

# Intubation trachéale et choc septique : état des lieux

## Endotracheal Intubation in Septic Shock: State of the Art

C. Darreau · A. Delbove · M. Saint-Martin · S. Jacquier · F. Martino · N. Lerolle

Reçu le 9 octobre 2017 ; accepté le 11 février 2018  
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

**Résumé** La place de l'intubation dans le choc septique reste mal définie sans recommandation dictée par les sociétés savantes. Cette problématique met en balance les effets potentiellement bénéfiques de la ventilation mécanique (amélioration de l'oxygénation, repos musculaire diaphragmatique...) et délétères (risque du geste d'intubation, atrophie diaphragmatique, lésions pulmonaires induites par la ventilation, vasoplégie liée à la sédation...). L'intubation ne se discute pas lors des cas extrêmes de coma profond ou d'insuffisance respiratoire aiguë sévère. Néanmoins, la place de l'intubation dans les situations intermédiaires est actuellement peu étudiée et non codifiée. Cette mise au point a pour but d'apporter au lecteur une synthèse des résultats issus des dernières grandes études sur le choc septique. L'analyse suggère une association probable, non exclusive, entre gravité et taux d'intubation, qui reste à préciser. Bien que ces études n'aient pas étudié cette question, les données générales décrivent les caractéristiques « patient » et les données ventilatoires. Enfin, les résultats d'une étude spécifique sur le sujet et le projet de recherche en cours INTUBATIC (inclusions terminées) sont présentés, ce qui apportera peut-être une réponse à cette question dans les mois à venir.

**Mots clés** Choc septique · Intubation · Ventilation mécanique

**Abstract** Intubation strategy during septic shock may potentially impact outcome. However, recent guidelines do not put forward any recommendation and few studies have been published on this topic. Potential benefits (improving oxygenation, diaphragmatic rest...) and side effects (intubation risk, diaphragm induced atrophy, mechanical ventilation induced lung damage, sedation induced vasoplegia...) may impact differently in every patient. Loss of consciousness or severe acute respiratory failure are straightforward indication for intubation, nevertheless, such indications do not apply in many patients. This systematic review aims at synthesizing the data on intubation from the recent largest studies on septic shock and from pathophysiological studies. Finally, the results of a post hoc analysis of the SEPSISPAM study are presented. The multicenter survey on intubation INTUBATIC is detailed (inclusion completed).

**Keywords** Septic shock · Intubation · Mechanical ventilation

---

C. Darreau (✉) · M. Saint-Martin · N. Lerolle  
Département de réanimation médicale et médecine hyperbare,  
CHU d'Angers, 4, rue Larrey, F-49933 Angers cedex 09, France  
e-mail : cedric.darreau@gmail.com

A. Delbove  
Service de médecine intensive réanimation,  
CHU de Nantes, 1, place Alexis-Ricordeau,  
F-44093 Nantes cedex 01, France

S. Jacquier  
Service de médecine intensive réanimation, CHU de Tours,  
2, boulevard Tonnellé, F-37000 Tours, France

F. Martino  
Service de réanimation médicale et chirurgicale,  
CHU de Pointe-à-Pitre-Abymes, route de Chauvel,  
F-97159 Pointe-à-Pitre cedex, Guadeloupe

## Introduction

La place de l'intubation trachéale dans la prise en charge des patients en choc septique reste à ce jour mal définie. Il n'existe pas de recommandation des sociétés savantes concernant la place de la ventilation mécanique dans la prise en charge du choc septique. Une enquête déclarative internationale publiée en 2016 a montré que pour 85,5 % des praticiens ayant répondu au questionnaire, l'indication de l'intubation dans le choc septique reposait sur le « bon sens » et pour 84,4 % d'entre eux sur des données de physiologie humaine [1]. En effet, l'indication d'intubation est facilement posée en cas de coma profond ou d'insuffisance respiratoire aiguë réfractaire. Néanmoins, les situations intermédiaires avec troubles de conscience discrets, hypoxémie

modérée sont plus discutables. L'arrivée de l'oxygénothérapie à haut débit, en améliorant l'hématose, renforcerait l'idée que la défaillance respiratoire modérée n'est pas une indication formelle à l'intubation. Il incombe à chaque praticien de décider de recourir ou non à la ventilation mécanique invasive. Le but de cette revue est donc de faire un point sur l'état actuel des connaissances et d'informer sur les études en cours qui permettront peut-être d'éclaircir cette question difficile.

## Épidémiologie de l'intubation dans le choc septique dans les études multicentriques

La proportion de patients qui bénéficient d'une intubation et d'une ventilation invasive au cours de la prise en charge d'un choc septique varie largement en fonction des études. Cela peut s'expliquer en partie par des différences importantes sur la définition du choc septique, les critères d'inclusion et la gravité des patients (Tableau 1).

