



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**EVALUATION SUR LA PRISE EN CHARGE INITIALE DU SEPSIS ET
DU CHOC SEPTIQUE AU SERVICE D'ACCUEIL DES URGENCES DU
CENTRE HOSPITALIER DE CALAIS**

Présentée et soutenue publiquement le 8 novembre 2016 à 16 heures
au Pôle Formation

Par DE LUCCA ANTOINE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur ERIC WIEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur ERIC KIPNIS

Monsieur le Docteur JEAN MARIE RENARD

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur FREDERIC BATTIST

Liste des abréviations

APACHE II : Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
BGN : Bacille gram négatif
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CRP : Protéine C Réactive
ECBC : Examen Cytobactériologique des Crachats
ECBU : Examen Cytobactériologique des Urines
EGDT : Early Goal-Directed Therapies
EPP : Evaluation des Pratiques Professionnelles
FC : Fréquence Cardiaque
FR : fréquence respiratoire
FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène
INR : International Normalized Ratio
IOA : Infirmier Organisateur de l'Accueil
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
MEDS : Mortality In Emergency Department Sepsis
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PaO₂ : Pression partielle de l'oxygène dans le sang artériel
PAS : Pression Artérielle Systolique
pCO₂ : Pression partielle en dioxyde de carbone
PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase
PL : Ponction Lombaire
pO₂ : pression partielle d'oxygène
PVC : Pression Veineuse Centrale
RéAC : Registre électronique des Arrêt Cardiaque
SAU : Service d'Accueil des Urgences
SAUV : Salle d'Accueil des Urgences Vitales
SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SOFA : Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment
SpO₂ : Saturation pulsée de l'hémoglobine en oxygène
SRIS : Syndrome de Réaction Inflammatoire Systémique
SRLF : Société de Réanimation de Langue Française
SSC : Surviving Sepsis Campaign
SvcO₂ : Saturation veineuse centrale en oxygène
TCA : Temps de Céphaline Activée
TP : Taux de Prothrombine
UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée
USC : Unité de Surveillance Continue

Table des matières

Liste des abréviations	3
Table des matières	4
Résumé	7
CHAPITRE 1 – REVUE DE LITTERATURE	9
A. ETAT DES LIEUX	9
1) DÉFINITIONS	9
a) DU SEPSIS AU CHOC SEPTIQUE.....	10
b) NOUVELLES DÉFINITIONS	11
2) EPIDÉMIOLOGIE ET MORTALITÉ.....	13
B. RECOMMANDATIONS	15
1) ETUDE PRINCEPS	15
2) LA SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN	16
3) LES RECOMMANDATIONS	17
a) LES « CARE BUNDLE » DE LA SSC.....	17
b) PRINCIPALES RECOMMANDATIONS DE LA SSC PAR OBJECTIF	18
c) REMISE EN CAUSE DES EGDT	19
CHAPITRE 2 – AUDIT CLINIQUE	21
A. INTRODUCTION	21
1) CONTEXTE	21
2) OBJECTIF.....	21
B. MATERIEL ET METHODE	22
1) TYPE D'ETUDE ET PERIODE	22
2) MISE EN PLACE DES PROTOCOLES	22
3) CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	22
4) DONNÉES RECUEILLIES	23
a) DONNEES DE DEPISTAGE.....	23

