



**HAL**  
open science

# Impact des facteurs d'agression cérébrale secondaire d'origine systémique (ACSOS) sur le pronostic à court terme des patients admis en réanimation avec encéphalopathie septique

Julien Poujade

## ► To cite this version:

Julien Poujade. Impact des facteurs d'agression cérébrale secondaire d'origine systémique (ACSOS) sur le pronostic à court terme des patients admis en réanimation avec encéphalopathie septique. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02172767

**HAL Id: dumas-02172767**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02172767>**

Submitted on 4 Jul 2019

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

## AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4*

*Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10*

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES  
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2018

N° 285

THÈSE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact des facteurs d'agression cérébrale secondaire d'origine systémique (ACSOS) sur le pronostic à court terme des patients admis en réanimation avec encéphalopathie septique

Présentée et soutenue publiquement  
le 26 octobre 2018

Par

**Julien POUJADE**

Né le 9 juin 1988 à Orléans (45)

Dirigée par M. Le Docteur Romain Sonnevile, MCU-PH

Jury :

M. Le Professeur Mathieu Raux, PU-PH ..... Président

M. Le Professeur Louis Puybasset, PU-PH

M. Le Docteur Lara Zafrani, MCU-PH

Mme Le Docteur Yên-Lan Nguyen, PH

# REMERCIEMENTS

## Au président du jury

**Professeur Mathieu Raux**

Merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse mais également pour la confiance que vous m'accordez. C'est un grand honneur pour moi de faire bientôt partie de votre équipe. Soyez assuré de ma respectueuse estime.

## Au directeur de thèse

**Docteur Romain Sonnevile**

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, mais aussi pour ta patience, tes conseils, tes relectures et ton aide précieuse indispensables à l'aboutissement de ce travail.

## Aux membres du jury

**Professeur Louis Puybasset**

**Docteur Lara Zafrani**

**Docteur Yên Lan Nguyen**

Merci de m'accorder de votre temps pour cet événement marqueur dans ma carrière médicale. Merci de m'avoir accompagné au cours de mon développement médical en tant qu'interne et d'avoir participé à la construction du soignant que je suis et que je serai dans le futur. Merci au professeur Puybasset de m'accorder sa confiance afin de travailler au sein de l'équipe d'anesthésie réanimation de la Pitié Salpêtrière

Je tiens à remercier également le Professeur Jean François Timsit et Stéphane Ruckly sans qui la conception, le développement et la finalisation de ce travail n'aurait pas été possible

# RESUME

## Introduction

Le sepsis se complique dans environ 50% des cas d'une dysfonction cérébrale aiguë, ou encéphalopathie associée au sepsis (EAS). Les données sur les facteurs potentiellement modifiables qui contribuent à l'évolution naturelle de l'EAS restent peu étudiés. Les facteurs d'agressions cérébrale secondaire d'origine systémique (ACSOS) sont des facteurs potentiellement modifiables pouvant aggraver une agression primitive du cerveau. L'objectif de notre étude est de déterminer si, dans une population de patients septiques avec encéphalopathie en réanimation, la présence d'un ou plusieurs ACSOS sur les 2 premiers jours de réanimation est associée au pronostic à court terme.

## Methodes

Nous avons conduit une analyse rétrospective à partir des données de la base de données prospective multicentrique OUTCOMEREA française. Nous avons inclus des patients avec un sepsis sévère ou un choc septique hospitalisés en réanimation depuis au moins 3 jours avec un score de Glasgow  $\leq 13$ . Pour chaque patient nous avons donc analysé les perturbations métaboliques présentes ou absentes au cours des 2 premiers jours d'hospitalisation en réanimation et son impact sur la mortalité en utilisant un modèle de cox.

## Résultats

Nous avons inclus 943 patients dans l'étude. Comparés aux patients morts à J14, les patients vivants à J14 avaient significativement moins d'hypoglycémie, moins d'hypothermie, moins d'hypoxémie, moins d'hypotension et un ACSOS hématicrite plus fréquemment contrôlé. Après ajustement sur les facteurs confondants (SOFA score excluant la composante neurologique, le type d'admission médicale et la comorbidité hépatique), les ACSOS suivants étaient associés à la mortalité : l'hypoglycémie (hazard ratio ajusté (aHR)= 2,251, intervalle de confiance à 95% (IC 95) 1,57-3,23), l'hypothermie (aHR 1,352, IC95 0,105-1,74) et l'hyperoxie (aHR=1,35, IC95 1,02-1,79)

## Discussion

L'hypoglycémie, l'hypothermie et l'hyperoxie sont des perturbations métaboliques communes qui représentent des facteurs potentiellement modifiables qui participent au mauvais pronostic de l'encéphalopathie associée au sepsis. Cependant une relation causale reste à démontrer.