**Quatre grandes études sur le choc septique ont un taux d'intubation élevé, supérieur à 80 %. Ces études ont inclus des patients graves, avec un score SAPS II à 50 ou plus :**

- dans l'étude menée par CUB-Réa network (étude épidémiologique), le choc septique était défini par l'existence d'un sepsis et d'une hypotension réfractaire après expansion volémique. Les auteurs rapportaient un taux de recours à la ventilation mécanique invasive de 81 % [2]. Dans cette étude, les patients avaient un SAPS II médian à 58 ;
- l'étude EPISS avait recensé 1 488 patients présentant un choc septique avec dysfonction d'organe (insuffisance rénale, dysfonction hépatique et/ou acidose métabolique). La population était sévère, avec un SAPS II médian à 56, et 84 % recevaient une ventilation mécanique invasive [3] ;
- dans l'étude CORTICUS, sur 499 patients en choc septique avec un SAPS II médian proche de 50, 88,5 % avaient été intubés [4] ;
- l'essai PROWESS-SHOCK (intérêt de la drotecogin  $\alpha$ ) avait inclus 1 696 patients en choc septique, ayant un APACHE II médian à 25 et 43 % de sepsis d'origine pulmonaire, 82 % des patients recevaient une ventilation mécanique invasive [5].

À l'inverse, d'autres études incluant des patients moins graves retrouvent un taux d'intubation inférieur à 50 %. Trois grandes études multicentriques (ProCESS, ProMISE et ARISE) [6–8] ont analysé selon un protocole et des critères d'inclusion similaires l'impact d'une prise en charge hémodynamique précoce et ciblée dans le choc septique (protocole prédéfini), sans recommandation quant à la

place de l'intubation. Les patients qui présentaient un sepsis compliqué d'une hypotension réfractaire ou d'une hyperlactatémie supérieure à 4 mmol/l étaient inclus. Une méta-analyse sur données individuelles a été réalisée à partir de ces trois études [9]. Parmi les 3 726 patients analysés, 29,7 % avaient été intubés [6–9]. Environ les deux tiers des patients ayant reçu une ventilation mécanique invasive avaient été intubés avant la sixième heure de la prise en charge. La fréquence du recours à la ventilation mécanique invasive était différente entre ces trois études, de même que le délai entre le début de la prise en charge et l'intubation. En effet, dans l'étude ProCESS, 24,3 % des patients étaient intubés avant la sixième heure contre 19,6 % dans l'étude ProMISE. Les scores APACHE II médian étaient de 15 dans ARISE, 20 dans ProCESS, 18 dans ProMISE avec un taux d'intubation dans les 72 heures de 27, 33 et 28 % respectivement.

**Chez les patients immunodéprimés**, il a longtemps été préconisé de retarder l'intubation puisque la ventilation mécanique invasive était associée à une très forte mortalité, proche de 80–90% [10–12]. Les dernières recommandations formalisées d'experts de la Société de réanimation de langue française (SRLF) publiées en juin 2016 [12] préconisent une prise en charge identique de l'insuffisance respiratoire aiguë chez ces patients, en se fondant sur des études plus récentes. L'étude d'Azoulay et al. [13] retrouvait une mortalité en réanimation chez les patients immunodéprimés (14 % de cancers solides et 86 % d'hémopathies), ventilés (invasifs et non invasifs) en baisse sur deux périodes distinctes. La mortalité était de 89 % entre 1990–1995 et seulement 52 % entre 2006–2011. Azevedo et al. [14] notaient une mortalité de 40 % en cas de ventilation non invasive, de 69 % en cas de ventilation invasive secondaire à un échec de ventilation non invasive et de 73 % en cas de ventilation invasive d'emblée. Ces patients atteints de cancers solides étaient sous vasopresseurs pour 37 % d'entre eux. Une autre étude [15], réalisée chez des patients d'hématologie, retrouvait 73 % de survie hospitalière chez les patients ventilés de façon invasive. L'étude pédiatrique de van Gestel et al. [16] retrouvait une mortalité de 52 %, avec une augmentation de la mortalité si la ventilation mécanique était instaurée après échec de la ventilation non invasive (63 versus 49 %). De même, une étude randomisée publiée en 2015 ne retrouvait pas de bénéfice à l'utilisation de la VNI chez les patients immunodéprimés ni en termes de devenir ni en termes de recours à la ventilation invasive [17]. Ces études récentes sont donc plus encourageantes sur le devenir des patients immunodéprimés ventilés de façon invasive. Leur limite est qu'elles ne s'intéressaient pas spécifiquement au choc septique dans cette population. Dans les grandes études sur le choc septique précédemment citées, le taux d'immunodépression était variable entre 2 et 22 % (Tableau 1), ne permettant pas d'analyse spécifique de cette population.

