



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Evaluation de l'application des recommandations de la Surviving Sepsis Campaign 2012 dans la prise en charge initiale des sepsis sévères et des chocs septiques aux urgences de Lens : Etude rétrospective et prospective, avant et après sensibilisation de l'équipe soignante

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2014 à 14h
au Pôle Recherche
Par Juliette Masse

JURY

Président :

Monsieur le Professeur WIEL

Assesseurs :

Madame le Professeur FAURE

Monsieur le Docteur KIPNIS

Monsieur le Docteur VAN GRUNDERBEECK

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur NIGEON

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

Table des matières

Résumé (en anglais)	12
Introduction	13
Matériels et Méthodes	15
Contexte	15
Critères d'inclusion	15
Critères d'exclusion	16
Déroulement de l'étude	16
Sensibilisation de l'équipe soignante	17
Paramètres étudiés	18
Applications des Bundles	18
Mesure des délais	18
Délai diagnostique	19
Prise en charge pré hospitalière	19
Secteur initial d'orientation	19
Scores de gravité	20
Survie à J28	20
Analyses Statistiques	20
Aspects Ethiques	21
Résultats	22
1) Population	22
2) Objectif primaire : Analyse de l'adhésion aux bundles	23
- Respect des objectifs de la SSC	23
- Adaptation de l'antibiothérapie	24
- Adaptation du remplissage	24
- Evaluation des délais de réalisation	24
3) Objectif secondaire	24
- Analyse du délai de diagnostic	24
- Facteurs influençant le délai de diagnostic	25
Impact de la prise en charge pré hospitalière par le SMUR	25
Impact du secteur d'orientation initial	25

Impact du score de gravité sur le diagnostic fait d'emblée ou secondairement	25
- Analyse du taux d'adhésion aux bundles après diagnostic	26
- Analyse des délais de réalisation après diagnostic	26
- Facteurs influençant l'adhésion aux bundles	27
Impact de la prise en charge par le SMUR	27
Sur l'antibiothérapie à H3	27
Sur le pack bundles	27
Impact du secteur d'orientation initial	27
Sur l'antibiothérapie	27
Sur le pack bundles	27
- Analyse de la survie	28
Discussion	29
Population étudiée et limites	29
Taux d'adhésion et délais	31
Délai de diagnostic, adhésion et filière de soins	35
Impact de la filière de soins	36
Survie	37
Conclusion	38
Bibliographie	40
Annexes	44
Annexe 1 : Grille de recueil distribuée aux urgences	44
Annexe 2 : Logo utilisé à visée de sensibilisation de l'équipe à la problématique des Sepsis Sévères et des Chocs septiques	45
Annexe 3 : Critères de diagnostic du sepsis d'après la Sepsis Campaign ...	45
Annexe 4 : « Sepsis de poche » distribué à de l'équipe des urgences	47
Annexe 5 : Tableau des résultats à 3 mois exposés en réunion de service ..	48
Annexe 6 : Score RISSC	49
Annexe 7 : SOFA Score	50
Annexe 8 : Score IGS II	51
Annexe 9 : Graphique comparant les taux d'adhésion aux bundles avant et après formation	52
Annexe10 : Tableau récapitulatif des délais de réalisation des bundles avant et après formation, avant et après diagnostic	52

RESUME

Background: Compliance with the Surviving Sepsis Campaign 2012 (SSC) bundles in the Emergency Department (ED) is a keypoint to improve outcome of severe sepsis and septic shock. Before and after education of ED staff, we studied compliance and timing of lactate dosing, blood cultures sampling, empiric antibiotherapy (ATB) and fluid resuscitation, the three hours (H3) bundle. Survival and compliance according to clinical care pathway were studied too. **Methods :** Monocentric study before and after education of ED staff about SSC bundles (course, posters). We looked after compliance in a retrospective and a prospective cohort, timing of realisation, day 28 survival, overall severity (SAPS2, SOFA and RISSC scores) ; impact of prehospital medical management, and initial pathway of care. Statistical analysis was performed with Fisher exact test and Mann-Whitney Multivariate analysis of factors associated with survival was made through logistic regression. **Results :** Eighty-nine patients were included in the prospective cohort, 65 in the retrospective cohort. Patterns of the retrospective and prospective cohort were respectively : sex ratio M/F 29/39 and 39/47 (NS), median age 63,29/61,38 (NS) ; SAPS 2 44/40 (p=0,019) ; SOFA 4/3 (p=0,005), RISSC 9/12,5 (p=0,002). Compliance with the H3 bundle items before and after intervention were : lactate 72,1% vs 81,4%(NS) ; blood cultures 61,8% vs 67,4% (NS) ; ATB 29,3% vs 52,3% (p=0,005) ; fluids 52,9% vs 59,3% (NS). Median delays before and after intervention were (in minutes) : for lactate, 56,00 vs 40 (p=0,024), blood cultures 68 vs 75 (NS); ATB 229 vs 160 min (NS), fluids 100 vs 74 (NS). Survival was superior after intervention 67,6 vs 81,4%(p=0,049), and associated with a low SAPS 2 score. Admission through pre-hospital medical team was associated with a stronger to H3 ATB compliance before intervention (p=0,032). Initial orientation to acute care unit was associated with a better H3 ATB compliance compared to standard care ward before and after staff education (p=0,001;p=0,003), and with better overall compliance (p=0,004 ; p=0,026). **Conclusion :** Compliance with the SSC H3 bundle was risen but still needs to be improved. There is an impact of the initial clinical care pathway on compliance and timing of ATB injection. Improvement could be obtained through optimising early screening, correct initial guidance, or even with specialized teams.

INTRODUCTION

Le sepsis est une réponse systémique et délétère de l'organisme à une infection, soupçonnée ou avérée, pouvant évoluer vers un sepsis sévère (hypotension artérielle et/ou hypo perfusion tissulaire et/ou défaillance uni viscérale aigue survenant après une infection) et un choc septique (sepsis sévère non inversé par une réanimation liquidienne) (1). Les sepsis sévère et les chocs septiques sont regroupés dans le reste de l'étude sous le terme de Syndromes Septiques Graves (SSG) (2). Ils répondent à des critères de définition larges et aspécifiques, et leur diagnostic est parfois difficile.

Le sepsis et les SSG sont un enjeu de santé publique. Leur mortalité est de 28 à 43% (3,4). Il s'agit de pathologies bien connues des services de réanimation, où les équipes soignantes reçoivent régulièrement des formations mais, 50% des SSG sont observés en dehors de ces services (5). Leur épidémiologie est moins bien connue dans les services d'urgence mais, ils seraient responsables d'environ 500 000 admissions par an aux Etats Unis et représenteraient la dixième cause de mortalité. (6) Nombre de ces patients bénéficie d'une prise en charge initiale aux urgences, avant leur orientation vers les services de réanimation ou de surveillance continue.

De nombreuses études récentes montrent que la précocité de prise en charge des patients en SSG, en particulier l'antibiothérapie, est associée à une augmentation de la survie (7, 8, 9) et du pronostic global. En l'absence de nouvelles thérapeutiques adjuvantes pour la prise en charge des SSG, le pronostic de ces patients ayant séjourné aux urgences pourrait être amélioré avec l'optimisation des délais d'intervention et de repérage (10).

La Surviving Sepsis Campaign (SSC) (1), réactualisée en 2012, a établi un ensemble de recommandations internationales pour la prise en charge des SSG. Quatre mesures phares déterminées d'après les données de la littérature sont à réaliser dans les trois premières heures. Elles concernent le dosage de la lactatémie, le prélèvement d'hémocultures, l'administration de l'antibiothérapie, et le remplissage vasculaire par 30mL/kg de cristalloïdes, à compléter dans les trois premières heures de prise en charge. Il s'agit de mesures simples, faciles à réaliser dans un service

MASSE Juliette

d'urgence, qui, appliquées ensemble (bundles), sont associées à une mortalité moindre.

Une étude récente, réalisée aux urgences du centre hospitalier de Lens, montrait que l'optimisation du traitement des SSG sur pneumopathie aigue communautaire nécessitait une amélioration des mesures thérapeutiques actuellement disponibles, notamment en matière de délais. La sensibilisation du personnel hospitalier à l'identification précoce des sepsis graves, pourrait permettre une diminution des délais de prise en charge et des erreurs d'orientation. L'intérêt du développement d'équipes dédiées aux SSG, semblables aux équipes neuro vasculaires dans la prise en charge de l'AVC, était suggéré. La validation par une étude prospective sur l'ensemble des SSG semblait nécessaire (11).

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'adhésion aux recommandations (bundles) de la SSC 2012 dans les trois premières heures suivant l'admission, et ce avant et après une sensibilisation des équipes des urgences de Lens à la problématique des SSG.

L'impact du suivi des recommandations sur la survie, les facteurs influençant l'adhésion aux bundles et le délai de diagnostic - prise en charge par le SMUR, secteur d'orientation initial - étaient secondairement étudiés.

MATERIELS ET METHODES

CONTEXTE

Nous avons mené une étude monocentrique aux urgences du Centre Hospitalier de Lens, de type interventionnelle et comparative entre deux groupes parallèles : un groupe rétrospectif, avant, et un groupe prospectif, après sensibilisation du personnel du SAU aux recommandations de la SSC 2012.

Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients âgés de plus de 18 ans ayant présenté un sepsis sévère et/ou un choc septique, pris en charge initialement aux urgences de Lens.

