



HAL
open science

Différence veinoartérielle en dioxyde de carbone ($P(v-a)CO_2$): facteur prédictif du pronostic des patients septiques variant en fonction de la $ScvO_2$

Romain Ronfle

► **To cite this version:**

Romain Ronfle. Différence veinoartérielle en dioxyde de carbone ($P(v-a)CO_2$): facteur prédictif du pronostic des patients septiques variant en fonction de la $ScvO_2$. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01886976

HAL Id: dumas-01886976

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01886976>

Submitted on 3 Oct 2018

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.



Faculté
de Médecine

Aix-Marseille Université

**Différence veinoartérielle en dioxyde de carbone ($P_{(v-a)}CO_2$) :
Facteur prédictif du pronostic des patients septiques variant
en fonction de la $ScvO_2$.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 18 Octobre 2017

Par Monsieur Romain RONFLE

Né le 11 août 1988 à Marseille (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEONE Marc

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine

Assesseur

Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) VELLY Lionel

Assesseur

Monsieur le Docteur LEFEBVRE Laurent

Directeur



**Faculté
de Médecine**

Aix-Marseille Université

**Différence veinoartérielle en dioxyde de carbone ($P_{(v-a)}CO_2$) :
Facteur prédictif du pronostic des patients septiques variant
en fonction de la $ScvO_2$.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 18 Octobre 2017

Par Monsieur Romain RONFLE

Né le 11 août 1988 à Marseille (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEONE Marc

Président

Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine

Assesseur

Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) VELLY Lionel

Assesseur

Monsieur le Docteur LEFEBVRE Laurent

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
MM POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-
Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie- Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikaël	MILLION Matthieu	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

VELLY Lionel (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (PAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
 MONCLA Anne (PU-PH)
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
 NGYUEN Karine (MCU-PH)
 TOGA Caroline (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
 GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
 SAMBUC Roland (PU-PH)
 THIRION Xavier (PU-PH)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
 BOUBLI Léon (PU-PH)
 BRETELLE Florence (PU-PH)
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
 COURBIERE Blandine (PU-PH)
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)
 OLIVE Daniel (PU-PH)
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
 ROBERT Philippe (MCU-PH)
 VELY Frédéric (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
 COSTELLO Régis (PU-PH)
 CHIARONI Jacques (PU-PH)
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
 VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
 CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
 FRERE Corinne (MCU-PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)

DELARQUE Alain (PU-PH)

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)

DISDIER Patrick (PU-PH)

DURAND Jean-Marc (PU-PH)

FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre

GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)

HARLE Jean-Robert (PU-PH)

ROSSI Pascal (PU-PH)

SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)

BRUNET Philippe (PU-PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

MOAL Valérie (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)

BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	PHILOSOPHIE 17
PEDIATRIE 5401	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH)	PHYSIOLOGIE 4402
	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements :

Monsieur le Professeur Marc LEONE,

Merci de m'avoir soutenu tout au long de ce projet de thèse. Je ne pouvais pas avoir meilleur Président du Jury. Toujours à l'écoute, avec des remarques constructives. J'ai beaucoup progressé à votre contact !!! Vous m'avez fait croire en moi, dans la capacité à réaliser ce projet avec un goût certain du travail bien fait... Vous êtes aussi quelqu'un de bienveillant ... vous m'avez apporté votre soutien dans les moments difficiles auxquels j'ai dû faire face ...

Encore merci !!! Je suis fier de pouvoir bientôt travailler dans votre équipe.

Monsieur le Professeur Laurent PAPAZIAN,

Merci pour votre accueil dans le service, vous êtes un chef exemplaire et digne de respect. Vous savez apprécier les gens à leur juste valeur. Votre équipe et vous-même faites un travail remarquable... Merci pour votre accessibilité, votre pédagogie et votre attention particulière dans l'épanouissement de vos étudiants ...

Monsieur le Docteur Lionel VELLY,

Vous êtes à l'origine de mes premiers pas en Anesthésie-Réanimation, un moment inoubliable et important pour construire une base solide sur laquelle il est important de s'appuyer par la suite !!!! Vous m'avez aidé !!! J'ai énormément appris à vos côtés (à l'hôpital mais aussi à l'extérieur) et pour cela ... Un Grand Merci.

Madame le Docteur Catherine GUIDON,

Merci pour votre accueil chaleureux dans votre service !!! Merci de m'avoir laissé la main pour la première fois !!! Merci de m'avoir fait confiance tout simplement !!! Vous êtes une Femme de caractère avec beaucoup de convictions, travailler à vos côtés fut une expérience humaine très enrichissante.

Monsieur le Docteur Laurent LEFEBVRE,

Dès le début de mon passage sur Aix j'avais une idée en tête !!! Savoir si j'étais capable de créer un projet de recherche ... Et lorsque que nous nous sommes rencontrés !!! Il n'y avait plus de doutes !!! Il fallait que tu viennes avec moi dans cette aventure !!! Et tu as dit oui tout de suite, sans hésiter, sans savoir si cela allait aboutir !!! Cela n'a pas été facile ... Mais tu m'as fait confiance et on y est arrivé !! Et je te le dis !!! Je suis fier du travail que nous avons pu fournir Ensemble ... Et je suis encore plus fier de rejoindre votre équipe de Réanimation pour prolonger cette aventure encore pendant un an ...

*On paye mal un maître en ne restant
Toujours que l'élève.*

Friedrich Nietzsche

J'aimerais aussi remercier quatre personnes de l'ombre sans qui RIEN (et je dis bien RIEN) ne serait possible !!!

- **Madame Chastan Gisèle** (Assistante médico administrative du service d'anesthésie - réanimation, Hopital Nord, Pr Leone)
- **Madame Giuliani Alexandra** (Chef de Projet - Promotion Interne, Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation)
- **Madame Baumstarck Karine** (Aide Méthodologique à la Recherche Clinique)
- **Monsieur Boucekine Mohamed** (Statisticien, Unité de santé publique, Timone)

Grace à votre aide infaillible et votre soutien à toute épreuve, j'ai pu avancer avec calme et sérénité dans toutes les difficultés inhérentes à un projet de recherche :

Merci **Gisèle** pour ta disponibilité et ta bienveillance envers moi mais aussi envers l'ensemble des Internes !!!

Merci **Alexandra** de m'avoir soutenu quand le CPP de Nice nous a retourné le cerveau.

Merci **Karine** pour votre temps passé sur ce projet, votre réactivité et vos mots de sympathie envers moi-même et ma famille lorsque les jours nous ont semblés beaucoup plus difficiles.

Enfin, Merci **Mohamed** ; je n'ai jamais vu un statisticien aussi pédagogue et disponible comme toi !!! Je compte d'ailleurs reprendre quelques leçons en plus !!! Tu as été déterminant dans la réalisation de ce projet !!! Sache-le.

Encore Merci, et je vous dis à bientôt pour la suite des aventures ...

A toi Mon Frère,

Il est très difficile pour moi d'exprimer ce que je ressens en ce moment,

C'est un mélange de colère, de douleur, de fierté et d'amour ...

Au départ une colère immense envers ceux qui ont pu te faire douter sur le sens de ta vie et sur l'intérêt même de la continuer ...

Une douleur terrible, indescriptible. Un bruit assourdissant sur l'ensemble de la famille. Un sentiment de dépossession de moi-même ...

Ils m'ont arraché ma Moitié ... Mon jumeau ... Comment ai-je pu ne pas te protéger !!!

La suite n'a pas été facile ... Mais nous y sommes arrivés, ensemble et unis comme jamais !!! Tu nous as donné ta force ... Et pour cela je suis fier !!! Fier de ma famille qui mille fois aurait pu abandonner... Fier de mes amis qui ont été présents et disponibles comme jamais pour nous aider.

Et pour finir l'amour ...

L'amour d'un frère à un autre... si particulier ... Savez-vous que l'on ne s'embrassait jamais pour se dire Bonjour !!! Car finalement on ne se quittait jamais ... Tu m'as tant fait grandir et progresser que sans toi je n'y serais sûrement pas arrivé... Souviens-toi de tous ces moments uniques partagés ensemble ... A rêver, A courir, A boxer, A travailler, A rire, A pleurer, A waker

A vivre tout simplement.

Cette thèse, elle est pour toi !!!

Je t'aime mon frère, on se reverra un jour, Mais pas encore ...

Dédicaces :

A ma Famille ...

Mes parents :

Je suis très fier de vous, je l'ai toujours été !!! Fier de ce que vous avez accompli !!! Une famille solide qui malgré les difficultés, reste debout et avance plus que jamais ... Vous m'avez tout donné !!! Sans rien lâcher, ni rien regretter ... Vous êtes les meilleurs parents qu'un fils ait pu avoir.

Toi PAPA qui n'es parti de rien et que la vie n'a pas épargné !!! Ton humanité et ta joie de vivre sont ta plus grande force !!! Force qui gonfle mes voiles d'ambition et qui me permet d'avancer.

Toi MAMAN notre carriériste nationale !!! Toi qui m'as donné le gout de la rigueur et de l'excellence !!! Mais aussi tout l'amour qu'une mère peut offrir à son fils !!! Tu es pour moi un exemple de réussite !!! Merci de m'avoir aidé dans ce projet de thèse.

Mes grands-parents :

A toi Mami qui nous a quittés !!! Tu aurais aimé être présente à cette soutenance !!! Tu m'en avais déjà parlé !!! Je sais que tu me regardes de là-haut ...

A toi Papi et à toi Mamie Reine, à ces moments partagés sur un Bateau ou autour d'un bon repas pour mon papi !!!! Et à toi Mamie Reine, toi qui nous as tant gâtés quand nous étions petits ... j'en ai encore des étoiles plein les yeux !!!

Ma tante et mes cousins :

Tati lolo !!! Merci pour ta bienveillance envers moi !!! Pour ton écoute attentive !!! Je n'oublierai pas notre salsa de Noël endiablée.

Mon jojo !!!! Tu es un mec super !!!! Il faut que tu le saches !!! Il faut croire en tes capacités !!! Juste un petit soupçon d'efforts !!!! Et le tour est joué ... Question filles par contre y a pas d'efforts à faire loool !!! Tu me rappelles quelqu'un ...

Ma kanzi !!! Le retour sur Marseille !!! Un petit aperçu de la vie active et je te trouve de plus en plus épanouie !!! Tu sais que si tu as besoin de moi je serai toujours là.

Mon tonton : Norbix le druide !!!! Le seul naturopathe de Marseille qui arrive à me faire boire de l'eau de mer le matin à jeun !!! Tu es mon parrain de toujours !!! Nous nous sommes rapprochés de plus en plus grâce aux difficultés et à la natation !!! Tu es comme un deuxième père pour moi !!! Nous formons avec PAPA le trio **Ronflé** à toute épreuve !!! Et cela ne va pas changer de sitôt.

La famille Rouxel : Merci Jean pour ton soutien, pour ton élitisme et ton savoir immense que tu nous fais partager !!! Julie et Erwan, pour nos repas de semaine à refaire le monde et nos sorties nocturnes !!! Mathieu, un exemple quand nous étions petit !!!

Mes amis de toujours ...

La famille Coulomb : Merci pour tous ces moments merveilleux d'insouciance chez vous lorsque j'étais enfant !!!!

Merci **Martine**, un peu une deuxième mère !!! Rappelle-toi nos vacances en Grèce ... un moment magique.

Merci **Patrick**, tu es mon électron libre !!! Merci pour ces vacances en Corse cet été !!! Tu ne peux pas savoir à quel point nous sommes ravalés !!!

A mes trois frères, **ROMAIN BASTIEN ET GREGOIRE** !!! Toujours ensemble depuis que l'on est petit !!! Une amitié passionnelle !!! Vous êtes des frères pour moi !!! Toujours présents dans les bons et les mauvais moments !!! J'ai bientôt 30 ans (grosse fête à prévoir d'ailleurs) !!! Bientôt trente années d'amitié !!! Je suis prêt à re-signer de suite pour 30 ans encore sans l'ombre d'un doute !!!

La famille Roux : A toi **Anne-Marie** !!! Notre trip planner internationale !!! Vice-championne de France de snorkeling !!! Toi aussi qui as vu le ciel s'assombrir peu à peu mais qui est restée forte et qui a porté à bout de bras toute une famille !!! Un respect éternel !!! Une grande pensée à mon ami d'enfance **TRISTAN**, à nos vagabondages d'adolescents, à nos voyages, à nos sorties, à ton mariage qui fut magnifique !!!! Tu es au TOP ne change rien !!! A **Stéphanie** ta moitié !!! Une Super nana !!! Vice-championne comme Anne-Marie mais de casino !!! Hahahaha blague de merde, et ma **CLECLE** sucre d'orge !!! A ton mini short bonne maman !!! Et à Olivier ... RIP

Grosses pensées aussi pour : la **famille Marty**, avec en tête de file ma **Chloé**, à toutes épreuves !!! Ma maîtresse qui me corrige les fautes d'orthographe, et Dieu sait qu'elle a eu du boulot !!! La **famille Arnal** : nos voisins de toujours, **Lionel** et **Marie Hélène** qui m'ont fait grandir !!! Grosse pensée à **Audrey, Thibault** pour nos week-ends en famille à Saint Remy, inoubliables aussi et une pensée pour Lauriane qui, j'en suis certain, va me rejoindre dans cette aventure de la vie !!! La **famille Korchia** : Marine !!! La **famille Pariggi** : **Eva** !!! La **famille Dussol** : notre voyage à Chicago, **Bertrand** intenable, **Brigitte** et ton bronzage impeccable, les moments inoubliables avec **Anne-Sophie, Marie-Astrid** et **Solène** !!!! **Daniel et Reynald** : deux personnages haut en couleurs, différents mais tellement complémentaires, à nos moments de fête ensemble !!!! la famille **Monnet** : Christian, Christine, Paul et Margaux !!! Toujours présents, toujours au top

La famille Bailly : Merci **Éric** et **Nathalie** pour votre soutien !!!! Rappelez-vous cet après-midi de voile sportive dans la rade de Marseille !!! Merci **Juliette** pour les séances d'ostéopathie quand j'en avais le plus besoin.

A toi **Charlotte**, ma dinde internationale, à ton courage !!! A ta force de caractère !!! Peu de personnes savent que derrière ce tempérament de panthère se cache une personne sensible, touchante et si bienveillante !!! Tu es ma belle-sœur à jamais !!! Je serai toujours là pour toi !!! Tu es la seule personne que j'autorise à m'appeler MIGNO ... et tu sais pourquoi !!! A nos voyages en trio !!! Avec le frero qui a peur de tous les bruits dans la brousse de Tanzanie !!!

A l'équipe des **Bizons** : BBBBBBBBBBBBBBBBBB

Boghos : en mode Doctolib très tchatteur / **Matt** : le maître du Sirtaki / **Olive** : Attends j'explique !!!! (Merci à Chantal et Joseph pour leur accueil) / **Jay** : une brosse à dent Montblanc ... et alors ... / **Jean C** : international, la légende de Barcaghju et son tournoi de Beach / **Rudy** : l'homme qui murmure à l'oreille d'un Kinder pingui (mention spéciale pour Marie et Claude pour leur Maison ouverte 24h/24 et 7j/7, du jamais vu) / **PE** : le roi du farci / **Roch** : fraîcheur depuis toujours / **Marc** : Iso-artiste, tu es fou sache-le mais je te kiffe / **Maluskikette** : pas mal ... / **JB** : le futur PAPA ... premier du groupe... !!! **Flo** : dit le Peniflo ... mon partenaire de glisse / **Eric** : toujours au top aux quatre coins du monde / **Nico** : le trader, il en faut UN ... / **Ju** : cousu main / **Thibault H** : au top comme toujours ...