**Tableau 1** Comparaison des études avec larges cohortes portant sur le choc septique sur les 20 dernières années

Étude	Date	Patient (Nbre)	Lieu	Score de gravité	SAPS II			Sepsis pulmonaire (%)	Immunodé- pression (%)	Intuba- tion (%)	Mortalité (%)
					APACHE II	SOFA	Customized risk of death				
Annane CUBRéa AJRCCM 2003	1993–2000	8 251	France (Région parisienne) 35 Réanima- tions	58,3 ± 239	ND	ND	35,3	21,9	80,9	Réanimation 60,1 [59 ; 61,1] hôpital 61,2 [59,8 ; 67,2]	
Quenot EPISS Crit Care 2013	Nov. 2009– mars 2011	1 495	France 14 réanima- tions	56 [45 ; 70]	ND	11 [9 ; 14]	53,6	30,9	83,9	Réanimation 39,5 hôpital 48,7 j28 : 42	
Sprung Corticus NEJM 2008	Mars 2002– nov. 2005	500	Australie, Europe, Israël	C+ 49,5 ± 17,8 C–	ND	C+ 10,6 ± 3,4 C– 10,6 ± 3,2	30–38	Exclusion	86–91	Réanimation 36–40,6 hôpital 40,8–44,7 j28 : 31,5–34,3	
PROWESS SHOCK NEJM 2012	Mars 2008– août 2011	1 696	Europe, Amérique, Inde Australie, N. Zélande, 208 Réanima- tions	ND 25,2 ± 8,1 D– 25,5 ± 8,1	D+ ND	ND	43,3–43,4	6–7,1	81,8–82,8	J28 : 24,2–26,4 j90 : 32,7–34,1	
ARISE EGDT NEJM 2014	Oct. 2008– avril 2014	1 600	Australie, N. Zélande, Europe, Hong Kong 51 USI	EGDT 15,4 ± 6,5 C 15,8 ± 6,5	EGDT 3 [2 ; 6] C 4 [2 ; 5]	EGDT 0,169 (0,096 ; 0,302) C 0,186 (0,091 ; 0,313)	32,8–36,5	14,9–16,3	EGDT- :27 <sup>a</sup> C : 27 <sup>a</sup>	Réanimation 10,9–12,9 hôpital 14,5–15,7 j28 : 14,1–15,9	

(Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)

Étude	Date	Patient (Nbre)	Lieu	Score de gravité		Sepsis pulmonaire (%)	Immunodépression (%)	Intubation (%)	Mortalité (%)
				SAPS II	APACHE II SOFA				
PROCESS EGDT NEJM 2014	Mars 2008– mai 2013	1 341	États-Unis 31 Réanimati- ons	ND	EGDT 20,8 ± 8,1 PBST 20,6 ± 7,4 UC 20,7 ± 7,5	5 [3 ; 7]	EGDT 0,200 (0,106 ; 0,326) C 0,221 (0,112 ; 0,352)	EGDT : 34,1 <sup>a</sup> PBST : 36,2 <sup>a</sup> UC : 29,6 <sup>a</sup>	J60 : 18,2–21 J90 : 30,8–31,9
PROMISE EGDT NEJM 2015	Févr. 2011– juillet 2014	1 260	Royaume- Uni 56 Réanimati- ons	ND	EGDT 18,7 ± 7,1 C 18 ± 7,1	EGDT 4,2 ± 2,4 C 4,3 ± 2,1	EGDT 0,288 (0,157 ; 0,453) C 0,249 (0,140 ; 0,412)	EGDT : 28,9 <sup>a</sup> C : 28,5 <sup>a</sup>	J28 : 24,5–24,8 J90 : 29,2–29,5
PRISM <sup>b</sup> NEJM 2017	Mars 2008– juillet 2014	3 723	États-Unis, Royaume- Uni, Australie, N. Zélande 138 réanima- tions	ND	16 [12 ; 21]	4 [2 ; 6]	33–35,4	29–30,5	J28 : 20,2–20,6 J90 : 24,9–25,4

Nbre : nombre ; N. Zélande : Nouvelle-Zélande ; ND : non défini ; D +/- : groupe drotécogin +/- ; EGDT : groupe Early Goal Directed Therapy ; C : groupe témoin ; PBST :

Protocol based standard therapy ; UC : *usual care*

<sup>a</sup> De h0 à h72

<sup>b</sup> PRISM : méta-analyse de ARISE, PROCESS, Mouncey

### **Nous constatons donc de grandes disparités quant à la fréquence et au délai du recours à l'intubation et à la ventilation mécanique chez les patients en choc septique.**

La gravité des patients ainsi que l'origine pulmonaire du sepsis pourraient expliquer au moins en partie ces différences. Néanmoins, la majorité des études (sauf EPISS et PROWESS SHOCK) comportaient toutes une fréquence assez proche de sepsis d'origine pulmonaire (30 à 35 %, Tableau 1). La réticence à l'intubation vis-à-vis de l'immunodépression, maintenant remise en cause, peut également participer aux différences observées [12]. Finalement, des facteurs indépendants de la gravité, liés à des variations de pratiques individuelles ou collectives, sont également à envisager.