b) DONNEES DE PRISE EN CHARGE	24
c) DONNEES D'ORIENTATION, DE DELAI ET DE MORTALITÉ.....	24
5) CRITÈRES D'ÉVALUATION.....	25
6) ANALYSE STATISTIQUE.....	25
C. RESULTATS.....	26
1) CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES.....	26
a) DÉPISTÉS ET NON DÉPISTÉS	26
b) AGES ET SEXES	27
c) COMORBIDITÉS.....	27
2) CARACTÉRISTIQUES DE DEPISTAGE.....	27
a) CLINIQUES	27
b) DOSAGES BIOLOGIQUES.....	28
c) SCORE SOFA.....	29
3) DONNEES DE PRISE EN CHARGE.....	29
a) CONDITIONNEMENT.....	29
b) PRELEVEMENTS	30
c) POINT D'APPEL INFECTIEUX.....	31
4) DONNÉES THERAPEUTIQUES.....	31
a) THÉRAPEUTIQUES ANTI-INFECTIEUSES	31
b) RÉANIMATION LIQUIDIENNE	33
c) VASOPRESSEURS ET INOTROPES.....	34
d) NIVEAU DE SOINS ET ORIENTATION	34
5) ÉTIOLOGIES ET MORTALITÉ.....	36
a) DIAGNOSTIC FINAL	36
b) MORTALITÉ	37
D. DISCUSSION	38
1) ANALYSE DE LA METHODE.....	38
a) PROTOCOLES.....	38
b) BIAIS ET LIMITES	39
2) PRINCIPAUX RESULTATS ET COMPARAISONS	39
a) DÉMOGRAPHIE.....	39
b) DÉPISTAGE.....	40
c) ANTI-INFECTIEUX	41

d) REMPLISSAGE VASCULAIRE ET VASOPRESSEURS	42
e) PRÉLÈVEMENTS.....	43
f) FOYERS INFECTIEUX IDENTIFIÉS	44
g) SECTEUR D'HOSPITALISATION.....	45
h) MORTALITÉ À 28 JOURS	45
3) PERSPECTIVE D'AMELIORATION.....	46
E. CONCLUSION	48
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	50
ANNEXES.....	53

Résumé

OBJECTIF : l'objectif de cette étude était d'évaluer le dépistage et la prise en charge initiale du sepsis au service des urgences du centre hospitalier de Calais après diffusion d'un protocole issu des recommandations de la SSC. **MATERIEL ET METHODE** : nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle descriptive au sein du service des urgences du centre hospitalier de Calais du 01 juillet 2015 au 30 juin 2016. Les patients inclus présentaient une infection compliquée d'une défaillance d'organe à l'exclusion des patients mineurs ou avec défaillance d'organe non imputable à l'infection. L'évaluation principale concernait le dépistage du sepsis, la mise en place d'un remplissage vasculaire et l'administration d'un agent anti-infectieux. Les critères d'évaluations secondaires se portaient sur le délai d'administration d'un anti-infectieux, le dosage du lactate, le volume de soluté perfusé et la réalisation d'hémocultures. **RÉSULTATS** : La cohorte était composée de 131 patients avec 58,8% d'hommes et 41,2% de femmes. L'âge moyen était de 65,3 +/- 18,1 ans. Les résultats sur le critère principal montraient 88,6% de dépistage du sepsis. Le lactate a été dosé dans 85,5% des cas. Une thérapeutique anti-infectieuse a été administré pour 90,8% patients avec un délai moyen de 4,38 +/- 2,88 heures. Celle-ci a été administrée dans les 3 premières heures pour 43,5% des patients. 85,5% des patients ont bénéficié d'une expansion volémique avec volume moyen perfusé est de 1229,73 +/- 605,03 ml. Une série d'hémocultures aérobie et anaérobie a été prélevée dans 86,3% des cas. La mortalité à 28 jours de la prise en charge initiale est de 32,8%. **CONCLUSION** : les taux de dépistages, d'administration d'une thérapeutique anti-infectieuse et d'une réanimation liquidienne sont bons au cours de notre étude. Cependant, les délais de prise en charge sont longs.