Sans vous je ne serai RIEN !!! Merci pour tous les moments passés ensemble !!! A Marseille ou ailleurs !!! Merci pour votre aide infailible devant le fait accompli : le départ du fréro... **UN CLAN UNI POUR LA VIE** !!! Bon et le tatouage on en parle !!! Histoire de sceller le truc ...

Je ne vous oublie pas **les filles** :

Anais : Ma blout ... toujours souriante, toujours au top... Ana-glisse le retour ... un grand merci à tes parents pour la cuisine (Jean Marc tu me régales) / **Coralie** : inséparables toutes les deux !!! Bientôt le Marseille-Cassis / **Emma** : la nouvelle wakeboardeuse de l'extrême / **Alex** : Ma Valenza, j'arrive sur Aix alors prépare toi / **Camille** : j'attends mon invitation chez les Cinq mondes quand tu veux / **Claire** : une nouvelle tête ... pas si nouvelle d'ailleurs / **Marielle** : notre agent immobilier de talent, et surtout notre première maman du groupe !!!! **Floriane** : la normande et Dieu sait pourquoi ... une vraie kiteuse.

Et toutes les autres que je n'oublie pas ... Et que j'embrasse bien fort.

Ni **les garçons** : **Olivier** : Mon Bacci, on se connaît depuis longtemps et on s'apprécie de plus en plus, que cela ne s'arrête jamais / **Franck** : mon opticien est un type formidable / **Pims** : un nageur de combat / **Binbin** : un autre nageur de combat / **Mathieu** : Mon Bosq !!! / **Nico** : un bon pêcheur, à très vite sur ton bateau ... / **Max Elkaim** : pour ta venue parmi nous dans ce beau quartier, pour nos escapades en bateau, nos vacances à St jean ... **Bertrand** : dit le Merle !!! Pareil rappelles toi nos escapades à St jean, le ball trap, un bisou à **Sophie**

Et tous les autres que je n'oublie pas ... Et que j'embrasse bien fort.

Mes amis de Médecine ...

Tellement de moments partagés avec vous, à l'hôpital mais surtout à l'extérieur !!!!!

L'équipe des gros bras !!!!

Ben et Géraldine : Mon Ben, plus bagarreur que jamais, je compte plus le nombre de fois où mon frère et moi on a dû se retrousser les manches pour venir t'aider ... quel enfer ces soirées !!!! Mais au-delà de ça tu es une personne formidable !!! Un couple magnifique que tu formes avec Gégé (MA glatz), une amie de toujours, pétillante comme jamais (je suis pas sorti avec d'ailleurs je m'en rappelle plus ... ☺) / **Olivia** : une fille formidable, merci pour ton aide dans ce témoignage poignant que tu as réalisé récemment à Paris avec moi, merci pour ces vacances à Saint Jean inoubliables / **Clem** : ma Guis endiablée / **NONO** : le roi de la brésilienne d'Hippocrate / **DADA** : n'oublie pas cette fille très peu vêtue pour ton anniversaire / **DODO** : ABD !!! La Danse des Pec "toraux", à nos soirées en Corse, en Espagne, à Montpellier, à tes battles avec FloFlo.

Mes sœurs de cœur : qui comptent beaucoup pour moi ...

Lauren : louloutte, toujours au top, on se suit depuis la 2^{ème} année et on se régale toujours autant !!! Toujours aussi folle sur le dancefloor !!! Ne change rien surtout !!! Un gros bisou à Ugo avec qui tu formes un couple parfait ...

Elo : Aie Pepito !!!! Ma Santiago du Chili !!! Tu es incontournable !!! Je ne peux me passer de toi !!! A tous ces moments ensemble !!! Le ski avec le fréro !!! Le wake !!! Le Maroc !!! Monte-Carlo !!!! Et ce n'est que le début ...

Mes frères de Médecine :

Fab : on a tout fait ensemble, on a tout partagé, rappelle-toi ces moments inoubliables à Serre Chevalier, le canyoning !!!! De retour sur Marseille, prépare-toi niveau natation je suis bouillant !!!!

Edouard : L'ogre Doude !!! Le Costaud !!!! Derrière la carrure du Rugbyman, on trouve un homme sensible, attentionné !!! Rappelle-toi notre week-end d'inté !!! Le Maroc !!! Le Kite !!! Les sous colles chez Julus !!! Que de bons moments et pareil ça n'est que le début !!!

Andréa : Ma bichette, toujours là !!! Toujours en forme !!! Avec Madame et le petit !!! Tu me régales !!! Rappelle-toi cette contrée chez tes parents !!! Et du reste avec le fréro ... Au passage le Kempo c'est un truc de fou !!!!

Philou : on se connaît depuis très longtemps !!! On a fait une partie de nos études ensemble !!! Et même si l'on s'est perdu de vue par la suite !!! Sache que je ne t'oublie pas !!! Rappelle-toi ces journées BU Pharma à ne plus savoir quoi en faire !!! Avec Caro déjà pas très loin ... Mais ce n'était pas gagné d'avance !!! ☺ ... Un gros bisou à vous deux.

Aurélien : Une rencontre !!! Des univers plutôt différents !!! Une colloc sur Aix !!! Et là, la révélation !!! C'est l'amour fou !!! Toujours en phase !!! Une cohésion à toute épreuve !!! Des sorties !!! Du sport !!! Du boulot !!! Du partage !!! Je suis encore sur le cul !!!! Au passage un gros bisou à Gab, la fille la plus folle que je connaisse !!! Et que j'admire pour cela Le trio de l'Aurélien Trail ... un grand souvenir.

Gary : Première rencontre à l'hôpital !!! Premier jour de Réa ensemble et on oublie de voir un patient à l'USC rappelles-toi !!! Derrière, tu me prends sous ton aile !!! Tu me fais avancer plus vite que je ne l'espérais !!! Et puis une suite logique : les sorties, les soirées, la glisse, le Maroc ... bref les Chatons !!! Je me régale avec toi !!! Avec Mathilde aussi : Ma petite rousse à toute épreuve !!! Capable de coucher un mec de 100 kilos d'un seul regard (on a des preuves) ... Et pour finir : la vie ne t'a pas épargné toi aussi !!! Et tu es resté digne et fort !!! Ta réussite tu ne la dois quasi exclusivement qu'à toi-même !!! Et pour cela un grand RESPECT !!! PS : merci pour ton aide dans ma vie professionnelle, pour m'avoir fait profiter de ton savoir, et pour ma première allocution dans un congrès !!!! Chapeau bas ...

Jimmus : Toujours chaud !!!! Toujours partant !!!! Toujours content !!! Un vrai rayon de soleil !!!! Mon partenaire de natation !!! On se connaît depuis que je suis externe !!!! Toi aussi tu m'as guidé !!! Et toi aussi je ne te remercierai jamais assez !!! Reste comme tu es !!! Un bisou pour crapaud au passage ...

Pierre : On se connaît depuis longtemps !!! On rigole ensemble depuis longtemps !!! On travaille ensemble depuis longtemps !!! Je n'oublierai jamais ton discours pour mon frère !!! Un grand merci à toi.

Jules : On ne va pas refaire l'histoire mais juste pour te dire que tu es très important pour moi !!! Toi et ta famille vous êtes un exemple d'unité et de réussite !!! Un gros bisou à Alice !!! La future Madame Piclet !!!

Damien : Pour nos sessions wake et kite !!! Pour ton aide au quotidien !!! Pour cette session canyoning de ouf avec Gary et chaton rappelle-toi !!! Merci mon Damien tu es un chef.

Mes frères et sœurs Internes d'Anesth-Réa et d'ailleurs :

Alex Lopez : tu es monstrueux !!! Plein de talent et totalement fou !!! Jte kiffe / **Mika** : mon **Papinko** !!! Toi aussi, une belle découverte, merci pour ton aide dans les moments difficiles / **Charlotte** dite "Maman" : tu es au top, change rien et vive la SFAR jeune / **Aurélia, Fanny, Alice** => encore merci pour notre complicité !!! Je vous aime fort !!! / **Alex Diaz** : le grimpeur fou / **Bruno** : junior, le médecin de la F1 / **Jean-Loup** : le seul mec qui s'appelle Setti et qui n'est pas corse, un grand merci à toi / **Michèle, Dan / Clémence** : ma cardiologue à qui je dois beaucoup !!! / **Eléonore** : une autre cardio qui m'a aidé et que je remercie / **Basile et**

Mélanie : le couple parfait, merci pour les bons moments ensemble / **Capu** : le beaujolais ... inoubliable et la danse ... / **Alexis** : Lacordaire ... les voyages ... le partage ... la folie / **Chloé Cardinale** : le CCC, on l'oublie pas lol / La Team de chez Papaz => **Benoit** complètement niqué mais tellement bon + **Johanna** : petite cachotière + **Marine** et tes tenues de l'espace + **Eline** : en mode énervée + **Anabelle** la force tranquille / **Ugo N** : merci pour ton aide dans les moments difficiles, toi aussi tu as souffert et toi seul sais ce que j'ai pu subir / la team IPC : **Gab, Caro, Nico, Victor, Aurélia** ... on se régale en semble

Aux internes d'ortho de mon frère = il ne pourra pas vous citer mais moi je peux le faire = **Alex Kob + Max + Polo + Johanna + Doude + Alice + Dodo et les autres** => merci pour lui, il vous aimait beaucoup ...

Les chefs ...

Je remercie l'ensemble des personnes qui m'ont aidé à avancer dans cette médecine parfois si difficile !!!!

Il y a de nombreux problèmes à l'hôpital public dont j'ai été le témoin privilégié !!! Mais au-delà de certaines personnes individualistes se pensant au-dessus de tout, responsables de la quasi-totalité des dysfonctionnements de l'Hôpital public (et je peux citer les noms ...) !!!

J'ai rencontré à de nombreuses reprises et dans des services différents, des Praticiens Hospitaliers, Assistants, MCU et Professeurs engagés dans un objectif commun : L'humain au cœur des soins ...

Avec de l'entraide ... du soutien ... de la générosité ... du savoir-faire ... de l'humilité ... du courage ... du respect mutuel (envers les patients, les familles et les soignants) ... et surtout de la passion ... La passion du savoir vivre et du travail bien fait !!!!

Axel Z, Lionel V, Emmanuel C, Catherine G, Laetitia N, Romain G, Camille V, Thibault T, Dominique A, Françoise G, Nicolas P, Judith V, David L, Maxime T, Clément B, Camille P, Smail H, Djamel M, Marion F, Marc L, François A, Laurent Z, Aude C, Emmanuelle H, Coralie V, Vincent B, Lauren B, Sophie A, Stéphane L, Laurent L, Luc R, Olivier B, Bruno M, Philippe M, Florence M, Carole B, Marion P, Béatrice M, David D, Fx R, François P, Pierre olivier P, Louis F, Fabrice U, Frédéric B, Isabelle S, Valérie P, Kamil I, Laurent P, Guillaume G, Sami H, Mélanie A, Christophe G, Samuel L, Romain R, Claude M ; Julie A, Stéphanie Dizier, Thierry G, Malik H, Antoine S, Fred G, Magali B, Laurent C, Jean-Paul B... et tous les autres

Mais aussi en dehors de l'AP-HM : **Matthias, Laurence, Anne, Thomas, Réti, Jérôme et Jean Marie** => pour votre accueil et votre aide pour mes premiers pas en tant que Sénior !!!

Mention spéciale :

Emmanuel Cantais :

Vous m'avez pris sous votre aile dès le début !!! Vous avez compris qu'il fallait me rentrer dedans pour me faire avancer (j'ai souffert un peu ...) !!! Vous m'avez beaucoup appris (en Réa certes mais aussi en pilotage d'avion) !!!

Un grand MERCI.

Louis Fouché : Quand je suis arrivé dans le service on m'a prévenu qu'un certain Dr Fouché était un peu bizarre !!!! Sur le coup j'ai confirmé ces dires !!! C'était avant que je te connaisse réellement !!!

Et tu sais quoi => **Tu as changé ma vie** !!!! Ma façon de parler !!! Ma façon d'interagir avec les autres !!! Ma vision des choses !!! Et tout cela au moment où j'en avais le plus besoin ... C'est en partie grâce à toi que j'ai pu reprendre le travail aussi vite !!! Tu nous as aidés, moi et ma famille, à remonter la pente !!! Et cela tout naturellement, sans même que je te le demande, sans que l'on se connaisse réellement finalement ... Un fou disent-ils ... Un génie moi je dis ...

Djamel Mokart et Marion Fouché :

Merci pour votre soutien tout au long de ma vie d'interne, merci pour votre écoute dans les moments difficiles !!! Votre service d'Anesthésie et de Réanimation est un exemple de réussite à votre image.

Les infirmières ...

C'est notre bras armé et sans elles, que ce soit en anesthésie ou en réanimation, la vie serait beaucoup plus difficile !!!! Vous êtes en contact permanent avec les malades !!! Vous les connaissez même parfois mieux que nous !!! Vous faites un travail difficile !!! Et je pense que l'on ne vous remercie pas assez !!!!

ALORS MERCI POUR M'AVOIR SUPPORTE !!!

Parce que je suis réaliste et je sais que je peux être difficile et blessant par moment !!!

MERCI DE M'AVOIR FAIT CONFIANCE !!!!

Mention spéciale :

L'équipe de Nord !!! **Fred** et toute ton équipe = **Florie, Linda, Isabelle, Delphine** ... Nos IADE : **le colonel, Rheda, Pierre Antoine, Florence** ... L'équipe d'Aix en Provence : attention j'arrive !!!! L'équipe de l'IPC : **Florie, Vincent, Marion, Christophe, Damien, Thomas, Nathalie, Sandra, Joséphine, Gaelle** ... Sans oublier la meilleure : **Fatima** (dite : fati-oignons) merci pour ton aide tout au long de mon parcours à l'IPC tu es géniale à l'image de toute l'équipe.

Aux sportifs :

Karim : Tu nous as élevé comme des fils !!! Depuis tout petit, tu nous enseignes tes valeurs de respect, de courage et de tolérance !!! Tu nous as appris à nous défendre !!! Mais plus que cela encore !!! Tu nous as aimés comme un père !!! Merci à toi ... un grand merci à ta femme **Isabelle** qui nous a ouvert les portes de chez vous, à Marseille et au Maroc !!! Gros bisous à **Sofiane** !!! Le futur nageur de combat.

Je n'oublie pas les autres combattants : **Eric, Sam, Louis, Raymond, Patrick, Jean-Claude, Raff** ... Merci à vous pour votre aide !!! Et pour mon épanouissement en tant que sportif mais aussi en tant qu'homme ...

Matthieu : Mon prof de Wakeboard !!! Toujours positif !!! Toujours de bons conseils !!! On se régale tellement avec toi !!! Pourvu que cela continue ... un bisou à ta compagne.

Aziz = Dakhla !!!!!!! Merci pour l'accueil et merci de m'avoir fait rêver.

Jérôme : Notre prof de voile !!! Pareil !!! Tu nous as récupérés tout petits !!! Et tu nous as fait grandir !!! Notre grincheux à nous !!! Nous nous sommes surpassés grâce à toi !!! Grâce à ta ténacité !!! Encore Merci !!! Et je suis content de t'avoir revu, avec ton fils, récemment ... A qui d'ailleurs je souhaite le plus beau parcours possible ...

Lacordaire : Une école de la vie ...

