



**HAL**  
open science

## Choc septique : facteurs pronostiques et phénotypes

Alexandre Cereuil

► **To cite this version:**

Alexandre Cereuil. Choc septique : facteurs pronostiques et phénotypes. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. <dumas-03229031>

**HAL Id: dumas-03229031**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03229031v1>**

Submitted on 18 May 2021

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

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



HAL Authorization



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Choc septique : facteurs pronostiques et phénotypes**

# **T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 3 Mai 2021**

**Par Monsieur Alexandre CEREUIL**

**Né le 31 mars 1994 à Chamonix-Mont-Blanc (74)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHESIE REANIMATION NR

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur LEONE Marc**

**Président**

**Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas**

**Assesseur**

**Madame le Docteur (MCU-PH) GUIDON Catherine**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) HRAIECH Sami**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur RONFLÉ Romain**

**Assesseur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Asseseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE MEDECINE DENTAIRE

**Directeur** : **Pr. Bruno FOTI**

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso-kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 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

## EMERITAT

### 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	VIALETTE Bernard	31/08/2019

### 2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

### 2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
M. le Professeur	RIDINGS Bernard	31/08/2021

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

### 2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021

# EMERITAT

M. le Professeur

NAZARIAN Serge

31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
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)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
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)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

## 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 retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

## PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis  
GUIS Sandrine  
GUYE Maxime  
GUYOT Laurent  
*GUYS Jean-Michel Surnombre*  
HABIB Gilbert  
HARDWIGSEN Jean  
HARLE Jean-Robert  
HOUVENAEGHEL Gilles  
JACQUIER Alexis  
JOURDE-CHICHE Noémie  
JOUVE Jean-Luc  
KAPLANSKI Gilles  
KARSENTY Gilles  
*KERBAUL François détachement*  
KRAHN Martin  
LAFFORGUE Pierre  
LAGIER Jean-Christophe  
LAMBAUDIE Eric  
LANCON Christophe  
LA SCOLA Bernard  
LAUNAY Franck  
LAVIEILLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
LECHEVALLIER Eric  
LEGRE Régis  
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
LEVY Nicolas  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
MANCINI Julien  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHEL Justin  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MILLION Matthieu  
MOAL Valérie  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
NAUDIN Jean  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
NICOLLAS Richard  
NGUYEN Karine  
OLIVE Daniel  
OLLIVIER Matthieu  
OUAFIK L'Houcine  
OVAERT-REGGIO Caroline  
PADOVANI Laetitia

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

*VIEHWEGER Heide Elke détachement*

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Héléne
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

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

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES 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)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

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)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

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

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (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) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (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)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)  
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**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)  
TAIEB David (PU-PH)

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

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

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

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET Technologies de Communication 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

**ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU-PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU-PH)  
MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERRROT Thierry (PU-PH)  
*VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement*  
DARIEL Anne (MCU-PH)  
FAURE Alice (MCU-PH)  
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)  
  
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

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

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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

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

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

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)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

ELDIN Carole (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

KERBAUL François (PU-PH) *détachement*  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU  
 VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

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

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

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012) (DUFOR Henry (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

**HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

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

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

# Remerciements

Au terme de ce travail, qu'il me soit permis d'exprimer mes remerciements les plus sincères à mes maîtres :

## **A monsieur le Professeur Marc Leone.**

C'est avec un profond respect que je considère l'ensemble de votre travail et de votre carrière. Merci de m'avoir soutenu et aidé par vos remarques constructives. Voir ce travail jugé par vos soins me procure un grand sentiment de fierté.

## **A monsieur le Professeur Nicolas Bruder.**

Merci de m'accorder votre confiance en acceptant de juger ce travail, j'ai le plus grand respect pour votre carrière scientifique autant que pour votre implication dans la formation des internes. Merci pour votre gentillesse et votre accessibilité qui sont un repère pour nous tous.

**A madame le docteur Catherine Guidon.**

Merci pour votre accueil dans le service. Votre force de caractère autant que la gestion du service que vous menez d'une poigne de fer impose le plus grand respect, travailler à vos côtés fut une expérience très enrichissante.

**A monsieur le docteur Samy Hraeich.**

La rigueur et l'exactitude avec laquelle tu traites tes patients n'a d'égal que ta gentillesse, tu es un soutien permanent pour tous ceux qui travaillent avec toi, j'ai une grande admiration pour ta manière de voir la médecine. Merci de m'avoir donné un modèle d'exigence personnelle, je ferai tout mon possible pour m'en montrer digne.

**A monsieur le docteur Romain Ronflé.**

La motivation et l'enthousiasme dont tu fais preuve chaque jour nous entraînent tous sur leur passage. Merci pour ta disponibilité, ton soutien et ton entrain du début à la fin de cette thèse.

## A ma famille

J'ai une chance incomparable de vous avoir auprès de moi, pas un jour ne passe sans que j'en sois conscient. Votre générosité est sans fond, je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'avez donné.

**Maman**, il n'y a pas de mots pour te dire combien je t'aime et je t'admire, tu es de très loin la personne la plus forte que je connaisse. L'amour que tu nous portes depuis toujours est sans faille et sera toujours un soleil dans ma vie. Merci d'avoir toujours été ce pilier sur lequel je m'appuie, j'ai réussi tant de choses grâce à toi. Je t'aime.

**Papa**, mon modèle, mon héros. Tu m'as transmis tes valeurs, ton savoir et ton expérience en montagne, ton humour aussi ... Tu m'as constamment poussé vers l'avant, tu m'as appris à la fois à toujours dépasser mes limites et à être fière de moi. Merci pour ces moments en montagne, pour ces discussions interminables, pour ton soutien, tu as fait l'homme que je suis aujourd'hui et je suis fière d'être ton fils.

**Jeremy**, mon frère, c'est grâce à toi que j'ai confiance en moi, toujours sur tes talons à vouloir te dépasser, j'ai mis trop de temps à comprendre la souffrance que ça a été pour toi, pardon d'avoir pris ta place, pardon de te bousculer autant. Ton calme, ton application dans tout ce que tu fais et ton discernement sont des qualités rares, même au prix du temps passé... Ton bonheur à pris la forme d'une délicate hongroise, merci Grétie, je vous souhaite que votre amour rayonne longtemps. En attendant souviens-toi que je t'aime mon frère.

**Caro** ma petite sœur, tu es si fragile et si forte à la fois, ta gentillesse et ton sourire sont des rayons de soleil dans nos vies. Tu as un regard sur le monde autour de toi, et sur nous en particulier, bien plus mature que ce que l'on t'accorde. Excuse-moi quand je ne prends pas le temps, ou que je ne trouve pas les mots pour prendre soin de toi. Tu es une personne si belle, je souhaite que tu trouves la confiance en toi que tu mérites.

**Mamie**, merci pour tout ce que tu nous as apporté, ta culture sans fond est une vraie inspiration pour moi. Je garderai toujours dans mon cœur ces voyages avec toi.

**Papou** et **Mamou**, quel bonheur de venir se perdre depuis tout petit dans vos champs de pommes, malgré la distance et les difficultés vous avez toujours été les grands parents dont j'ai besoin.

**Luc** mon parrain, *le* parrain, même depuis l'autre bout du monde tu sais être là pour moi, tu as une place toute particulière dans ma vie. Je n'oublierai jamais toutes ces choses que tu m'as appris, du nœud de chaise, à la dégustation du vin, en passant par la cuisson d'un bœuf Chateaubriand au beurre maître d'hôtel... ces moments sont rares mais tellement précieux.

**Tat-Ver**, c'est grâce à toi que j'ai mis un pied dans la médecine en premier lieu, et bien que l'on n'ait jamais eu l'occasion de partager des discussions, j'ai autant d'estime pour ton travail de médecin que d'amour pour ma tante.