Les critères de sepsis sévère ou de choc septique répondaient aux définitions de la SSC (1) de par l'association d'une infection connue ou soupçonnée à un Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS) défini par la présence d'au moins deux critères parmi :

- Hypo ou hyperthermie (<36 ou $> 38,3^{\circ}\text{C}$) ;
- Tachycardie > 90 /min
- Polypnée > 20 /min ou $\text{Pa CO}_2 < 32\text{mmHg}$
- Hyperleucocytose $>12000/\text{mm}^3$, ou leucopénie $< 4000/\text{mm}^3$

et à une ou des défaillance(s) d'organe(s) :

- hémodynamique (hypotension artérielle $\text{PAM} < 70$ mmHg, lactate $> 2\text{mmol/l}$, signe d'hypoperfusion périphérique),
- respiratoire ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$),
- rénale (créatinine $> 20\text{mg/l}$ - $176 \mu\text{mol/l}$ - ou oligurie $< 0.5\text{ml/kg/h}$),
- neurologique (Glasgow < 13 , agitation, confusion),
- hépatique (bilirubine $> 20\text{mg/l}$),
- hématologique ($\text{INR} > 1,5$, TCA > 60 s, plaquettes $< 100\ 000/\text{mm}^3$, purpura)

MASSE Juliette

Les patients étaient ensuite transférés dans les services de réanimation, de surveillance continue ou dans un service conventionnel de médecine du Centre Hospitalier de Lens.

Critères d'exclusion

- patients mineurs
- femmes enceintes
- patients transférés directement de l'extérieur vers le service de réanimation ou l'USC
- patients dont la prise en charge avait été débutée dans un autre service, secondairement transférés aux urgences.

Déroulement de l'étude

L'étude s'est déroulée en trois phases :

- Une phase de recueil de données rétrospectives, de novembre 2012 à septembre 2013, à partir de dossiers sélectionnés par le Département d'Information Médicale, selon le codage diagnostic de la CIM-10 correspondant aux SRIS d'origine infectieuse avec défaillance d'organe, aux sepsis et aux chocs septiques. Une partie des données était collectée par les Attachées de Recherche Clinique (ARC) du Centre Hospitalier de Lens. Les informations étaient récupérées à partir des dossiers médicaux informatiques des patients, grâce aux logiciels Cristalnet[®] et DMU-Net[®], et complétées par le dossier papier si nécessaire.

- Une phase de sensibilisation/formation de l'équipe soignante – médicale et paramédicale – du SAU concernant le diagnostic de sepsis sévère et l'implémentation des « bundles » de la SSC.

- Et une phase de recueil prospectif, du 21 décembre 2013 au 21 mai 2014 avec poursuite d'interventions visant à améliorer le processus de soins en augmentant le suivi des recommandations de la SSC. Pendant cette période, les données étaient initialement collectées grâce à une grille de recueil (Annexe 1), disponible aux urgences dans les différentes salles de travail et dans la salle d'accueil de l'Infirmière d'Accueil et d'Orientation (IAO). La grille était

secondairement complétée via le dossier médical du patient de la même manière que lors de la période rétrospective en cas de données manquantes.

Sensibilisation de l'équipe soignante

Afin d'améliorer l'adhésion de l'équipe, nous avons effectué une sensibilisation de l'ensemble du personnel soignant des urgences de Lens aux critères de diagnostic des SSG, aux recommandations de la SSC et à l'importance de l'application des bundles dans un délai inférieur à trois heures.

Nous avons adopté une approche multimodale basée sur :

- une période initiale de trois semaines, début décembre 2013, de formations appuyées par des présentations PowerPoint® ;
- l'affichage de logos et de posters (Annexes 2 et 3) rappelant les critères de gravité des sepsis dans la salle d'accueil de l'IAO, dans les salles de soins et dans les bureaux médicaux et infirmiers ;
- la distribution de plaquettes de poche intitulées « Sepsis de poche » (Annexe 4) décrivant les bundles, les critères de sepsis sévère et de choc septique à tous les membres de l'équipe soignante ;
- un « patrouillage » régulier aux urgences, pour recueillir les cas récents, effectuer des rappels, réaliser une approche personnalisée en répondant aux questions de chacun ;
- la formation des internes et des externes participants aux gardes dans le service ;
- la participation aux réunions de service, avec présentation des résultats intermédiaires à trois mois sous forme de graphiques simples des performances de l'équipe (taux d'adhésion aux bundles). (Annexe 5)

Nous avons insisté sur l'importance du rôle de tous les membres de l'équipe soignante – médecins séniors, internes, externes, infirmiers, aides soignants – dans le dépistage et la prise en charge des SSG.

PARAMETRES ETUDIES

♦ Application des Bundles

Selon les recommandations de la SSC 2012, pour la prise en charge des trois premières heures (1), nous avons mesuré les délais de la mesure de la lactatémie sanguine (12, 13), du prélèvement d'hémocultures, de début du remplissage vasculaire à raison de 30ml/kg de cristalloïdes sur la première heure et de l'administration de l'antibiothérapie probabiliste.

La réalisation ou non de chacun de ces paramètres était recueillie d'après la validation informatique de la réalisation du geste par l'infirmier en charge du patient. L'adaptation du remplissage, en quantité et en qualité, était étudiée secondairement d'après le poids rapporté dans le dossier médical.

Nous avons étudié la réalisation de chaque élément séparément et réalisés tous conjointement, en « pack ». Les délais de réalisation et l'adhésion aux objectifs inférieurs à trois heures étaient comparés entre les deux groupes.

L'administration de l'antibiothérapie dans un délai inférieur à une heure et l'adaptation de l'antibiothérapie au foyer suspecté étaient également étudiées. Cette dernière était étudiée par un infectiologue du Centre Hospitalier de Lens, d'après les recommandations d'antibiothérapie selon le foyer suspecté (14), et sur les antibiogrammes correspondants aux hémocultures réalisées aux urgences ou lors de l'hospitalisation.

♦ Mesure des délais

Le Temps 0 était déterminé à partir de l'heure de prise en charge par l'infirmière d'accueil, heure de la première mesure des paramètres vitaux permettant le dépistage du sepsis. Les délais étudiés sont déterminés d'après cette heure, inscrite dans le dossier médical du SAU (Service d'Accueil des Urgences).

L'heure de réalisation des quatre éléments des bundles était collectée grâce au remplissage des grilles de recueil par l'équipe en prospectif. Dans le recueil rétrospectif, et lorsque les grilles étaient incomplètes en prospectif, c'est l'heure de la réalisation du geste, validée dans le dossier informatique par l'infirmier, qui était utilisée.

- ♦ Délai diagnostique

Le délai de diagnostic était secondairement évalué. Un deuxième chronométrage était réalisé à partir de l'heure présumée du diagnostic. Cette heure, si elle n'était pas consignée sur les feuilles de recueil remplies par l'équipe en prospectif, et dans tous les cas en rétrospectif, était estimée, via le dossier médical informatique des urgences. Elle était fixée soit à l'heure où le diagnostic de sévérité était clairement mentionné dans le dossier, soit à l'heure de la première hypotension artérielle tracée, soit de la mise en évidence d'un signe de défaillance viscérale lors de la surveillance du patient, soit lors de la réception des résultats d'analyses biologiques évocatrices. La réalisation des bundles était donc observée et comparée entre chaque groupe à partir de l'entrée dans le service et à partir de l'heure de diagnostic.

- ♦ Prise en charge pré hospitalière

La prise en charge ou non par une équipe SMUR était également étudiée. Nous nous sommes intéressés à l'impact de la prise en charge pré hospitalière sur le délai de diagnostic, le taux de réalisation de l'antibiothérapie dans les trois heures après l'entrée et l'adhésion aux 4 « bundles » réunies.

- ♦ Secteur initial d'orientation

Le secteur initial d'orientation aux urgences était recueilli dans le cadre de l'évaluation du processus et de la filière de soins. Les patients étaient orientés, après évaluation par l'IAO, au secteur « lourd », c'est à dire le déchoquage des urgences de Lens, permettant une surveillance rapprochée, ou au secteur « léger », c'est à dire les urgences médico-chirurgicales conventionnelles. Nous avons évalué l'association entre l'orientation vers le secteur « lourd », le délai de diagnostic, et le taux de réalisation de l'antibiothérapie inférieure à trois heures après l'entrée. La corrélation entre le secteur d'orientation et l'adhésion au « pack » de bundles était observée.

♦ Scores de gravité

En parallèle, la gravité de l'atteinte des patients a été évaluée par trois scores : le score RISSC (15), le SOFA-score (16) et l'IGS II (17, 18) (Annexes 6, 7, 8).

Les données anamnestiques, cliniques et biologiques nécessaires au calcul de ces scores étaient obtenues par la lecture du dossier médical et des résultats d'analyses biologiques concernant le passage du patient aux urgences, la lecture des courriers de sortie, et le dossier papier.

La corrélation entre le score de RISSC, l'IGS-II, et l'identification d'emblée, c'est à dire lors de la première évaluation médicale, ou secondaire du SSG était secondairement évaluée sur l'ensemble de l'effectif.

♦ Survie à J28

Nous avons comparé la survie à J28 de tous les patients de l'étude dans les deux groupes. La survie était récupérée grâce au logiciel Cristalnet[®] par lecture des courriers médicaux, ou par appel téléphonique avec l'aide des ARC.

L'impact du taux de réalisation de l'antibiothérapie inférieure à trois heures après l'entrée sur la survie était étudié.

Un test de régression logistique était effectué pour étudier de manière multivariée les facteurs associés à la survie. Il était réalisé sur l'âge, le score de RISSC, le score IGS-II, l'administration de l'antibiothérapie et le délai de remplissage inférieur à trois heures.

ANALYSE STATISTIQUE

Les analyses statistiques porté sur l'association ou la comparaison entre:

- taux d'adhésion aux recommandations à H3 et délais de réalisation
- délais de diagnostic
- prise en charge pré-hospitalière ou non, respect des recommandations à H3 et délais de diagnostic
- secteur d'orientation initial et adhésions aux bundles à H3 et délais de diagnostic

- scores de gravité et survie à J28
- adhésion aux bundles après diagnostic
- survie à J 28 avant et après intervention
- antibiothérapie, adhésion aux bundles et survie à J28

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels SPSS 2[®] et Statview[®].

Les variables nominales sont exprimées en nombre (%), les variables continues en médiane et quartiles.

Les variables continues étaient comparées par un test de Mann Whitney, les variables nominales par un test de Fisher exact.

