ($p < 0,05$). Trois fois plus de patients du groupe bêta-bloquant avaient un taux de lactate plasmatique normal comparativement au groupe contrôle ($p < 0,001$). Les facteurs indépendamment associés à une lactatémie plasmatique normale étaient la survie au 28^{ème} jour ($p = 0,03$) et la présence d'un traitement bêta-bloquant ($p = 0,01$).

Conclusion : Un traitement bêta-bloquant au long cours diminue la lactatémie plasmatique initiale des patients septiques graves. Le dosage du lactate plasmatique initial doit donc être utilisé avec prudence dans l'évaluation de la gravité des patients septiques traités au long cours par un bêta-bloquant.