**Chan**, **Thong-Sy**, **Julien** et **Ludo**, on ne se voit que trop peu, mais ce sont toujours de très beaux moments, l'amour qui circule dans votre famille est un plaisir à partager.

**Domie** et **Rudy**, **Steph** et **Laurent**, **Margot** et **Léo**, vous avez toujours été là, merci pour les rigolades et les moments en famille, vous êtes une vraie oasis de détente dont je ne profite pas assez.

**Benjamin** et **Guigui**, merci pour ces moments tous les quatre à jouer et déconner, c'est un vrai plaisir de passer du temps avec vous les cousins !

**Annick** ma marraine merci pour ces moments sont si simples et sincères, pour ces efforts que tu fais pour revenir vers moi, ces moments sont précieux à mes yeux.

## A mes amis

Vous êtes ma deuxième famille ! Merci pour ces moments ensemble, de l'ivresse aux descentes à ski, du parc de la fac à l'autre bout du monde. Votre amitié m'a fait grandir bien plus que vous ne le savez, j'ai de la chance de vous avoir comme amis. Merci pour tout ... pas merci pour FIFA...

**Étienne**, toi qui me connais si bien, merci pour ces voyages, ces soirées, ces discussions. Tu as toujours les mots pour me faire avancer, toujours cette présence rassurante. Ton ouverture d'esprit et ton humanité sont sans égal, j'ai tant appris avec toi ... mais pas à corriger mon orthographe. Merci mon frère, ton amitié est si précieuse pour moi.

**Thibault**, ton génie est si particulier, merci d'être là pour nous rappeler les choses essentielles, et les règles du guno ! C'est un plaisir de partager des moments en ski ou en escalade.

**Sylvain**, toi qui es toujours là, merci pour l'attention que tu nous portes, tu sais toujours les quelques mots rassurant au moment où l'on en a besoin.

**Jerem'**, c'est un vrai bonheur de discuter avec toi et de sentir ta bienveillance, c'est parfois plus difficile de comprendre Jerem' 2 mais on ne serait peut-être pas là sans lui !

**Ulysse**, toujours droit et entier, merci pour ton honnêteté, merci pour ces voyages de ski !

**Alix**, ton idéalisme et ton esprit critique sont une belle combinaison qui tire tous vers le haut, tu es une si belle personne. Merci pour ta disponibilité, tu es l'ami dont on a tous besoin.

**Romain**, si mystérieux parfois, tu es toujours à l'écoute, tu sais toujours (re)donner le sourire, merci d'incarner autant l'amitié simple et sincère.

**Fab'** notre rockstar ! Les souvenirs de tes performances sur scène ou au bord d'une piscine, au gala ou en vacances, resteront gravés dans ma mémoire ! Tu nous manques enculé !

**Jessica**, tu es la gentillesse et la douceur incarnée, autant que l'abnégation. Merci pour tout ce qu'on a partagé ensemble, merci pour ces moments magiques où tu commences à chanter et le monde s'arrête de tourner. On a passé trop de beaux moments pour accepter que nos routes ne soient pas tracées ensemble, malgré les efforts. Tu mérites d'être la plus heureuse, tu mérites tout l'amour du monde, alors prend bien soin de toi. Je serai toujours là.

**Lucie**, merci pour l'amour maternel que tu as pour nous tous, l'énergie que tu dégages dans ton travail comme dans ta vie est un vrai rayon de soleil.

**Mathilde**, tu es toujours là pour nous, merci pour ta présence douce et rassurante malgré les difficultés.

**Maud**, merci pour ton énergie, ton franc parlé, ton rire, merci de partager à nouveau ces moments avec nous, j'espère te revoir bientôt sur des skis !

**Oriane**, merci d'avoir pris le premier tété des vacances pendant notre D4 et de nous avoir tous réunis, j'espère que tu arriveras à te retrouver et de t'accepter comme nous on t'aime pour ce que tu es.

**Melissa**, merci pour ton génie ! Ta gentillesse, ton humour, ton esprit décalé, ton idéalisme et ta volonté de faire changer les choses font vraiment de toi une personne absolument exceptionnelle. Merci d'être venue jusqu'à nous, on a de la chance de t'avoir rencontré !

**Cédric**, Dr Moussa Djella, deux personnalités comme Dr Jekyll et Mr Hyde, mais les 2 sont incroyables ! On s'est serré les coudes pendant la D4, on a bien profité après ! Merci pour cette amitié qui ne change pas malgré le temps et la distance. Jessica et toi formez un couple magnifique, prenez soin de vous.

**Chouff**, ton sourire et ta bonne humeur n'ont d'égal que ton déhanché sur la piste de danse ! Merci de m'avoir accueilli à la maison quand j'en avais besoin, désolé d'avoir été l'abonné absent.

**Théo**, mon binôme, merci pour cape sup, merci pour la danse, merci pour la Slovénie. Tu es un ami extraordinaire, j'aurai aimé qu'on ait plus de temps à passer ensemble !

**Kev'**, ça a été un bonheur de te rencontrer et de vivre avec toi ces 6 mois, toujours prêt à se fendre le crâne sur du panteros ou à aller courir 30km sans transition ... Tu es une personne formidable.

**Danny**, toujours ce petit grain de folie, merci pour ton humour décalé.

**Druel**, we will answer Ireland's call !!!

**Merci à tous qui m'avez et fait grandir durant ces années.**

**Théo Maxime** et **Snope**, on formait une belle brochette de débiles !

**Laura**, après tout ce temps, quel plaisir de continuer à partager cette passion pour l'escalade avec toi. Le courage dont tu fais preuve pour avancer malgré les difficultés et cette capacité à profiter des petites choses forcent l'admiration et le respect. Tu vas devenir une infirmière incroyable ça ne fait aucun doute !

**A mes amis de la P1, Albane, Romy, Joy** (toujours pas le mal de mer ?), **Maité, Lancelot, Marie, Wanda**, chacun son (petit) grain de folie ! J'ai de la chance de vous connaître.

**Annelise**, merci pour ces années passées avec toi, en voyage, en montagne, en soirée. Nos routes se sont éloignées mais ces moments resteront gravés. Je te souhaite d'avoir la vie heureuse que tu mérites.

## A toutes les personnes avec qui j'ai travaillé

Pour apprendre quoi que ce soit, il faut y trouver un sens. **Merci à tous ceux qui m'ont formé**, qui m'avez transmis votre sens de la médecine, votre empathie et votre amour du travail bien fait. Vous avez fait de moi le médecin que je serai demain.

**Alex**, cher professeur, cher maître. Tu m'as mis sur les rails et tu m'as tant appris, je te dois beaucoup. Merci pour toutes nos sessions d'escalade. Mais surtout, à **Sophie** et à toi, merci pour votre amitié si simple et sincère, vous êtes des personnes exceptionnelles et je suis fière d'être votre ami. Je vous souhaite de trouver le bonheur que vous cherchez.

**A l'équipe de la réanimation de Toulon** : Nathalie, Gaëlle, Audrey, Aude, Charlotte, Yannis, Jean-Michel et en particulier à Laurent, j'ai fait avec vous mes premiers pas en réanimation, vous m'avez transmis votre vision de la médecine rigoureuse et humaine à la fois. Votre accueil et votre gentillesse sont un refuge pour beaucoup, merci pour l'écoute et la bienveillance dont vous faites preuve, en particulier dans les moments difficiles.

**A tous les chefs qui m'ont formé**, Alex, Caroline, Jules, Mika, Michel, Olivier, Martine, Calypso, Aurelia, Zoe, Manu, Charlotte, Xavier, merci pour ces conseils, ces remarques, ce soutien, vous avez fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

**A l'équipe de la DRIS**, Eloi, avec toi j'ai pris autant de plaisir à soigner des patients qu'à partager des virages dans le Queyras, Gabriel, ton écoute autant que tes blagues ont été un vrai soutien, sans rancune pour MK..., Estelle, tes paroles et ta bienveillance ont été un refuge quand j'en avais le plus besoin, Jean, Ines, Aude, Claire, Samy, merci !