### **Arguments physiopathologiques pour et contre la ventilation mécanique au cours du choc septique**

Deux études, publiées dès 1985 sur un modèle animal, ont mis en évidence une dysfonction diaphragmatique significative au cours d'un choc toxique [18,19]. Le principal point commun entre ces deux études était l'absence de prise en charge de l'hypotension alors même que la baisse de la pression artérielle pourrait à elle seule entraîner la dysfonction diaphragmatique [20]. L'importance de la diminution de la pression artérielle dans la survenue d'une dysfonction diaphragmatique est suggérée par les résultats de l'étude de Murphy et al. qui ont analysé la pression transdiaphragmatique au cours d'un sepsis induit dans un modèle de porc en ventilation mécanique invasive. Une injection de streptocoque B était titrée pour induire une baisse du débit cardiaque de 32 % sans diminution de la pression artérielle. Dans cette étude, les cochons étaient hyperoxygénés (pour une  $\text{PaO}_2 > 100$  mmHg), et les cochons hypercapniques exclus (si  $\text{PaCO}_2 > 65$  mmHg) afin de limiter les facteurs confondants. Il n'était pas mis en évidence de dysfonction musculaire diaphragmatique [21]. Hurtado et al. ont étudié l'impact de la baisse de la pression artérielle sur la contractilité musculaire périphérique dans des états de choc septique et non septique [22]. Dans les deux groupes, une pression artérielle basse était associée à une diminution de la force musculaire périphérique, mais il n'était pas constaté de différence entre les groupes septiques et non septiques. La baisse de la pression artérielle semble donc avoir un rôle majeur dans la survenue d'une dysfonction musculaire diaphragmatique au cours du sepsis. A contrario, Boczkowski et al. [23] ont démontré que trois jours après l'inoculation de *Streptococcus pneumoniae*, il apparaissait une diminution de la contractilité diaphragmatique et une fatigabilité accrue, et ce, malgré l'absence de diminution de la pression artérielle. Ainsi, bien que le rôle de l'hypotension semble prépondérant dans la dysfonction diaphragmatique constatée à la phase

initiale du choc septique, le rôle propre du sepsis ne peut être écarté. Aussi, au cours du sepsis, il semble exister une dysfonction diaphragmatique au même titre que l'atteinte des autres organes.

Face à la diminution de la performance phrénique, de nombreux articles ont détaillé l'augmentation de la demande ventilatoire, de la consommation en oxygène des muscles respiratoires et l'augmentation du débit sanguin diaphragmatique dans les états de choc. Dans un modèle de choc cardiogénique par tamponnade chez le chien, Viires et al. [24] ont mis en évidence une augmentation de plus de 300 % du débit sanguin diaphragmatique en ventilation spontanée et une diminution en ventilation contrôlée. En contrepartie, les débits sanguins hépatiques et cérébraux étaient supérieurs chez les chiens en ventilation mécanique invasive. La ventilation mécanique invasive pourrait donc permettre de diminuer la consommation en oxygène des muscles respiratoires, associée à une baisse du débit sanguin diaphragmatique avec une redistribution du débit sanguin vers les organes nobles. Cela semble confirmé par un modèle de choc endotoxique chez le chien. Hussain et al. [25] ont démontré qu'en ventilation spontanée le débit sanguin diaphragmatique passait de  $51 \pm 4$  à  $101 \pm 22$  ml/min, 60 minutes après injection de l'endotoxine alors qu'il passait de  $43 \pm 12$  à  $25 \pm 3$  ml/min en ventilation mécanique. Dans les deux groupes, les débits sanguins cérébraux, digestifs et musculaires périphériques étaient altérés, mais ils étaient significativement supérieurs sous ventilation mécanique invasive. L'objectif de la ventilation mécanique dans les états de choc pourrait donc être de diminuer la consommation en oxygène des muscles respiratoires et notamment du diaphragme afin de permettre de redistribuer le flux sanguin vers les organes nobles et de suppléer à la diminution de contractilité des muscles respiratoires. Enfin, l'augmentation de la demande ventilatoire s'oppose à la diminution de la performance diaphragmatique, ce qui place ce muscle à haut risque d'épuisement pouvant conduire dans certains cas à un arrêt cardiaque hypoxique.

