

Thèse de doctorat
de l'Université Sorbonne Paris Cité
Préparée à l'Université Paris Diderot
**École doctorale Pierre Louis de Santé Publique à Paris– Épidémiologie et
Sciences de l'Information Biomédicale – ED 393**

UMR 1137 INSERM, Université Paris Diderot et Paris Nord Sorbonne Paris Cité

Infection, Antimicrobien, Modélisation, Évolution (IAME)

Équipe DEcision Science in Infectious Disease prevention, control and care

**Niveau d'hématocrite optimal chez le patient avec
sepsis et impact des variations de poids chez le
patient avec hypotension à l'admission en
réanimation.**

Par Claire Dupuis

Thèse de Doctorat de Santé Publique, Spécialité Épidémiologie Médicale

Dirigée par M. le Professeur Jean-François Timsit

Présentée et soutenue publiquement à Paris le 20/09/2018

Rapporteur : Pr Aubron, Cécile/PUPH/CHU Brest

Rapporteur : Pr Parienti, Jean-Jacques/PUPH/CHU Caen

Examineur : Pr Alberti, Corinne/PUPH/CHU Robert Debré, APHP

Examineur : Pr Schwebel, Carole/PUPH/CHU Grenoble

Examineur : Pr Darmon, Michael/PUPH/CHU Saint Louis, APHP

Examineur : Pr Souweine, Bertrand/PUPH/CHU Clermont-Ferrand

Directeur de thèse : Pr Timsit, Jean-François/PUPH/CHU Bichat, APH

Titre : Niveau d'hématocrite optimal chez le patient avec sepsis et impact des variations de poids chez les patients avec hypotension à l'admission en réanimation

Résumé : Cette thèse a pour objectif l'étude de l'impact de la transfusion chez le patient avec sepsis et des variations de poids chez le patient avec hypotension à l'admission en réanimation. Leur modélisation est complexe. L'estimation de l'impact de la transfusion doit prendre en compte les facteurs confondants temps dépendant et la censure informative et l'impact des variations de poids sur le pronostic est non linéaire au cours du temps. Jusqu'à présent aucune étude observationnelle ne modélisait correctement ces traitements et n'apportait de conclusion causale. L'applicabilité externe des essais randomisés était limitée par les critères d'inclusion. Nous avons à partir de la base Outcomerea©, estimé l'impact de la transfusion à l'aide d'un modèle structurel marginal puis celui de la prise de poids à l'aide d'une analyse de type Landmark. Nous démontrions que la transfusion n'impactait pas le décès mais était associée à un surrisque d'infection nosocomiale et de détresse respiratoire aiguë. Par contre, dans le sous-groupe des patients avec hématocrite le plus bas, la transfusion protégeait du décès. Nous montrions que la prise de poids était associée au décès, à la survenue de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, et à une durée de séjour prolongée. À contrario, une perte de poids était associée à la survenue d'escarre. Le delta poids semble donc être un outil de pronostication intéressant. Il pourrait guider la gestion de la balance hydrosodée. Pour conclure, ce travail illustre la nécessité d'individualiser la prise en charge de ces patients, en s'appuyant sur une analyse dynamique et instantanée de l'ensemble des indices monitorés en réanimation.

Mots clefs : Choc – réanimation - inférence causale -model structurel marginal - pronostic – delta poids – transfusion

Title: Optimum levels of hematocrit in septic patients and impact of body weight variations in critically patients with hypotension on admission.

Abstract: The aim of this thesis was the study of the impact of the red blood cell transfusion(RBCT) among septic patients and of the body weight variations(BWVs) among patients with hypotension on admission, on several outcomes, in intensive care unit(ICU). Modelling RBCT and BWVs remains complex. Indeed, the estimation of the impact of RBCT must take into account the time-dependent nature of confounding factors, and the presence of informative censor. Furthermore, the impact of BWVs is not linear over time. Until now, none of the observational studies handled correctly confounding factors nor allowed causal conclusions. The external applicability of randomized controlled trials was questionable since the inclusion criteria were limited. We estimated, based on the French multicentre Outcomerea© database, the impact of RBCT thanks to a marginal structural model and used a Landmark approach to model the impact of the BWVs. We showed that RBCT didn't affect overall mortality, but increased occurrence rate of ICU acquired infection and severe hypoxemia. A protective effect of RBCT, in case of low haematocrit was found. We also found that the largest body weight gains tended to be associated with death, occurrence of ventilatory associated pneumoniae and a longer length of stay. A weight loss increased the risk of bedsore. As a conclusion, the transfusion triggering should be individualized. For that purpose, tools allowing an instantaneous measurement and analysis of all the indices collected in ICU are warranted. Then, BWVs might be a clinically relevant tool to prevent weight gain but also for prognostication.

Keywords: Shock – intensive care – causal inference – marginal structural model - prognostic – body weight variations – red blood cell transfusion.