**A tous mes co-internes**. Merci pour ces moments de joie, à l'hôpital comme en dehors.

**Ambroise**, merci pour tout ce que tu m'as transmis, tes connaissances mais surtout ton humanité, tu restes un mentor pour moi.

**Sophie**, ton rire et ta joie de vivre font de toi une personne formidable.

**Nono**, le sérieux de ton travail n'a d'égal que la folie que tu as en dehors, sans toi je ne serai peut-être même pas à Marseille !

**Dodo**, tu es un rayon de soleil de chaque instant !

**Gabrielle**, où que tu passes tu dégages une énergie positive merveilleuse, de la piste de danse à ta planche de surf.

**Rémi**, l'incarnation du parfait grimpeur marseillais ! Merci pour toutes ces sessions de grimpe.

**Lucas**, c'est un sacré bordel dans ta tête, mais ça fait un bien fou de passer du temps avec toi !

**Paul**, le temps peut passer sans que l'on ne se voit mais rien ne change, tu es un ami formidable ! Ton investissement et ton amour des choses bien faites sont un plaisir pour ceux autour de toi, dans la vie comme au travail. Merci pour tous ces moments de partage, merci pour ton écoute et ton soutien sans faille.

**Merci Lionel et Simon**, vous êtes mes amis bien avant d'être mes confrères. Ces moments de partage, en suisse, en France ou en Tanzanie, derrière une guitare, une bière ou un laryngo sont inestimables à mes yeux. Merci de m'avoir apporté cette ouverture sur le monde qui vous caractérise si bien.

**Merci Jeanne**, c'est à toi que je dois ma confiance en mes capacités et ma valeur en tant que médecin. Tu as toujours eu les mots justes, ceux dont j'avais besoin sans même le savoir. Merci pour ces discussions au coin du scope, sur l'anesthésie comme sur la montagne, merci pour tes valeurs et de me rappeler qu'il faut se battre pour ce que l'on croit, merci pour ta présence tout simplement.

**Merci** à toutes les infirmières et infirmiers, IADES, AS et autres qui m'avez appris tant de choses, merci de rattraper mes erreurs. Sans vous rien n'est possible.

# A Laura

Toi qui remplis chaque jour mon cœur de bonheur et ma tête de souvenirs.

Tu as tellement de volonté dans un si petit corps, toujours motivée, toujours débordante d'énergie, malgré toutes les épreuves que tu as surmontées, tu es une force de la nature ! Si gentille, tu donnes tout de toi aux personnes que tu aimes, comme à tes patients, attentionnée jusque dans les détails. Ta droiture et ton honnêteté sont des qualités rares et précieuses.

Merci de m'avoir laissé entrer dans ta vie, merci de faire de la mienne une aventure plus belle chaque jour, en ski, en escalade, en trail, de ton chalet en montagne à notre van sur la route ! Merci pour ta confiance, pour ta gentillesse, pour ton énergie, pour ton amour, pour ton sourire.

Merci d'être ce pilier qui ne faiblira jamais.

Je t'aime !

# Table des matières

Résumé.....	2
Introduction .....	3
Méthodes.....	4
Population.....	4
Conception de l'étude et analyse des données.....	5
Objectifs de l'étude.....	7
Analyse statistique .....	8
Résultats .....	8
Population.....	8
Analyse univariée et multivariée .....	9
Analyse des phénotypes .....	11
Discussion .....	13
Conclusion .....	16
Annexes.....	17
Acronymes : .....	19
Bibliographie.....	20

## Résumé

L'objectif de notre étude est de déterminer les variables et les phénotypes cliniques pertinents pour la prédiction de l'évolution des patients en choc septique. Nous avons réalisé une étude ancillaire sur 119 patients de 3 unités de réanimations, en état de choc septique à l'admission (T0). Nous avons défini la dégradation clinique par l'augmentation du score SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*)  $\geq 1$  dans les 48 premières heures de prise en charge en réanimation ( $\Delta$ SOFA  $\geq 1$ ). Nous avons réalisé une analyse univariée puis multivariée évaluant l'association entre la mortalité à 28 jours et la dégradation clinique. Nous avons ensuite identifié 3 phénotypes de patients : « sain », « intermédiaire » et « grave », analysés selon deux évolutions : « favorable » ou « défavorable », une évolution défavorable étant défini par la persistance d'un phénotype « intermédiaire » ou « grave » après T0. A T0, l'analyse multivariée a montré 2 variables associées à la mortalité à 28 jours : la dose de noradrénaline (odds ratio (OR), 3.45 [intervalle de confiance à 95% (IC 95%), 1.07–11.08];  $p = 0.038$ ) et la lactatémie artérielle (OR, 1.32 [IC 95%, 1.09–1.61];  $p = 0.006$ ). A T0, trois variables ont été associées à la dégradation clinique : la dose de noradrénaline OR, 5.25 [IC 95%, 1.47–18.74];  $p = 0.011$ ), la lactatémie artérielle (OR, 1.51 [IC 95%, 1.19–1.92];  $p < 0.001$ ) et la différence veino-artérielle en dioxyde de carbone (P(v-a)CO<sub>2</sub>) (OR, 1.12 [IC 95%, 1.01–1.25];  $p = 0.04$ ). A T0, les phénotypes (sain, intermédiaire et grave) étaient répartis de la manière suivante : 28 (24%), 70 (59%) et 21 patients (18%) respectivement. Nous avons finalement proposé un algorithme prenant en compte les variables précédentes pour prédire l'évolution des patients, obtenant une aire sous la courbe de 74% (63-85%). En conclusion, nos résultats soulignent que certaines variables disponibles précocement au lit du patient, la dose de noradrénaline, la lactatémie artérielle et la P(v-a)CO<sub>2</sub> en particulier, ainsi que l'identification de phénotypes, peuvent aider les cliniciens à prédire l'évolution des patients.

# Introduction

Le choc septique est responsable d'une réaction incontrôlée de l'organisme à l'infection, entraînant une défaillance d'organes pouvant menacer le pronostic vital (1,2). Le sepsis est par conséquent un problème de santé publique avec 10,7 millions de cas annuels dans le monde (3). De plus, l'incidence du choc septique augmente chaque année de 13%, avec une mortalité restant supérieure à 50% (4,5).

Plusieurs paramètres clinico-biologiques sont disponibles au lit du patient pour nous aider à identifier le risque de dégradation clinique et de décès (6). La *Surviving Sepsis Campaign* montre que la reconnaissance et la prise en charge précoce d'un patient en choc septique est associée à une meilleure évolution clinique (7). Cependant, le rôle propre de ces différents paramètres reste encore à définir (8,9).

Les outils de monitorages sont également sources de controverse. Par exemple, normaliser la saturation veineuse centrale en oxygène (ScvO<sub>2</sub>) n'exclut pas la persistance d'une hypoperfusion périphérique. En revanche, une ScvO<sub>2</sub> augmentée (>80%) a été associée avec une augmentation de la mortalité des patients en choc septique (10–12). D'autres outils de monitoring hémodynamique ont été moins étudiés de par leurs incapacités à prédire l'évolution des patients dès la phase initiale du choc septique.

De plus, le choc septique est un syndrome regroupant une population hétérogène de patients, avec des réponses aléatoires aux différentes thérapeutiques et par conséquent des probabilités d'évolution différentes. L'identification précoce de sous-groupes de patients à risque d'évolution défavorable pourrait orienter la prise en charge du clinicien ainsi que le discours tenu aux proches (13–15). La notion de médecine individualisée repose en effet sur

l'identification de phénotypes de patients potentiellement répondeurs à des soins adaptés (16).