# TABLE DES MATIERES

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>METHODES.....</b>	<b>8</b>
2.1	Patients .....	8
2.2	Encéphalopathie associée au sepsis .....	8
2.3	ACSOS.....	8
2.4	Analyse statistique .....	9
<b>3</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>11</b>
3.1	Patients .....	11
3.2	Encéphalopathie associée au sepsis .....	11
<b>4</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>17</b>
<b>5</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>20</b>

# 1 INTRODUCTION

Le sepsis se complique dans environ 50% des cas d'une dysfonction cérébrale aiguë, ou encéphalopathie associée au sepsis (EAS) dont la symptomatologie peut aller de la simple confusion jusqu'au coma<sup>1</sup>. Plusieurs mécanismes ont été incriminés dans la physiopathologie du SAE, telles les altérations de l'endothélium cérébral avec évènements ischémiques, les altérations de la perméabilité de la barrière hémato encéphalique, ainsi que la neuroinflammation avec notamment une activation microgliale intense et persistante dans le parenchyme cérébral. Les données sur les facteurs potentiellement modifiables qui contribuent à l'évolution naturelle de l'EAS restent peu étudiés<sup>1</sup>. Parmi les facteurs potentiellement modifiables, certaines perturbations métaboliques communes, telles l'hypercapnie, l'hypernatrémie, l'hypoglycémie et l'hyperglycémie semblent indépendamment associées à la survenue de l'EAS. Par ailleurs, la présence et la sévérité de l'EAS évaluée sur le score de Glasgow à l'admission en l'absence de sédation était associée de manière indépendante à la mortalité précoce à J30<sup>2</sup>. Même les altérations modérées de la conscience, définies par un score de GCS  $\leq 13$  (en l'absence de sédation dans les premières 24h), étaient indépendamment associées à un sur risque de mortalité à J30<sup>2</sup>. Les perturbations métaboliques représentent des facteurs sur lesquels une intervention thérapeutique pourrait modifier l'évolution de l'EAS et du pronostic.

Les facteurs d'agressions cérébrale secondaire d'origine systémique (ACSOS) sont des facteurs potentiellement modifiables pouvant aggraver une agression primitive du cerveau quelle que soit son origine (traumatique, vasculaire, infectieuse...). L'impact pronostique et l'effet thérapeutique potentiel du contrôle de ces ACSOS ont surtout été évalués sur des populations de polytraumatisés ou traumatisés crâniens mais jamais dans l'EAS. Les données sur le contrôle des ACSOS sont issues de recommandations isolées pour chaque ACSOS mais ne sont pas intégrées de manière globale dans la prise en charge du sepsis.

Les dernières recommandations sur le contrôle glycémique en réanimation chez le patient non diabétique proposent un objectif de glycémie veineuse inférieure à 10mmol/l tout en définissant une hypoglycémie sévère comme étant  $< 2,2$ mmol/l, indépendamment des signes cliniques<sup>3</sup>. L'hyperglycémie est associée à un mauvais pronostic et une mortalité

hospitalière plus élevée chez des patients hospitalisés pour un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral <sup>4,5</sup> et également dans une population de réanimation non sélectionnée<sup>6</sup>. L'intérêt d'un contrôle strict de la glycémie par une insulinothérapie intraveineuse (entre 4,5 et 6 mmol/l) par rapport à un contrôle plus conventionnel (<10mmol/l) est associée à une mortalité plus élevée, possiblement du fait de la survenue plus fréquente d'hypoglycémie <sup>7,8</sup>

L'hyponatrémie est un trouble fréquent à l'admission en réanimation. L'hyponatrémie hypotonique peut engendrer des complications cérébrales sévères telles l'œdème cérébral <sup>9</sup>. En réanimation, l'hyponatrémie (<135mmol/l) et l'hypernatrémie (>145mmol/l) sont toutes deux associées de manière indépendante à la mortalité.

La fièvre est définie comme une température supérieure ou égale à 38,3°C<sup>12</sup>. Plusieurs études expérimentales ont observé que la fièvre aggravait des lésions cérébrales ischémiques et traumatiques<sup>13</sup>. A l'admission en réanimation on retrouve environ une fièvre ou une hypothermie dans environ 1 cas sur 2. Il a été observé que l'hypothermie, définie par une température <36°C à l'admission était associée de manière indépendante à la mortalité. Ceci n'a pas été retrouvé avec la fièvre<sup>11</sup>.

Il existe un paradoxe en ce qui concerne l'administration d'oxygène à un cerveau lésé. Alors qu'une administration restrictive peut produire des lésions d'hypoxie cérébrale, une administration trop importante pourrait être neurotoxique et notamment par la production de radicaux oxygénés et conduisant à une apoptose neuronale et gliale<sup>15</sup>. En cas d'arrêt cardiaque récupérée, une PaO<sub>2</sub>>300mmHg dans les premières 24heures de réanimation est associée de manière indépendante à une augmentation de la mortalité hospitalière <sup>16</sup>. En cas de traumatisme crânien sévère, une PaO<sub>2</sub>>200mmHg dans les premières 24 heures de réanimation est associée de manière indépendante à une augmentation de la mortalité hospitalière et un moins bon pronostic fonctionnel<sup>17</sup>. L'effet néfaste de l'hyperoxie est aussi incriminé en cas d'infarctus du myocarde. A ce jour, il n'y pas d'argument pour administrer de l'oxygène en l'absence d'hypoxémie en cas d'infarctus du myocarde <sup>18</sup>

En cas de traumatisme crânien sévère une hypotension définie par une Pression artérielle systolique <90mmHg <sup>19</sup> ou <110 <sup>20</sup> sont associées de manière indépendante à la mortalité. Cependant, en l'absence de monitoring invasif permettant d'estimer la pression intracrânienne et la pression de perfusion cérébrale, le niveau de pression artérielle optimal reste controversé chez le patient cérébrolésé.