Une régression logistique était utilisée pour l'analyse multivariée des facteurs influençant la survie.

Une probabilité inférieure à 0,05 était considérée comme significative ($p < 0,05$).

ASPECTS ETHIQUES

Nous avons obtenu l'accord du Comité d'Ethique du Centre Hospitalier de Lens.

Ce travail a fait l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

RESULTATS

POPULATION

68 patients ont été inclus dans le groupe rétrospectif et 86 dans le groupe prospectif, présentant un sepsis sévère ou un choc septique et pris en charge initialement aux SAU de Lens.

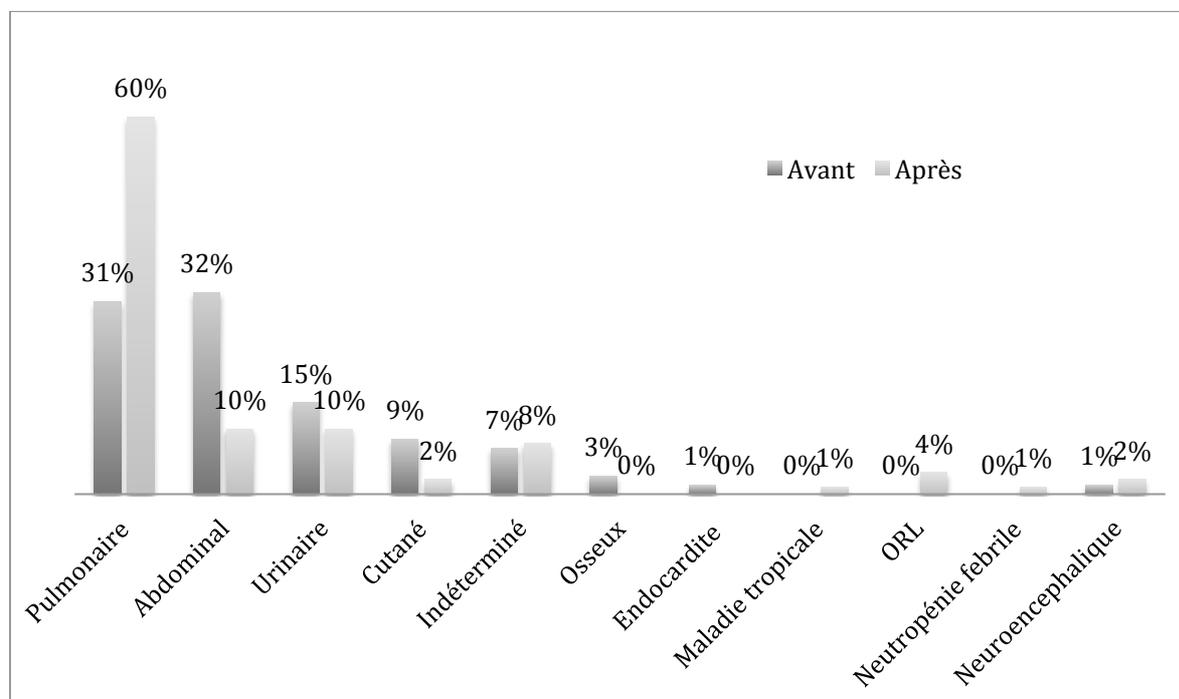
Durant la période de six mois de recueil prospectif 14 877 passages et 14 889 séjours étaient enregistrés aux urgences.

Tableau 1 : caractéristiques des populations étudiées

	Rétrospectif n=68	Prospectif n=86	p
Sexe (M/F)	29/39	39/47	0,86
âge (années) moyenne+/- écart type	63,29 (+/-13,061)	61,38 (+/-17,173)	0,449
Scores de gravité: médiane étendue			
RISSC	9 (4 - 13,38)	12,5 (8,38 - 15,68)	0,002
SOFA	4 (2 - 6)	3 (1 - 4)	0,005
IGS-II	44 (36,25 - 51,75)	40 (26 - 49)	0,019
Données Biologiques (min-max)			
lactate	3,2 (0-18,3)	2,2 (0-10,3)	0,08
leucocytes	13 700 (300-69000)	13 650 (500-43800)	0,69
CRP	175 (8-726)	205 (0-672)	0,73
pCT	12,17 (0,16-528)	3,14 (0,04-384)	0,003

Les foyers infectieux identifiés avaient la répartition suivante :

Graphique 1 : Foyers infectieux identifiés dans chaque groupe



OBJECTIF PRIMAIRE : ANALYSE DE L'ADHESION AUX BUNDLES

- Respect des objectifs de la SSC

Tableau 2 : Comparaison du taux d'adhésion aux bundles entre les groupes rétrospectif, avant, et prospectif, après, sensibilisation du personnel

	Avant (%)	Après (%)	p
LACTATE	72,1	81,4	0,170
HEMOCULTURES	61,8	67,4	0,463
ANTIBIOTHERAPIE <H3	29,4	52,3	0,004
ANTIBIOTHERAPIE <H1	16,2	16,3	0,986
REPLISSAGE	52,9	59,3	0,429
PACK	22,1	31,4	0,196

- Adaptation de l'antibiothérapie

L'antibiothérapie était adaptée dans 73,5% des cas dans le groupe rétrospectif et dans 78% des cas dans le groupe prospectif (p=0,66).

- Adaptation du remplissage

Le remplissage était adapté aux objectifs de la SSC (30 ml/kg de cristalloïdes), en quantité et en qualité, dans 34% des cas en rétrospectif et dans 26% des cas en prospectif (p=0,29).

- Evaluation des délais de réalisation

Tableau 3 : Comparaison des délais médians de réalisation de chaque élément avant et après sensibilisation du personnel après l'admission

	Avant (min)	Après (min)	p
LACTATE	56 (33,75-129,25)	39,5 (23-86)	0,024
HEMOCULTURES	68 (41,25-173,25)	75 (35-173)	0,81
ANTIBIOTHERAPIE	229 (81,75-303,5)	160 (90,5-243,75)	0,09
REPLISSAGE	100 (42,25 - 227,75)	74 (35,75 - 181,25)	0,39

OBJECTIFS SECONDAIRES

- Analyse du délai de diagnostic

La médiane des délais de diagnostic était de 33 minutes (25 – 73) avant sensibilisation, contre 18 minutes (0 – 46) après sensibilisation de l'équipe soignante (p=0,134).

- Facteurs influençant le délai de diagnostic

○ Impact d'une prise en charge pré hospitalière par le SMUR

19,1% des patients étaient pris en charge par une équipe de SMUR dans le groupe rétrospectif, contre 31,3% dans le groupe prospectif.

La médiane de délai diagnostic était de 44 minutes (9 – 125) s'il s'agissait d'une prise en charge par le SMUR, contre 32 (0 – 70) en cas d'entrée directe, dans le groupe rétrospectif (p=0,374).

Dans le groupe prospectif, le délai était de 3 minutes (0 – 36,5) en cas de prise en charge par le SMUR, contre 21,25 minutes (0,25 – 54,25) en cas d'entrée directe (p=0,082).

○ Impact du secteur d'orientation initial

61,8% des patients étaient orientés vers le déchoquage avant formation, contre 60,5% après formation.

Avant formation de l'équipe, la médiane de délai de diagnostic était de 25 minutes (0 – 77,75) si le patient était orienté vers le secteur « lourd », et de 33 minutes (6,5 – 74,5) s'il était orienté vers le « léger » (p=0,260).

Après formation, le délai était de 10 minutes (0 – 84,75) si le patient était orienté vers le secteur « lourd », contre 19,50 minutes (0 – 41,75) s'il était orienté vers le « léger » (p=0,903).

○ Impact du score de gravité sur le diagnostic fait d'emblée ou secondairement

Tableau 4 : Comparaison du diagnostic fait d'emblée ou secondairement selon le score de gravité, sur l'effectif total

	Diagnostic d'emblée	Diagnostic secondaire	p
RISSC	12 (8-16,125)	8 (5-12,25)	0,048
IGS-II	43 (34-52)	40 (27,5-46,5)	<0,001

- Analyse du taux d'adhésion aux bundles après diagnostic

Tableau 5 : Comparaison du taux d'adhésion aux bundles avant et après sensibilisation, après le diagnostic de SSG

	Avant (%)	Après (%)	p
LACTATE	69	76	0,47
HEMOCULTURES	67,6	79,1	0,108
ANTIBIOTHERAPIE <H3	33,3	66,7	0,001
ANTIBIOTHERAPIE <H1	27,9	30,2	0,756
REPLISSAGE	63	71	0,47
PACK	29	41	0,18

- Analyse des délais de réalisation après diagnostic

Tableau 6 : Comparaison des délais médians de réalisation de chaque élément avant et après sensibilisation du personnel après le diagnostic

	Avant (min)	Après (min)	p
LACTATE	33 (16-59)	21,5 (8,5-46)	0,06
HEMOCULTURES	48 (10,5-90,25)	40 (16-75,25)	0,81
ANTIBIOTHERAPIE	121 (44,5-216,75)	99 (41-161,25)	0,19
REPLISSAGE	47,5 (20,25 - 104,75)	29 (9,25 - 75, 25)	0,05

- Facteurs influençant l'adhésion aux bundles

○ Impact de la prise en charge par le SMUR

◆ sur l'antibiothérapie à H3

Dans le groupe rétrospectif, l'antibiothérapie était faite à H3 dans **23,6%** des cas pour les patients entrant spontanément au SAU, contre **53,8%** si la prise en charge était faite par le SMUR (**p=0,032**).

Après formation de l'équipe, ce chiffre passe à 50% en cas d'entrée libre, contre 57,7% en cas de prise en charge par le SMUR (p=0,512).

◆ sur le pack bundles

Avant formation, l'adhésion aux 4bundles était de 20% en cas d'entrée libre, contre 30,8% si la prise en charge était faite par le SMUR (p=0,4).

Après formation, ces chiffres étaient respectivement de 26,7% et de 42,3% (p=0,151).