Abstract

AIM : Evaluating the practice of Calais emergency department regarding the screening and management of sepsis after the diffusion of a guide protocol issued from the SSC recommendations. **METHODE :** A retrospective observational study realised in the emergency department of Calais from the first of July 2015 to 30 June 2016. All patients presented an infection complicated by an organ failure. The study evaluated mainly the sepsis screening, the vascular filling and the use of an anti-infectious treatment. The secondary criterias evaluated the time between the anti-infectious drug administration and patient admission, the analysis of serum lactic acid, and the carrying out of a blood culture. **RESULTS :** The cohort consisted of 131 patients (men 58,8% vs women 41,2%). The average patient age was 65,3 +/- 18,1 years old. 88,6% of the included patients were screened for sepsis. The serum lactic acid was measured in 85,5% of patients. An anti-infectious treatment was given in 90,8% of patients with an average delay of 4,38 +/- 2,88 hours from patient admission, this one was administered in the first 3 hours for 43,5% of patients. 85,5% of patients had a vascular filling with an average volume of 1229,72 +/- 605,03 ml. A blood culture was realised in 86,3% of the cases. **CONCLUSION :** The rate of sepsis screening, anti-infectious drug administration during sepsis and hemodynamic reanimation was acceptable during our study. However the time between patient admission and sepsis management was relatively long.

CHAPITRE 1 – REVUE DE LITTERATURE

DU CONSTAT AUX RECOMMANDATIONS

Les états septiques sévères, comme le sepsis sévère et le choc septique, sont les formes les plus graves d'infections avec une mortalité élevée de l'ordre de 29 à 45% (1). Au même titre que le syndrome coronarien aigu et l'accident vasculaire cérébral, les états septiques sévères sont devenus une urgence horaire.

Sur les deux dernières décennies, l'importance de la reconnaissance précoce des états septiques graves sur des arguments d'abord cliniques puis biologiques doit conduire simultanément à une combinaison de thérapeutiques associée à un monitoring adapté ayant pour but de réduire la mortalité. Ce sont les « Early Goal-Directed Therapies » (EGDT) accés sur les premières heures de prise en charge des états septiques graves, adoptées depuis la parution de l'étude Rivers et Al. en 2001.

D'autres études ont mis l'accent sur le retard de prise en charge, avec une augmentation de la mortalité lors du retard d'antibiothérapie (2) ou lors du retard de l'instauration de la réanimation liquidienne (3).

Dans le but d'améliorer la prise en charge des états septiques graves, de nombreux groupes de travail se sont formés, notamment celui de la « Surviving Sepsis Campaign » (SSC) en 2004 réactualisé en 2008 et en 2012, afin d'émettre des recommandations internationales sur le dépistage et les thérapeutiques à mettre en place.

A. ETAT DES LIEUX

La définition des états septiques graves a évolué depuis la conférence de consensus international de 1992 révisée en 2001 à celle publiée en février 2016.

1) DÉFINITIONS

La première conférence de consensus révisée en 2001 avait permis de définir trois entités distinctes évoluant en continuum en fonction de la gravité : le sepsis, le sepsis sévère et le choc septique. Depuis 2001, des progrès considérables ont été réalisés, que cela soit dans la compréhension physiopathologique, dans la prise en charge ou dans l'épidémiologie du

sepsis sévère. La dernière évolution des recommandations consiste en une nouvelle définition des états septiques graves publiée en février 2016 (4).

a) DU SEPSIS AU CHOC SEPTIQUE

Jusqu'en février 2016, le sepsis était défini comme une infection associée à deux des éléments du Syndrome de Réaction Inflammatoire Systémique (SRIS). En se basant sur cette définition, la SSC propose le diagnostic du sepsis lorsqu'une infection documentée ou suspectée est associée à certains éléments représentés dans le **tableau 1** (5–7). Cette définition a conduit à qualifier certaines infections virales, parasitaires ou fongiques de sepsis.