En cas de traumatisme crânien sévère, l'hypoxémie définie par une  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  est associée de manière indépendante à la mortalité.

L'hypocapnie est un puissant vasoconstricteur cérébral qui peut aggraver des lésions cérébrales par ischémie. En cas d'hyperventilation, l'hypocapnie augmente les zones cérébrales hypoperfusées et peut aggraver des zones cérébrales préalablement lésées. Le seuil d'hypocapnie se trouve entre 34 et 38 mmHg<sup>21,22</sup>. Dans une étude multicentrique récente de patients traumatisés crâniens, d'AVC et d'arrêt cardiaque, l'acidose hypercapnique définie par une  $\text{PaCO}_2 \leq 35 \text{ mmHg}$  était associée de manière indépendante à la mortalité<sup>23</sup>.

L'objectif de notre étude est de déterminer si, dans une population de patients septiques avec encéphalopathie en réanimation, la présence d'un ou plusieurs ACSOS sur les 2 premiers jours de réanimation est associée au pronostic à court terme

## 2 METHODES

### 2.1 Patients

Cette étude a été conduite en utilisant les données de la base de données prospective multicentrique OUTCOMEREA française (n=12 unités de soins intensifs) concernant les patients inclus entre 1997 et 2014. Nous avons inclus des patients avec un sepsis sévère ou un choc septique hospitalisés en réanimation depuis au moins 3 jours avec un score de Glasgow  $\leq 13$ . Nous avons exclu les patients admis en réanimation pour une agression cérébrale primitive quelle que soit la cause, les patients dont le séjour en réa a duré moins de 3 jours, les patients avec des données manquantes, les patients avec une limitation des thérapeutiques actives dans les 2 premiers jours suivant l'admission et les patients non ventilés dans les 2 premiers jours de l'admission. Nous avons utilisé les données colligées prospectivement afin d'identifier les patients en sepsis sévère (défini par un syndrome de réponse inflammatoire systémique associée à un épisode infectieux et une défaillance d'organe) et en choc septique (défini comme un sepsis associé à une hypotension persistante malgré une expansion volémique adéquate). Les défaillances d'organe ont été évaluées avec le « sepsis-related organ failure assesment » (SOFA) score. La gravité des patients à l'admission en soins intensifs a été évalué avec le « simplified acute physiology score » (SAPS II), colligé prospectivement.

### 2.2 Encéphalopathie associée au sepsis

L'encéphalopathie associée au sepsis a été définie comme un score de Glasgow  $\leq 13$  à l'admission en réanimation. Pour les patients sédatisés à l'admission, le dernier score de Glasgow connu avant sédation a été utilisé.

### 2.3 ACSOS

Par analogie aux patients cérébrolésés, nous avons défini, à partir de données bibliographiques, les bornes qui pourrait impacter le devenir des patients admis en réanimation avec EAS.

Pour chaque patient nous avons donc analysé les perturbations métaboliques présentes ou absentes au cours des 2 premiers jours d'hospitalisation en réanimation (hypernatrémie (> 145mmol/l), hyponatrémie (<135mmol/l), hyperglycémie (>11mmol/l), hypoglycémie (<3mmol/l), hypotension artérielle diastolique (pression artérielle diastolique <50mmHg), hypotension artérielle (pression artérielle moyenne<50mmHg), hyperthermie (T°C≥38,3°C), hypothermie (T°C<36°), hyperoxie (PaO2>200mmHg), hypoxémie (PaO2<60mmHg), hypercapnie (PaCO2>45mmHg), Hypocapnie (PaCO2 <35mmHg) et anémie (hémoglobine <7g/dl). Ces définitions sont rappelées dans la table1.

**Table 1 : Définition des ACSOS et de leur contrôle**

ACSOS	ACSOS contrôlé	ACSOS non contrôlé	
<b>Natrémie (Na), mmol/l</b>	$135 \leq \text{Na} \leq 145$	Hyponatrémie Na<135	Hypernatrémie Na>145
<b>Glycémie (HGT), mmol/l</b>	$3 \leq \text{HGT} \leq 11$	Hypoglycémie HGT<3	Hyperglycémie HGT>11
<b>Capnie (PaCO2), mmHg</b>	$35 \leq \text{PaCO}_2 \leq 45$	Hypocapnie PaCO2<35	Hypercapnie PaCO2>45
<b>Oxygénation (PaO2), mmHg</b>	$60 \leq \text{PaO}_2 \leq 200$	Hypoxémie PaO2<60	Hyperoxie PaO2>200
<b>Température (T°), degré C</b>	$36 \leq T^\circ < 38,3$	Hypothermie T°<36	Hyperthermie T°>38,3
<b>Pression artérielle diastolique, mmHg</b>	$\text{PAD} \geq 50$	$\text{PAD} > 50$	
<b>Anémie Hématocrite (Ht)</b>	Ht>21 sans transfusion 21< Ht <27 avec transfusion	Ht≤ sans transfusion Ht≤ 21 ou Ht≥ 27 avec transfusion	