○ Impact du secteur d'orientation initial

◆ sur l'antibiothérapie

Avant formation, l'antibiothérapie était réalisée dans les 3 heures dans **3,8%** des cas si les patients étaient orientés vers le secteur léger, contre **45,2%** s'ils étaient orientés au lourd (**p<0,001**).

Après formation, ces éléments passaient respectivement de **32,4%** à **65,4%** (**p=0,003**).

◆ sur le pack bundles

Avant formation, l'adhésion aux 4bundles était de **3,8%** si les patients étaient orientés vers le secteur léger, contre **33,3%** s'ils étaient orientés vers le lourd (**p=0,004**).

Après formation, ces chiffres étaient respectivement de **17,6%** contre **40,4%** (**p=0,026**).

- Analyse de la Survie

La survie globale était de **67,6%** (n=46 patients) dans le groupe rétrospectif, contre **81,4%** (n=70 patients) dans le groupe prospectif (**p=0,0049**).

En analyse multivariée par régression logistique parmi les facteurs suivants : ATB H3, RISSC, SOFA, âge, lactate ; seul l'IGS 2 bas est associé à la survie de manière significative.

○ Impact de l'antibiothérapie inférieure à H3 sur la survie

Avant formation de l'équipe, la survie était de 68,8% si l'antibiothérapie était faite dans les trois heures, contre 65% si elle n'était pas faite dans les objectifs de la SSC (p=0,763).

Après formation, ce chiffre était de 87,8% contre 75,6% respectivement (p=0,145).

DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'application des bundles « H3 » de la SSC 2012 aux urgences. Nous nous étions inspirés de la méthodologie de l'étude de Pugin (19) pour la construction initiale du projet et pour les méthodes de sensibilisation utilisées par les auteurs. De nombreuses autres études (20, 21) se sont intéressées à l'adhésion aux bundles, comme celle de Gao (22) dans le choc septique après la première Surviving Sepsis Campaign, voire dans d'autres situations d'infections graves (23), et ont mis en évidence un impact favorable sur le pronostic des patients septiques.

Les principaux résultats mettaient en évidence une amélioration globale de l'adhésion aux « bundles » après sensibilisation de l'équipe des urgences, en particulier en matière d'antibiothérapie. En terme de délais, il existait une amélioration de la vitesse de dosage du lactate, et du remplissage vasculaire après le diagnostic.

Nous avons mis en évidence une amélioration de la survie des patients de l'étude. L'orientation initiale vers le déchoquage a une influence favorable sur l'adhésion aux bundles. La prise en charge par le SMUR améliore le taux d'antibiothérapie à H3. La vitesse de diagnostic n'était en revanche pas améliorée.

POPULATION ETUDIEE ET LIMITES

Les deux effectifs de la population étaient comparables sur l'âge, le sexe, le taux de leucocytes et la CRP. En revanche, il y avait une différence significative entre les groupes sur deux scores de gravité étudiés et sur la pCT, voire le lactate ($p=0,08$). Le groupe rétrospectif semble globalement donc « plus grave » que le groupe prospectif. Le score RISSC plus élevé en prospectif pourrait être lié à une surreprésentation des pneumonies.

On peut expliquer ce résultat par un biais de recueil des patients inclus dans le groupe rétrospectif. Ces patients étaient sélectionnés via le logiciel du DIM selon le codage informatique des diagnostics retenus. On peut donc imaginer que certains

patients en sepsis sévère non choqués n'aient pas été inclus par défaut ou par oubli de codage.

Si le groupe prospectif semble moins grave, plus de patients ont été recueillis, et ce, sur une période de recueil plus courte que pour le groupe rétrospectif. On peut donc envisager une meilleure sensibilisation du personnel de l'équipe au diagnostic de SSG. Le plus faible effectif du groupe rétrospectif peut également être lié à une sous-estimation antérieure de la gravité réelle des patients en sepsis sévère, sans état de « choc ».

Cependant, l'existence d'un biais informatique de recueil n'est pas la seule limite de notre étude.

- l'effectif, lié au recueil monocentrique, est de faible importance par comparaison aux études déjà publiées.

- La technique de chronométrage via l'informatique est imprécise. La validation informatique des soins réalisés n'est pas toujours faite en temps réel mais, parfois a posteriori. Ce facteur peut avoir joué sur nos résultats en majorant les délais.

- Le score RISSC a été utilisé dans sa forme abrégée car les notions de bactériémie primaire et de la nature de l'agent infectieux causal n'étaient pas disponibles aux urgences.

- Nous avons limité le champ de l'étude à l'analyse des bundles à H3. Les recommandations et les objectifs de la SSC correspondant à H6 (1) (d'amines vasopressives, pression veineuse centrale et de la saturation veineuse centrale en oxygène, contrôle du taux de lactate) n'ont pas été étudiés. Il n'était pas question de remettre en cause l'importance de ces mesures dans la prise en charge des SSG. Mais notre objectif était d'évaluer la qualité de la prise en charge initiale par l'équipe des urgences. Or, les bundles à H3 sont des mesures simples à appliquer par tous et pour tous les patients suspects de SSG, quand les bundles à H6 correspondent à des mesures de réanimation.

- Les critères d'antibiothérapie « adaptée » répondent à des définitions très larges. De plus, notre étude comportait majoritairement des sepsis communautaires d'où une certaine « facilité » d'adéquation du spectre antibiotique. Nos résultats sont cependant comparables à ceux d'études antérieures (7, 24).

La posologie des antibiothérapies administrées n'était pas non plus étudiée. On ne

peut donc pas juger de l'efficacité ou de l'adéquation des doses prescrites.

- L'impact des décisions de LATA (Limitations et Arrêts des Thérapeutiques Actives) instaurées aux urgences sur la survie n'était pas étudié. Or, une étude rétrospective récente (25) a montré que chez des patients atteints de SSG, l'inclusion de patients en LATA était significativement associée à une augmentation de la mortalité.

Dans notre étude, il y avait deux patients en LATA dans le groupe rétrospectif (2,9%) et dix-huit dans le groupe prospectif (20,9%). Cette notion a pu entrer en compte dans l'analyse de la survie et sur l'adhésion aux bundles.

- La filière de soins d'aval, c'est à dire le service vers lequel le patient était orienté après sa sortie du SAU, n'était pas étudiée. Il est arrivé que des patients initialement orientés vers un service de médecine conventionnelle, soient redirigés dans les 24h suivantes vers le déchoquage, l'USC ou la réanimation devant un tableau de SSG. Parfois, ces patients présentaient, dès leur entrée initiale aux urgences des critères de SSG. Ceci reflétait d'un défaut de dépistage ou d'orientation aux urgences et nous n'avons pas étudié l'impact de ces erreurs sur la survie.

- Nous n'avons pas analysé le délai d'admission en réanimation ou en USC, qui est un facteur pronostic et un critère d'évaluation de la filière de soins (26).

TAUX D'ADHESION AUX BUNDLES

Les résultats tendent vers l'amélioration de tous les taux d'adhésions après sensibilisation du personnel mais, elle n'est significative que pour l'antibiothérapie ($p=0,004$). En terme de délais, il existe une amélioration également, significative uniquement pour la lactatémie ($p=0,024$). En revanche, le délai de réalisation des hémocultures s'accroît mais de manière non significative.

- Il existait une amélioration non significative du taux de réalisation du lactate mais ce taux était déjà élevé avant les formations. Par contre, il y avait une amélioration significative des délais de réalisation. Nous avons fortement insisté sur ce point lors des formations comme étant un argument diagnostique supplémentaire mais, aussi, un élément utile à l'estimation de la gravité. La sensibilisation semble donc avoir été

efficace. De plus, nous avons l'avantage de disposer de l'analyse de la lactatémie immédiatement aux urgences sur l'automate utilisé pour les gaz du sang du service.

- Pour les hémocultures, il existe une amélioration non significative sur le taux d'adhésion inférieur à H3, mais ce chiffre était élevé avant sensibilisation. Concernant la vitesse de réalisation, nos résultats révèlent une augmentation non significative du délai de ce prélèvement.

Ce résultat peut être expliqué par la différence de gravité initiale des patients entre les deux groupes. De plus, l'hyperthermie, qui est un facteur motivant la réalisation immédiate des hémocultures, a pu être plus fréquente dans le groupe rétrospectif mais nous n'avons pas comparé les groupes sur cette donnée.

- Nous avons montré une amélioration significative du taux d'antibiothérapie à H3 (plus de 50% après formation), ce qui est encourageant par rapport aux taux antérieurs mais doit encore être amélioré. Le délai d'administration de la première dose d'antibiotiques était également plus court après formation de l'équipe mais ce résultat n'était pas significatif.

L'antibiothérapie est une mesure thérapeutique essentielle qui présente un impact majeur sur la survie des patients (7, 27). Il a été démontré par Kumar que le bénéfice de l'antibiothérapie commence dès H1 et que la mortalité augmente de 8% par heure avant l'initiation de l'antibiothérapie efficace chez les patients septiques hypotendus (7). Ces résultats ont été soulignés très récemment par l'étude de Ferrer (28) qui montrait une augmentation de la mortalité hospitalière avec les délais d'antibiothérapie, et une augmentation linéaire du risque de décès pour chaque heure retardant l'antibiothérapie.

De même, l'étude de Puskaritch (27) montrait que la vitesse d'administration de l'antibiothérapie après l'installation d'un état de choc septique était associée à une augmentation de la survie. Par ailleurs, le pronostic des sepsis sévères est d'autant plus amélioré si l'antibiothérapie est administrée avant la survenue du choc septique. Nos résultats sont encourageants et révèlent que la sensibilisation de l'équipe à l'importance de cette mesure a été efficace sur ce point.

- En revanche, la réalisation de l'antibiothérapie <H1 n'est pas modifiée après formation.