Je remercie toute l'école à travers Monsieur Pierre-Jean Collomb qui a su nous ouvrir les portes lorsque nous en avons eu le plus besoin ... Elles ne se sont d'ailleurs jamais refermées ... Un grand merci à Tous pour votre aide et votre soutien.

Père Pierre Etienne : Vous avez su avoir les mots justes !!! Les mots qui apaisent !!! Venir vers vous fut une évidence !!! Je ne peux pas l'expliquer mais j'ai ma petite idée d'où cela pourrait venir ... A méditer ...

Enfin, ma nouvelle famille :

Merci **Barbara** et **Philippe**, mais aussi merci à toute la famille pour votre accueil, votre gentillesse, votre dévouement pour moi mais aussi pour votre fille !!! La vie à vos côtés est un enchantement ... Merci pour les escapades dans le Beaufortin !!! Merci à **Julien** pour les journées au Château Lacoste ... les cousins / cousines = Emma, Eve, Natacha, Gabriel, Margaux.

Les amis de Céline, qui sont devenus mes amis : **Lena et Nico** (et Anna ...), **Tim et Marine, Fémie et Stéphane, Maud et Nicolas**.

Céline :

Ma flamme !!! Ma raison d'être !!! Plus de 6 ans de vie commune et pas une fois je me suis posé des questions !!! Tu es toujours là quand j'ai besoin de toi !!! Tu sais te rendre discrète quand il le faut !!! Tu supportes non sans difficultés mes habitudes maniaques à vouloir tout ranger, mon énergie débordante avec mes 04h de sommeil par nuit alors qu'il t'en faudrait huit !!! Tu es pétillante, toujours partante pour essayer de nouvelles choses !!!

Merci pour ton soutien au combien difficile dans l'épreuve que ma famille et moi avons dû traverser !!!

A notre appart que nous avons fait ENSEMBLE !!!! Qui nous rend heureux chaque jour que Dieu fait !!!

Je suis tien à jamais ... Tu es la personne que j'attendais ... Tu es la personne que je désire.

Tu es la femme de ma vie Je t'aime mon amour ...

Table des matières :

I.	Résumé	2
II.	Introduction	3
III.	Matériels et méthodes	6
	A. Patients.....	6
	B. Procédure.....	7
	C. Définitions des évènements	9
	D. Variables d'intérêt	9
	E. Nombre de sujets nécessaire	10
	F. Analyse statistique.....	10
IV.	Résultats	12
	A. Caractéristiques contextuelles	12
	B. Facteurs prédictifs d'une dégradation	14
	C. $P_{(V-a)}CO_2$ et débit cardiaque (DC).....	18
	D. $P_{(V-a)}CO_2$ et précharge dépendance	19
	E. Effets secondaires de la prise en charge.....	20
	F. Sepsis primaire et secondaire.....	20
V.	Discussion	22
VI.	Conclusion	26
VII.	Références bibliographiques	27
VIII.	Annexes	31

I. Résumé

Introduction : La différence veinoartérielle en dioxyde de carbone ($P_{(v-a)}CO_2$) est un marqueur de perfusion tissulaire. Notre objectif est de montrer la capacité de la $P_{(v-a)}CO_2$ à anticiper la survenue d'une dégradation de l'état clinique chez les patients présentant un choc septique, en fonction de la saturation veineuse centrale en oxygène ($ScvO_2$).

Méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective, multicentrique sur trois réanimations. Les patients en choc septique durant la période de l'étude étaient inclus. Les patients étaient répartis en trois groupes selon la $ScvO_2$. La dégradation de l'état clinique était définie par une augmentation du score SOFA ≥ 1 deux jours après l'admission (Δ SOFA ≥ 1). Les caractéristiques principales des patients ainsi que les scores de gravité sont recueillis durant les trois premiers jours. Afin d'évaluer la capacité de la $P_{(v-a)}CO_2$ à anticiper la survenue d'une dégradation, une courbe ROC était réalisée pour l'évènement Δ SOFA. Des associations entre la $P_{(v-a)}CO_2$ et la mortalité à 28 jours ainsi que la durée moyenne de séjour (DMS) étaient explorées à l'aide de régressions linéaires et de corrélations.

Résultats : Cinquante-six patients étaient inclus. La mortalité à 28 jours était de 23 % avec un score SOFA moyen à l'admission de 9 ± 3 . A l'admission, les patients avaient une moyenne de $ScvO_2$, lactatémie et $P_{(v-a)}CO_2$ de 74 ± 13 %, $3,4 \pm 2,8$ mmol/l et $6 \pm 4,5$ mmHg, respectivement. Sur l'ensemble de la population, la $P_{(v-a)}CO_2$ n'était pas discriminante pour déterminer les patients avec un Δ SOFA ≥ 1 (ASC= 0.57). Cependant, un seuil de $P_{(v-a)}CO_2 \geq 5,7$ mmHg chez les patients du groupe $ScvO_2$ (70 – 80 %) était associé à Δ SOFA ≥ 1 (Se = 67 %. Spé = 75 % ; VPP = 57 % ; VPN = 82 %, ASC = 0,7). De plus, toute augmentation de 1 mmHg de la $P_{(v-a)}CO_2$ prolongerait la DMS de 1,8 jours : IC95 % [0,2 – 3,4] $p= 0,025$. Enfin, les patients ayant une $P_{(v-a)}CO_2 > 6$ mmHg dans les 72 heures avaient une mortalité à 39 % contre 16 % pour les patients ayant une $P_{(v-a)}CO_2 \leq 6$ mmHg ($p = 0.056$).

Conclusion : La $P_{(v-a)}CO_2$ est un paramètre fiable permettant d'évaluer l'inadéquation du débit sanguin circulant face à la demande métabolique. La $P_{(v-a)}CO_2$ pourrait aider le clinicien à identifier les patients en choc septique présentant des dysfonctions d'organes malgré une normalisation de la $ScvO_2$.

Mots clés : choc septique, $P_{(v-a)}CO_2$, $ScvO_2$, lactate, débit cardiaque, optimisation hémodynamique

II. Introduction

L'incidence annuelle du choc septique varie de 300/100 000 habitants à 1013/100 000 habitants selon les méthodes de détection (1). On note une constante augmentation de cette incidence d'environ 13 %/an. En France, le choc septique est diagnostiqué chez 14 % des 10 941 patients admis en réanimation (2). Les diagnostics sont établis chez des patients déjà hospitalisés en réanimation dans un cas sur trois. En réanimation, la mortalité double en présence d'une infection (3). La mortalité hospitalière liée au sepsis varie de 15 % à 30 %. En présence d'un choc septique, elle est d'environ 40 %. La stratégie de prise en charge des patients concernés a été récemment codifiée, sous la forme de recommandations internationales appelées " Surviving sepsis campaign " (4). Publiée en 2004 avec des remises à jour régulières dont la dernière en 2013, cette stratégie a permis une réduction de la mortalité de 5.4 % dans les deux années suivant sa mise en place (5). Une réduction de la mortalité, à court terme et à moyen terme, a pu être mise en évidence lors d'une prise en charge agressive (ciblée et précoce) dès les six premières heures (6). Celle-ci était ciblée en partie sur la saturation veineuse centrale en oxygène ($ScvO_2$) et sur des paramètres hémodynamiques. Au début d'un choc septique la $ScvO_2$ est un bon indicateur de l'équilibre entre les besoins et les apports en oxygène. En effet à la phase initiale d'un sepsis, un bas débit cardiaque responsable d'une diminution du flux sanguin systémique ainsi que du métabolisme oxydatif est le plus souvent lié à une hypovolémie. C'est dans ce cadre que l'optimisation précoce de la $ScvO_2$ a démontré tout son intérêt. Elle est un outil d'appréciation de l'extraction périphérique de l' O_2 (EO_2) selon la relation : $ScvO_2 = 1 - EO_2$. Cependant, lorsque l'hypovolémie est corrigée, l'altération du métabolisme oxydatif semble plutôt en rapport avec une incapacité du tissu à extraire l'oxygène (O_2) (7). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces troubles de l' EO_2 : anomalies de la microcirculation, mitochondriopathies, ou encore altération de la respiration cellulaire (8). Cela a pour conséquence une normalisation de la $ScvO_2$ ($\geq 70\%$), voire une augmentation pathologique, sans pour autant ne plus avoir d'hypoxie tissulaire. La corrélation : transport O_2 (TO_2) / consommation O_2 (VO_2) vs $ScvO_2$ est donc remise en cause dans le choc septique. Ainsi la présence d'une $ScvO_2$ normale ou élevée ne doit pas empêcher une stratégie plus agressive en cas de persistance de signes de choc car elle ne permet pas de prédire la réponse au remplissage vasculaire (9).

La lactatémie est aussi considérée comme un marqueur du métabolisme anaérobie, reflétant le degré d'hypoxie tissulaire. D'une manière générale, une hyperlactatémie est interprétée, chez les patients en état de choc, comme un apport inadéquat en O_2 , induisant une souffrance cellulaire. De nombreux arguments vont à l'encontre de cette explication (10). En effet, dans le sepsis, plusieurs hypothèses peuvent expliquer une augmentation de la lactatémie : l'hypoperfusion tissulaire, la glycolyse aérobie accélérée (11) (12) ou encore l'augmentation de la production musculaire de lactate liée à la production d'adrénaline endogène (13). L'hyperlactatémie des états de choc pourrait donc être un mécanisme adaptatif protecteur en favorisant l'oxydation du lactate plutôt que celle du glucose dans les tissus où l' O_2 est disponible et en préservant le glucose pour les tissus où l'apport en O_2 est raréfié. Cependant, et quel que soit le mécanisme de production, l'hyperlactatémie et surtout sa cinétique de décroissance restent un facteur pronostique majeur (14). Jansens et al. ont montré que l'utilisation de la lactatémie comme objectif thérapeutique permet de diminuer la mortalité (15).

De cette réflexion est issue un autre paramètre : la différence veinoartérielle en dioxyde de carbone ($P_{(v-a)}CO_2$). Le $P_{(v-a)}CO_2$ peut être assimilé à l'efficacité d'épuration du dioxyde de carbone (CO_2) veineux des tissus par l'organisme. La stagnation de sang dans les capillaires dans les suites d'un état de choc entraîne une accumulation du CO_2 produit localement. La production d'ions H^+ au cours de l'hypoxie cellulaire peut contribuer à augmenter la production locale de CO_2 .

Plusieurs auteurs ont mis en évidence un élargissement de ce gradient lors d'insuffisances circulatoires aiguës (16). Il existe une relation inversement proportionnelle entre le débit cardiaque et la $P_{(v-a)}CO_2$, selon le principe de Fick (17). Vallet et al. ont mis en évidence que la $P_{(v-a)}CO_2$ est avant tout un marqueur de perfusion tissulaire (18). Dans les suites, Vallée et al. ont mis en évidence que l'augmentation de la pression transcutanée en CO_2 ($P_c\text{-et}CO_2$) était synonyme de surmortalité (19). Ainsi un seuil de $P_{(v-a)}CO_2$ pathologique a été fixé : > 6 mmHg (20). Or, les patients en choc septique qui ont une $ScvO_2$ augmentée ont une mortalité plus importante alors qu'ils se trouvent dans la zone de $ScvO_2$ adéquate (21).

Notre objectif est donc de montrer l'intérêt de la $P_{(v-a)}CO_2$ pour prédire l'évolution des patients en choc septique, en fonction de la $ScvO_2$. C'est un marqueur facile à mesurer qui, associé avec les données biologiques et le monitoring invasif, permettrait de

sélectionner les patients dont la réanimation hémodynamique doit être poursuivie.
L'objectif primaire de notre étude était :

- ✓ Montrer la capacité de la $P_{(v-a)}CO_2$ à anticiper la survenue d'une évolution clinique défavorable (établie à l'aide de la variation du score SOFA) chez les patients avec un choc septique, en fonction de la $ScvO_2$.

Plusieurs objectifs secondaires ont été retenus :

- ✓ Montrer la capacité de la $ScvO_2$ à anticiper la survenue d'une évolution défavorable (établie à l'aide de la variation du score SOFA) chez les patients en choc septique
- ✓ Montrer que la mesure du gradient artérioveineux en pH a un intérêt pronostic sur l'évolution des patients en sepsis
- ✓ Montrer une augmentation de la durée moyenne de séjour (DMS) en réanimation chez les patients ayant une $P_{(v-a)}CO_2 > 6$ mmHg
- ✓ Confirmer une différence de mortalité à 28 jours entre les patients ayant ou non une $P_{(v-a)}CO_2 > 6$ mmHg
- ✓ Montrer une corrélation inverse entre les données du monitoring semi invasif du débit cardiaque et la $P_{(v-a)}CO_2$
- ✓ Analyser la variation de la lactatémie en fonction de la $P_{(v-a)}CO_2$
- ✓ Déterminer si la $P_{(v-a)}CO_2$ peut limiter les effets secondaires des traitements : remplissage excessif, hypertension, troubles du rythme, œdèmes pulmonaires, œdèmes viscéraux

III. Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude prospective, multicentrique, en soins courants, après accord du Comité de Protection des Personnes (2016-A00533-48) et information des patients ou de leurs proches.

A. Patients

Nous avons inclus tout patient adulte admis en réanimation avec un diagnostic de choc septique en accord avec la définition donnée par le consensus de 2013 (4) :

- La lactatémie initiale des patients devait être ≥ 2 mmol /L.
- La présence d'une insuffisance circulatoire définie par une pression artérielle systolique ≤ 90 mmHg (ou une chute de pression artérielle ≥ 50 mmHg chez les patients hypertendus)
- Un ou plusieurs des signes suivants : une oligurie définie par une diurèse $\leq 0,5$ mL/kg/h pendant au moins deux heures ; la présence de signes d'hypoperfusion cérébrale ; la mise en évidence de marbrures
- La présence d'un cathéter artériel fémoral et d'une voie veineuse centrale en position cave supérieure en place
- Surveillance hémodynamique avec monitoring semi invasif du débit cardiaque avec thermodilution

Nous définissons plusieurs critères de non inclusion et d'exclusion :

- Patient n'étant plus à la phase initiale du choc septique
- Absence de monitoring cardiaque semi invasif avec thermodilution
- Personnes vulnérables
- Absence ou refus de consentement éclairé
- Impossibilité de mise en place du monitoring cardiaque semi invasif avec thermodilution
- Voie veineuse centrale cave supérieure non en place
- Absence de cathéter artériel fémoral
- Décès du patient moins de 24h après son admission dans le protocole

B. Procédure

Deux types de patients sont susceptibles de participer à cette étude :

- Patient hospitalisé en réanimation pour un état de choc septique : Patient dit **"Primaire"**
- Patient qui développe, au décours de son hospitalisation en réanimation pour une autre raison, un état de choc septique : Patient dit **"Secondaire"**

Une fois les critères d'inclusion et de non inclusion vérifiés ainsi que l'information légale délivrée ; le patient est inclus dans les six heures qui suivent le début du choc septique. Un monitoring semi invasif du débit cardiaque est mis en place. Un équipement vasculaire comprenant la mise en place d'une pression artérielle invasive (PAI) ainsi qu'une voie veineuse centrale est de rigueur chez ce type de patient. Le médecin en charge du patient choisit les sites d'insertion des cathéters artériels et veineux en fonction de l'anatomie du patient et de sa volonté d'utiliser un monitoring hémodynamique. En cas de patient dit *Secondaire* ayant un équipement ne permettant pas l'utilisation d'un monitoring hémodynamique, c'est au médecin en charge du patient de décider de changer les sites d'insertion des cathéters en accord avec les pratiques du service et en évaluant le rapport bénéfice/risque. Les données clinico-biologiques, démographiques ainsi que les scores de gravité sont recueillis pour chaque patient lors des trois premiers jours d'hospitalisation. Le patient est ensuite suivi jusqu'à la sortie de réanimation ou son décès.