## 2.4 Analyse statistique

Les données sont présentées en nombre et pourcentage ou médiane et intervalle interquartile. Le test du Chi<sup>2</sup> ou le test de Wilcoxon ont été utilisés pour tester les différences entre les variables qualitatives ou quantitatives, respectivement. Afin de déterminer les variables associées à une meilleure survie, nous avons utilisé un modèle de Cox. Les variables

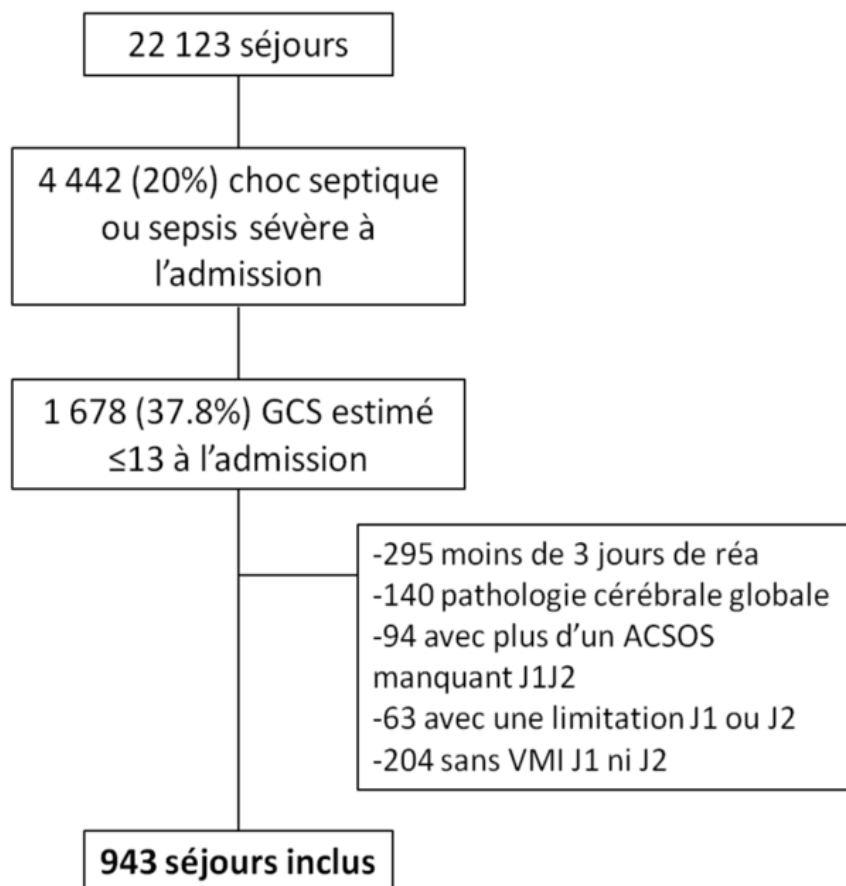
cliniquement pertinentes et celles significativement associées à une meilleure survie en analyse univariée ( $p < 0,05$ ) ont été entrées dans le modèle d'analyse multivariée. Les résultats des analyses uni et multivariées sont reportés en Hazard ratio (HR), avec l'intervalle de confiance [IC] à 95% et les valeurs p correspondantes. Un  $p < 0,05$  était considéré comme statistiquement significatif.

# 3 RESULTATS

## 3.1 Patients

Parmi les 22123 admissions durant la période à l'étude, nous avons identifié 4442 patients avec un sepsis sévère ou choc septique à l'admission. 1678 patients avaient un score de Glasgow  $\leq 13$ . Nous avons exclu 140 patients avec une agression cérébrale primitive et 295 patients avaient une durée de séjour de moins de 3 jours, 204 patients non ventilés, 63 patients avec une limitation des thérapeutiques actives et 94 patients à cause de données manquantes. Au total 943 patients ont finalement été inclus dans la cohorte (figure 1)

**Figure 1 : diagramme de flux**



GCS Glasgow coma scale

ACSOS Facteurs d'agression cérébrale d'origine systémique

VMI Ventilation mécanique invasive

## 3.2 Encéphalopathie associée au sepsis

Les caractéristiques initiales des patients sont présentées **table 2**. Les patients étaient majoritairement des hommes admis pour une raison médicale et 613 patients (65%) avaient un score de Glasgow  $\leq 8$ . Les comorbidités principales étaient cardiaques et respiratoires, dans 19,1% et 15,4% des cas. 184 patients (19,5%) étaient immunodéprimés. 914 patients (96,9%) avaient un choc septique. La mortalité à J14 était de 29,3%.

L'analyse univariée des facteurs associés à la mortalité est présentée dans la **table 2**. Comparés aux patients morts à J14, les patients vivants à J14 avaient significativement un score de SAPS médian et un score de SOFA global médian moins élevés. Ils avaient également significativement moins de comorbidités hépatiques et le motif de leur admission en réanimation était moins souvent médicale.