En dépit de ces bénéfices attendus, les effets indésirables de la ventilation mécanique et de la sédation associée ne sont pas négligeables. Sur le plan hémodynamique, la ventilation invasive, par l'augmentation des pressions intrathoraciques, est à l'origine d'une diminution du retour veineux et du remplissage du ventricule gauche conduisant à une baisse du débit cardiaque [26]. La sédation associée à la ventilation mécanique est à l'origine d'une vasoplégie qui peut conduire à une diminution du débit cardiaque et de la pression de perfusion systémique [27,28].

La ventilation mécanique est aussi associée à une diminution de la contractilité des muscles respiratoires. Jaber et al. [29] ont démontré qu'après cinq jours de ventilation invasive la force développée par le diaphragme diminuait de  $32 \pm 6$  %. La diminution de la force musculaire



diaphragmatique apparaissait dès la 24<sup>e</sup> heure de ventilation invasive. Dans cette même étude, l'analyse histologique montrait des lésions des fibres musculaires et une atrophie musculaire dont l'importance était proportionnelle à la durée de ventilation mécanique. De plus, sur un modèle de rat, Maes et al. [30] avaient évalué l'impact de la ventilation mécanique invasive sur la dysfonction diaphragmatique induite par le sepsis. Les auteurs avaient mis en évidence une dysfonction diaphragmatique plus sévère chez les rats septiques ayant reçu une ventilation invasive pendant 12 heures par rapport à ceux qui n'en avaient pas reçu. Les lésions diaphragmatiques induites par la ventilation mécanique invasive pourraient donc être aggravées par le sepsis. A contrario, Ebihara et al. [31] ont mis en évidence un effet protecteur de la ventilation invasive sur les lésions histologiques et sur la contractilité diaphragmatique. Les analyses réalisées *in vitro* dans cette étude montrent que le stress mécanique subi par les cellules musculaires, conséquence de l'augmentation du travail respiratoire au cours du sepsis, pourrait avoir un effet potentialisateur sur les lésions oxydatives induites par le sepsis. Néanmoins, dans cette deuxième étude, l'analyse était réalisée après seulement une heure de ventilation invasive, ce qui a pu masquer en partie les effets délétères de la ventilation mécanique qui augmentent avec le temps d'exposition [29]. Bien que les données de la littérature ne soient pas univoques, il pourrait exister un effet potentialisateur de la ventilation invasive sur les lésions induites par le sepsis.

Différents paramètres physiopathologiques sont donc à prendre en compte dans l'indication de la ventilation mécanique dans le choc septique : prévention de l'épuisement respiratoire et diminution de la consommation d'oxygène par les muscles respiratoires d'un côté, conséquences délétères cardiovasculaires et potentialisation des lésions phréniques induites par le sepsis de l'autre.

**Des études récentes se sont intéressées au stress oxydatif majoré par l'hyperoxie qui pourrait participer à la surmortalité en cas de ventilation mécanique,** souvent associée à des PaO<sub>2</sub> élevées [32]. L'hyperoxie pourrait améliorer les défenses antibactériennes et induire une vasoconstriction bénéfique en cas de choc septique [33]. À l'inverse, elle aurait des effets délétères en majorant le stress oxydatif. L'étude randomisée HYPER2S [34] comparait les patients entre une ventilation normoxique ou hyperoxique. Cette étude a été arrêtée prématurément devant une surmortalité (résultats non significatifs) dans le groupe hyperoxie (43 %) versus normoxie (35 %). Une autre étude rétrospective sur 141 pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) a noté que l'hyperoxie définie par une PaO<sub>2</sub> supérieure à 120 mmHg était un facteur indépendant de PAVM (odds ratio : 1,1) [35]. Le débat de l'impact de l'hyperoxie dans le choc septique n'est pas encore tranché et reste une voie de recherche pour les années à venir.