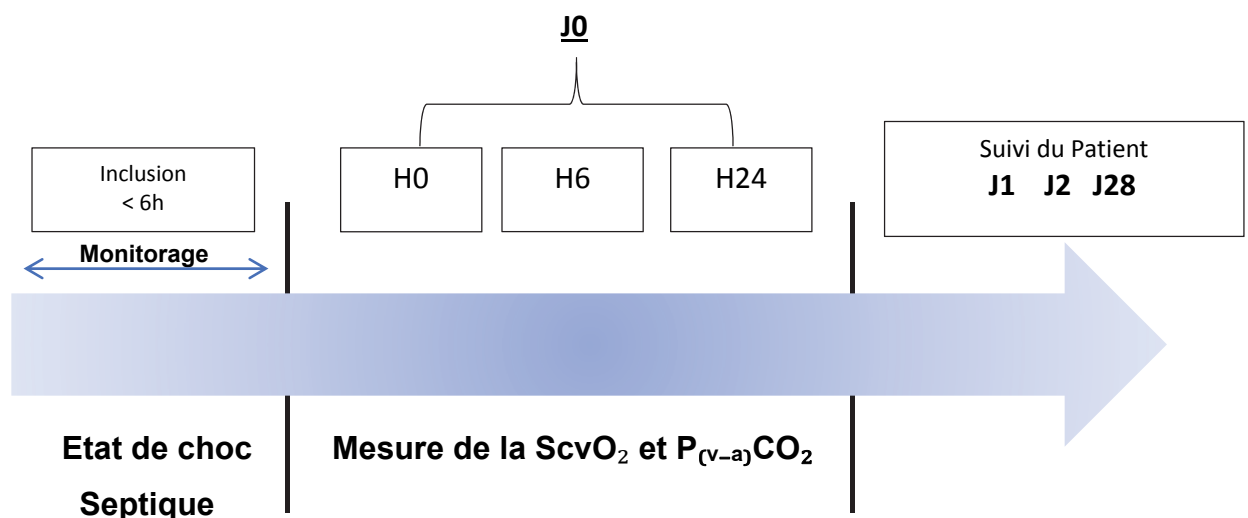
Détails des différents paramètres mesurés :

- Au niveau hémodynamique : pression artérielle (mmHg) systolique, moyenne, diastolique, fréquence cardiaque (bpm), remplissage vasculaire (cristalloïdes, colloïdes), soutien catécholaminergique (type, posologie), index cardiaque, résistances vasculaires systémiques, précharge dépendance (monitoring débit cardiaque, manœuvres), signe d'effets secondaires (eau pulmonaire extra vasculaire indexée : EPEI)

- Au niveau respiratoire : fréquence respiratoire (cycles/min), SpO₂ (%), ventilation minute (l/min), volume courant - Vt (ml/min ou ml/kg/min), fraction inspirée en oxygène (FiO₂, %), pression expiratoire positive (PEP, cmH₂O), radio de thorax
- Scores de gravité : score IGS 2 réalisé à J0 et score SOFA de J0 à J2 :
- Mortalité et DMS : Une fois que tous les patients inclus dans l'étude sont sortis de réanimation, les durées de séjour en réanimation sont colligées. La mortalité est mesurée 28 jours après l'admission en Réanimation
- Au niveau biologie : pH, P_(v-a)CO₂, lactatémie, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻, ScvO₂

Le monitoring semi invasif est laissé en place au minimum durant la phase de recueil des données et jusqu'à ce que le médecin ne le juge plus utile dans la décision thérapeutique. L'ensemble des paramètres biologiques relevés dans cette étude est utilisé de manière ordinaire lors d'un choc septique. La prise en charge médicale d'un choc septique est codifiée et n'est en aucun cas guidée ou modifiée par le protocole d'étude. La prise en charge globale de la phase initiale du choc septique est similaire entre les deux centres d'étude (protocole de prise en charge).

Schéma de réalisation de l'étude



C. Définitions des évènements

- Evènement principal : Δ SOFA

Il s'agit de prédire, à la phase précoce de la prise en charge, une évolution défavorable des patients dans les 48 premières heures (h). Pour cela, nous utilisons le score SOFA (cf. documents annexes). Utilisé à plusieurs reprises dans le sepsis (22), ce score composite simple et reproductible paraît le plus adéquat pour décrire l'apparition de défaillances d'organes au cours de la réanimation initiale. La dégradation de l'état clinique est définie par une augmentation du score SOFA ≥ 1 deux jours après l'admission (Δ SOFA ≥ 1). Le décès du patient dans les 3 jours est jugé comme une évolution défavorable également.

- Evènements secondaires :

Mortalité à 28 jours, DMS

D. Variables d'intérêt

Dans le cadre de ce projet, nous avons retenu comme variable principale d'intérêt la $P_{(v-a)}CO_2$ moyenne des six premières heures dans les suites de l'admission, à J0. Le critère principal est représenté par l'estimation de l'aire sous la courbe de la $P_{(v-a)}CO_2$ pour la survenue d'une détérioration clinique (Δ SOFA ≥ 1 en 48h). Son intérêt comme marqueur biologique de perfusion tissulaire est bien établi.

Les critères secondaires sont représentés par une estimation de l'aire sous la courbe des paramètres suivants dans la survenue d'un Δ SOFA ≥ 1 en 48h :

- $P_{(v-a)}CO_2$ mesurée à l'admission, 06h, 24h de J0 et moyenne des 72h
- $ScvO_2$ moyenne des 06H
- Lactate à l'admission, lactate moyen des 06h et des 24h
- Le gradient artériovoineux en pH moyen des 06h
- Clairance du lactate (\blacktriangle Lactate) définie par : lactate 06h – lactate admission

La précharge dépendance d'un patient est définie par une augmentation de > 15 % du débit cardiaque (monitorage semi-invasif) après réalisation d'un levé de jambe passif. Cette caractéristique survenant au moins une fois sur les premières 06h définit un patient précharge dépendant à la phase initiale de prise en charge = Précharge (+).

E. Nombre de sujets nécessaires

Le calcul du nombre de sujets nécessaires repose sur les hypothèses énoncées pour répondre à l'objectif principal (estimation de l'aire sous la courbe de la $P_{(v-a)}CO_2$ sur la survenue d'une dégradation telle que nous l'avons définie ci-dessus). Si l'on considère qu'environ la moitié des individus seront décédés et/ou dégradés (23), mettre en évidence une aire sous la courbe à 0,8 (degré précision 0,08), il faut disposer de 117 sujets. Nous incluons 120 sujets pour prendre en compte les potentiels patients inexploitable (données de dosage non disponibles).

F. Analyse statistique (24) (25)

Dans un premier temps, une analyse descriptive est conduite sur l'ensemble de l'échantillon portant sur les principales caractéristiques socio démographiques et cliniques.

Les variables qualitatives sont exprimées en termes d'effectif et pourcentage, alors que les variables quantitatives sont rapportées à l'aide des paramètres usuels de position (moyenne, médiane) et de dispersion (écart-type, étendue).

Pour la variable prédictive principale, à savoir $P_{(v-a)}CO_2$ moyenne des six premières heures à J0, la courbe ROC est construite pour l'évènement principal (la variable à prédire étant la survenue d'une dégradation dans les 48 heures). La méthode utilisée est la méthode non paramétrique de Hanley. L'aire sous la courbe ainsi que son intervalle de confiance à 95 % sont calculés de manière non paramétrique. Pour la courbe ROC ainsi construite, le seuil optimal est déterminé en maximisant l'indice de Youden (différence entre le taux de vrais positifs et de faux positifs). La sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives sont estimées pour le seuil optimal, ainsi que leurs erreurs-types. Différentes valeurs de pondération des faux positifs et des faux négatifs sont envisagées. Ce seuil optimal définit ainsi un test positif et négatif. L'odds ratio de ce paramètre est alors calculé sur la survenue d'une évolution défavorable telle que définie ci-dessus.

La même démarche est reproduite pour chaque paramètre. La construction des courbes ROC est réalisée avec détermination du seuil optimal ainsi que la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives estimées pour le seuil optimal et leurs erreurs-types.

Pour étudier la part de la performance pronostique de chaque variable par rapport aux facteurs pronostiques usuels, des modèles logistiques avec comme variable à expliquer l'évolution défavorable sont mis en place. Les mêmes procédures sont réalisées pour un des événements secondaires (mortalité J28). Les liens entre ces dosages et la DMS sont explorés à l'aide de corrélations et de régressions linéaires. Les coefficients Beta de régressions, la p-valeur et le pourcentage de variance expliquée sont présentés (r^2). Par ailleurs, des corrélations sont testées entre la lactatémie et la $P_{(v-a)}CO_2$.

Les paramètres hémodynamiques et biologiques déterminants de la phase initiale en fonction du groupe de $ScvO_2$ sont comparés au moyen d'une analyse de variance (ANOVA), alors que les patients en sepsis primaire ou en sepsis secondaire sont comparés au moyen d'un t-test (ou d'un test non paramétrique de Mann-Whitney en fonction des hypothèses statistiques), ou d'un test du Chi2 (ou test exact de Fisher en fonction des hypothèses statistiques) selon la nature du paramètre exploré.

L'ensemble des tests sera réalisé au seuil de risque alpha 0.05, et les analyses sont réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS 19.

IV. Résultats

A. Caractéristiques contextuelles

Nous avons inclus 56 patients dans notre étude, de Juillet 2016 à Avril 2017. Quatre patients ont été exclus (3 décès avant les 24 premières heures et un refus) selon le protocole en vigueur. La mortalité à 28 jours était de 23 % (12/52 patients) avec un score IGS2 moyen de 57 ± 18 et un score SOFA moyen à l'admission de 9 ± 3 . L'ensemble des patients analysés est reparti en trois groupes distincts selon leur ScvO₂ initiale (Figure 1). Les caractéristiques principales de la population à l'inclusion et sur les premières 24h sont détaillées sous forme de tableau (tableau 1). A l'admission, les patients avaient une moyenne de ScvO₂, lactatémie et P_(v-a)CO₂ de 74 ± 13 %, $3,4 \pm 2,8$ mmol/l et $6 \pm 4,5$ mmHg, respectivement.

Figure 1 : diagramme de flux

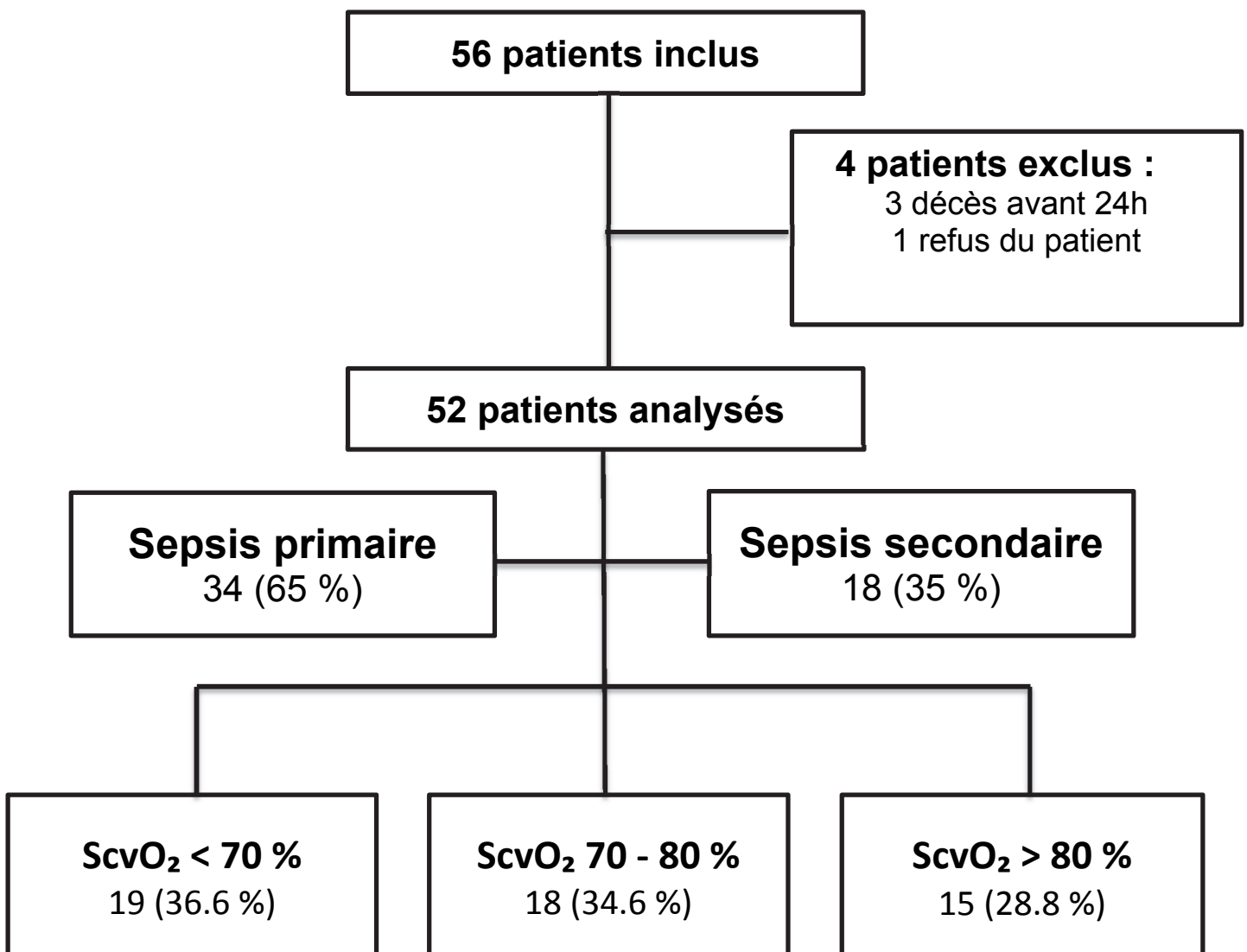


Tableau 1 : Caractéristiques principales de la population de notre étude :
Résultats exprimés en effectif (%), moyenne (min – max) ou \pm écart type

Age (min - max)	62 (19-86)
Sexe (homme : femme)	33 / 19
Score SOFA admission (min-max)	9 (2 - 15)
IGS 2 (min - max)	57 (18 - 95)
Prédiction mortalité (%)	55
Mortalité à J28 n (%)	12 (23)
Durée moyenne de séjour (j)	30 \pm 24
Ventilation mécanique n (%)	43 (83)
Epuration extra rénale n (%)	12 (23)
Bactériémie n (%)	17 (33)
Culture négative n (%)	14 (27)
Points d'appel infectieux : n (%)	
Pulmonaire	25 (48)
Digestif	12 (23)
Urinaire	7 (13)
Cutané/cathéter	9 (10)
Osseux	3 (6)
Sepsis primaire n (%)	34 (65)
Sepsis secondaire n (%)	18 (35)

Plus de 80 % des patients avaient leur trachée intubée. Le principal site d'infection identifié était pulmonaire (48 %), avec 33 % de bactériémie.

B. Facteurs prédictifs d'une dégradation

Au total, 13 (25 %) patients ont eu un Δ SOFA ≥ 1 en 48h de prise en charge. Les caractéristiques hémodynamiques et biologiques principales de la population ainsi que des patients ayant un Δ SOFA ≥ 1 ou Δ SOFA < 1 sont représentées sous forme de tableau (tableau 2).