**Table 2 caractéristiques initiales des patients**

variable	Patients	Vivants J14	Morts J14	p value
	n=943	n=667	n=276	
Age, mediane (IQR)	68 [58 ; 77]	67 [57 ; 77]	69[60 ; 78]	0.0258
Sexe masculin	603 (63.9)	423 (63.4)	180 (65.2)	0.6637
Score de glasgow				
3-8	613 (65)	416 (62.4)	197 (71.4)	0.0147
9-12	256 (27.1)	190 (28.5)	66 (23.9)	0.1589
13	74 (7.8)	61 (9.1)	13 (4.7)	0.0139
SAPS2, mediane (IQR)	67 [55 ; 79]	64 [52 ; 75]	75 [65 ; 87]	<.0001
<b>Défaillance d'organes J1-J2</b>				
SOFA, mediane (IQR)	11 [9 ; 14]	10 [8 ; 12]	13 [10 ; 15]	<.0001
Respiratoire, mediane (IQR)	3 [2 ; 3]	3 [2 ; 3]	3 [2 ; 3]	0.0113
Coagulation, mediane 2 (IQR)	0 [0 ; 2]	0 [0 ; 2]	1 [0 ; 3]	<.0001
Cardio-vasculaire, mediane (IQR)	4 [3 ; 4]	4 [3 ; 4]	4 [4 ; 4]	0.0011
Neurologique, mediane (IQR)	2 [0 ; 3]	2 [0 ; 3]	3 [1 ; 4]	0.0002
Hepatique, mediane (IQR)	0 [0 ; 1]	0 [0 ; 1]	0.5 [0 ; 2]	<.0001
Rein, mediane (IQR)	2 [0 ; 3]	1 [0 ; 3]	2 [1 ; 4]	<.0001
Choc septique	914 (96.9)	645 (96.7)	269 (97.5)	0.6720
Admission médicale, n(%)	667 (70.7)	455 (68.2)	212 (76.8)	0.0112
<b>Comorbidités, n (%)</b>				
Maladie hepatique chronique, n (%)	91 (9.7)	46 (6.9)	45 (16.3)	<.0001
Maladie cardiaque chronique, n (%)	180 (19.1)	120 (18)	60 (21.7)	0.1640
Maladie respiratoire chronique, n (%)	145 (15.4)	103 (15.4)	42 (15.2)	0.9166
Maladie rénale chronique, n (%)	73 (7.7)	53 (7.9)	20 (7.2)	0.8411
Immunodépression, n (%)	184 (19.5)	124 (18.6)	60 (21.7)	0.2673
Plus d'1 maladie chronique, n (%)	145 (15.4)	102 (15.3)	43 (15.6)	0.8720
Alcoolisme, n (%)	204 (21.6)	141 (21.1)	63 (22.8)	0.6023
Tabagisme , n (%)	252 (26.7)	177 (26.5)	75 (27.2)	0.8544
Toxicomanie, n (%)	13 (1.4)	11 (1.6)	2 (0.7)	0.3274
Antécédents psychiatriques, n (%)	85 (9)	65 (9.7)	20 (7.2)	0.2142

GCS Glasgow coma scale

SAPS2 Simplified acute physiology score 2

SOFA sepsis related organ failure assessment

IQR interquartile

L'analyse univariée des facteurs de type ACSOS associées à la mortalité est présentée dans la **table 3**. Comparés aux patients morts à J14, les patients vivants à J14 avaient significativement moins d'hypoglycémie, moins d'hypothermie, moins d'hypoxémie, moins d'hypotension et un ACSOS hématocrite plus fréquemment contrôlé.

**Table 3 : Analyse univariée entre le risque de décès J14 et le non contrôle des ACSOS**

variable	Patients	Vivants J14	Morts J14	p value
	n=943	n=667	n=276	
ACSOS hypoglycémie J1J2, n (%)	60 (6.3)	25 (3.8)	35 (13)	<.0001
ACSOS hyperglycémie J1J2, n (%)	308 (32.6)	214 (32.9)	94 (34.8)	0.6993
ACSOS PAD non contrôlé J1J2, n (%)	764 (81)	528 (79.2)	236 (85.5)	0.0217
ACSOS hypothermie J1J2, n (%)	336 (35.6)	215 (32.2)	121 (43.8)	0.0005
ACSOS hyperthermie J1J2, n (%)	488 (51.7)	352 (52.8)	136 (49.3)	0.4062
ACSOS hémato non contrôlé J1J2, n (%)	166 (17.6)	102 (15.4)	64 (23.4)	0.0027
ACSOS hyponatrémie J1J2, n (%)	331 (35.1)	228 (34.2)	103 (37.3)	0.3325
ACSOS hypernatrémie J1J2, n (%)	157 (16.6)	109 (16.4)	48 (17.4)	0.8150
ACSOS hypoxémie J1J2, n (%)	118 (12.5)	73 (10.9)	45 (16.3)	0.0280
ACSOS hyperoxie J1J2, n (%)	192 (20.3)	129 (19.3)	63 (22.8)	0.1908
ACSOS hypocapnie J1J2, n (%)	480 (50.9)	351 (52.7)	129 (46.7)	0.0681
ACSOS hypercapnie J1J2, n (%)	303 (32.1)	212 (31.8)	91 (33)	0.5806