Nous nous interrogeons sur la faisabilité de cet objectif dans l'état actuel de fonctionnement des structures d'urgences. Il existe un impact de l'affluence de

patients aux urgences sur la qualité des soins dans ce cadre (29). Les perspectives d'évolution du ratio soignant/patient ne sont pas à l'amélioration pour l'instant au Centre Hospitalier de Lens. Etant donné l'augmentation globale de la fréquentation de notre service, il semble difficile d'imaginer détacher du personnel de l'équipe des urgences pour se consacrer entièrement à un patient en SSG. Comme l'AVC a sa « stroke team », l'intérêt pour le SSG de disposer d'une équipe « mobile » dédiée et spécialisée à sa prise en charge a déjà été évoqué (11, 30).

- L'amélioration du taux de remplissage et de son délai était faible et non significative.

Le taux de remplissage quantitativement adapté avait diminué, de manière non significative, après formation de l'équipe, ce qui peut être considéré comme un échec. Les messages n'étaient peut-être pas assez clairs lors des formations. Cependant, la sensibilisation ayant été efficace pour les autres mesures, il est surprenant qu'elle ne le soit pas aussi pour cet item. Par ailleurs, les objectifs de la SSC (1) sont d'administrer 30ml/kg de cristalloïde en cas d'hypotension ou de taux de lactate supérieur à 4 mmol/l. Or, tous les patients en SSG ne correspondent pas toujours à ces deux critères. Nous n'avons pas étudié l'adéquation du remplissage à ces conditions.

Le ressenti global à la lecture des dossiers médicaux laisse cependant à penser qu'il existe une certaine appréhension au remplissage, en particulier lorsqu'il s'agit de patients âgés, aux lourdes comorbidités, notamment cardiaques, ou obèses. Le remplissage vasculaire, sans tenir compte de sa quantité, ni du type de soluté utilisé, reste sans doute insuffisant dans notre étude (<60%) au vu de son importance dans cette pathologie (8).

L'amélioration de l'adhésion aux bundles reste insuffisante, en particulier pour la réalisation des bundles ensemble en « pack » (31,4%).

Nous avons montré une amélioration moindre que dans l'étude de Gao et Al. (22) qui avaient réussi à augmenter l'adhésion aux bundles H6 au delà de 50%, associée à une baisse de moitié de la mortalité. L'étude montrait une association de 100% entre l'adhésion aux bundles à H6 et l'amélioration clinique des patients, ce qui démontre l'intérêt de ces recommandations appliquées ensemble.

Nos résultats sont également inférieurs à ceux de l'étude réalisée par Gosselin (11) sur les Pneumopathies Aiguës Communautaires (PAC) dans le même service. On

MASSE Juliette

retrouvait une adhésion aux bundles à H3 de 74%, quand nous n'obtenons que 31,4%, et ce après formation. Cette variabilité peut-elle être liée au fait que les patients présentaient un tableau plus « bruyant » dès leur arrivée ? Le diagnostic de PAC peut-il avoir été fait via des moyens plus rapidement disponibles (auscultation, détresse respiratoire, radiographie thoracique, gaz du sang avec hypoxémie) que pour les sepsis toutes causes confondues, ce qui aurait accéléré la prise en charge ?

L'application des recommandations à H3 reste perfectible. Les taux d'adhésion aux bundles restent insuffisants et il est nécessaire de poursuivre la sensibilisation de l'équipe pour maintenir, et surtout augmenter, les améliorations observées.

On peut penser que le rapport personnel/patient et l'afflux de consultations aux urgences sont des facteurs limitant à l'adhésion aux bundles (29). L'augmentation globale de la fréquentation des services d'urgences peut être un frein à une meilleure application des recommandations.

Concernant l'amélioration des performances, l'éducation et la restitution des résultats sont des leviers pour augmenter l'adhésion et diminuer la mortalité des patients en SSG (31). Cependant, on constate qu'il est difficile de faire changer les pratiques. Pour encourager l'équipe à maintenir ses efforts, les résultats de l'étude seront donc restitués dans le service lors des prochaines réunions.

Nous envisageons également de mettre en place un suivi régulier de l'application des bundles sur le pôle Urgences-Réanimation-USC-Médecine Polyvalente, avec restitution des résultats, éventuellement par voie d'affichage. Nous souhaitons utiliser ces « bundles » comme indicateurs de qualité au SAU (23).

La rapidité du diagnostic n'était pas améliorée de manière significative après les formations. Cette absence d'amélioration franche peut être expliquée par des critères aspécifiques de diagnostic pouvant intégrer des cadres sémiologiques très variés, et l'absence de stratégie établie de « dépistage systématique ».

Avant sensibilisation, la prise en charge des patients en SSG par une équipe de SMUR était associée à un délai de diagnostic plus long mais de manière non significative. Après sensibilisation, ce résultat s'inverse et la prise en charge pré hospitalière est associée à une diminution franche des délais de diagnostic mais toujours de manière non significative ($p=0,082$).

Ce résultat est très encourageant car, il montre que la sensibilisation a été d'autant plus efficace. Il va de plus, dans le sens de l'intérêt d'une prise en charge par une équipe dédiée, ici représentée par le SMUR en extra-hospitalier.

Les délais de diagnostic sont plus courts si le patient est orienté d'emblée vers le déchoquage, à la fois avant et après formation, mais ces résultats ne sont pas significatifs. Ces chiffres sont également en faveur du rôle de la filière de soin dans la prise en charge des SSG, et de l'impact du ratio soignant/patient. Un score de RISSC et un IGS-II élevés sont significativement associés à un diagnostic fait d'emblée ($p=0,048$ et $p<0,001$ respectivement). Ces résultats vont dans le sens d'une facilitation logique du diagnostic quand les patients présentent des signes de gravité initiaux.

Les taux d'adhésion aux bundles après le diagnostic étaient tous augmentés mais, ces résultats n'étaient significatifs que pour l'antibiothérapie dont les taux avaient doublé ($p<0,001$). Les délais de prise en charge étaient diminués pour chaque élément sauf pour la réalisation des hémocultures dont les délais restaient stables. Ces résultats n'étaient pas significatifs en dehors du remplissage. Ceci peut être expliqué par une probable relation de cause à effet entre l'installation d'une hypotension, permettant de poser le diagnostic, et motivant le remplissage. Le fait de poser le diagnostic avait donc un impact relatif sur les délais de prise en charge.

S'agit-il d'un manque de « culture du chronomètre » les recommandations étant réalisées mais hors délai ? (Annexe 5) Ou d'un problème d'organisation et d'effectifs médicaux et paramédicaux aux urgences? (27, 32)

IMPACT DE LAFILIERE DE SOINS

Le taux de respect de l'antibiothérapie à H3 doublait en cas de prise en charge par le SMUR avant formation ($p=0,032$). Malgré une tendance à l'amélioration, cette différence n'était pas retrouvée de manière significative après formation.

Il existe donc une « valeur ajoutée » d'une prise en charge par une équipe préhospitalière en matière d'antibiothérapie réalisée à moins de H3.

Le SMUR est une équipe dédiée (« rapid response team ») extrahospitalière. Le diagnostic peut de plus être fait avant l'arrivée du patient à l'hôpital, ce qui permet de débiter les thérapeutiques et de prévoir son orientation avant même l'entrée dans l'hôpital. Le processus de soin est donc accéléré. L'étude de Gosselin (11) aux urgences de Lens, qui procédait par analogie avec la thrombolyse dans les AVC, montrait que la prise en charge initiale par le SMUR était significativement associée au respect des recommandations inférieures à H3. Nos résultats sont concordants en terme d'antibiothérapie, ce qui appuie l'hypothèse de l'intérêt d'une prise en charge par une équipe dédiée au sepsis pour améliorer le processus de soin, et souligne l'importance de la filière de soins. (33, 34)

Concernant l'antibiothérapie à H3 et le taux d'adhésion au « pack », il existait déjà une amélioration significative des taux d'adhésion si le patient était orienté d'emblée vers le déchoquage. Ces différences, nettes, étaient maintenues après formation.

Il existe un risque majeur de retard thérapeutique en cas d'orientation initiale inadéquate autre qu'au déchoquage, alors que la rapidité de diagnostic change peu. On peut l'expliquer par la différence du ratio personnel soignant/patient (32). Les patients en SSG doivent être orientés au secteur « lourd » même s'ils ne doivent pas être « déchoqués », c'est à dire même s'ils ne sont pas hypotendus ou s'ils ne présentent pas de « détresse vitale ». Cette notion implique qu'il est nécessaire de maintenir un nombre de lits et de soignants suffisant disponibles au déchoquage. On pourrait sinon proposer un autre processus de soin qui consisterait à déclencher l'intervention d'une équipe dédiée qui interviendrait où que soit le patient.

Au vu des résultats et de l'impact de l'orientation initiale, il est nécessaire d'optimiser le tri (ou « pré-tri »), où le rôle de l'IAO est capital. L'impact du système de pré-tri a été démontré par Blot (35) sur les PAC. Les limites du rôle de l'IAO résident dans le fait que si le patient ne présente pas d'hypotension à l'entrée ou pas de signes d'hypoperfusion, le diagnostic est difficile et sera fait ultérieurement sur des critères biologiques. Pour pallier à ces limites, nous nous interrogeons sur les outils éventuels à développer.

L'utilisation du « sepsis de poche » reprenant les critères de la SSC comme outil de dépistage peut être une option. L'utilisation du score de RISSC simplifié sur de seuls items cliniques pourrait être envisagée (2, 15) mais, la version abrégée contient encore des critères biologiques. La lactatémie capillaire en lecture immédiate, comme la glycémie capillaire, pourrait être une solution intéressante (12, 13) et rapide. Enfin, serait-il possible d'utiliser le Shock Index comme toute première alarme, suggérée par l'étude pilote de Berger ? (36)

SURVIE

La survie brute, en analyse univariée, est augmentée dans le groupe prospectif ($p=0,0049$).