Tableau 1 : Définition du sepsis selon la SSC	
Infection, connue ou soupçonnée, et certain des éléments suivants :	
Variables générales :	
<ul style="list-style-type: none"> -Température > 38,3°C ou < 36°C -Fréquence cardiaque > 90/minute, ou plus de deux déviations standards au dessus de la valeur normale par rapport à l'âge -Tachypnée -Altération de l'état mental -Œdème important ou équilibre électrolytique positif (> 20 ml/Kg, /24h) -Hyperglycémie (> 140 mg/dL ou 7,7 mmol/L) en l'absence de diabète 	
Variables inflammatoires :	
<ul style="list-style-type: none"> -Leucocytes > 1200/mm³ ou < 4000/mm³ ou > 10% de formes immatures -Protéine C-réactive plasmatique à plus de 2 déviations standards au dessus de la valeur normale -Procalcitonine plasmatique à plus de 2 déviations standard au dessus de la valeur normale 	
Variable hémodynamique :	
Hypotension artérielle (PAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg ou une baisse de la PAS > 40 mmHg chez les adultes ou moins de deux déviations standard en dessous de la normale pour l'âge)	
Variables de défaillances viscérales :	
<ul style="list-style-type: none"> -Hypoxémie artérielle (PaO₂/FiO₂ < 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 μmol/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 μmol/l) 	
Variables d'irrigation des tissus :	
<ul style="list-style-type: none"> -Hyperlactatémie (> 1 mmol/l) -Diminution de remplissage capillaire ou marbrures 	

Dans certaines situations, la réponse extensive et excessive de l'hôte à l'infection conduit à une défaillance viscérale ou une hypoperfusion tissulaire : c'est le sepsis sévère.

Le sepsis sévère est donc un sepsis associé à une ou plusieurs défaillances d'organe. La SSC donne les critères diagnostics représentés par le **tableau 2** (5,6).

La prise en charge thérapeutique initiale du sepsis sévère consiste en une combinaison simultanée de démarches diagnostiques et thérapeutiques, d'autant plus s'il existe une hypotension artérielle avec une pression artérielle systolique (PAS) < 90 mmHg, une pression artérielle diastolique (PAD) < 40 mmHg, une pression artérielle moyenne (PAM) < 70 mmHg ou un baisse de la PAS de plus de 40 mmHg par rapport à la valeur habituelle.

Lorsque cette hypotension est réfractaire à un remplissage vasculaire suffisant, le recours au vasopresseur est indiqué et définissait le choc septique jusqu'en 2016.

TABLEAU 2 : Critères diagnostiques du sepsis sévère [6,8]

Sepsis associé à au moins un des éléments suivants :

- Hypotension artérielle avec une PAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg ou baisse de la PAS de plus de 40 mmHg par rapport à la valeur habituelle
- Lactate > à la limite supérieure de la normale
- Oligurie avec diurèse < 0,5 ml/kg/h pendant deux heures consécutives malgré un remplissage vasculaire
- Lésion pulmonaire aiguë avec rapport PaO₂/FiO₂ < 250 en l'absence de pneumopathie
- Lésion pulmonaire aiguë avec rapport PaO₂/FiO₂ < 200 en présence de pneumopathie
- Créatinine > 176 µmol/l
- Bilirubine > 34 µmol/l
- Thrombopénie < 100 000/mm³
- Coagulopathie définie par INR > 1,5 en l'absence d'anticoagulant

b) NOUVELLES DÉFINITIONS

Les limites des définitions précédentes comprenaient une focalisation excessive sur le modèle inflammatoire, un continuum trompeur du sepsis au choc septique, et une sensibilité-spécificité insuffisante des critères du SRIS (4).

Une étude incluant 109 663 patients australiens et néo-zélandais a montré que la nécessité de deux critères ou plus du SRIS pour définir le sepsis sévère exclut un patient sur huit présentant une infection et une défaillance d'organe (8).

De plus, les définitions et terminologies multiples conduisaient à des anomalies d'incidences rapportées et de mortalité observée. La troisième conférence de consensus internationale publiée en février 2016 a donc conclu que le terme « sepsis sévère » est redondant (4).