Tableau 2 : Analyse univariée comparant les paramètres hémodynamiques et biologiques déterminants de la phase initiale en fonction du Δ SOFA des patients :

Résultats exprimés en effectif (%), moyenne \pm écart type

Variables	Cohorte (n=52)	Δ SOFA ≥ 1 (n=13)	Δ SOFA < 1 (n=39)	p
Score IGS2	54 \pm 18	64 \pm 14	53 \pm 17	0,06
Score SOFA admission	9 \pm 3	9 \pm 4	9 \pm 2	0,54
Mortalité à 28 jours n (%)	12 (23)	8 (67)	4 (33)	0,001
PAM 72h (mmHg)	77 \pm 9	72 \pm 8	80 \pm 9	0,016
Lactate 72h (mmol/l)	3,2 \pm 2,3	4,5 \pm 3,1	2,5 \pm 1,7	0,008
ScvO ₂ 72h (%)	74 \pm 8	74 \pm 8	73 \pm 7	0,5
P _(v-a) CO ₂ 72h (mmHg)	5,6 \pm 2,1	5,9 \pm 1,3	5,5 \pm 2,3	0,23
Δ Lactate H0 - H6 (mmol/l)	0,15 \pm 1,2	-0,07 \pm 1,1	-0,17 \pm 1,2	0,87
Diurèse 24h (ml)	1600 \pm 1400	1111 \pm 1647	1800 \pm 1273	0,01
Cristalloïdes 24h (ml)	3935 \pm 3237	4091 \pm 4176	3880 \pm 2915	0,85
BES 24h (ml)	3566 \pm 2860	5498 \pm 4237	3039 \pm 2157	0,04
ICC 24h (l/min/m ²)	3,34 \pm 0,94	3,4 \pm 0,8	3,4 \pm 1	0,9
EPEI admission (ml/Kg)	11 \pm 4	10,9 \pm 3,4	11,5 \pm 4,6	0,84
PaO ₂ 72h (mmHg)	96 \pm 20	98 \pm 23	94 \pm 19	0,72
PaCO ₂ 72h (mmHg)	41 \pm 10	42 \pm 5	40 \pm 11	0,07
PaO ₂ /FiO ₂ 24h (mmHg)	191 \pm 73	181 \pm 67	195 \pm 75	0,54
PaO ₂ /FiO ₂ < 150 (mmHg) n (%)	14 (29)	3 (22 %)	11 (78 %)	0,73
Noradrénaline 72h (μ g/Kg/min)	0,44 \pm 0,56	0,85 \pm 0,95	0,28 \pm 0,20	0,0001
Précharge dépendance n (%)	35 (71)	7 (20)	28 (80)	0,28

IGS2, indice de gravité simplifié 2. SOFA, Sepsis-related Organ Failure Assessment. PAM, pression artérielle moyenne. BES, bilan entrée/sortie. ICC, index de contractilité cardiaque. EPEI, eau pulmonaire extravasculaire indexée

Sur l'ensemble de la population, la $P_{(v-a)}CO_2$ moyenne des 06h n'était pas discriminante pour déterminer les patients avec un Δ SOFA ≥ 1 en 48h : aire sous courbe (ASC) = 0.57. La lactatémie moyenne des 24h était le meilleur marqueur prédictif d'un Δ SOFA ≥ 1 en 48 h, quel que soit le groupe de ScvO₂ (Figure 3).

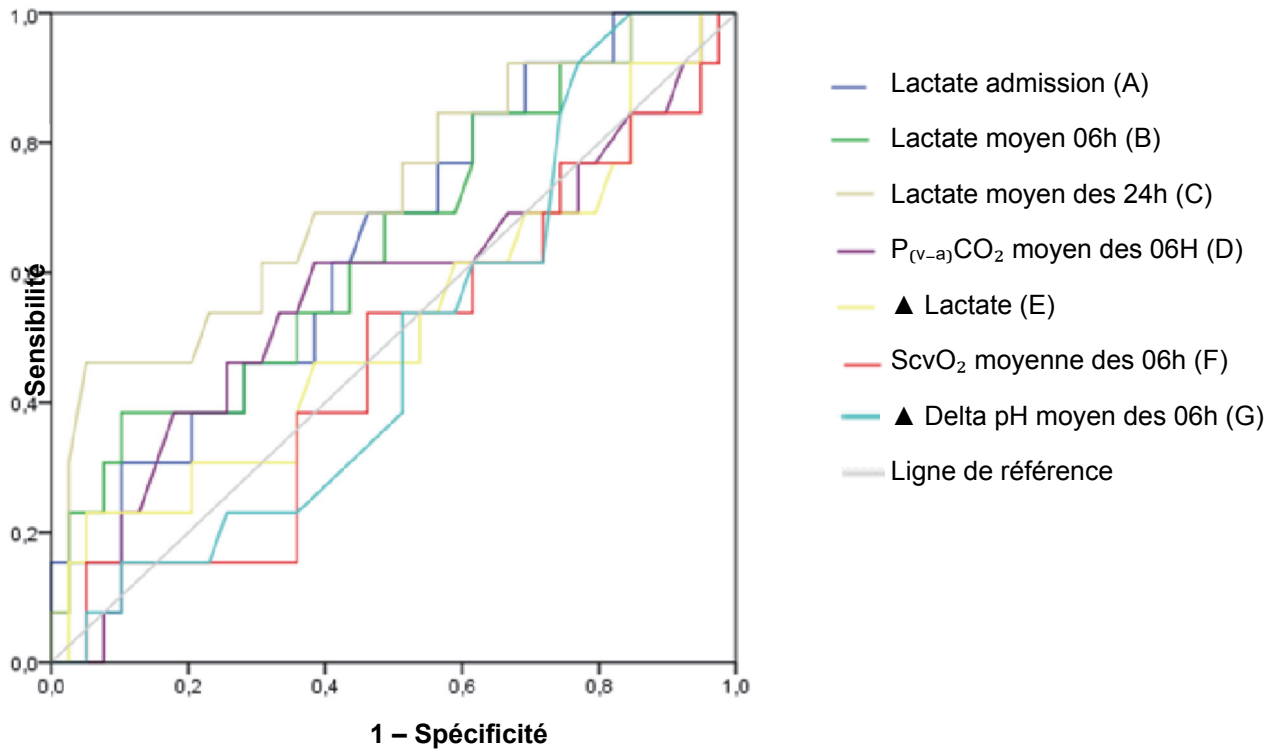


Figure 3 : Courbes ROC des différentes variables prédictives d'une dégradation définie par un Δ SOFA ≥ 1 dans les 48 premières heures sur l'ensemble de la cohorte :

A : ASC : 0.64, IC95 % [0.48 – 0.81] ; **B** : ASC : 0.65, IC95 % [0.47 – 0.82] ; **C** : ASC : 0.72, IC95 % [0.55 – 0.88] ;
D : ASC : 0.57, IC95 % [0.37 – 0.76] ; **E** : ASC : 0.52, IC95 % [0.32 – 0.71] ; **F** : ASC : 0.46, IC95 % [0.28 – 0.65] ;
G : ASC : 0.49, IC95 % [0.32 – 0.66]

La $P_{(v-a)}CO_2$ moyenne des 06h était pertinente pour anticiper un Δ SOFA ≥ 1 en 48h chez les patients ayant une ScvO₂ comprise entre 70 et 80 %, avec une ASC = 0,7 (Figure 4). En utilisant la courbe ROC du groupe ScvO₂ (70 - 80 %) (*variable prédictive* : $P_{(v-a)}CO_2$ moyenne des 06h, *évènement* : Δ SOFA ≥ 1 en 48h) il nous est possible de calculer le seuil optimal de $P_{(v-a)}CO_2$ anticipant un Δ SOFA ≥ 1 en 48h avec la meilleure sensibilité (Se) et spécificité (Spe). Ainsi, en fixant le seuil de $P_{(v-a)}CO_2 \geq 5,7$ mmHg, les patients du groupe ScvO₂ (70 - 80 %) ont augmenté leur Δ SOFA ≥ 1 en 48 h avec une Se = 67 %, une Spe = 75 %, une VPP = 57 %, une VPN = 82 % et un Youden = 0,42.

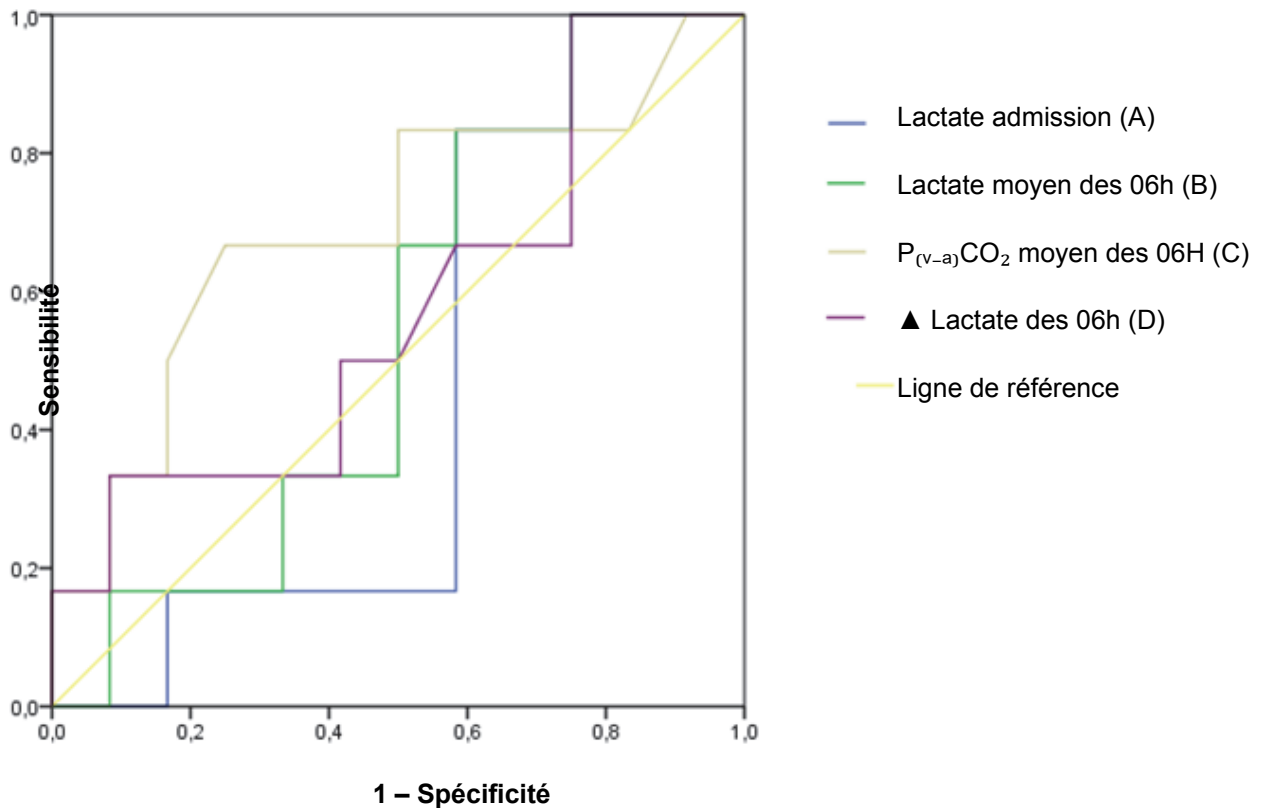


Figure 4 : Courbes ROC des différentes variables prédictives d'une dégradation définie par un Δ SOFA \geq 1 dans les 48 premières heures dans le groupe ScvO₂ (70 - 80 %) :

A : ASC : 0.46, IC95 % [0.18 – 0.73] **B** : ASC : 0.52, IC95 % [0.27 – 0.81] ;
C : ASC : 0.70, IC95 % [0.52 – 0.97] ; **D** : ASC : 0.58, IC95 % [0.28 – 0.87]

De plus, nous avons mis en évidence une relation linéaire croissante entre la P_(v-a)CO₂ à l'admission et la DMS en réanimation :

- Toute augmentation de 1 mmHg de la P_(v-a)CO₂ d'admission prolongerait la DMS en réanimation de 1,8 jours
- IC95 % [0,2 – 3,4], Beta = 1,828 et p = 0,025 (Figures 5 et 6).

Enfin, on ne retrouvait pas d'association entre la P_(v-a)CO₂ et la mortalité à 28 jours. Cependant les patients ayant une P_(v-a)CO₂ > 6 mmHg dans les 72 heures avaient une mortalité à 39 % (9 patients) contre 16 % (5 patients) pour les patients ayant une P_(v-a)CO₂ \leq 6 mmHg (p = 0,056). La pression artérielle moyenne (PAM) initiale ou des 24h n'était pas retrouvée comme un facteur prédictif de Δ SOFA \geq 1 en 48 h. Cependant, une PAM moyenne < 80 mmHg sur les 72h était associée à Δ SOFA \geq 1 en 48 h : 33 % vs 6 %, p = 0,04.

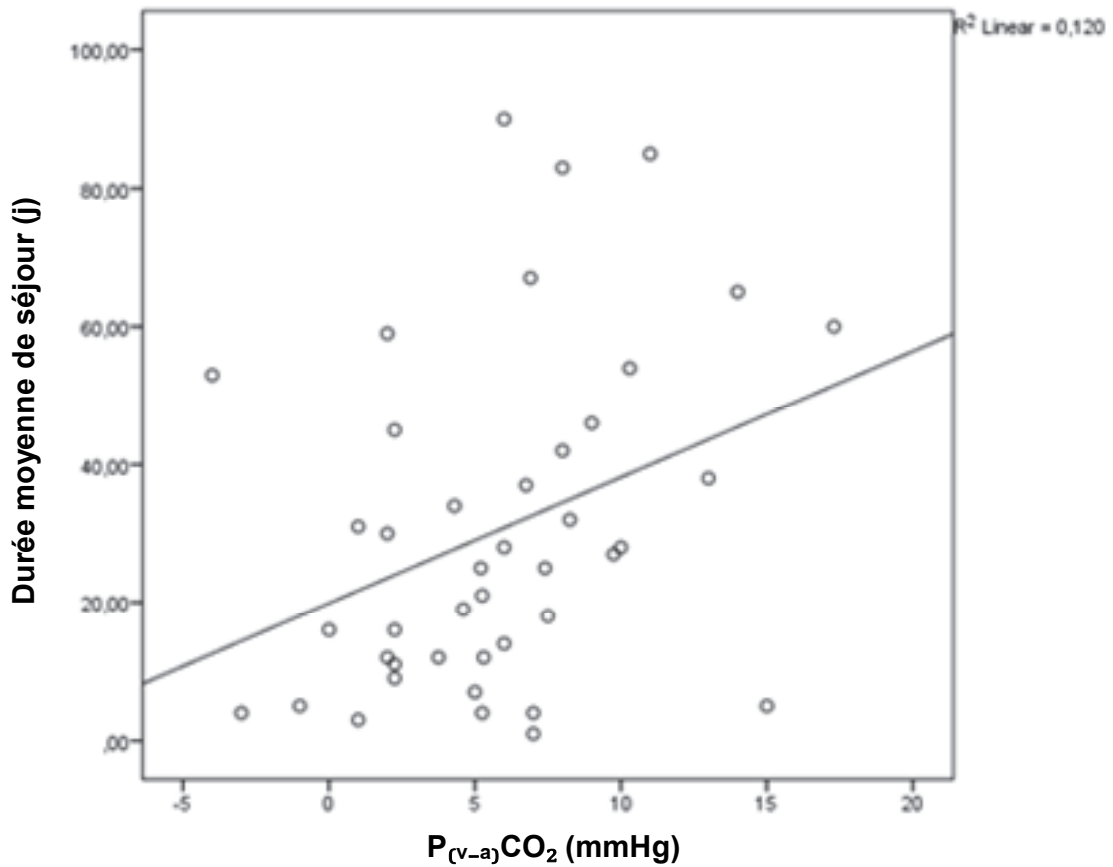


Figure 5 : Nuage de points entre la $P_{(v-a)}CO_2$ à l'admission et la durée moyenne de séjour en réanimation (DMS)