L'étude de l'impact de l'antibiothérapie à H3 sur la survie montre une amélioration non significative de la survie. En analyse multivariée de l'impact de l'antibiothérapie à H3, du RISSC, du SOFA, de l'IGS-II, de l'âge, et du lactate, seul l'IGS-II bas est associé à la survie de manière significative. Nous n'avons donc pas mis en évidence d'impact direct de l'intervention éducative dans le service. On peut cependant évoquer la possibilité d'un impact global de la sensibilisation de l'équipe sur l'augmentation du nombre de sepsis sévères diagnostiqués, et traités plus tôt dans leur évolution clinique.

CONCLUSION

La prise en charge des syndromes septiques graves a connu des modifications importantes au cours des dernières années, après la parution de la première Surviving Sepsis Campaign, et d'études montrant le bénéfice d'une optimisation hémodynamique et d'une antibiothérapie probabiliste précoces. Actuellement, si plusieurs traitements du choc septique restent controversés, le principe de l'application des « bundles » est régulièrement reconnu comme ayant un impact favorable sur le pronostic des patients présentant un SSG.

Il est établi que la précocité de l'intervention thérapeutique, étiologique (antibiothérapie et/ou contrôle chirurgical du foyer infectieux) et hémodynamique est un facteur pronostique majeur.

L'adhésion aux « bundles », mesures fondamentales et indiscutables, doit donc être un objectif de la prise en charge initiale aux urgences. Si l'impact d'une sensibilisation s'observe à l'échelle de notre service au vu de l'amélioration des résultats, notamment pour l'antibiothérapie probabiliste, l'adhésion et les délais de réalisation restent perfectibles.

L'application de ces mesures thérapeutiques après une documentation microbiologique minimale se heurte néanmoins à des difficultés propres à la pathologie elle-même. La multiplicité des présentations cliniques des syndromes septiques graves rend difficile l'identification précoce des patients. Une régulation « pré-hospitalière » qui permettrait une filière de soins rapides lors de l'admission hospitalière, ne peut être envisageable pour la majorité des patients comme c'est le cas pour les pathologies cardiovasculaires ou neurovasculaires de présentation plus stéréotypée.

Au vu de nos résultats, la filière de soins a un impact majeur sur l'application des « bundles » : si la prise en charge médicalisée extra-hospitalière pourrait majorer et accélérer l'adhésion aux recommandations, une orientation initiale vers un secteur moins pourvu en personnel engendre un retard thérapeutique délétère.

Les mesures essentielles de la prise en charge initiale aux urgences restent soumises dans la majorité des cas à l'existence – ou non – d'un diagnostic ou d'une suspicion diagnostique de gravité lors du « tri » initial et de l'orientation.

MASSE Juliette

Le diagnostic de « gravité septique » avant la survenue d'un choc constaté sur les constantes habituellement mesurées est d'autant plus important qu'à l'instar des urgences vasculaires, la précocité du traitement étiologique reste un, voire le, facteur pronostique déterminant.

La mise en place de mesures de « dépistage précoce » des SSG à l'accueil pourrait donc être un axe d'amélioration de l'adhésion, en accélérant le diagnostic avant les prélèvements et les traitements. Des outils d'évaluation de la gravité des patients infectés utilisables dans ce contexte sont disponibles : score RISSC, score d'évolution du groupe transversal sepsis (en se limitant à leurs composantes « cliniques »), « shock index », voire dosage de lactatémie capillaire ou de biomarqueurs au lit du patient. Leur utilisation quotidienne en conditions réelles voire leur association reste à évaluer.

L'application des mesures initiales, qu'elles soient diagnostiques ou thérapeutiques, se heurte aussi aux limites inhérentes au nombre de soignants disponible et à l'afflux de patients aux urgences. Ces facteurs pourraient expliquer les différences observées entre les différentes filières de soins dans notre étude.

Les équipes dédiées ont été implantées pour les urgences vasculaires et sont actuellement à l'étude dans d'autres pathologies notamment infectieuses. Elles restent sujettes à un processus de déclenchement, et à leur acceptation au niveau structurel, mais pourraient peut-être permettre une optimisation des soins dès la première heure.

En l'absence de nouvelles thérapeutiques pour le traitement du sepsis, l'adhésion initiale aux mesures fondamentales (diagnostic, prélèvements et traitements précoces, voire ultra-précoces) restent une voie d'amélioration pronostique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med 2013 vol41 Number 2.
2. Groupe transversal sepsis: prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. Gtd Multidisciplinaire Sepsis-SSC-V8 Oct.2006
3. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU, patients from an international multicenter cohort study. Intensive Care Med 2002, 28:108-21
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States. Analysis of incidence outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001, 29:1303-1310.
5. Brun-Buisson C, Doyon F, and Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: A multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. Am J Respir Crit Care Med 1996 ; 154 : 617-624.
6. Wang H, Shapiro N, Angus D et al. National estimate of severe sepsis in United States emergency departments. Crit Care Med, 35:1928-36 (2007)
7. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006, 34:1585-1596
8. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345 : 1368-1377
9. Funk DJ, Kumar A et al. Antimicrobial Therapy for Life-Threatening Infection: speed is life. Crit Care Clin 27, 2011, 53-76
10. The ProCESS Investigator: a randomized trial of protocol-cased care for early septic skock. N England J of Medicine 2014. 370:255-93

11. Gosselin P, Masse J, Van Grunderbeeck N, Wiel E, Mounier-Vehier F, Mallat J. Application des recommandations de la 'Surviving Sepsis Campaign' aux Urgences: étude rétrospective sur pneumonies aiguës communautaires graves et comparaison de délais entre antibiothérapie et thrombolyse sur AVC par équipe dédiée. Congrès SRLF 2014.
12. Bakker J, Jansen TC. Don't take vitals, take a lactate. *Intensive Care Med* 2007, 33:1863-1865.
13. Shapiro N, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE et Al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005 45 (5) : 524 – 8
14. Conférence d'experts de la SFAR; Antibiothérapie probabilité des états septiques graves ; SFAR 2004; modifiée le 11/04/2013
15. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 461-468
16. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Int Care Med* 1996, vol 22; 7:707-710.
17. Le Gall J, Loirat P, Alperovitch A. Simplified Acute Physiological Score for intensive care patients. *Lancet* 1983 ; 2 : 741.
18. P. Girardet, D. Anglade, M. Durand, J. Duret. Scores de gravité en réanimation. Conférences d'actualisation SFAR 1999
19. Pugin J, Schauenburg P, Vandack N et Al. Implémentation des « sepsis bundles » aux urgences et aux soins intensifs ; http://qualite.hug-ge.ch/_library/pdf/Prix_Qualite_2007.pdf, date de dernière consultation juillet 2014
20. Van Zanten AR, Brinkman S, Arbous MS et Al. Guideline Bundles Adherence and Mortality in Severe-Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2014 ; 42(8):1890-8
21. Barochia AV, Cui X, Vitdberg D. Bundled care for septic shock : an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010 ; 38(2):668-78

22. Gao F, Melody T, Daniels DF et al. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2005, 9:764-770
23. Lopez-Cortes E, Del Torro MD, Gálvez-Acebal et Al. Impact of an evidence-based bundle intervention in the quality-of-care management and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia *Clinical Infectious Diseases* 2013 ; 57 (9): 1225-1233
24. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patients outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000 ; 118 (1) : 146-55
25. Bradford MA, Lindenauer PK, Soylermez Wiener R, Walkey AJ. Do-Not-Resuscitate Status and Observational Comparative Effectiveness Research in Patients With Septic Shock ; *Crit Care Med* (Sept 2014)
26. Chalfin DB, Trzeciak S, Likourezos A, Baumann BM, Dellinger RP. Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007 ; Volume 35 ; n°6 ; 1477-83
27. Puskaritch MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC et Al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011 ; 9(9):2066-71
28. Ferrer R et Al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014 Aug;42(8):1749-55
29. Tae Gun Shin, Ik Joon Jo, Dae Jong Choi, Mun Ju Kang, Kyeongman Jeon, Gee Young Suh et Al. The adverse effect of emergency department crowding on compliance with the resuscitation bundle in the management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2013 : 2013, 17:R224
30. De Vita MA, Winters B. It's not "Do" but "Why do" Rapid Response Systems work? *Crit Care Medicine* 2014, Volume 42, 2133-2134.
31. Dellinger RP, Vincent JL. The SSC sepsis change bundles and clinical practice *Crit Care* 2006, 9 :653-654

32. Almeida M, Ribeiro O, Aragao I, et Al. Differences in compliance with Surviving Sepsis Campaign recommendations according to hospital entrance time: day versus night. *Critical Care Medicine* 2013, 17:R79 doi:10.1186/cc12689

33. Wiel E, Gosselin P, Levraut J (2013) Choc septique : du préhospitalier à l'admission en réanimation. Journées d'automne de la SFMU. <http://www.sfm.org/fr/ressources/jssfm2013>. Dernier accès juillet 2014

34. Sebat F, Musthafa A, Johnson D et al. Effect of a rapid response system for patients in shock time to treatment and mortality during 5 years. *Crit Care Med* 2007 vol 35; 11:2568-2575.

35. Blot SI, Rodriguez A, Solé-Violàn J, et Al. Effects of delayed oxygenation assessment on time to antibiotic delivery and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia ; *Critical Care Medicine* 2007, vol.35 : 2509-2514

36. Berger T, Green J, Horeczko T et Al. Shock Index and early recognition of sepsis in the ED : pilot study. *West J Emerg Med*. Mar 2013; 14(2): 168–174.