1. LE SEPSIS

Désormais, le sepsis ne désigne plus une infection associée à 2 des éléments du SRIS mais une infection associée à une dysfonction d'organe mettant en jeu le pronostic vital et causée par une réponse dérégulée de l'hôte à l'infection.

Cette dysfonction est objectivée par un score SOFA (représenté dans le tableau 3) ou Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment, supérieur ou égal à 2, correspondant à une mortalité hospitalière supérieure à 10% (4,9).

Tableau 3 : Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score [4,10]					
Fonction	SCORE				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) avec support respiratoire	<100 (13.3) avec support respiratoire
Coagulation					
Plaquettes ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Hépatique					
Bilirubine, mg/dL, (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardio-vasculaire					
	PAM ≥70 mm Hg	PAM <70 mm Hg	dobutamine (quelque soit la dose)	noradrénaline ≤0.1 μg/kg/min	noradrénaline >0.1 μg/kg/min
Système nerveux central					
Glasgow coma score	15	13-14	10-12	6-9	<6
Rénale					
Creatinine, mg/dL, (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Diurèse ml				<500	<200

Le groupe de travail de cette troisième conférence de consensus sur la définition du sepsis suggère l'utilisation du score quick SOFA (qSOFA) comme un outil de dépistage du sepsis.

Il s'agit d'un score simplifié applicable au lit du malade. Si celui-ci est supérieur ou égal à 2, il prédit une augmentation du risque de décès hospitalier, indépendamment des facteurs de risque démographiques et de comorbidité (4). Ce score a pour objectifs d'inciter les cliniciens, chez les patients suspects d'infection, à chercher une dysfonction d'organe, à débiter ou intensifier les mesures thérapeutiques et à envisager un appel du réanimateur ou intensifier le monitoring (4). Les 3 composants du qSOFA sont représentées dans le **tableau 4**.

Le qSOFA n'a pas été validé dans les services d'urgences, deux études émanant d'un service d'urgences d'un hôpital de Pékin ont évalué la capacité d'un qSOFA ≥ 2 à évaluer le risque de décès à J28 (10,11). Les résultats montrent que le qSOFA prédit l'admission aux soins intensifs avec des performances similaires à celle de la SOFA, MEDS, et APACHE II. Sa capacité pronostique était similaire à celui de SOFA et APACHE II, mais légèrement inférieure à celle du MEDS (10).

Tableau 4 : score qSOFA
Critères du qSOFA :
Fréquence respiratoire ≥ 22 cycles par minute
Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg
Trouble de la vigilance

2. LE CHOC SEPTIQUE

Le choc septique est une entité du sepsis présentant un dysfonctionnement circulatoire profond, cellulaire et métabolique associé à une mortalité accrue. Il s'agit d'un sepsis associé à une hypotension persistante et nécessitant des vasopresseurs pour maintenir une PAM ≥ 65 mmHg et à une lactatémie > 2 mmol/l malgré un remplissage adéquat. Cette combinaison est associée à des taux de mortalité hospitalière supérieurs à 40% (4).

La SSC propose dans une publication du premier mars 2016, des éclaircissements sur les implications du changement de définition du sepsis. Les nouvelles définitions ne changent pas l'objectif principal de l'identification précoce du sepsis ni de la précocité du traitement dans la gestion de cette population de patients vulnérables.

Dans ce travail, par souci de clarté, nous utiliserons la dénomination de « sepsis » pour qualifier ce qui autrefois s'appelait sepsis sévère ou sepsis grave.

2) EPIDÉMIOLOGIE ET MORTALITÉ

L'épidémiologie du Sepsis est difficile à déterminer en raison d'une approche contradictoire de définitions et de diagnostic (12). Cette difficulté est également la conséquence de la complexité physiopathologique, des populations et des processus

infectieux hétérogènes, mais aussi en rapport avec des systèmes de soins et des filières de soins différents.