Dans une étude précédente, observationnelle et multicentrique, nous avons évalué la capacité de la différence veino-artérielle en dioxyde de carbone ( $P(v-a)CO_2$ ) à prédire la dégradation clinique des patients en choc septique. Cette étude ancillaire évalue l'intérêt du clinicien à identifier différents phénotypes de patients à la phase initiale du choc septique, à partir de variables hémodynamiques.

Notre objectif est de déterminer l'utilité de différents paramètres clinico-biologiques disponibles dans la pratique quotidienne, pour prédire l'évolution à court et long terme des patients en choc septique.

## Méthodes

Notre base de données était issue de trois unités de réanimations (numéro d'identification ClinicalTrials.gov : NCT03292120). L'étude initiale a été approuvée par le comité d'éthique du centre hospitalo-universitaire de Nice (numéro d'agrément 2016-A00533-48). Le recueil du consentement écrit des patients n'a pas été nécessaire du fait de l'aspect purement observationnel de notre étude, en accord avec la réglementation française (17). Cependant, nous avons recueilli l'accord des patients et de leurs familles avant l'utilisation des données.

### **Population**

Comme décrit dans notre étude précédente, tous les patients en choc septique ont été évalués dans les six premières heures de prise en charge en réanimation, de juin 2016 à novembre 2018. L'état de choc septique était défini selon les recommandations internationales en vigueur au moment de l'étude (18). Nous avons exclu les patients dont le diagnostic de choc

septique était porté plus de 6 heures après l'admission en réanimation, les patients mineurs, les femmes enceintes et les patients avec une décision de limitation des thérapeutiques. De plus, les patients décédés dans les 24 premières heures de prise en charge en réanimation ont été également exclus, l'analyse des facteurs pronostiques de dégradation clinique n'étant par conséquent pas pertinent. L'organisation des trois unités de réanimation était comparable, comme décrite dans l'étude de Leone et al. (19). Leurs pratiques sont conformes aux recommandations internationales et française en réanimation.

### **Conception de l'étude et analyse des données**

Les données démographiques des patients ont été recueillies de manière prospective sur le dossier médical informatisé. « Time 0 » (T0) correspond au début du monitoring hémodynamique, après mise en place des cathéters, soit 1 heure après l'admission en réanimation.

Les données ont été recueillies à l'admission en réanimation (T0), 6 heures (T6), 24 heures (T24), 48 heures (T48) et 72 heures (T72) après l'admission. Les paramètres hémodynamiques ont été recueillis comme nous l'avons décrit dans notre précédente étude (20). L'indice de gravité simplifié (IGS 2) était calculé à l'admission en réanimation (21). Le *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) score était calculé à T0 et T48, ainsi que le taux de mortalité à 28 jours (1,22). Nous avons défini la dégradation clinique par une augmentation du score SOFA  $\geq 1$  dans les 48 heures ( $\Delta$ SOFA  $\geq 1$ ).

L'analyse univariée inclue plusieurs variables afin de prédire la dégradation clinique et la mortalité à 28 jours : Age, sexe, indice de masse corporel (IMC), IGS 2, SOFA, pression artérielle moyenne (PAM), diurèse, bilan entré-sortie (BES), dose de noradrénaline, lactatémie artérielle, P(v-a)CO<sub>2</sub>, clairance du lactate de T0 à T6, ScvO<sub>2</sub>, index cardiaque continu (ICC) et

introduction d'un traitement inotrope. L'analyse multivariée a ensuite été menée en fonction des facteurs d'intérêts identifiés ci-dessus.

Dans un deuxième temps, nous avons créé différents phénotypes, basés sur 5 variables mesurés durant le séjour en réanimation : la dose de noradrénaline, la lactatémie artérielle, la PAM, la  $P(v-a)CO_2$ , et l'ICC. Trois phénotypes ont été identifiés et définis comme « sain », « intermédiaire » et « grave ». Le phénotype « sain » regroupe les patients ayant une évolution plus favorable, par opposition aux phénotypes « intermédiaire » et « grave ». Les patients étaient répartis dans un des 3 phénotypes à T0, T6 et T24. Le phénotype de chaque patient pouvait changer durant chaque période.

Pour ce faire, nous avons utilisé le modèle de Markov caché (HMM, Hidden Markov Model) multi-profile (23,24). Le HMM nous a permis d'étudier les trajectoires des patients pendant leur séjour en soins intensifs. Le HMM est un modèle statistique qui peut être utilisé pour décrire l'évolution d'événements observés dépendants de facteurs internes ne pouvant pas être observés directement. Il désigne l'événement observé comme un symbole et le facteur caché sous-jacent à l'observation comme un état. Le HMM se compose également de deux processus stochastiques, à savoir un processus invisible d'états cachés et un processus visible de symboles observables. Les états cachés forment une chaîne de Markov, et la distribution de probabilité du symbole observé dépend de l'état sous-jacent. Pour cette raison, le HMM est également appelé un processus stochastique doublement incorporé (25). Ainsi, le HMM vise à récupérer des groupes ou des modèles cachés à partir des données observées. Cela est similaire aux techniques dites de partitionnement (ou *clustering*), mais cette méthode est plus flexible. En outre, le HMM fournit des probabilités de transition sur une période entre différents profils pour montrer la probabilité de passer du profil "I" au profil "J".

La modélisation des observations en deux couches, l'une visible et l'autre invisible, est particulièrement utile pour de nombreuses problématiques qui impliquent de classer les observations brutes en un certain nombre de catégories. Le HMM a donc été appliqué dans divers domaines, tels que le diabète (26), le cancer du sein (27) et la santé publique (28).

Par exemple, dans notre étude, les données observées sont les variables des patients en choc septique enregistrées durant les 24 premières heures de réanimation. Les groupes cachés (états) sont les phénotypes latents des patients. Les variables incluses dans le HMM étaient les variables jugées pertinentes selon une revue de la littérature et selon notre analyse multivariée : dose de noradrénaline, lactatémie artérielle, PAM, P(va)CO<sub>2</sub>, et ICC (15,20,29,30). Nous avons choisi de construire le HMM pour 3 phénotypes pour un maximum de pertinence clinique dans l'analyse des résultats.

Enfin, nous avons défini deux évolutions cliniques possibles : favorable et défavorable. Une évolution défavorable est définie par la persistance du phénotype dit « intermédiaire » ou « grave » après T0.

### **Objectifs de l'étude**

L'objectif primaire était d'évaluer les variables à T0 et à T6 associées avec la mortalité à 28 jours. L'association des variables à la dégradation clinique a ensuite été évaluée comme objectif secondaire. De plus, nous avons observé la répartition de nos 3 phénotypes de patient en choc septique (sain, intermédiaire et grave) ainsi que leurs évolutions cliniques à T24 (favorable ou défavorable).

Ensuite, nous avons identifié une valeur seuil pour chaque variable clinico-biologique à T0 permettant de prédire une évolution clinique favorable ou défavorable. Enfin nous avons

développé un algorithme prenant en compte ces différentes variables pour prédire l'évolution clinique des patients en état de choc septique.

### **Analyse statistique**

Nous avons exprimé les variables continues sous forme de moyennes (écart-type) ou de médiane (intervalle interquartile) selon le cas. Nous avons comparé les différents phénotypes de choc septique par analyse de variance (ANOVA), par le test T de Student pour les variables continues et le test du  $X^2$  de Pearson ou le test exact de Fisher pour les variables discontinues. Les associations entre les variables et les potentiels facteurs de risque ont d'abord été évaluées à l'aide de l'analyse univariée. Les variables associées à la mortalité à 28 jours et/ou à la dégradation clinique dans l'analyse univariée avec une valeur  $p < 0,05$  dans au moins une comparaison ont été incluses dans l'analyse multivariée. Les Odds-ratio (OR) sont exposés avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%). L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec les logiciels DMGM et IBM SPSS v20. Les valeurs  $p$  inférieures à 0,05 étaient considérées comme significatives.