Annexe 3 : Critères de diagnostic du sepsis d'après la Sepsis Campaign (1)

Infection, connue ou soupçonnée, et certains des éléments suivants :

Variables générales

Fièvre ($> 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$)

Hypothermie (température de base $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$)

Fréquence cardiaque $> 90/\text{min}^{-1}$ ou plus de deux déviations standard au-dessus de la valeur normale par rapport à l'âge

Tachypnée

Altération de l'état mental

Oedème important ou équilibre électrolytique positif ($> 20\text{ ml/kg}$, sur 24 h)

Hyperglycémie (glycémie plasmatique $> 140\text{ mg/dl}$ ou $7,7\text{ mmol/l}$) en l'absence de diabète

Variables inflammatoires

Leucocytose (nombre de leucocytes $> 12\ 000\ \mu\text{l}^{-1}$)

Leucopénie (nombre de leucocytes $< 4\ 000\ \mu\text{l}^{-1}$)

Nombre normal de leucocytes avec une valeur supérieure à 10 % des formes immatures

Protéine C-réactive plasmatique plus de deux déviations standard au-dessus de la valeur normale

Procalcitonine plasmatique plus de deux dérivations standard au-dessus de la valeur normale

Variables hémodynamiques

Hypotension artérielle (TAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg ou une baisse de la TAS > 40 mmHg chez les adultes ou moins de deux dérivations standard en dessous de la normale pour l'âge)

Variables de défaillance viscérale

Hypoxémie artérielle ($P_{aO_2}/F_{iO_2} < 300$)

Oligurie aiguë (diurèse < 0,5 ml/kg/h pour au moins 2 h malgré une réanimation liquidienne adéquate)

Augmentation de la créatinine > 0,5 mg/dl ou 44,2 $\mu\text{mol/l}$

Anomalies de la coagulation (INR > 1,5 ou temps de thromboplastique partielle activée > 60 s)

Iléus (bruits intestinaux absents)

Thrombocytopénie (nombre de plaquettes < 100 000 μl^{-1})

Hyperbilirubinémie (bilirubine totale plasmatique > 4 mg/dl ou 70 $\mu\text{mol/l}$)

Variables d'irrigation des tissus

Hyperlactatémie (> 1 mmol/l)

Diminution de remplissage capillaire ou marbrures

Recto

Le sepsis de poche	
<p>SRIS au moins 2 critères parmi :</p> <ul style="list-style-type: none">- Hyperthermie > 38,5 ou Hypothermie < 36°C- Pouls > 90 /min- Fréquence respiratoire > 20 /min ou Pa CO₂<32 mmHg- Glycémie > 7,7 mmol/L- TRC > 5 secondes- Altération des fonctions supérieures- Hyperleucocytose > 12000, ou leucopénie <4000- Lactatémie >2 mmol/L	<ul style="list-style-type: none">- Hypoperfusion périphérique = pâleur, marbrures, cyanose des extrémités, troubles de la vigilance
<p>Sepsis au moins 2 des mêmes critères + contexte d'infection présumée ou identifiée</p>	<p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none">- Défaillance d'organeCirculatoire : TA, FCVentilatoire : FR, PaO₂, FiO₂Rénale : diurèse/oligurie, créatinineHépatique : Bili et TPHématologique : Plaquettes TPCérébrale : GSC, comaHypoperfusion : Lactates > 4, pH
<p>Sepsis Sévère Sepsis +</p> <ul style="list-style-type: none">- hypotension artérielle- Ou hypoperfuion périphérique- Ou au moins une défaillance d'organe <p>- Hypotension artérielle < 80 mmHg de PAS, <40 mmHg de PAD, <65 de PAM</p> <p>Ou</p>	<p>Bilan Initial = le plus rapide possible</p> <ul style="list-style-type: none">- identifier le Sepsis- Hémocs + prélèvements bactériologiques(BU, ECBU)- Bilan Bio => NFS, CRP, IUC, BH-Bili, TP-TCA,- Lactates- Gaz du sang <p>+ avertir sénior</p> <ul style="list-style-type: none">Pose d'au moins une VVP de bon calibreO₂ECGRadio thoraxSurveillance diurèse horaire +/- SVMonitoring TA, FC, Satu O₂

Variable	Nombre de points	
	Score complet	Score abrégé*
Température > 38,2°C	5	5
Fréquence cardiaque > 120 / min	3	3
Pression artérielle systolique < 110 mm Hg	4	4
Ventilation mécanique**	6.5	6.5
Plaquettes < 150.10 ⁹ /L	4	4
Natrémie >145 mEq/L	4	4
Bilirubinémie > 30 µMol/L	3	3
Bactériémie Primaire	6	-
Pneumonie	4	3.5
Péritonite	4	4
Infection à Cocci Gram positif	2.5	-
Infection à Gram négatif aérobie	3	-

Le score RISSC
* le score complet est au maximum de 49 ; le score abrégé (omettant les variables microbiologiques) est au maximum de 37. Le calcul permet de stratifier le risque d'évolution en 4 classes (0-8, 8-16, 16-24, >24) de risque croissant.
** variable de substitution: fréquence respiratoire (ventilation spontanée) ≥ 30 / min.

Critères de gravité selon le groupe transversal Sepsis

Un malade adulte suspect d'infection et présentant au moins deux des symptômes suivants (inexpliqués par ailleurs):

- Température >38,2 °C (ou hypothermie <36 °C)
- Tachypnée ≥ 30 /min
- Tachycardie >120 /min
- Pression artérielle systolique <110 mm Hg

Doit être considéré à risque d'évolution rapide vers un sepsis grave, ce d'autant que l'infection est d'origine :

- pulmonaire
- ou intra-abdominale,
- ou, a fortiori, lorsqu'il existe des signes directs d'infection grave (purpura, lésions nécrotico-bulleuses de fasciite nécrosante,..)

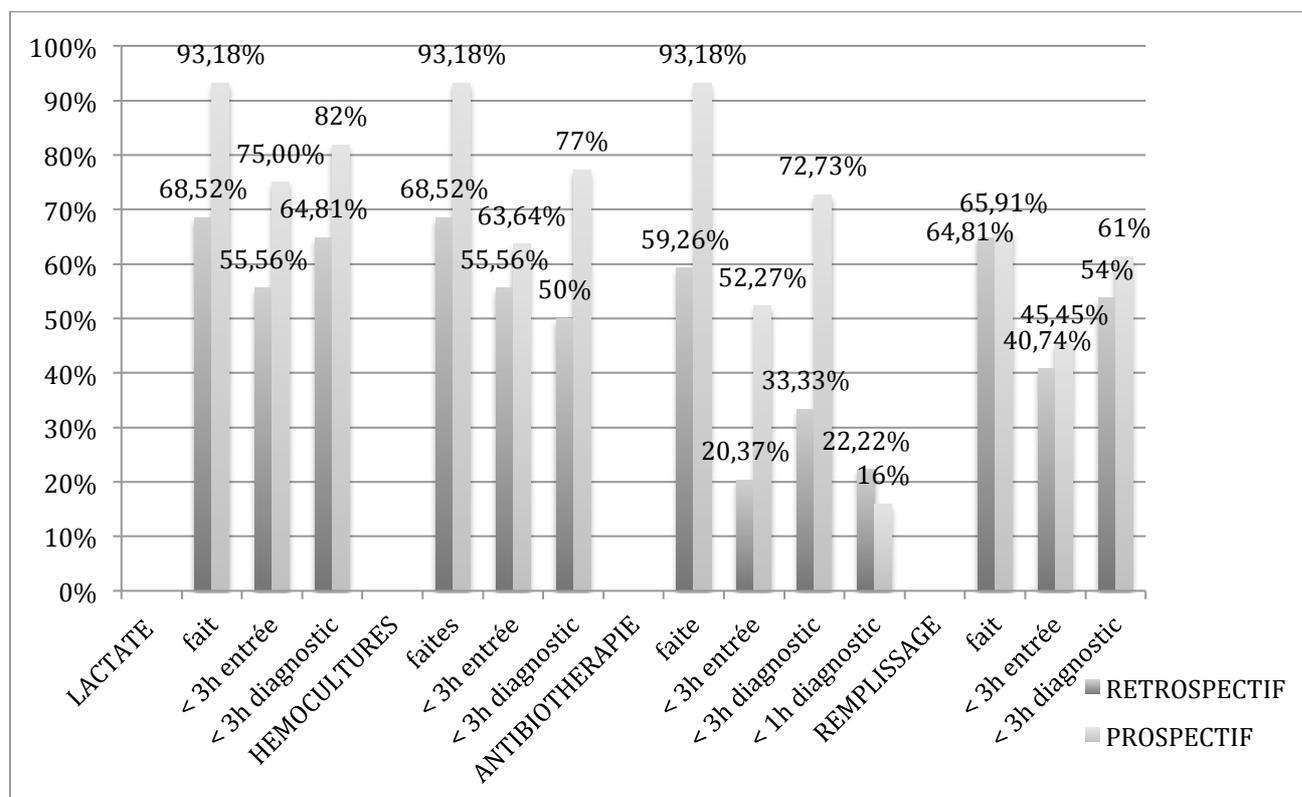
L'association aux signes précédents, ou l'apparition secondaire de :

- Thrombopénie <150.000,
- Et/ou Natrémie >145 mmol/L,
- Et/ou Bilirubine >30 µmol/L,

Renforce l'estimation du risque d'aggravation.

En pratique, l'association d'au moins 3 des 10 signes précédents place le malade à un risque relativement élevé d'aggravation dans les heures ou jours suivants (15%-20%) ; la présence de 4 signes fait passer ce risque à 20-30%, et de 5 signes ou plus à >30

Annexe 5 : Tableau présentant les résultats à 3 mois exposés en réunion de service



Annexe 6 : Score RISSC

Variable	Nombre de points	
	Score complet	Score abrégé*
Température > 38.2°C	5	5
Fréquence cardiaque > 120 / min	3	3
Pression artérielle systolique < 110 mm Hg	4	4
Ventilation mécanique**	6.5	6.5
Plaquettes < 150.10 ⁹ /L	4	4
Natrémie >145 mEq/L	4	4
Bilirubinémie > 30 µMol/L	3	3
Bactériémie Primaire	6	-
Pneumonie	4	3.5
Péritonite	4	4
Infection à Cocci Gram positif	2.5	-
Infection à Gram négatif aérobie	3	-

* le score complet est au maximum de 49 ; le score abrégé (omettant les variables microbiologiques) est au maximum de 37. Le calcul permet de stratifier le risque d'évolution en 4 classes (0-8, 8-16, 16-24, >24) de risque croissant.