Au niveau mondial, 18 millions de cas de sepsis se produisent chaque année. On estime que, dans le monde, 1400 personnes meurent chaque jour de cette pathologie, avec jusqu'à 30% de mortalité à moins d'un mois du diagnostic (1).

En appliquant la définition de la conférence de consensus de 1992 révisée en 2001, des estimations approximatives des taux de mortalité en fonction du stade sont les suivantes ; pour le sepsis : 20-50% et pour le choc septique: 40-80% (13).

Aux Etats Unis, entre 1979 et 2000, il y a eu une hausse annuelle de l'incidence du sepsis de 8,7 %. Cette incidence croissante a donné lieu à près d'un triplement du nombre de décès à l'hôpital liés au sepsis (14). Entre 2000 et 2007, la fréquence des hospitalisations pour sepsis est passée de 143 pour 100.000 adultes américains à 343 pour 100 000, soit une augmentation annuelle moyenne de 16,5% (15).

De nombreux rapports révèlent que l'augmentation de l'incidence du sepsis est supérieure à la croissance de la population aux Etats Unis. Des rapports semblables existent au Royaume-Uni, en Australie et en Croatie (13).

En Grande Bretagne, une étude menée de décembre 1995 à janvier 2005 sur 240 unités de soins intensifs, indique que le nombre d'admissions pour sepsis a augmenté de 18.500 en 1996 à 31.000 en 2004 (pour un pourcentage passé de 23,5 % à 28,7%), et le nombre total de décès est passé de 9.000 en 1996 à 14.000 en 2004 (16).

En Chine, sur une étude menée dans 22 unités de soins intensifs en 2009, l'incidence du sepsis et du choc septique était de 37,3 pour 100 admissions pour une mortalité de 33,5%. (17).

En France, une enquête menée dans 24 hôpitaux en 1995 (85.700 admissions) retrouvait une incidence globale du sepsis de 6,0 pour 1.000 admissions (18) ; cette incidence était 40 fois supérieure (près de 12%) dans les unités de réanimation par rapport aux services d'hospitalisation conventionnelle.

L'enquête EPISEPSIS en 2001, menée dans 205 services de réanimation français (19), a montré qu'environ 15% des malades hospitalisés en réanimation présentaient un sepsis.

En 2011, l'étude publiée par Zahar et al. réalisée de 1996 à 2009 sur 12 services de réanimation français retrouvait une mortalité hospitalière brute liée au sepsis de 30,4%. De plus, cette enquête a révélé que le lieu d'acquisition est pour 50 à 75 % en dehors des services de réanimation (7,20).

L'incidence du sepsis et du choc septique est moins bien décrite dans les pays en développement. Les données sont plus importantes concernant l'incidence des maladies infectieuses. Il convient également de noter que les patients qui meurent de maladies infectieuses meurent de dysfonctionnements d'organes liés au sepsis. Les pathogènes les plus souvent en cause sont entériques ou plus atypiques tel que Plasmodium dans le paludisme. Dans cet esprit, il est évident que dans les pays en développement, l'incidence des formes les plus graves du sepsis est sous-estimée (13).

Une méta-analyse récente a révélé une légère diminution de la mortalité induite par le choc septique au cours des 30 dernières années (1). Malgré l'amélioration des connaissances, qui a réduit le risque de mourir du sepsis, le nombre de personnes qui meurent chaque année continue d'augmenter en raison d'une augmentation globale du nombre de cas (13).

B. RECOMMANDATIONS

1) ETUDE PRINCEPS

En 2001, Rivers et al. publient une étude ayant pour but d'évaluer si une prise en charge thérapeutique guidée par les objectifs précoces, the Early Goal-Directed Therapy (EGDT), avant l'admission en réanimation, réduisait l'incidence de la défaillance d'organe, de la mortalité, et les dépenses en santé chez les patients avec un sepsis ou un choc septique (21).