## Résultats

### **Population**

Durant la période de recueil, 207 patients ont été évalués avec 124 d'entre eux éligibles pour notre étude ancillaire. Nous avons exclu 2 patients (1,6%) qui ont refusé l'utilisation de leurs données personnelles ainsi que 3 patients (2,4%) qui sont décédés dans les 24 premières heures de prise en charge en réanimation. Au total, 119 patients ont été analysés dans cette étude ancillaire (Figure 1). Le Tableau 1 représente les caractéristiques des patients de l'étude. A l'admission en réanimation, la lactatémie médiane était de  $3,4 \pm 2,6$  mmol/l. Le sepsis était

essentiellement dû à une pneumonie (n = 44) ou une infection intra-abdominale (n = 36). Le taux de mortalité à 28 jours était de 30%. Trente-huit patients (32%) ont rempli le critère  $\Delta$ SOFA  $\geq 1$ .

Tableau 1. **Caractéristiques des patients**

Variables	Cohorte (n=119)
<b>Démographiques</b>	
Age, moyenne $\pm$ ET, années	65 $\pm$ 15
Sexe (homme), n (%)	79 (66)
Indice de masse corporelle, moyenne $\pm$ ET, kg/m <sup>2</sup>	25 $\pm$ 7
Score SOFA, médiane (Q25–Q75)	9 (7-11)
Score IGS2, médiane (Q25–Q75)	56 (46-68)
<b>Mesure biologiques, T0</b>	
Lactate artériel, mmol/l, médiane (Q25-Q75)	3.4 (2.4-5.3)
pH artériel, médiane (Q25-Q75)	7.3 (7.2-7.4)
P(v-a)CO <sub>2</sub> , mmHg, médiane (Q25-Q75)	6 (3-7.5)
<b>Evolution</b>	
Mortalité à 28 jours, n (%)	36 (30)
$\Delta$ SOFA $\geq 1$	38 (31,8)
<b>Défaillances d'organes</b>	
Epuration extra rénale, n (%)	27 (22.7)
Ventilation mécanique, n (%)	92 (77.3)
Dose de Noradrénaline à T0, $\mu$ g/kg/min, médiane (Q25-Q75)	0.45 (0.21-0.79)
Temps cumulé sous noradrénaline, h, médiane (Q25-Q75)	49 (28-78)
Administration de terlipressine, n (%)	12 (10)
Bilan entrées – sorties à T72, mL, médiane (Q25-Q75)	892 ( <sup>(-)</sup> 350-( <sup>(+)</sup> 1982)

Les valeurs sont exprimées en nombre (%), moyennes  $\pm$  ET et médiane (Q25-Q75).

SOFA Sepsis-Related Organ Failure Assessment, IGS2 indice de gravité simplifié 2, P(v-a)CO<sub>2</sub> différence veino-artérielle en dioxyde de carbone,  $\Delta$ SOFA  $\geq 1$  augmentation du SOFA score  $\geq 1$  dans les 48 première heures.

## Analyse univariée et multivariée

Dans un premier temps nous avons réalisé une analyse univariée suivi d'une analyse multivariée. A T0, l'analyse multivariée montre 2 variables associées avec la mortalité à 28 jours : la dose de noradrénaline (OR, 3.45 [IC 95%, 1.07–11.08];  $p = 0.038$ ) et la lactatémie artérielle (OR, 1.32 [IC 95%, 1.09–1.61];  $p = 0.006$ ). En ce qui concerne la dégradation clinique

( $\Delta$ SOFA  $\geq 1$ ) trois variables ont montré une association significative à T0 : la dose de noradrénaline (OR, 5.25 [IC 95%, 1.47–18.74];  $p = 0.011$ ), la lactatémie artérielle (OR, 1.51 [IC 95%, 1.19–1.92];  $p < 0.001$ ) et la P(v-a)CO<sub>2</sub> (OR, 1.12 [IC 95%, 1.01–1.25];  $p = 0.04$ ). A T6, seule la lactatémie artérielle était associée à la mortalité à 28 jours (OR, 1,41 [IC 95%, 1,10-1,81] ;  $p = 0,006$ ), et n'était pas associée à la dégradation clinique (Tableau 2). Par ailleurs, la clairance du lactate artérielle de T0 à T6 n'était associée ni à la mortalité à 28 jours, ni à la dégradation clinique.

Tableau 2. Analyse multivariée

Variables	Temps	OR (95% IC)	Valeur- $p$
<b>Critère de jugement : <math>\Delta</math>SOFA <math>\geq 1</math></b>			
Dose de noradrénaline	T0	5,25 (1,47-18,74)	<b>0,011</b>
	T6	6,62 (1,90-23,10)	<b>0,003</b>
Lactatémie artérielle	T0	1,51 (1,18-1,92)	<b>0,001</b>
	T6	1,20 (0,95-1,50)	0,123
PAM	T0	0,98 (0,95-1,02)	0,331
	T6	0,93 (0,89-0,98)	<b>0,010</b>
P(v-a) CO <sub>2</sub>	T0	1,12 (1,01-1,25)	<b>0,040</b>
	T6	1,22 (1,02-1,46)	<b>0,033</b>
<b>Critère de jugement : mortalité à 28 jours</b>			
Dose de noradrénaline	T0	3,45 (1,07-11,08)	<b>0,038</b>
	T6	3,14 (1,03-9,61)	<b>0,045</b>
Lactatémie artérielle	T0	1,32 (1,08-1,61)	<b>0,006</b>
	T6	1,41 (1,10-1,81)	<b>0,006</b>
PAM	T0	0,98 (0,95-1,01)	0,217
	T6	0,98 (0,94-1,03)	0,443
P(v-a) CO <sub>2</sub>	T0	0,95 (0,85-1,06)	0,390
	T6	1,17 (0,99-1,39)	0,070

SOFA Sepsis-Related Organ Failure Assessment,  $\Delta$ SOFA  $\geq 1$  augmentation du SOFA score  $\geq 1$  dans les 48 première heures, PAM: Pression artérielle moyenne, P(v-a)CO<sub>2</sub> différence veino-artérielle en dioxyde de carbone.

## **Analyse des phénotypes**

Dans un second temps nous avons étudié les différents phénotypes de patients septiques (Tableau 3). A T0, les phénotypes étaient répartis de la manière suivante : 28 patients (24%) dans le phénotype « sain », 70 patients (59%) dans le phénotype « intermédiaire », et 21 patients (18%) dans le phénotype « grave ». Dans le phénotype « sain », 26 des 28 patients (97%) n'ont pas changé de phénotype à T24. Dans le phénotype « grave », 13 des 21 patients (62%) n'ont pas changé de phénotype à T24 alors que 8 patients (38%) sont passé en phénotype « intermédiaire ». La probabilité de rester dans le phénotype « grave » était donc de 77%.

Dans le sous-groupe de patients appartenant au phénotype « intermédiaire » à T0, 30 patients (43%) ont évolué vers le phénotype « sain », (défini comme évolution favorable) et 40 patients (57%) se sont stabilisés dans le phénotype « intermédiaire » ou ont évolué vers le phénotype « grave » (défini comme évolution défavorable, figure 2).