** variable de substitution: fréquence respiratoire (ventilation spontanée) ≥ 30 / min.

Annexe 7 : SOFA score

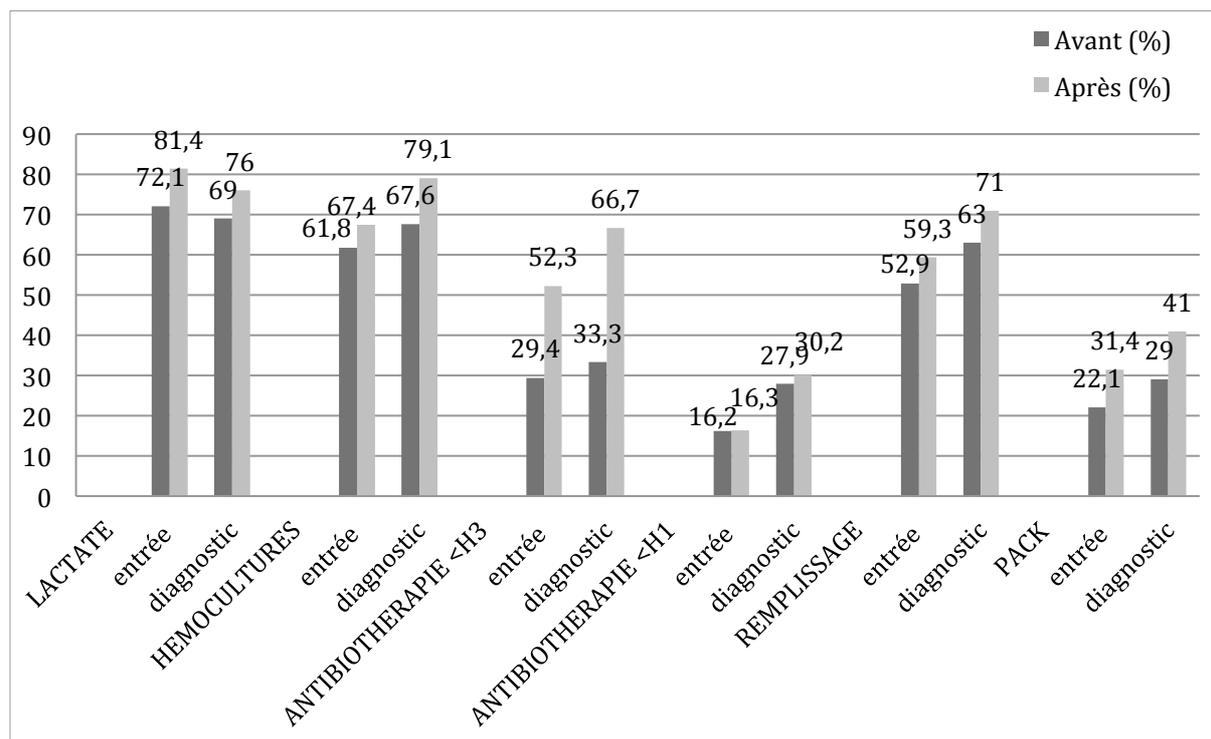
SOFA score	0	1	2	3	4
Respirations PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulation Platelets 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Liver Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
Cardiovascular^b Hypotension	No hypotension	MAP <70	Dopamine </=5 or dobutamine (any)	Dopamine >5 or norepinephrine </=0.1	Dopamine >15 or norepinephrine >0.1
CNS Glasgow Coma Score	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinine (mg/dL) or urine output (mL/d)	<1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 or <500	>5.0 or <200

Annexe 8 : Score IGS-II

Âge (au dernier anniversaire) :	
< 40 ans	0
40 à 59 ans	7
60 à 69 ans	12
70 à 74 ans	15
75 à 79 ans	16
à partir de 80 ans	18
Pouls (fréquence cardiaque pulsations par minute)	
< 40	13
de 40 à 69	2
de 70 à 119	0
de 120 à 159	4
à partir de 160	7
Pression artérielle systolique* (mm de Hg) :	
< 70	13
de 70 à 99	5
de 100 à 199	0
au-dessus de 200	2
* [En cas d'arrêt cardiaque prendre :	
fréquence cardiaque nulle	11
pression artérielle systol. nulle	13
score de Glasgow < 6	26]
Température centrale (°C) :	
< 39	0
à partir de 39	3
PaO ₂ sous ventilation artificielle (mm de Hg) :	
< 100	11
de 100 à 199	9
à partir de 200	6

Diurèse journalière (L/jour) :	
< 0,500	11
de 0,55 à 0,999	4
à partir de 1 litre	0
Urée sanguine (g/L) :	
< 0,6	0
de 0,6 à 1,79	6
à partir de 1,8	10
soit en mmol /L	
<10 à 22,9	6
à partir de 30	10
Globules blancs (milliers / mm ³) :	
< 1	12
de 1 à 19,9	0
à partir de 20	3
Kaliémie ([K], mmol /L) :	
< 3	3
de 3 à 4,9	0
à partir de 5	3
Natrémie ([Na], mmol /L) :	
< 125	5
de 125 à 144	0
à partir de 145	1
Bicarbonates ([HCO ₃], mmol /L) :	
< 15	6
de 15 à 19	3
à partir de 20	0
Bilirubine (µmol /L) :	
< 68,4	0
de 68,4 à 102	3
à partir de 102,6	8
soit en mg/L :	
4	0
4 à 5,9	3
6	8
Score de Glasgow :	
< 6	26
de 6 à 8	13
de 9 à 10	7
de 11 à 13	4
de 14 à 15	0
Maladies chroniques :	
Cancer métastaté	9
Hémopathie	10
Sida	17
Mode d'admission :	
Chirurgie programmée	0
Médecine	5
Chirurgie d'urgence	8

Annexe 9 : Graphique comparant les taux d'adhésion aux bundles avant et après formation



Annexe 10 : Tableau récapitulatif des délais de réalisation des bundles avant et après formation, avant et après diagnostic

	Avant (min)	Après (min)
LACTATE		
entrée	56 (3-1173)	40 (4-470)
diagnostic	33 (16-59)	21,5 (8,5-46)
HEMOCULTURES		
entrée	68 (4-992)	75 (5-731)
diagnostic	48 (10,5-90,25)	40 (16-75,25)
ANTIBIOTHERAPIE		
entrée	229 (25-1245)	160 (10-734)
diagnostic	121 (44,5-216,75)	99 (41-161,25)
REPLISSAGE		
entrée	100 (42,25 - 227,75)	74 (35,75 - 181,25)
diagnostic	47,5 (20,25 - 104,75)	29 (9,25 - 75,25)

AUTEUR : MASSE Juliette

Date de Soutenance : le 24 septembre 2014

Titre de la Thèse : Evaluation de l'application des recommandations de la Surviving Sepsis Campaign 2012 dans la prise en charge initiale des sepsis sévères et des chocs septiques aux urgences de Lens : étude rétrospective et prospective avant et après sensibilisation de l'équipe soignante.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : DES de Médecine Générale, DESC de Médecine d'Urgence

Mots-clés : sepsis, choc septique, bundles, filière de soins

Résumé :

Contexte : L'application de la Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2012 aux urgences est un enjeu majeur pour améliorer le pronostic des syndromes septiques graves (SSG). Avant et après sensibilisation du personnel, nous avons étudié l'application et les délais des prélèvements de lactate sanguin, d'hémocultures, d'antibiothérapie probabiliste (ATB) et d'expansion volémique. La survie et l'adhésion selon la filière de soins étaient également étudiée.

Méthode : Étude monocentrique, avant/après sensibilisation aux recommandations de la SSC 2012 (cours, fiches, affiches). Étude de l'application en rétrospectif et prospectif, des délais, de la survie à J28, des scores de gravité (IGS 2, SOFA, RISSC), de l'impact du SMUR, du secteur d'orientation. Analyse statistique par comparaison des variables nominales par test de Fisher exact et des variables continues par test de Mann-Whitney. Analyse multivariée des facteurs associés à la survie par régression logistique.

Résultats : Quarante-vingt-six patients étaient étudiés en prospectif, soixante huit en rétrospectif. Les caractéristiques des groupes rétrospectif et prospectif étaient respectivement: sex-ratio M/F 29/39 et 39/47 (NS) ; âge (années) 63,29 / 61,38 (NS) ; IGS2 44/40 (p=0,019) ; SOFA 4/3 (p=0,005) ; score RISSC 9/12,5 (p=0,002). Les taux d'adhésion à H3 avant/après intervention étaient : lactatémie 72,1% vs 81,4%(NS) ; hémocultures 61,8% vs 67,4% (NS) ; ATB 29,4% vs 52,3% (p=0,004) ; remplissage 52,9% vs 59,3% (NS). Les délais médians avant/après intervention étaient (en minutes): lactatémie 56,00 vs 40 (p=0,024), hémocultures 68 vs 75 (NS); ATB 229 vs 160 min (NS), remplissage 100 vs 74 (NS). La survie était supérieure après intervention (p=0,0049), et associée à un IGS2 bas. En analyse multivariée, un score IGS2 bas était associé à la survie. L'admission par SMUR était associée à un taux supérieur d'ATB à H3 avant intervention (p=0,032). L'orientation au déchocage était associée à un meilleur taux d'ATB à H3 par rapport aux urgences "légères" avant et après intervention (p=0,001 ; p=0,003), et à une meilleure adhésion globale (p=0,004 ; p=0,026).

Conclusion : L'application des recommandations thérapeutiques de la SSC 2012 est améliorée mais reste perfectible. Il existe un impact de la filière de soins sur l'adhésion et la précocité de l'antibiothérapie. Des améliorations pourraient être amenées par une optimisation du dépistage précoce, une orientation initiale correcte, voire l'intervention de personnel dédié.

Président du jury : Monsieur le Professeur WIEL

Assesseurs : Madame le Professeur FAURE, Monsieur le Docteur KIPNIS, Monsieur le Docteur VAN GRUNDERBEECK et Monsieur le Docteur NIGEON