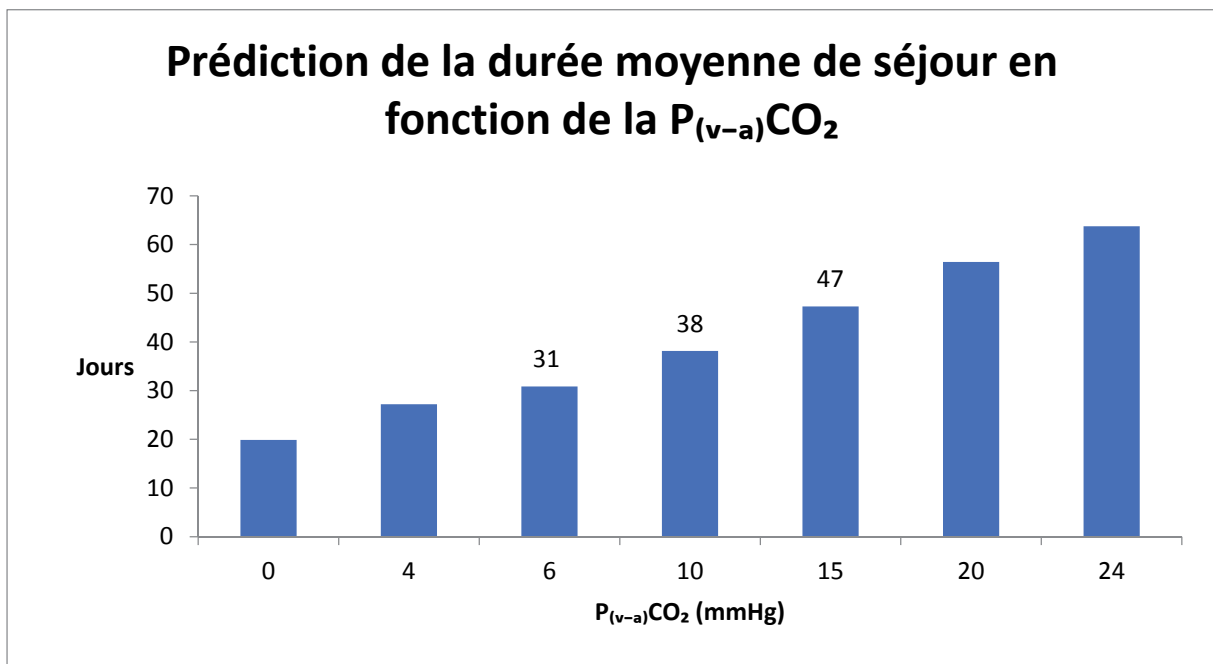


Figure 6 : Diagramme en bâton représentatif de la capacité de la $P_{(v-a)}CO_2$ pour prédire une durée moyenne de séjour en réanimation (DMS)

C. $P_{(v-a)}CO_2$ et débit cardiaque (DC)

La relation linéaire entre l'index de contractilité cardiaque (ICC) et la $P_{(v-a)}CO_2$ dans les 06h de prise en charge est représentée sous forme de nuage de points : (Figure 7).

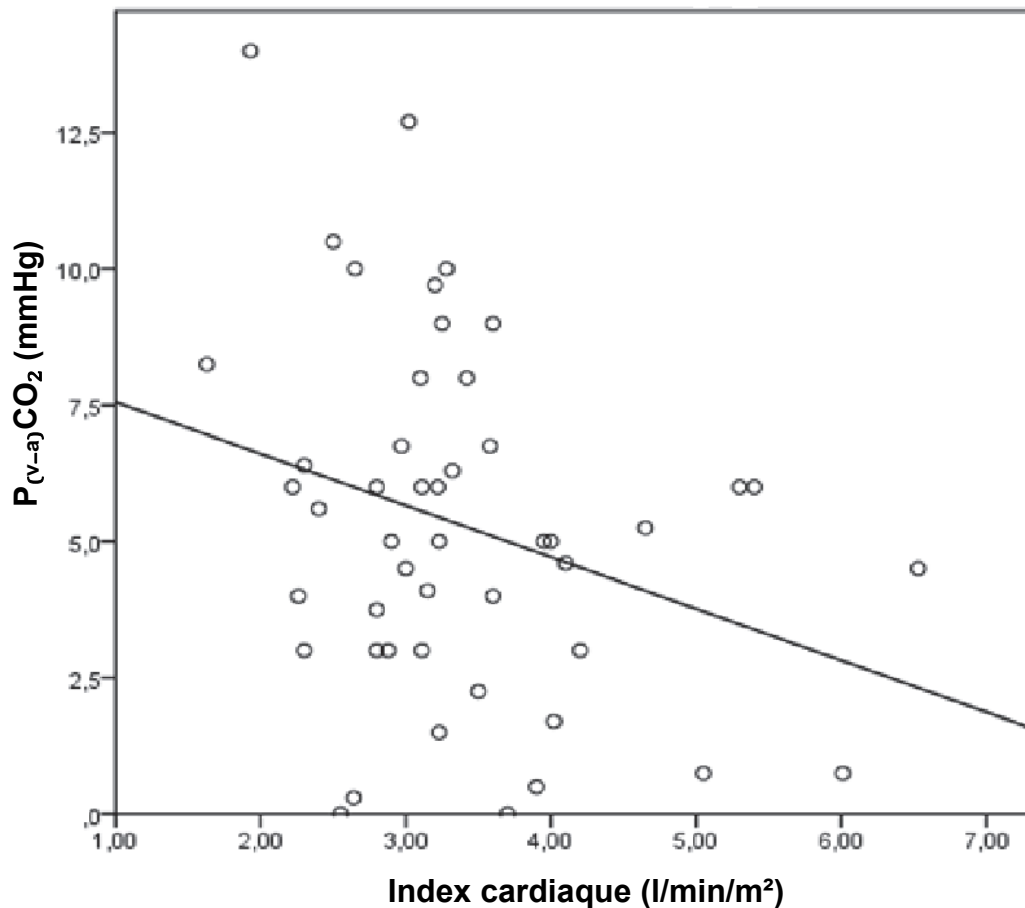


Figure 7 : Nuage de points entre l'index cardiaque et la $P_{(v-a)}CO_2$ dans les 06h de prise en charge :

Beta = -1 ; $p=0,043$; $r^2=0,09$

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre l'ICC moyen des 24h des patients avec un $\Delta SOFA \geq 1$ et celui des patients avec un $\Delta SOFA < 1$:

- $3,4 \pm 0,8$ l/min/m² (39 patients) vs $3,4 \pm 1$ l/min/m² (13 patients) ; respectivement $p = 0,99$.

D. $P_{(v-a)}CO_2$ et précharge dépendance

Dans la population, 35 (72 %) patients étaient précharge dépendant (Précharge (+)) au cours de la phase initiale du choc septique. On ne retrouvait pas de différence en terme de Précharge (+) que le $\Delta SOFA$ des patients soit ≥ 1 ou < 1 : $p = 0,28$. On ne retrouvait pas non plus de différence de mortalité à 28 jours lorsque les patients étaient Précharge (+) ou non : $p = 0,70$. Lorsque le patient était non Précharge (+), le débit cardiaque avait tendance à baisser dans les 24h avec une cinétique décroissante identique de la $ScvO_2$ et une remontée synchrone de la $P_{(v-a)}CO_2$ plus précoce que la lactatémie (figure 8).

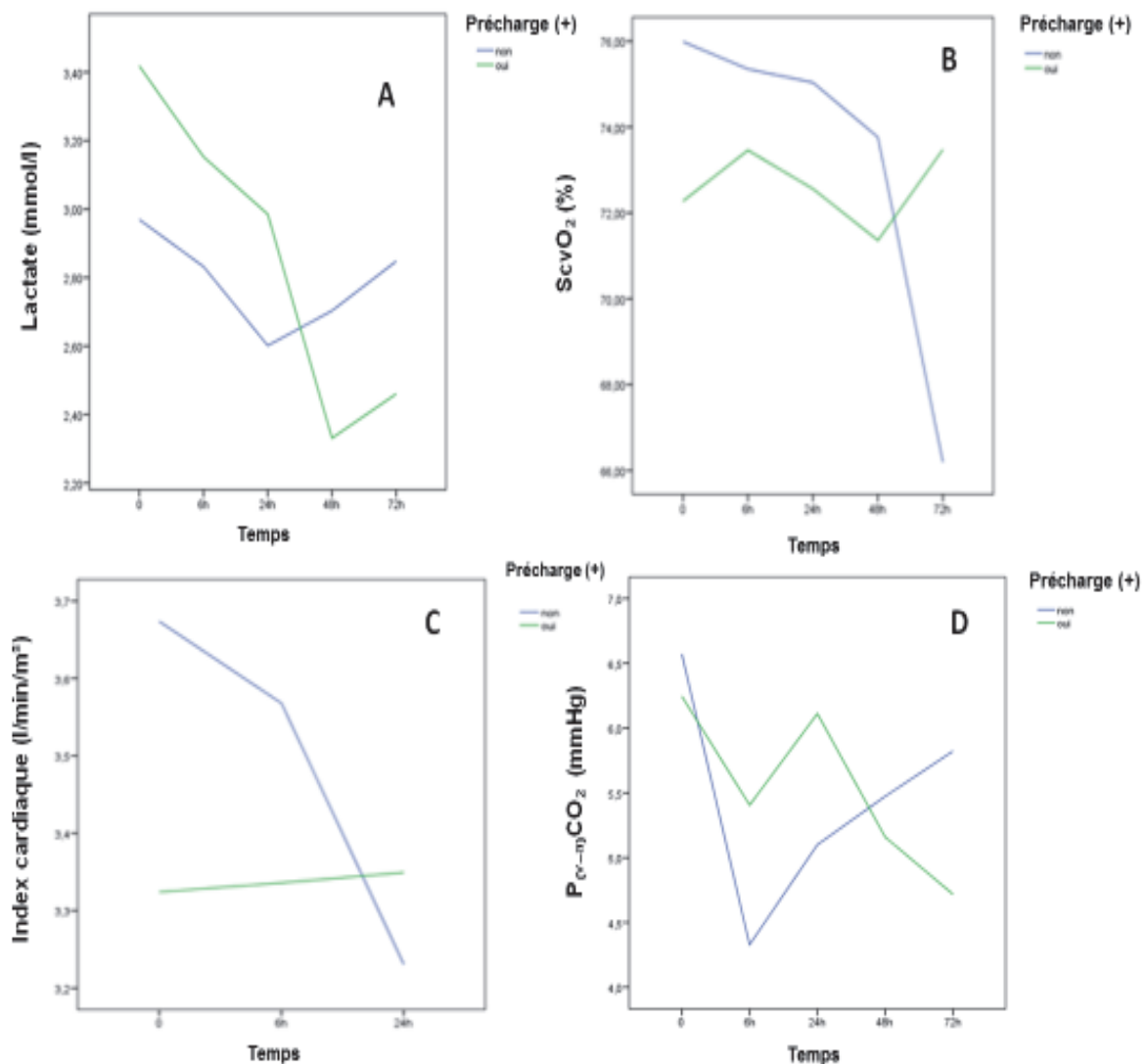


Figure 8 : Cinétique du Lactate (A), de la $ScvO_2$ (B), de l'index cardiaque (C) et de la $P_{(v-a)}CO_2$ (D) en fonction du temps chez les patients Précharge (+) ou non

E. Effets secondaires de la prise en charge

Une association était mise en évidence entre le bilan entrée/sortie (BES) et le score SOFA à 24, 48, et 72 h

- BES vs SOFA des 24 heures ; $r = 0,35$; $p = 0,024$ (43 patients)
- BES vs SOFA des 48 heures ; $r = 0,52$; $p = 0,0001$ (43 patients)
- BES vs SOFA des 72 heures ; $r = 0,60$; $p = 0,0001$ (43 patients)

Les patients Précharge (+) avaient un BES et une utilisation de cristalloïdes supérieurs aux patients non Précharge (+) :

- BES : 4205 ± 2905 ml vs 2027 ± 2310 ml, $p = 0,04$
- Cristalloïdes : 4510 ± 3456 ml vs 2167 ± 1435 ml, $p = 0,04$

Le Δ SOFA ≥ 1 en 48 h était dans les groupes Précharge (+) et non Précharge (+) de : 20 % vs 36 %, $p = 0,2$.

Les patients avec un Δ SOFA ≥ 1 en 48 h, avaient une durée de perfusion ainsi que des doses de noradrénaline augmentées :

- 104 ± 43 h vs 60 ± 39 h, $p = 0,01$
- $0,85 \pm 0,95$ $\mu\text{g/Kg/min}$ vs $0,28 \pm 0,20$ $\mu\text{g/Kg/min}$, $p = 0,0001$

On retrouvait que des doses de noradrénaline > 1 $\mu\text{g/kg/min}$ dans les 06h étaient associées à une surmortalité à 28 jours : 67 % vs 23 % ; $p = 0,047$

F. Sepsis primaire et secondaire

Les différences mises en évidence dans les deux groupes sont représentées sous forme de tableau (tableau 3). On retrouve une cinétique de la lactatémie et de la $P_{(v-a)}\text{CO}_2$ très variable entre les deux sous-groupes (sepsis primaire et sepsis secondaire).

Tableau 3 : Principales différences retrouvées entre les patients en sepsis primaire ou en sepsis secondaire :

Résultats exprimés en effectif (%) ou en moyenne \pm écart type

Variables	Sepsis primaire	Sepsis secondaire	<i>p</i>
Lactate moyen admission (mmol/l)	3,9 \pm 2,6	2,5 \pm 1,7	0,009
Lactate moyen des 72h (mmol/l)	3,6 \pm 2,6	2,2 \pm 1,2	0,019
P _(v-a) CO ₂ moyen admission(mmHg)	5,4 \pm 4,5	7,7 \pm 3,9	0,03
P _(v-a) CO ₂ moyen des 72h (mmHg)	5,3 \pm 2,3	6,5 \pm 1,2	0,012
pH artériel moyen des 72h	7,34 \pm 0,09	7,41 \pm 0,07	0,012
pH veineux moyen des 72h	7,3 \pm 0,08	7,36 \pm 0,07	0,03
HCO ₃ ⁻ moyen des 72h (mmol/l)	21 \pm 5	26 \pm 4	0,001
DMS à l'hôpital (j)	25 \pm 22	42 \pm 25	0,025
DMS en réanimation (j)	16 \pm 18	37 \pm 53	0,002
Fréquence cardiaque moyenne des 72h (batt/min)	94 \pm 13	107 \pm 18	0,018
CGR (U)	0,3 \pm 0,9	1,3 \pm 2,2	0,026
Score IGS2	60 \pm 17	45 \pm 16	0,003
Score SOFA	9 \pm 3	8 \pm 2	0,1
Δ SOFA \geq 1 n (%)	8 (62 %)	5 (38 %)	0,74

V. Discussion

Les résultats correspondent à une analyse intermédiaire réalisée sur 52 patients inclus de Juillet 2016 à Avril 2017. Nous nous sommes intéressés aux paramètres hémodynamiques et biologiques pertinents en terme de perfusion tissulaire à la phase initiale d'un choc septique (5).