Tableau 3. Caractéristiques et comparaison des phénotypes

Variables		Sain	Intermédiaire	Grave	Valeur- <i>p</i>
<b>Caractéristiques des phénotypes</b>					
Lactatémie artérielle, mmol/l, moyenne ± ET	T0	2,2 ± 0,7	3,9 ± 1,7	7,7 ± 3,3	
	T6	2,0 ± 0,7	3,8 ± 1,6	8,5 ± 4,2	
	T24	1,7 ± 0,6	3,3 ± 1,5	10,4 ± 5,6	
Dose de noradrénaline, µg/kg/min, mean ± ET	T0	0,18 ± 0,09	0,56 ± 0,31	1,18 ± 0,88	
	T6	0,22 ± 0,14	0,66 ± 0,29	1,76 ± 0,96	
	T24	0,14 ± 0,12	0,59 ± 0,32	1,68 ± 1,19	
P(v-a)CO <sub>2</sub> , mmHg, moyenne ± ET	T0	5 ± 4	6 ± 4	8 ± 7	
	T6	5 ± 3	6 ± 3	5 ± 3	
	T24	5 ± 3	5 ± 3	9 ± 7	
PAM, mmHg, moyenne ± ET	T0	75 ± 13	74 ± 13	64 ± 16	
	T6	82 ± 10	72 ± 11	71 ± 10	
	T24	82 ± 10	77 ± 9	78 ± 12	
ICC, l/min.m <sup>2</sup> , moyenne ± ET	T0	3,7 ± 1,2	3,1 ± 1,0	3,3 ± 1,2	
	T6	3,3 ± 0,9	3,0 ± 1,0	3,3 ± 1,4	
	T24	3,7 ± 1,2	3,3 ± 1,0	3,2 ± 1,2	
<b>Comparaison des phénotypes</b>					
Mortalité à 28 jours, n (%)		2 (7,4)	20 (28,6)	14 (66,7)	<b>&lt;0,001</b>
ΔSOFA ≥ 1, n (%)		2 (7,1)	21 (30)	15 (71,4)	<b>&lt;0,001</b>
Score SOFA, moyenne ± ET <sup>(α)</sup>		8,18 ± 1,9 <sub>(β)</sub>	9,01 ± 2,7 <sup>(δ)</sup>	11,7 ± 3,1 <sup>(δ)</sup>	<b>&lt;0,001</b>
Score IGS2, moyenne ± ET <sup>(α)</sup>		49,4 ± 12,9 <sub>(β)</sub>	57,4 ± 14,8 <sup>(β)</sup>	67,4 ± 14,9 <sup>(δ)</sup>	<b>0,001</b>
Bilan entrée-sortie à T24, ml, moyenne ± ET <sup>(α)</sup>		2793 ± 2571 <sub>(β)</sub>	3197 ± 2546 <sub>(γ)</sub>	5874 ± 3969 <sub>(γ)</sub>	<b>0,010</b>
Pa/Fi ratio, moyenne ± ET <sup>(α)</sup>		272 ± 106 <sub>(β)</sub>	226 ± 110 <sup>(β)</sup>	173 ± 95 <sup>(δ)</sup>	<b>0,010</b>

Les valeurs sont exprimées en nombres (%), et moyennes ± σ.

P(v-a)CO<sub>2</sub> différence veino-artérielle en dioxyde de carbone, PAM: Pression artérielle moyenne, ICC Index cardiaque continu, SOFA Sepsis-Related Organ Failure Assessment, ΔSOFA ≥ 1 augmentation du SOFA score ≥ 1 dans les 48 première heures, IGS2 Indice de gravité simplifié 2, Pa/Fi: Rapport de pression artérielle en oxygène sur fraction inhalé d'oxygène.

<sup>α</sup> Pour l'analyse des valeur-*p*: Sain est comparé à *intermédiaire*, *intermédiaire* à *grave* et *grave* à *sain*.

<sup>β</sup> Valeur-*p* > 0,05

<sup>γ</sup> Valeur-*p* < 0,05

<sup>δ</sup> Valeur-*p* < 0,01

En se basant sur ces 2 évolutions (favorable et défavorable), nous avons créé un algorithme de prédiction de l'évolution clinique des patients à la phase initiale du choc septique basé sur 3 variables (dose de noradrénaline, lactatémie artérielle et P(v-a)CO<sub>2</sub>). Avec cet algorithme,

on obtient une aire sous la courbe ROC de 74% (63-85% ; sensibilité : 77% ; spécificité : 68% ; valeur prédictive positive 64% ; valeur prédictive négative : 79%). Les valeurs seuils mises en évidence pour la dose de noradrénaline, la lactatémie artérielle et la P(v-a)CO<sub>2</sub> sont de 0,4 µg/kg/min, 3,5 mmol/l and 6 mmHg, respectivement.

## Discussion

Notre étude ancillaire met en évidence différentes variables disponibles au lit du patient ainsi que différents phénotypes de patient septique, utile dans la prédiction de l'évolution clinique à la phase initiale de la prise en charge. Nous avons retrouvé que la dose de noradrénaline à T0 et T6 était la meilleure variable pour prédire la mortalité à 28 jours et/ou la dégradation clinique. Par ailleurs, la lactatémie artérielle semble plus adaptée pour prédire la mortalité à 28 jours alors que la P(v-a)CO<sub>2</sub> semble plus adaptée pour prédire la dégradation clinique. Nous avons également mis en évidence 3 phénotypes différents de patients en choc septique dans les 24 premières heures de prise en charge : « sain », « intermédiaire » et « grave ». En nous basant sur le phénotype « intermédiaire », nous avons catégorisé l'évolution des patients en 2 issues, favorable et défavorable afin d'aider le clinicien à prédire le devenir des patients. Nous avons ainsi trouvé une combinaison de 3 variables comme offrant le meilleur niveau de prédiction de l'évolution clinique : la dose de noradrénaline, la lactatémie artérielle et la P(v-a)CO<sub>2</sub>, avec des valeurs seuil de 0,4 µg/kg/min, 3,5 mmol/l and 6 mmHg ; respectivement.

Nos résultats recourent ceux mis en évidence par des études précédentes. En effet il a été montré que la noradrénaline est un paramètre fortement impliqué dans l'évolution clinique du patient. Plusieurs études ont également analysé l'importance de l'objectif de PAM sur l'évolution clinique (31–33). Une analyse post-hoc des patients âgés dans l'étude SEPSISPAM a montré un mortalité plus élevée chez les patients avec un objectif de PAM plus élevé (31).

Les recommandations sur le choc septique recommandent une PAM initiale supérieurs à 65 mmHg, suivie d'une cible individualisée (34). Cependant, Lamontagne et al. ont montré qu'une cible plus basse de PAM n'était pas associée à une augmentation des événements indésirables sévères dans aucun sous-groupe de l'étude, dont les patients hypertendus chroniques (32). Cependant, l'utilisation des amines n'est pas sans risque (35). La dose de noradrénaline apparaît ainsi comme facteur de risque indépendant de mortalité (29).

Dans une analyse sur la base de données de la *Surviving Sepsis Campaign*, Casserly et al. ont montré que la mortalité hospitalière des patients en choc septique augmentait avec une lactatémie artérielle supérieure à 4 mmol/L à T6 et une hypotension artérielle (36). De même, Hawell et al. ont mis en évidence une augmentation du taux de mortalité à 28 jours pour les patients avec une lactatémie artérielle supérieure à 4 mmol/L (37). Cependant, dans notre étude, la clairance du lactate n'est associée ni à la mortalité à 28 jours, ni à la dégradation clinique. De plus, la lactatémie artérielle à T6 n'est pas associée à la dégradation clinique. Il est intéressant de noter que nous avons précédemment montré que la clairance du lactate était similaire chez le patient avec hypoxémie tissulaire qu'ils aient ou non une dégradation clinique pas la suite (20). Cependant l'association de la lactatémie artérielle avec un autre marqueur d'hypoxie tissulaire permettait d'identifier le sous-groupe de patient ayant une évolution clinique défavorable (38).