GCS Glasgow coma scale

PAS Pression artérielle diastolique



Nous avons étudié l'impact de chaque ACSOS, pris séparément, sur le pronostic. Pour cela, nous avons calculé les Hazard ratios (HR) pour chaque ACSOS après ajustement 3 paramètres : 1) sur le score de SOFA excluant la composante neurologique (SOFA non-neurologique) à J1-J2, 2) le motif d'admission « médical » et 3) l'existence d'une maladie hépatique chronique. Après ajustement, les ACSOS suivants étaient associés à la mortalité (**table 4**) : l'hypoglycémie (hazard ratio ajusté (aHR)= 2,251, intervalle de confiance à 95% (IC 95) 1,57-3,23), l'hypothermie (aHR 1,352, IC95 0,1,05-1,74) et l'hyperoxie (aHR=1,35, IC95 1,02-1,79)

**Table 4 Analyse de l'impact de chaque ACSOS sur la mortalité**

variable	aHR*	IC 95%	p value
ACSOS hypoglycémie J1J2	2.251	(1.57-3.23)	<.0001
ACSOS hyperglycémie J1J2	1.083	(0.84-1.39)	0.5341
ACSOS PAD non contrôlé J1J2	1.309	(0.94,1.83)	0.1165
ACSOS hypothermie J1J2	1.352	(1.05-1.74)	0.0201
ACSOS hyperthermie J1J2	1.058	(0.82-1.36)	0.6604
ACSOS hémato non contrôlé J1J2	1.244	(0.93-1.66)	0.1352
ACSOS hyponatrémie J1J2	1.073	(0.83-1.39)	0.5928
ACSOS hypernatrémie J1J2	1.098	(0.79-1.53)	0.581
ACSOS hypoxémie J1J2	1.197	(0.86-1.66)	0.2776
ACSOS hyperoxie J1J2	1.35	(1.02-1.79)	0.0385
ACSOS hypocapnie J1J2	0.8	(0.61-1.04)	0.1013
ACSOS hypercapnie J1J2	0.967	(0.73-1.29)	0.8166

\*Les aHR présentés sont calculés après ajustement sur le score SOFA, le motif d'admission « médical » et sur l'existence de comorbidités hépatiques

aHR hazard ratio ajusté

ACSOS Facteurs d'agression cérébrale d'origine systémique

PAD pression artérielle diastolique

Nous avons étudié l'interaction des différents ACSOS sur le pronostic dans une analyse multivariée globale, prenant en compte tous les ACSOS. Après inclusion dans le modèle de l'ensemble des variables ACSOS et ajustement sur 3 paramètres : 1) sur le score de SOFA excluant la composante neurologique (SOFA non-neurologique) à J1-J2, 2) le motif d'admission « médical » et 3) l'existence d'une maladie hépatique chronique, l'ACSOS suivant était indépendamment associé à la mortalité (**table 5**) : hypoglycémie (HR 2,118, IC95 1,47-3,05).

**Table 5 Impact pronostique des différents ACSOS sur la mortalité à J14 ,  
analyse multivariée**

variable	aHR*	IC 95%	p value
ACSOS hypoglycémie J1J2	2.118	[1.47-3.05]	<.0001
ACSOS hyperglycémie J1J2	1.07	[0.83-1.38]	0.6054
ACSOS PAD non contrôlé J1J2	1.187	[0.84-1.67]	0.3252
ACSOS hypothermie J1J2	1.264	[0.98-1.64]	0.0757
ACSOS hyperthermie J1J2	1.05	[0.82-1.35]	0.7062
ACSOS hémato non contrôlé J1J2	1.199	[0.89-1.61]	0.2261
ACSOS hyponatrémie J1J2	1.028	[0.79-1.34]	0.8339
ACSOS hypernatrémie J1J2	1.085	[0.77-1.52]	0.6367
ACSOS hypoxémie J1J2	1.211	[0.87-1.68]	0.2539
ACSOS hyperoxie J1J2	1.321	[0.99-1.77]	0.0599
ACSOS hypocapnie J1J2	0.781	[0.6-1.02]	0.0727
ACSOS hypercapnie J1J2	0.99	[0.74-1.33]	0.9438

Analyse multivariée globale après ajustement sur le score SOFA, le motif d'admission « médicale » et sur l'existence de comorbidités hépatiques

\*Les aHR présentés sont calculés après ajustement sur le score SOFA, le motif d'admission « médical » et sur l'existence de comorbidités hépatiques

aHR hazard ratio ajusté

ACSOS Facteurs d'agression cérébrale d'origine systémique

PAD pression artérielle diastolique

## 4 DISCUSSION

Dans notre étude, nous avons observé que l'hypoglycémie, l'hypothermie et l'hyperoxie dans les 2 premiers jours d'admission en soins intensifs étaient fortement associés à la mortalité précoce dans une population de patients présentant une encéphalopathie associée au sepsis (sepsis sévère ou choc septique). Ces 3 facteurs métaboliques, présents à l'admission du patient, sont potentiellement modifiables par le clinicien. Leur correction pourrait donc influencer sur le devenir à court terme de ces patients.