Sur l'ensemble de la population, la $P_{(v-a)}CO_2$ n'était pas discriminante pour déterminer les patients avec un $\Delta SOFA \geq 1$: $ASC = 0,57$. Dans le groupe $ScvO_2$ (70 – 80 %), la $P_{(v-a)}CO_2$ pouvait anticiper une dégradation de l'état clinique définie par un $\Delta SOFA \geq 1$ dans les 48 heures, avec une limite pour la $P_{(v-a)}CO_2 \geq 5,7$ mmHg. De plus, la $P_{(v-a)}CO_2$ est bien corrélée avec le DC à la phase initiale du choc septique. Lorsque celui-ci diminue, on retrouve une cinétique croissante plus précoce de la $P_{(v-a)}CO_2$ par rapport à la lactatémie. Enfin, la $P_{(v-a)}CO_2$ à l'admission apparaît comme un facteur à part entière influençant la DMS en réanimation chez les patients en choc septique.

Cette analyse participe à l'intérêt croissant de l'utilisation de la $P_{(v-a)}CO_2$ comme facteur prédictif du pronostic des patients septiques. En effet, Vallée et al. (26), dans une population de patients en choc septique, ont testé la $P_{(v-a)}CO_2$ comme indicateur de perfusion tissulaire, même si l'objectif d'une $ScvO_2 > 70$ % était atteint. Malgré une normalisation apparente du rapport TO_2 / VO_2 , les patients ayant une $P_{(v-a)}CO_2$ basse avaient une meilleure réduction de leur score SOFA. De plus, Mallat et al. (27), dans une étude prospective observationnelle incluant 80 patients en choc septique dans leur phase très précoce de réanimation ($ScvO_2 < 70$ %), ont montré que la normalisation de la $P_{(v-a)}CO_2 (\leq 6$ mmHg) après six heures de prise en charge était associée à une amélioration du score SOFA. Enfin, Du et al. (28) ont mis en évidence que la normalisation de la $ScvO_2$ et de la $P_{(v-a)}CO_2$ était un facteur associé à un meilleur pronostic face à une normalisation de la $ScvO_2$ seule.

En termes de mortalité, on ne retrouvait pas de corrélation entre la $P_{(v-a)}CO_2$ et la mortalité à 28 jours. Dans notre population, le nombre de sujets inclus n'était pas suffisant pour pouvoir mettre en évidence une différence de mortalité en fonction de la $P_{(v-a)}CO_2$. Dans la littérature, les résultats sont divergents. En effet, une étude rétrospective, sur 35 patients en choc septique, ne retrouvait pas de lien entre la $P_{(v-a)}CO_2$ et la mortalité en réanimation (29). Vallée et al. retrouvaient une différence de mortalité à 28 jours de 20 % entre les patients avec une $P_{(v-a)}CO_2$ élevée

(> 6 mmHg) et ceux ayant une $P_{(v-a)}CO_2$ basse (≤ 6 mmHg), mais sans que cela soit statistiquement significatif ($p = 0,16$, nous avons retrouvé le même résultat dans notre étude). Muller et al. (30), retrouvaient un risque de mortalité à 28 jours supérieur chez les patients en choc septique ayant une $P_{(v-a)}CO_2 > 7$ mmHg (hazard ratio = 3.18; $p = 0.0049$) mais uniquement si une dysfonction cardiaque y était associée. Enfin, une étude monocentrique sur 85 patients retrouvait une $P_{(v-a)}CO_2$ augmentée chez les patients décédés (31).

Cependant, notre étude est la première à mettre en évidence une participation de la $P_{(v-a)}CO_2$ sur la DMS. En réanimation, la mortalité double en présence d'une infection. Le sepsis est à lui seul un facteur prédictif du pronostic des patients hospitalisés en réanimation avec une mortalité qui triple en cas de choc septique : OR = 2.808, IC 95 % = [1.604-4.915] (32). Le sepsis pouvait aussi prolonger la DMS, qu'il se déclare avant ou au décours de l'hospitalisation du patient en service de réanimation (33). Cependant, Ferreira et al. (34) ne retrouvaient pas d'augmentation significative de la DMS chez 359 patients en réanimation en fonction du $\Delta SOFA$ à 48h de prise en charge. Par contre, la lactatémie utilisée comme cible dans un algorithme de prise en charge permettait une réduction du score SOFA ainsi que de la DMS en réanimation si la clairance était > 20 % dans les 08h (15).

Au niveau du débit cardiaque, nous ne retrouvons pas dans notre étude de corrélation entre celui-ci et le $\Delta SOFA$. Cela signifie que les patients qui se sont dégradés dans les 48h n'ont pas un débit cardiaque statistiquement différent de ceux qui se sont stabilisés ou améliorés. Il est important de comprendre que le débit cardiaque ne doit pas être normalisé mais plutôt adapté à chaque instant en fonction de l'état clinique du patient et des marqueurs d'hypoxie tissulaire (35). Une des explications principales de cette adaptation et non normalisation est que les patients de réanimation ont des besoins métaboliques extrêmement variables (niveau de sédation, température, douleur, activité...) de sorte que le niveau optimal de débit cardiaque varie selon le patient, mais aussi au fil du temps pour chaque patient. De plus, dans notre étude, le débit cardiaque était corrélé de manière inversement proportionnelle avec la $P_{(v-a)}CO_2$ à la phase initiale de la prise en charge. Ceci a été mis en évidence dans de nombreuses études (17) et correspond à un des points principaux de l'interprétation de la $P_{(v-a)}CO_2$. Ainsi la $P_{(v-a)}CO_2$ augmente dans une situation de bas débit sanguin soit du fait d'un DC diminué alors qu'il existe une hypoxie tissulaire, soit par un débit microcirculatoire insuffisamment efficace pour éliminer le CO_2 accumulé dans le

secteur veineux, malgré un DC conservé mais a priori inadapté. Muller et al, mettaient ainsi en évidence une surmortalité à 28 jours chez 59 patients ayant une $P_{(v-a)}CO_2 > 7$ mmHg et une dysfonction cardiaque alors même que les autres cibles thérapeutiques ont été corrigées (PAM > 65 mmHg , PVC ≥ 8 mmHg et ScvO₂ ≥ 70 % à 12 heures de prise en charge). Cela soulève une question importante :

Quand faut-il arrêter la réanimation d'un patient en choc septique ?

Chez les patients non Précharge (+), on mettait en évidence une chute synchrone du débit cardiaque et de la ScvO₂ témoignant d'une possible hypoxie tissulaire vraie avec une ascension plus précoce et plus significative de la $P_{(v-a)}CO_2$ par rapport à celle de la lactatémie. Ainsi la $P_{(v-a)}CO_2$ était un marqueur d'hypoxie tissulaire plus précoce que la lactatémie à la phase initiale d'un choc septique. Hernandez et al. (36) retrouvaient des résultats similaires sur 84 patients ayant survécu au choc septique, avec une évolution biphasique en termes de marqueurs biologiques à la phase initiale : amélioration rapide suivie d'une tendance à la décroissance plus lente. La cinétique de la lactatémie peut être difficilement interprétable dans les suites de la phase de "flow dépendance" du fait de multiples facteurs extérieurs autres qu'une hypoxie tissulaire pouvant influencer son métabolisme (37). Ainsi il faut être attentif à la cinétique de clairance des marqueurs biologiques de l'hypoxie tissulaire plus qu'à une valeur seuil. Cela pourrait permettre d'éviter l'administration de traitements dispensables au vu de l'état clinique du patient, pouvant même aggraver le pronostic devant l'absence d'amélioration de la VO₂ et de la possible apparition d'effets secondaires. D'autant plus que dans notre population nous avons mis en évidence une corrélation forte entre le score SOFA sur les trois premiers jours de prise en charge et le BES. La littérature est équivoque sur le fait qu'un excès de remplissage vasculaire est un facteur indépendant de mortalité chez les patients de réanimation en choc septique, mais aussi en cas de SDRA et d'insuffisance rénale aiguë (38). Cependant les patients Précharge (+) avaient un BES et un remplissage vasculaire supérieur à la phase initiale avec un score SOFA inférieur aux patients non Précharge (+). Ainsi, lors de la prise en charge initiale d'un choc septique, on retrouve une phase dite de " flow dépendance " avec une hypovolémie relative nécessitant la mise en route d'un remplissage vasculaire efficace afin d'optimiser le rapport TO₂/VO₂ (36). L'enjeu est donc l'adaptation du remplissage vasculaire afin d'améliorer au mieux le débit cardiaque pour améliorer la VO₂ tout en surveillant la possible apparition d'effets secondaires dus à la prise en charge.

Enfin, la comparaison des deux sous-groupes de patients (sepsis primaire et secondaire) mettait en évidence trois principales différences : la lactatémie, la $P_{(v-a)}CO_2$ et la DMS. On retrouvait une lactatémie significativement plus basse chez les patients en sepsis secondaire avec parfois le seuil de 2 mmol/l qui n'était pas atteint. L'inclusion de patients dans l'étude ayant commencée avant la publication de la dernière définition du choc septique, ces patients avaient quand même été inclus. Il est difficile d'expliquer cette différence d'augmentation de la lactatémie entre les deux sous-groupes alors que le score SOFA ainsi que son delta n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Il est possible que la production du lactate de manière physiologique soit de base plus basse chez le patient en sepsis secondaire du fait de la sarcopénie importante et de l'anémie. La prise en charge était probablement plus précoce chez les patients en sepsis secondaire. Une autre hypothèse serait une modification du rapport lactate/pyruvate dans le cytosol des cellules secondaire à une dysfonction de la lactico-déshydrogénase (37).

Les limites de notre analyse sont multiples. Tout d'abord, ceci est une analyse intermédiaire après l'inclusion de la moitié de l'effectif défini par le calcul du nombre de sujets nécessaires. Les résultats sont donc à interpréter avec prudence devant le possible manque de puissance. En ce qui concerne l'interprétation de la $P_{(v-a)}CO_2$, il faut tenir compte de la plus petite variation significative décelable pour que l'implication thérapeutique soit valable et fiable. Une étude prospective a montré que l'erreur de mesure pour la $P_{(v-a)}CO_2$ était de $\pm 1,4$ mmHg (39). Par ailleurs, la plus petite différence détectable c'est-à-dire la plus petite différence ayant une relevance clinique, était de ± 2 mmHg. Dans notre étude, seulement 3 patients avaient une $P_{(v-a)}CO_2$ moyenne des 06h < 2 mmHg limitant ainsi l'impact lié à une variation naturelle de la mesure.

De plus, des niveaux élevés de $PaCO_2$ ainsi qu'une grande variabilité de celle-ci pourraient avoir un impact sur la fiabilité et la répétabilité de la $P_{(v-a)}CO_2$. Ainsi, en ventilation spontanée, une hyperventilation compensatrice réactionnelle au bas débit peut se mettre en place, diminuant alors l'augmentation prévisible de la $PvCO_2$ et de surcroît celle de la $P_{(v-a)}CO_2$ (40). On retrouvait 9 (17 %) patients non intubés, en ventilation spontanée ce qui peut être une des raisons de l'absence de corrélation entre la $P_{(v-a)}CO_2$ et le $\Delta SOFA$ sur l'ensemble de la population. Paradoxalement, on ne retrouvait pas de différence de mortalité entre les patients intubés et ventilés

mécaniquement par rapport aux patients non intubés en ventilation spontanée à la phase initiale de prise en charge. Ceci peut être expliqué par la comparaison de leur score SOFA à J0 (représentatif de leur gravité clinico-biologique initiale) qui ne mettait pas en évidence de différences significatives. Par contre leur gravité diffère à J2 si le patient est toujours en ventilation spontanée, avec un score SOFA augmenté pour les patients ventilés mécaniquement. Cela reflète l'émergence croissante de l'utilisation de l'oxygénothérapie à haut débit devant une détresse respiratoire hypoxémique (41). Une autre raison serait que la phase hyperkinétique d'un choc septique pourrait être à l'origine d'une harmonisation de la $P_{(v-a)}CO_2$ à tel point qu'il peut être difficile d'identifier dans ces conditions un "cut off ". Cependant, lorsque l'on compare la $PaCO_2$ des patients ayant un rapport PaO_2/FiO_2 inférieur ou supérieur à 150, on ne retrouvait pas de différences significatives. De plus, il est important de préciser que la présence d'une hypoxie par diminution d'apport en O_2 mais en préservant le débit sanguin (hypoxie hypoxémique) n'entraîne pas d'augmentation de la $P_{(v-a)}CO_2$ à l'inverse de l'hypoxie ischémique par baisse du débit sanguin (42). Cela paraît pertinent dans l'interprétation de nos résultats au vu du nombre de patients de notre population ayant des troubles de l'oxygénation.

VI. Conclusion

La $P_{(v-a)}CO_2$ est un paramètre fiable permettant d'évaluer l'inadéquation du débit sanguin circulant face à la demande métabolique. Elle peut aider le clinicien à identifier précocement les patients à risque de dysfonctions d'organes à la phase initiale d'un choc septique malgré une normalisation de la $ScvO_2$. Elle participe au pronostic du patient septique en prolongeant la DMS en réanimation. Son utilisation doit s'intégrer dans une approche globale de prise en charge hémodynamique des patients en choc septique. D'autres études multicentriques paraissent nécessaires pour légitimer son application en réanimation.

VII. Références bibliographiques

1. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013 May;41(5):1167–74.
2. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care Lond Engl*. 2013 Apr 25;17(2):R65.
3. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323–9.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580–637.
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017 Mar;43(3):304–77.
6. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368–77.
7. Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med*. 1993 May 20;328(20):1471–7.
8. Ince C, Mik EG. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock, and resuscitation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2016 Jan 15;120(2):226–35.
9. Velissaris D, Pierrakos C, Scolletta S, De Backer D, Vincent JL. High mixed venous oxygen saturation levels do not exclude fluid responsiveness in critically ill septic patients. *Crit Care Lond Engl*. 2011 Jul 26;15(4):R177.
10. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol*. 2004 Jul 1;558(Pt 1):5–30.
11. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg*. 1996 Jul;224(1):97–102.
12. Vary TC. Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock Augusta Ga*. 1996 Aug;6(2):89–94.
13. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert P-E. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet Lond Engl*. 2005 Mar 5;365(9462):871–5.

14. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg*. 1996 Feb;171(2):221–6.
15. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, 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 Sep 15;182(6):752–61.
16. Teboul JL, Mercat A, Lenique F, Berton C, Richard C. Value of the venous-arterial PCO₂ gradient to reflect the oxygen supply to demand in humans: effects of dobutamine. *Crit Care Med*. 1998 Jun;26(6):1007–10.
17. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, et al. Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med*. 2005 Jun;31(6):818–22.
18. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2000 Oct;89(4):1317–21.
19. Vallée F, Mateo J, Dubreuil G, Poussant T, Tachon G, Ouanounou I, et al. Cutaneous ear lobe Pco₂ at 37°C to evaluate microperfusion in patients with septic shock. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1062–70.
20. Bakker J, Vincent JL, Gris P, Leon M, Coffernils M, Kahn RJ. Veno-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest*. 1992 Feb;101(2):509–15.
21. Textoris J, Fouché L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Martin C, et al. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit Care Lond Engl*. 2011 Jul 26;15(4):R176.
22. Martin C, Medam S, Antonini F, Alingrin J, Haddam M, Hammad E, et al. NOREPINEPHRINE: NOT TOO MUCH, TOO LONG. *Shock Augusta Ga*. 2015 Oct;44(4):305–9.
23. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29–36.
24. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837–45.
25. Vallée F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med*. 2008 Dec;34(12):2218–25.