Dans une étude prospective observationnelle, Ospina-Tascon et al. ont indiqué que les patients avec une P(v-a)CO<sub>2</sub> élevée de manière persistante à T6 avec un score SOFA plus élevé après 3 jours, en comparaison avec ceux ayant normalisé leur P(v-a)CO<sub>2</sub> (39). Chez 50 patients en choc septique, Vallée et al. ont trouvé des score SOFA plus bas à T24 chez les patients avec des valeurs de P(v-a)CO<sub>2</sub> inférieurs, et ont défini un seuil de P(v-a)CO<sub>2</sub> à 6 mmHg (40).

Nous avons également évalué un modèle clinique de 3 phénotypes basés sur des variables clinico-biologiques disponibles au lit du patient. L'identification de phénotypes cliniques distincts pourrait permettre une prise en charge plus individualisée et ainsi une amélioration des soins. Par exemple, Seymour et al. ont développé 4 phénotypes cliniques corrélés à l'évolution clinique, et ont ainsi suggéré que les différents phénotypes de patients peuvent aider à comprendre les hétérogénéités de réponse aux traitements des patients en sepsis (15). De la même manière, Gardlund et al. ont identifié 6 sous-groupes homogènes de patients au sein d'un groupe hétérogène et complexe de patients en choc septique, grâce à l'estimation d'une variable catégorielle latente (13). La prise de décision basé sur une prise en charge conventionnelle des patients en choc septique pourrait mener à de fausses conclusions du fait de l'hétérogénéité de la population (16). Individualiser la prise en charge dès la phase initiale du choc septique paraît être la meilleure solution face à la nature complexe de ces patients et la nécessité d'une gestion rapide, multimodale et adaptée des soins apportés (41). Dans notre étude, 40 patients ont eu une évolution définie comme défavorable dans le phénotype « intermédiaire ». Nous avons par ailleurs démontré une forte différence de mortalité et de dégradation clinique entre les patients d'évolution favorable et défavorable.

Cette étude ancillaire souffre cependant de plusieurs limites. Pour commencer, les données des paramètres biologiques ont de nombreuses sources d'erreurs pré-analytiques. Il est à noter également que 3 patients ont été exclus de l'analyse car ils sont décédés dans les 24 premières heures de prise en charge et, de fait, l'analyse de leurs données comme facteur prédictif de mortalité ou de dégradation clinique n'est pas pertinent. Concernant l'analyse des phénotypes, nous nous sommes concentrés sur l'analyse du phénotype « intermédiaire » car il est le seul incluant des patients qui évoluent vers le phénotype « sain », ce qui nous a permis de cibler ces patients pour identifier les facteurs influençant leur évolution. Cependant, 2

patients avec phénotype « sain » à T0 ont ensuite évolué vers un phénotype « intermédiaire » ou « grave » à T24. Ces patients n'ont donc pas été inclus dans notre analyse. Un de ces patients à plus tard remplit les critères de dégradation clinique et est décédé avant 28 jours. Malgré ces limitations les variables que nous avons étudiées sont disponibles au lit du patient de l'admission à la sortie, et n'ont pas de coût supplémentaire. Nous avons montré qu'une combinaison d'informations peut aider le clinicien à mieux prédire l'évolution des patients en choc septique. Ceci peut permettre d'améliorer la prise en charge des patients à la phase initiale du choc septique, ainsi que les informations données aux proches des patients.

## Conclusion

En conclusion, nos résultats soulignent l'intérêt de la dose de noradrénaline, de la lactatémie artérielle et de la  $P(v-a)CO_2$  comme outils pour prédire l'évolution des patients à la phase initiale du choc septique. Identifier différents phénotypes cliniques de patient pourrait aussi aider les cliniciens à reconnaître facilement les patients à risque d'évolution défavorable.

# Annexes

Figure 1. Diagramme de flux

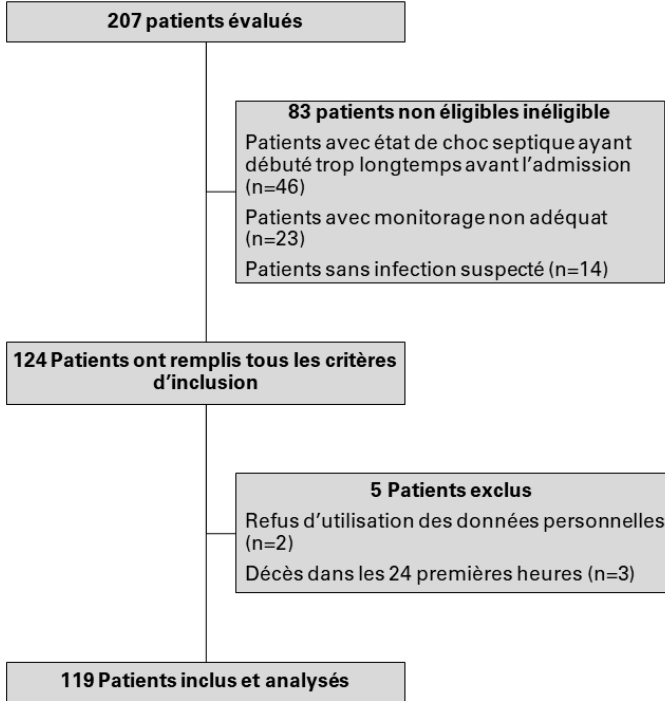


Figure 1. Evolution des patients en phénotype intermédiaire de T0 à T24. Inter : sous-groupe phénotype intermédiaire ; Sain : sous-groupe phénotype sain ; Grave : sous-groupe phénotype grave.

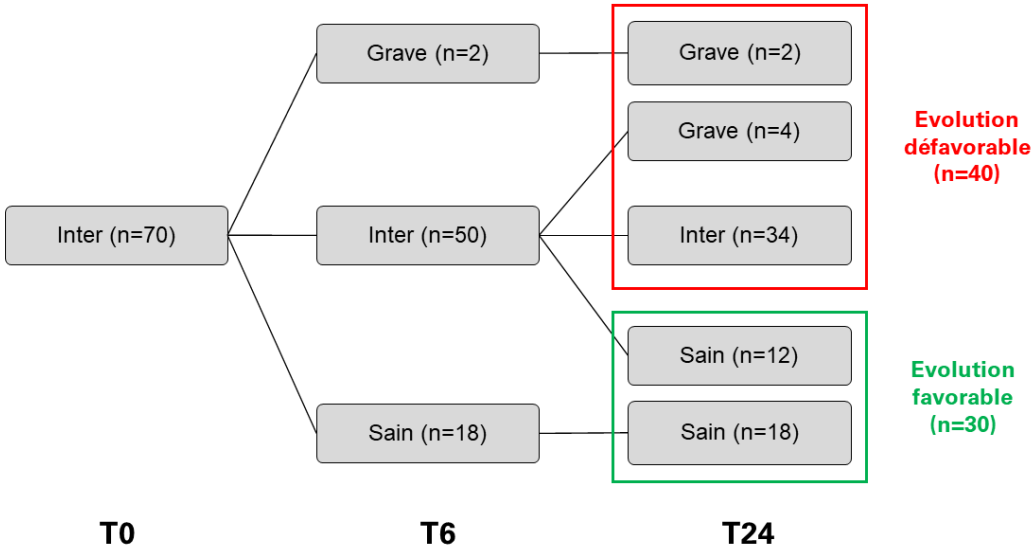
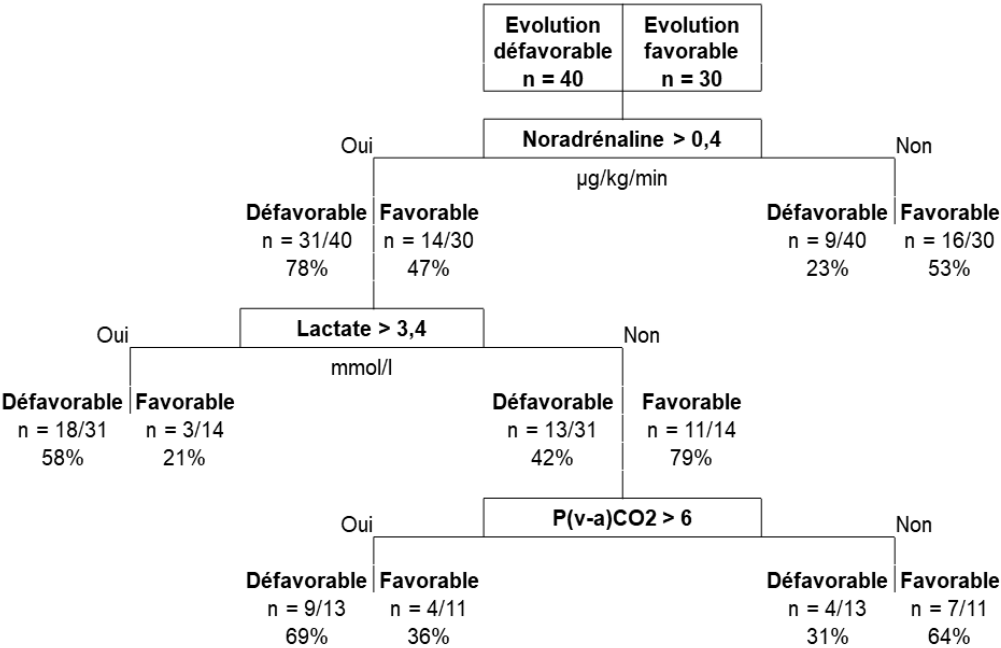