## Problématique et voies de recherches actuelles

**Face à cette problématique, une analyse ancillaire rétrospective récente [36] a exploité la base de données de l'étude multicentrique SEPSISPAM [37].** Cette étude avait inclus des patients en choc septique avec des doses de noradrénaline supérieures ou égales à 0,1 µg/kg par minute, un score SOFA médian de 11 et un score SAPS II médian de 56–57. Cette analyse a déterminé a posteriori trois groupes de patients (étude ancillaire rétrospective, il n'y avait pas de critères d'intubation prédéfinis dans l'étude initiale) : les patients intubés précocement (dans les 12 heures suivant l'inclusion), intubés après la 12<sup>e</sup> heure (intubation secondaire) et jamais intubés. Parmi les 776 patients de l'étude SEPSISPAM, 82 % étaient intubés précocement, 15 % n'étaient jamais intubés et 4 % étaient intubés après la 12<sup>e</sup> heure. Les patients jamais intubés étaient moins sévères avec un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> supérieur, des lactates à l'inclusion inférieurs et des doses de catécholamines moindres à l'inclusion. Ces mêmes patients avaient moins souvent une porte d'entrée pulmonaire (24 % chez les patients jamais intubés, 57 % chez les patients intubés précocement et 40 % chez les patients intubés secondairement,  $p < 0,001$ ) et étaient plus fréquemment immunodéprimés (46 % chez les patients jamais intubés, 24 % chez les patients intubés précocement et 40 % chez les patients intubés secondairement,  $p < 0,001$ ). La mortalité à j28 et j90 était plus basse chez les patients qui n'étaient jamais intubés (7 % contre 40 et 47 % chez les patients intubés précocement et secondairement,  $p < 0,001$ ). Il n'y avait pas de différence significative de mortalité entre les patients intubés précocement et les patients intubés secondairement.

Par ailleurs, cette analyse a mis en évidence de grandes différences de pratiques sur la place de l'intubation dans la prise en charge initiale : six centres « intubateurs fréquents » avaient intubé plus de 90 % des patients avant la 12<sup>e</sup> heure (297 patients), cinq centres « intubateurs moyens » avaient intubé avant la 12<sup>e</sup> heure 80 à 90 % des patients (170 patients) et sept centres « intubateurs faibles » avaient intubé moins de 80 % des patients avant la 12<sup>e</sup> heure (254 patients). Ces différences de pratiques étaient indépendantes des caractéristiques des patients hormis pour le taux d'immunodépression, moindre dans les centres intubateurs faibles. En analyse multivariée prenant en compte les paramètres de sévérité aiguë, le type de centre restait fortement associé à une intubation précoce, montrant que cette variation entre les centres révèle bien une variation des pratiques médicales indépendantes de l'état des patients.

Les autres facteurs indépendamment associés à l'intubation précoce étaient le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur à 100 (HR = 28 ;  $p < 0,001$ ), une porte d'entrée pulmonaire plus fréquente (HR = 2,2 ;  $p < 0,001$ ), un taux de lactates

supérieur à 2 mmol/l (HR = 2,9 ;  $p < 0,001$ ) et l'absence d'immunodépression (HR = 0,5 ;  $p = 0,04$ ). Un point tout à fait remarquable était qu'en analyse multivariée la mortalité à j28 était supérieure dans les centres intubateurs fréquents en comparaison avec les centres intubateurs moyens (41 versus 29 %,  $p = 0,04$ ). Toujours en comparaison avec les centres intubateurs moyens, il existait une tendance à la surmortalité dans les centres avec basse fréquence d'intubation.

Cette étude confirme qu'il existe une part non négligeable de patients en choc septique qui ne sont jamais intubés, moins sévères et présentant une mortalité plus faible. Elle montre également une possible interaction entre la stratégie d'intubation et le devenir des patients, ce qui soulève la problématique de la « juste » place pour l'intubation dans le choc septique. Cette étude est toutefois bien évidemment entachée de nombreuses limites inhérentes à son caractère rétrospectif et post hoc. De plus, les paramètres respiratoires avant intubation (fréquence respiratoire, encombrement, utilisation des muscles accessoires respiratoires...) n'étaient pas disponibles dans la base initiale SEPSISPAM, ce qui représente un biais possible d'interprétation majeur.

**Pour poursuivre la recherche, l'étude prospective observationnelle multicentrique INTUBATIC est en cours (NCT02780466) dans 33 réanimations françaises et une réanimation espagnole.** Les critères d'inclusions sont la présence d'un choc septique défini par la présence d'un foyer infectieux avec nécessité d'introduire des amines vasopressives. Le critère d'exclusion principal est l'intubation avant l'introduction des amines. L'objectif principal est d'analyser l'impact de la stratégie initiale d'intubation sur la survie à j28. Les objectifs secondaires sont d'analyser l'impact de la stratégie initiale d'intubation sur les défaillances d'organes, les facteurs associés à l'intubation secondaire (au-delà de h8), l'impact du délai d'intubation sur la survie et d'évaluer les défaillances d'organes et la mortalité à h24. Cette étude s'intéresse plus particulièrement aux patients en choc septique n'ayant pas de défaillances neurologique ou respiratoire pouvant justifier à elles seules d'une intubation. En effet, trois groupes de patient seront définis en prenant en compte le motif théorique de l'intubation : motif « classique » (neurologique ou respiratoire), motif « hémodynamique » (pas d'atteinte neurologique ou respiratoire significative) et motif « intermédiaire » (patients avec atteinte respiratoire ou neurologique ne justifiant pas à elle seule l'intubation). Les groupes où l'intubation est requise pour motifs « hémodynamique » et « intermédiaire » seront les plus intéressants à analyser puisque ce sont ces situations dans lesquelles le débat persiste. Environ 800 patients ont été inclus, les inclusions sont maintenant terminées, et les résultats devraient paraître courant 2018. Ils nous permettront peut-être de pouvoir poser les bases d'une étude interven-