Nos résultats suggèrent que le non contrôle de ces 3 agressions métaboliques influe sur le devenir des patients souffrant de SAE.

Dans notre étude, l'hypoglycémie était le seul ACSOS significativement associé à la mortalité après ajustement sur tous les autres ACSOS définis à priori. Le glucose étant le principal substrat énergétique pour le cerveau, l'hypoglycémie sévère et prolongée peut provoquer une agression cérébrale qui peut être grave lorsqu'elle n'est pas corrigée<sup>8</sup>. De plus l'hypoglycémie à l'admission en réanimation est connue comme un facteur prédictif de mortalité<sup>24</sup>, indépendamment du motif d'admission en réanimation. Les bornes entre lesquelles la glycémie doit être maintenue en réanimation ainsi que la meilleure stratégie thérapeutique afin de prévenir la survenue d'hypoglycémie tout en prévenant les effets indésirables de l'hyperglycémie prolongée reste à définir.

Notre étude apporte des données claires sur la fréquence et la nocivité potentielle de l'hypothermie. En effet on observe que l'hypothermie à l'admission est présente chez plus d'un tiers de la population de l'étude. De précédentes études ont décrit chez des populations de sujets âgés en réanimation ou en post arrêt cardiaque, l'impact négatif sur la mortalité ou le devenir neurologique de l'hypothermie<sup>25,26</sup>. Nos résultats renforcent les données de la littérature qui suggèrent un effet délétère de l'hypothermie sur le pronostic. La causalité entre contrôle ciblé de la température et pronostic neurologique devra être confirmée par un essai thérapeutique.

Notre étude apporte également des données importantes sur la fréquence et la nocivité potentielle de l'hyperoxie. La survenue d'une hypoxémie étant associée à un mauvais

pronostic, il arrive fréquemment que les praticiens tolèrent des niveaux de PaO<sub>2</sub> élevés, parfois supérieurs à 200 ou 300mmHg. Cependant, la toxicité potentielle de l'hyperoxie est un sujet dont l'intérêt est croissant dans la littérature. Chez les patients ventilés de manière invasive, l'hyperoxie est un phénomène directement lié au réglage de la FiO<sub>2</sub> du ventilateur par les praticiens. La toxicité potentielle de l'hyperoxie s'explique notamment par une augmentation des "reactive oxygen species" (ou ROS) (elles-mêmes responsables d'une augmentation du stress oxydatif pouvant conduire à la mort cellulaire<sup>27</sup>), d'une toxicité pulmonaire<sup>28</sup>, d'une vasoconstriction systémique responsable d'une chute du débit cardiaque<sup>29</sup> ou encore d'une réduction du débit sanguin coronaire<sup>30</sup>. L'effet potentiel néfaste potentielle de l'hyperoxie a déjà été observé dans des études incluant des patients traumatisés crâniens sévères, en post arrêt cardiaque et lors d'un accident vasculaire cérébral<sup>31</sup>. Cette étude est à notre connaissance la première étude multicentrique, avec un effectif large, à suggérer que l'hyperoxie est indépendamment associée à la mortalité en cas d'EAS.

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, un lien de causalité entre le non contrôle de certains ACSOS et la mortalité ne peut être démontrée avec un design observationnel. Deuxièmement, notre définition de l'encéphalopathie associée au sepsis est différente des derniers critères validés définissant le délirium (DSM-5). Troisièmement, la définition de l'encéphalopathie associée au sepsis en utilisant le score de Glasgow peut être perturbé par plusieurs paramètres chez les patients de réanimation comme la ventilation mécanique ou l'utilisation d'agents sédatifs, ou encore certaines anomalies métaboliques telles l'hypercapnie et l'hypernatrémie<sup>1</sup>. Quatrièmement, il ne suffisait que d'un seul évènement au-delà des bornes que nous avons définies pour que nous considérions l'ACSOS comme non contrôlé. La durée du non contrôle de l'ACSOS n'a été évalué que durant les 2 premiers jours suivant l'admission en réanimation. Cinquièmement la définition de l'EAS a été faite à l'admission en réanimation, ce qui exclue tous les patients ayant développé un SAE au cours de leur séjour.

En conclusion, dans cette analyse rétrospective réalisée à partir d'une base de données multicentrique prospective, nous avons montré que trois facteurs métaboliques potentiellement modifiables (l'hypoglycémie, l'hypothermie et l'hyperoxie, dans les 2 premiers jours d'admission en soins intensifs) étaient indépendamment associés à la mortalité

dans une population de patients qui présentait une encéphalopathie associée au sepsis à l'admission. Bien que ces facteurs jouent très probablement un rôle dans la physiopathologie de l'EAS, un lien de causalité reste à démontrer.