Figure 3. Algorithme de prédiction de l'évolution clinique à T24 incluant 3 variables à T0.



## Acronymes :

- **T0** : heure d'admission en réanimation
- **T6** : 6 heures après admission en réanimation
- **T24** : 24 heures après admission en réanimation
- **SOFA** : Sequential Organ Failure Assessment
- **$\Delta$ SOFA  $\geq 1$**  : augmentation du SOFA score  $\geq 1$  dans les 48 première heures
- **OR** : odds ratio
- **IC** : intervalle de confiance
- **P(v-a)CO<sub>2</sub>** : différence veino-artérielle en dioxyde de carbone
- **ScVO<sub>2</sub>** : saturation veineuse centrale en oxygène
- **IGS 2** : Indice de gravité simplifié 2
- **PAM** : Pression artérielle moyenne
- **ICC** : Index cardiaque continu
- **HMM** : hidden Markov model : modèle de Markov caché

# Bibliographie

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
2. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762–74.
3. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Sep 28;193(3):259–72.
4. Gaieski D, Edwards J, Kallan M, Carr B. Benchmarking the Incidence and Mortality of Severe Sepsis in the United States\*. *Critical Care Medicine*. 2013 May;41(5):1167–74.
5. 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\*. *Critical Care Medicine*. 2006 Feb;34(2):344–53.
6. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014 Dec;40(12):1795–815.
7. 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 1;43(3):304–77.
8. Seymour CW, Rosengart MR. Septic Shock: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2015 Aug 18;314(7):708–17.
9. Huang AC-C, Lee TY-T, Ko M-C, Huang C-H, Wang T-Y, Lin T-Y, et al. Fluid balance correlates with clinical course of multiple organ dysfunction syndrome and mortality in patients with septic shock. *PLOS ONE*. 2019 Dec 2;14(12):e0225423.
10. 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*. 2011 Jul 26;15(4):R176.
11. De Backer D, Orbegozo Cortes D, Donadello K, Vincent J-L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):73–9.
12. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med*. 2010 Jan;55(1):40-46.e1.

13. Gårdlund B, Dmitrieva NO, Pieper CF, Finfer S, Marshall JC, Taylor Thompson B. Six subphenotypes in septic shock: Latent class analysis of the PROWESS Shock study. *Journal of Critical Care*. 2018 Oct;47:70–9.
14. Kim W-Y, Jung J-W, Choi JC, Shin JW, Kim JY. Subphenotypes in Patients with Septic Shock Receiving Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine: A Retrospective Cohort Analysis. *Nutrients*. 2019 Dec;11(12):2976.
15. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang C-CH, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019 May 28;321(20):2003–17.
16. László I, Trásy D, Molnár Z, Fazakas J. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. *J Immunol Res*. 2015;2015:510436.
17. Toulouse E, Maseguin C, Lafont B, McGurk G, Harbonn A, A Roberts J, et al. French legal approach to clinical research. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018;37(6):607–14.
18. 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. *Intensive Care Med*. 2013 Feb 1;39(2):165–228.
19. Leone M, Constantin J-M, Dahyot-Fizelier C, Duracher-Gout C, Joannes-Boyau O, Langeron O, et al. French intensive care unit organisation. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2018 Dec;37(6):625–7.
20. Ronflé R, Lefebvre L, Duclos G, Rambaud R, Baumstarck K, Boucekine M, et al. Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Partial Pressure Difference: Predictor of Septic Patient Prognosis Depending on Central Venous Oxygen Saturation. *Shock*. 2020;53(6):710–6.
21. Gall J-RL, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA*. 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
22. Vincent J-L, 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 (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707–10.
23. Ip EH, Zhang Q, Schwartz R, Tooze J, Leng X, Han H, et al. Multi-profile hidden Markov model for mood, dietary intake, and physical activity in an intervention study of childhood obesity. *Stat Med*. 2013 Aug 30;32(19):3314–31.
24. Ip EH, Zhang Q, Rejeski WJ, Harris TB, Kritchevsky S. Partially ordered mixed hidden Markov model for the disablement process of older adults. *J Am Stat Assoc*. 2013 Jun 1;108(502):370–80.

25. Rabiner LR. A tutorial on hidden Markov models and selected applications in speech recognition. *Proceedings of the IEEE*. 1989 Feb;77(2):257–86.
26. Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG, Bray GA, Evans G, Gregg EW, et al. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Mar 29;366(13):1209–17.
27. Avis NE, Levine B, Marshall SA, Ip EH. Longitudinal Examination of Symptom Profiles Among Breast Cancer Survivors. *J Pain Symptom Manage*. 2017 Apr;53(4):703–10.
28. Ip EH, Saldana S, Arcury TA, Grzywacz JG, Trejo G, Quandt SA. Profiles of Food Security for US Farmworker Households and Factors Related to Dynamic of Change. *Am J Public Health*. 2015 Oct;105(10):e42-47.
29. Martin C, Medam S, Antonini F, Alingrin J, Haddam M, Hammad E, et al. NOREPINEPHRINE: NOT TOO MUCH, TOO LONG. *Shock*. 2015 Oct;44(4):305–9.
30. Gu W-J, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 2015 Oct;41(10):1862–3.
31. Asfar P, Teboul J-L, Radermacher P. High versus low blood-pressure target in septic shock. *N Engl J Med*. 2014 17;371(3):283–4.
32. Lamontagne F, Day AG, Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Hylands M, et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive Care Med*. 2018;44(1):12–21.
33. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Feb 12;
34. 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.
35. Andreis DT, Singer M. Catecholamines for inflammatory shock: a Jekyll-and-Hyde conundrum. *Intensive Care Med*. 2016 Sep;42(9):1387–97.
36. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015 Mar;43(3):567–73.
37. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med*. 2007 Oct 23;33(11):1892–9.
38. Ospina-Tascón GA, Umaña M, Bermúdez W, Bautista-Rincón DF, Hernandez G, Bruhn A, et al. Combination of arterial lactate levels and venous-arterial CO<sub>2</sub> to arterial-venous O

2 content difference ratio as markers of resuscitation in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2015 May;41(5):796–805.

39. 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.* 2013;17(6):R294.
40. 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.
41. Vincent J-L. How I treat septic shock. *Intensive Care Med.* 2018 Dec;44(12):2242–4.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis 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.