tionnelle sur la stratégie de prise en charge ventilatoire dans le choc septique.

## Conclusion

La place de l'intubation et de la ventilation mécanique dans le choc septique en dehors des situations de détresse respiratoire et neurologique reste à définir. L'argument de la détresse respiratoire pourrait être impacté par l'arrivée de l'oxygénothérapie à haut débit. L'analyse de la littérature révèle des disparités importantes sur le taux d'intubation et sur son délai au cours de la prise en charge initiale, de façon inconstamment liée à la gravité. De plus, les études physiologiques qui ont analysé la dysfonction diaphragmatique et le rôle de l'hypotension au cours du sepsis ne sont pas univoques. Enfin, une étude récente rapporte que les habitudes des centres influent de façon notable le taux d'intubation, indépendamment de la gravité. L'étude INTUBATIC permettra peut-être d'aider les réanimateurs lors de leur choix de recourir ou non à l'intubation dans le choc septique.

**Liens d'intérêts :** Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

1. de Montmollin E, Aboab J, Ferrer R, Azoulay E, Annane D, (2016) Criteria for initiation of invasive ventilation in septic shock: an international survey. *J Crit Care* 31: 54–57
2. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B, CUB-Réa Network, (2003) Current epidemiology of septic shock: the Cub-Réa Network. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 165–172
3. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, Castelain V, Barraud D, Cousson J, Louis G, Perez P, Kuteifan K, Noirot A, Badie J, Mezher C, Lessire H, Pavon A, (2013) The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care* 17: R65
4. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J, CORTICUS Study Group, (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358: 111–124
5. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, Gårdlund B, Marshall JC, Rhodes A, Artigas A, Payen D, Tenhunen J, Al-Khalidi HR, Thompson V, Janes J, Macias WL, Vangerow B, Williams MD, PROWESS-SHOCK Study Group, (2012) Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 366: 2055–2064
6. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P, (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371: 1496–1506
7. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC, (2014)