## 5 BIBLIOGRAPHIE

<sup>1</sup>Sonneville R, De Montmollin E, Poujade J, Garouste-Orgeas M, Souweine B, Darmon M et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy. *Intensive Care Med* 2017 43:1075-1084

<sup>2</sup>Eidelman LA, Putterman C, Putterman D, Srung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 1996 275:470-475

<sup>3</sup>Ichai C, Preiser JC. International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Crit Care* 2010;14(5):R166

<sup>4</sup>Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001 32(10):2426-32

<sup>5</sup> Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000 355(9206):773-8

<sup>6</sup>Bagshaw SM, Egi M, George C, Bellomo R, Australia New Zealand Intensive Care Society Database Management Committee: Early blood glucose control and mortality in critically ill patients in Australia. *Crit Care Med* 2009 37(2):463-70

<sup>7</sup> NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009 360(13):1283-97

<sup>8</sup> The NICE SUGAR Study Investigators Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012 367(12):1108-18

<sup>9</sup>Adroque HJ, Madias NE hyponatremia *NEJM* 2000 342(21):1581-9

<sup>10</sup>Darmon M, Diconne E, Souweine B, Ruckly S, Adrie C, Azoulay E et al Prognostic consequences of borderline dysnatremia: pay attention to minimal serum sodium change. *Crit Care* 2013 17(1):R12

<sup>11</sup> Darmon M, Pichon M, Schwebel C, Ruckly S, Adrie C, Haouache H et al Influence of early dysnatremia correction on survival of critically ill patients *Shock* 2014 41(5):394-9

<sup>12</sup> O'grady NP, Barie PS, Bartlett JG, Bleck T, Carroll K, Kalil AC et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Disease Society of America *Crit Care medicine* 2008 36 (4):1330-49

<sup>13</sup>Ginsberg MD, Busto R. Combating hyperthermia in acute stroke. A significant clinical concern *Stroke* 1998 29(2):529-34

- <sup>14</sup>Laupland KB, Zahar JR, Adrie C, Schwebel C, Goldgran-Toledano D, Azoulay et al Determinants of temperature abnormalities and influence on outcome of critical illness Crit Care Med 2012 40(1):145-51
- <sup>15</sup> Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. Cardiovasc Res. 2004 61(3):461-70
- <sup>16</sup> Kilgannon JH, Jones AE, Shapiro NI, Angelos MG, Milcarek B, Hunter K et al Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality JAMA 2010 303(21):2165-71
- <sup>17</sup> Brenner M, Stein D, Hu P, Kufera J, Wooford M, Scalea T. Association between early hyperoxia and worse outcomes after traumatic brain injury. Arch Surg 2012 147(11):1042-6
- <sup>18</sup>Cabello JB, Buris A, Emparanza JI, Bayliss S, Quinn T Oxygen therapy for acute myocardial infarction. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 (8):CD007160
- <sup>19</sup> Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM et al The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury J trauma 1993 34(2):216-22
- <sup>20</sup> Berry C, Ley EJ, Bukur M, Malinoski D, Margulies DR, Mirocha J, Salim A Redefining hypotension in traumatic brain injury injury 2012 43(11):1833-7
- <sup>21</sup> Coles JP, Minhas PS, Fryer TD, Smielewski, Aigbirihio F, Dnovan T et al Effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: clinical relevance and monitoring correlates crit care med 2002 30(9):1950-9
- <sup>22</sup> Coles JP, Fryer TD, Coleman MR, Smielewski P, Gupta AK, Minhas PS et al hyperventilation following head injury effect on ischemic burden and cerebral oxidative metabolism. Crit care med 2007 35(2):568-78
- <sup>23</sup>Tiruvoipati R, Pilcher D, Botha J, Buscher H, Simister R, Bailey M Association of Hypercapnia and Hypercapnic Acidosis With Clinical Outcomes in Mechanically Ventilated Patients With Cerebral Injury JAMA Neurol 2018 75(7):818-826
- <sup>24</sup>Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al.: APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13:818-82
- <sup>25</sup>Tiruvoipati R, Ong K, Gangopadhyay H, Arora S, Carney I, Botha J. Hypothermia predict mortality in critically ill elderly patients BMC Geriatr 2010 1471-2318-10-70
- <sup>26</sup>Den Hartog AW, de Pont AC, Robillard LB, Binnekade, Schultz MJ, Horn J Spontaneous hypothermia on intensive care unit admission is a predictor of unfavorable neurological outcome in patients after resuscitation : an observational cohort study Crit Care 2010;14(3):R121

<sup>27</sup>Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischaemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21:2–14.

<sup>28</sup>Crapo JD, Hayatdavoudi G, Knapp MJ, Fracica PJ, Wolfe WG, Piantadosi CA. Progressive alveolar septal injury in primates exposed to 60% oxygen for 14 days. *Am J Physiol.* 1994;267:L797–L806

<sup>29</sup>Lodato RF. Decreased O<sub>2</sub> consumption and cardiac output during normobaric hyperoxia in conscious dogs. *J Appl Physiol.* 1989;67:1551–1559.

<sup>30</sup>Farquhar H, Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Ranchord A, Simmonds M et al Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow. *Am Heart J.* 2009;158:371–377

<sup>31</sup>Damiani E, Adrario E, Girardis M, Romano R, Pelaia P, Donati A Arterial hyperoxia and mortality in critically ill patients: a systematic review *Crit Care* 2014 18(6):711