26. Mallat J, Pepy F, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Tronchon L, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference in early resuscitation from septic shock: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2014 Jul;31(7):371–80.
27. Du W, Liu D-W, Wang X-T, Long Y, Chai W-Z, Zhou X, et al. Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. *J Crit Care*. 2013 Dec;28(6):1110.e1-5.
28. Mesquida J, Saludes P, Gruartmoner G, Espinal C, Torrents E, Baigorri F, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference combined with arterial-to-venous oxygen content difference is associated with lactate evolution in the hemodynamic resuscitation process in early septic shock. *Crit Care Lond Engl*. 2015 Mar 28;19:126.
29. Muller G, Mercier E, Vignon P, Henry-Lagarrigue M, Kamel T, Desachy A, et al. Prognostic significance of central venous-to-arterial carbon dioxide difference during the first 24 hours of septic shock in patients with and without impaired cardiac function. *Br J Anaesth*. 2017 Aug 1;119(2):239–48.
30. Ospina-Tascón GA, Bautista-Rincón DF, Umaña M, Tafur JD, Gutiérrez A, García AF, et al. Persistently high venous-to-arterial carbon dioxide differences during early resuscitation are associated with poor outcomes in septic shock. *Crit Care Lond Engl*. 2013 Dec 13;17(6):R294.
31. Liang J, Li Z, Zhang Y, Zhang W, Dong H, Zhang Y, et al. [Analysis of factors affecting the prognosis of ICU patients by multiple logistic regression model: a retrospective cohort study of 1 299 patients in 12 consecutive years]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2017 Jul;29(7):602–7.
32. Vacca F, Vaiani M, Messori A, Trippoli S, Maltoni S, Pelaotti F, et al. Factors influencing the length of hospitalisation in intensive care units: a prospective observational study. *Pharm World Sci PWS*. 2004 Oct;26(5):263–7.
33. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001 Oct 10;286(14):1754–8.
34. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994 Jun 16;330(24):1717–22.
35. Hernandez G, Luengo C, Bruhn A, Kattan E, Friedman G, Ospina-Tascon GA, et al. When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring. *Ann Intensive Care*. 2014;4:30.
36. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Aug;12(4):315–21.
37. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006 Feb;34(2):344–53.

38. Mallat J, Lazkani A, Lemyze M, Pepy F, Meddour M, Gasan G, et al. Repeatability of blood gas parameters, PCO₂ gap, and PCO₂ gap to arterial-to-venous oxygen content difference in critically ill adult patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jan;94(3):e415.
39. Mallat J, Mohammad U, Lemyze M, Meddour M, Jonard M, Pepy F, et al. Acute hyperventilation increases the central venous-to-arterial PCO₂ difference in stable septic shock patients. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):31.
40. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2185–96.
41. Rackow EC, Astiz ME, Mecher CE, Weil MH. Increased venous-arterial carbon dioxide tension difference during severe sepsis in rats. *Crit Care Med*. 1994 Jan;22(1):121–5.
42. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707–10.

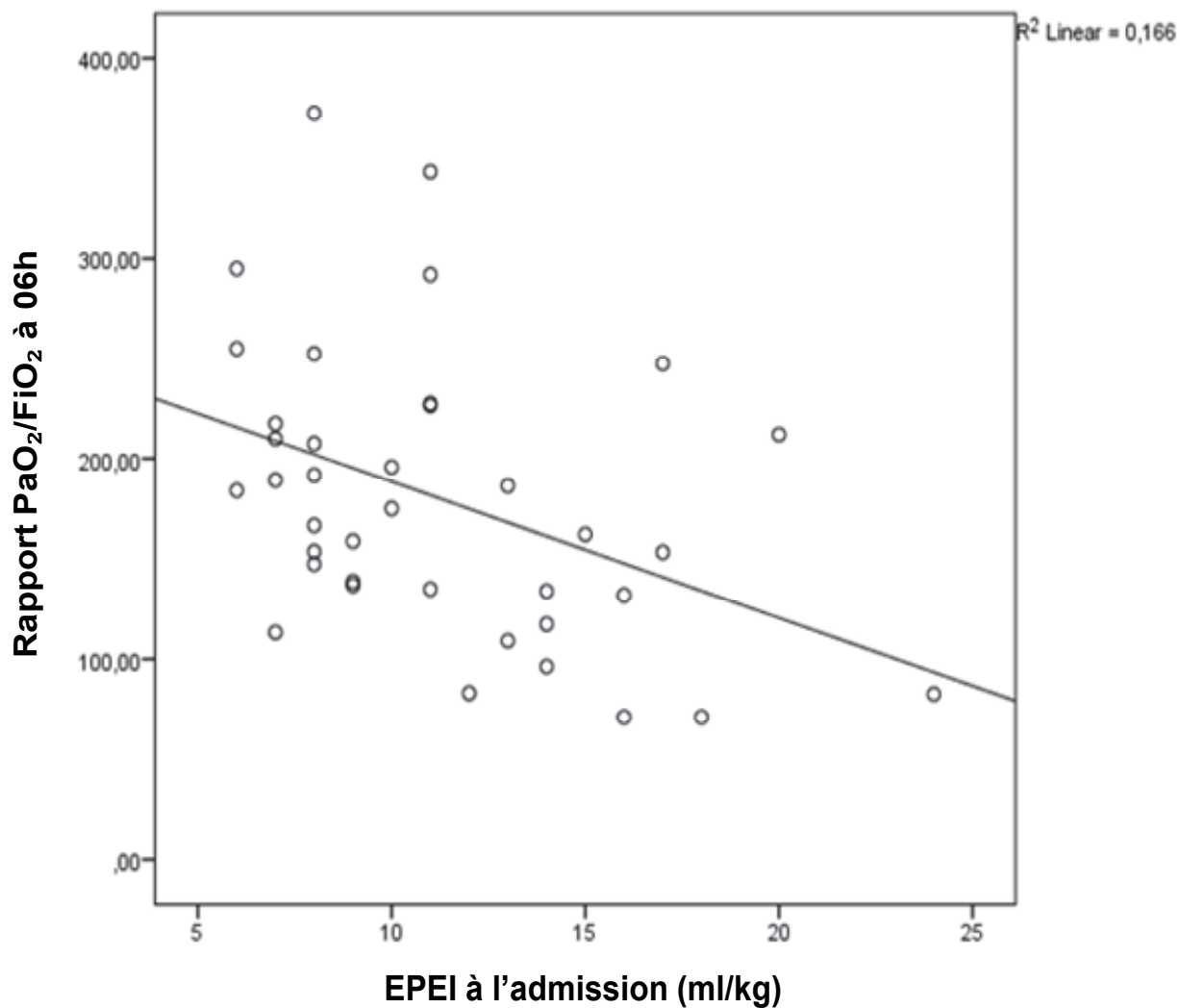
VIII. Annexes

- Annexe 1 : Description du score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) et mortalité associée (%) (22)

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	MAP < 70 mmHg	Dopa ≤ 5 Ou Dobutrex	Dopa > 5 Ou Epin ≤ 0,1 Ou Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 Ou Epin > 0,1 Ou Norepi > 0,1
Syst. Nerveux Cent. GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Rénal Créatinine Ou Diurèse	< 110 μmol/L	110 - 170	171 - 299	300 – 440 ou < 500 ml/jour	> 440 ou < 200 ml/jour

Organe	0	1	2	3	4
Respiratoire	20 %	27 %	32 %	46 %	64 %
Cardiovasculaire	22 %	32 %	55 %	55 %	55 %
Coagulation	35 %	35 %	35 %	64 %	64 %
Système nerveux	26 %	35 %	46 %	56 %	70 %
Foie	32 %	34 %	50 %	53 %	56 %
Rénal	25 %	40 %	46 %	56 %	64 %

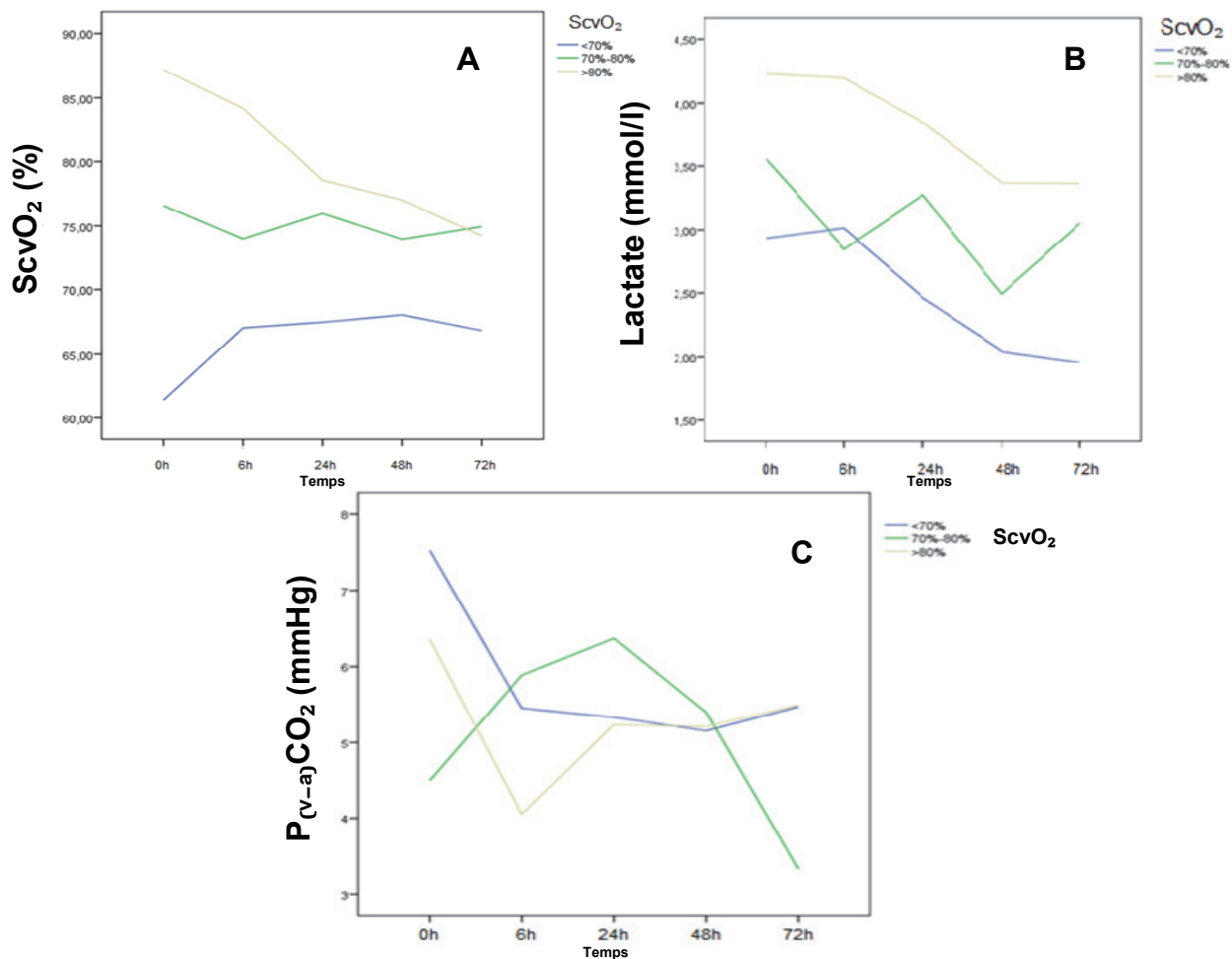
- Annexe 2 : Relation entre l'eau pulmonaire extra vasculaire indexée (EPEI) et l'oxygénation :



Nuage de points entre l'EPEI à l'admission et le rapport PaO₂/FiO₂ à 06h :

$$r = -0.44, p = 0.005$$

- Annexe 3 : Cinétique des marqueurs biologiques en fonction des groupes de ScvO₂



Cinétique de la ScvO₂ (A), du lactate (B) et de la P_{(v-a)CO₂} (C) en fonction du temps (h) dans chacun des groupes de ScvO₂ : < 70 % / 70 – 80 % / > 80 %

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Résumé

Introduction : La différence veinoartérielle en dioxyde de carbone ($P_{(v-a)}CO_2$) est un marqueur de perfusion tissulaire. Notre objectif est de montrer la capacité de la $P_{(v-a)}CO_2$ à anticiper la survenue d'une dégradation de l'état clinique chez les patients présentant un choc septique, en fonction de la saturation veineuse centrale en oxygène ($ScvO_2$).

Méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective, multicentrique sur trois réanimations. Les patients en choc septique durant la période de l'étude étaient inclus. Les patients étaient répartis en trois groupes selon la $ScvO_2$. La dégradation de l'état clinique était définie par une augmentation du score SOFA ≥ 1 deux jours après l'admission (Δ SOFA ≥ 1). Les caractéristiques principales des patients ainsi que les scores de gravité sont recueillis durant les trois premiers jours. Afin d'évaluer la capacité de la $P_{(v-a)}CO_2$ à anticiper la survenue d'une dégradation, une courbe ROC était réalisée pour l'évènement Δ SOFA. Des associations entre la $P_{(v-a)}CO_2$ et la mortalité à 28 jours ainsi que la durée moyenne de séjour (DMS) étaient explorées à l'aide de régressions linéaires et de corrélations.

Résultats : Cinquante-six patients étaient inclus. La mortalité à 28 jours était de 23 % avec un score SOFA moyen à l'admission de 9 ± 3 . A l'admission, les patients avaient une moyenne de $ScvO_2$, lactatémie et $P_{(v-a)}CO_2$ de 74 ± 13 %, $3,4 \pm 2,8$ mmol/l et $6 \pm 4,5$ mmHg, respectivement. Sur l'ensemble de la population, la $P_{(v-a)}CO_2$ n'était pas discriminante pour déterminer les patients avec un Δ SOFA ≥ 1 (ASC= 0.57). Cependant, un seuil de $P_{(v-a)}CO_2 \geq 5,7$ mmHg chez les patients du groupe $ScvO_2$ (70 – 80 %) était associé à Δ SOFA ≥ 1 (Se = 67 %. Spé = 75 % ; VPP = 57 % ; VPN = 82 %, ASC = 0,7). De plus, toute augmentation de 1 mmHg de la $P_{(v-a)}CO_2$ prolongerait la DMS de 1,8 jours : IC95 % [0,2 – 3,4] $p= 0,025$. Enfin, les patients ayant une $P_{(v-a)}CO_2 > 6$ mmHg dans les 72 heures avaient une mortalité à 39 % contre 16 % pour les patients ayant une $P_{(v-a)}CO_2 \leq 6$ mmHg ($p = 0.056$).

Conclusion : La $P_{(v-a)}CO_2$ est un paramètre fiable permettant d'évaluer l'inadéquation du débit sanguin circulant face à la demande métabolique. La $P_{(v-a)}CO_2$ pourrait aider le clinicien à identifier les patients en choc septique présentant des dysfonctions d'organes malgré une normalisation de la $ScvO_2$.

Mots clés : choc septique, $P_{(v-a)}CO_2$, $ScvO_2$, lactate, débit cardiaque, optimisation hémodynamique