- A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370: 1683–1693
8. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM, ProMISe Trial Investigators, (2015) Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 372: 1301–1311
  9. PRISM Investigators, Rowan KM, Angus DC, Bailey M, Barnato AE, Bellomo R, Canter RR, Coats TJ, Delaney A, Gimbel E, Grieve RD, Harrison DA, Higgins AM, Howe B, Huang DT, Kellum JA, Mouncey PR, Music E, Peake SL, Pike F, Reade MC, Sadique MZ, Singer M, Yealy DM, (2017) Early, goal-directed therapy for septic shock — A patient-level meta-analysis [Internet]. *N Engl J Med* 376: 2223–2234; [cited 2017 Apr 6] Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1701380>
  10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R, Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup, (2012) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 41: 580–637
  11. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP, (2001) Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 344: 481–487
  12. Schnell D, et al (2016) Management of neutropenic patients in the intensive care unit (NEWBORNS EXCLUDED) recommendations from an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP), the French Society of Anesthesia and Intensive Care (SFAR), the French Society of Hematology (SFH), the French Society for Hospital Hygiene (SF2H), and the French Infectious Diseases Society (SPILF). *Ann Intensive Care* 6: 90
  13. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, Vincent F, Mayaux J, Benoit D, Bruneel F, Meert AP, Nyunga M, Rabbat A, Darmon M, (2014) Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med* 40: 1106–1114
  14. Azevedo LCP, Caruso P, Silva UVA, Torelly AP, Silva E, Rezende E, Netto JJ, Piras C, Lobo SMA, Knibel MF, Teles JM, Lima RA, Ferreira BS, Friedman G, Rea-Neto A, Dal-Pizzol F, Bozza FA, Salluh JF, Soares M; Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet), (2014) Outcomes for patients with cancer admitted to the ICU requiring ventilatory support: results from a prospective multicenter study. *Chest* 146: 257–266
  15. Khassawneh BY, White P Jr, Anaissie EJ, Barlogie B, Hiller FC, (2002) Outcome from mechanical ventilation after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Chest* 121: 185–188
  16. van Gestel JP, Bierings MB, Dager S, Dalle JH, Pavlíček P, Sedláček P, Monteiro LM, Lankester A, Bollen CW, (2014) Outcome of invasive mechanical ventilation after pediatric allogeneic hematopoietic SCT: results from a prospective, multicenter registry. *Bone Marrow Transplant* 49: 1287–1292
  17. Lemiale V, et al; Groupe de recherche en réanimation respiratoire du patient d'oncologie (GRRR-OH), (2015) Effect of noninvasive ventilation vs oxygen therapy on mortality among immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 314: 1711–1719
  18. Hussain SN, Simkus G, Roussos C, (1985) Respiratory muscle fatigue: a cause of ventilatory failure in septic shock. *J Appl Physiol Bethesda Md* 58: 2033–2040
  19. Lanone S, Taillé C, Boczkowski J, Aubier M, (2005) Diaphragmatic fatigue during sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 31: 1611–1617
  20. Aubier M, Viires N, Syllie G, Mozes R, Roussos C, (1982) Respiratory muscle contribution to lactic acidosis in low cardiac output. *Am Rev Respir Dis* 126: 648–652
  21. Murphy TD, Mayock DE, Standaert TA, Gibson RL, Woodrum DE, (1992) Group B Streptococcus has no effect on piglet diaphragmatic force generation. *Am Rev Respir Dis* 145: 471–475
  22. Hurtado FJ, Gutierrez AM, Silva N, Fernandez E, Khan AE, Gutierrez G, (1992) Role of tissue hypoxia as the mechanism of lactic acidosis during *E. coli* endotoxemia. *Journal of Applied Physiology* 72: 1895–1901
  23. Boczkowski J, Dureuil B, Branger C, Pavlovic D, Murciano D, Pariente R, Aubier M, (1988) Effects of sepsis on diaphragmatic function in rats. *Am Rev Respir Dis* 138: 260–265
  24. Viires N, Sillye G, Aubier M, Rassidakis A, Roussos C, (1983) Regional blood flow distribution in dog during induced hypotension and low cardiac output. Spontaneous breathing versus artificial ventilation. *J Clin Invest* 72: 935–947
  25. Hussain SN, Roussos C, (1985) Distribution of respiratory muscle and organ blood flow during endotoxic shock in dogs. *Journal of Applied Physiology* 59: 1802–1808
  26. Funk DJ, Jacobsohn E, Kumar A, (2013) Role of the venous return in critical illness and shock: Part II — shock and mechanical ventilation. *Crit Care Med* 41: 573–579
  27. Perbet S, De Jong A, Delmas J, Futier E, Pereira B, Jaber S, Constantin JM, (2015) Incidence of and risk factors for severe cardiovascular collapse after endotracheal intubation in the ICU: a multicenter observational study. *Crit Care Lond Engl* 19: 257
  28. Franklin C, Samuel J, Hu TC, (1994) Life-threatening hypotension associated with emergency intubation and the initiation of mechanical ventilation. *Am J Emerg Med* 12: 425–428
  29. Jaber S, et al (2011) Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 364–371
  30. Maes K, Stamiris A, Thomas D, Cielen N, Smuder A, Powers SK, Leite FS, Hermans G, Decramer M, Hussain SN, Gayan-Ramirez G, (2014) Effects of controlled mechanical ventilation on sepsis-induced diaphragm dysfunction in rats. *Crit Care Med* 42: e772–e782
  31. Ebihara S, Hussain SN, Danialou G, Cho WK, Gottfried SB, Petrof BJ, (2002) Mechanical ventilation protects against diaphragm injury in sepsis: interaction of oxidative and mechanical stresses. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 221–228
  32. Eastwood G, Bellomo R, Bailey M, Taori G, Pilcher D, Young P, Beasley R, (2012) Arterial oxygen tension and mortality in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 38 :91–98
  33. Asfar P, Schortgen F, Huber-Lang M, Radermacher P, (2017) Hyperoxia in septic shock: crafty therapeutic weapon or double-edged sword? *Crit Care Med* 45: 1796–1798
  34. Asfar P, et al, HYPER2S Investigators; REVA research network, (2017) Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med* 5: 180–190
  35. Six S, Jaffal K, Ledoux G, Jaillette E, Wallet F, Nseir S, (2016) Hyperoxemia as a risk factor for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Lond Engl* 20: 195
  36. Delbove A, Darreau C, Hamel JF, Asfar P, Lerolle N, (2015) Impact of endotracheal intubation on septic shock outcome: a post hoc analysis of the SEPSISPAM trial. *J Crit Care* 30: 1174–1178
  37. Asfar P, et al, SEPSISPAM Investigators, (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370: 1583–1593