C'est une étude prospective, randomisée réalisée au centre hospitalier de Détroit (Etats Unis) de 1997 à 2000. Elle compare deux groupes de patient en sepsis ou en choc septique bénéficiant chacun d'un protocole thérapeutique distinct, thérapie standard et thérapie guidée par des objectifs précoces.

Les résultats de l'étude montrent que la mortalité hospitalière a été de 30,5% dans le groupe EGDT, par rapport à 46,5% dans le groupe thérapie standard.

Cette étude a mis également en évidence que la correction précoce du collapsus cardiovasculaire par remplissage vasculaire agressif diminue le besoin en vasopresseurs et en ventilation mécanique.

Suite à la parution de cette étude, révolutionnant la prise en charge du sepsis par l'introduction des EGDT, des groupes d'experts se sont formés afin d'émettre des recommandations pour la prise en charge du sepsis et du choc septique.

2) LA SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN

La SSC a été lancée en Octobre 2002, avec la « Déclaration de Barcelone », première initiative de la « Surviving Sepsis Campaign » qui réunissait, pour la première fois, trois principales organisations professionnelles dans le domaine du sepsis (l'European Society of Intensive Care Medicine, la Society of Critical Care Medicine, et l'International Sepsis Forum).

Les professionnels réunis au 15e Congrès annuel de la Société européenne des soins intensifs avaient convenu que l'amélioration de la reconnaissance et du traitement du sepsis était essentielle pour réduire le taux de mortalité à 25% au cours des 5 années suivantes (22).

En 2004, les sociétés savantes internationales ont publié un guide international pour la prise en charge du sepsis et du choc septique à partir des résultats des études publiées jusqu'en 2003. Celui-ci intègre des EGDT similaire à l'étude Rivers et al. (23) avec la notion « treatment bundles », ou bouquet d'interventions à réaliser de manière simultanée dans les 6 premières heures afin d'optimiser les résultats.

Les données parues dans les études après la publication des recommandations de 2004 ont permis de mettre à jour les recommandations.

La France a adapté les recommandations de la SSC en créant le « groupe transversal sepsis »¹ qui met en avant la prise en charge précoce du sepsis et incite à l'évaluation de la mise en pratique des recommandations, notamment dans les services d'urgences et de réanimation.

¹ Groupe de travail formé principalement de la société française de médecine d'urgence (SFMU), de la société de réanimation de langue française (SRLF) et de la société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR).

3) LES RECOMMANDATIONS

Les lignes directrices de la SSC ont permis de déterminer deux « bouquets d'objectifs » distincts. Le premier en amont de la prise en charge en réanimation notamment dans le service des urgences axé sur l'identification précoce des malades septiques et l'organisation de la prise en charge initiale. Le second lors de l'accueil des patients au sein des services de réanimation.

a) LES « CARE BUNDLE » DE LA SSC

La SSC recommande un bouquet de soins ou « care bundle » (**Tableau 5**) à réaliser avant la troisième et la sixième heure de la prise en charge du sepsis. Ce bouquet a été révisé en avril 2015 par le comité exécutif de la SSC.

Le respect des ces « care bundle », à 3 heures et à 6 heures, est un facteur indépendant de bon pronostic (24).

Tableau 5 : Bouquet d'objectifs de la SSC

Objectifs à réaliser dans les 3 premières heures de la prise en charge

1. Mesure du taux de lactate
2. Obtenir une hémoculture avant l'administration d'antibiotique
3. Administrer une antibiothérapie à large spectre
4. Administrer 30 ml/kg de soluté de remplissage cristalloïde en cas d'hypotension ou d'un taux de lactate ≥ 4 mmol/L.

Objectifs à réaliser dans les 6 premières heures de la prise en charge

5. Administrer un vasopresseur (en cas d'hypotension ne répondant pas à la réanimation liquidienne initiale) afin de maintenir une PAM ≥ 65 mmHg.
 6. En cas d'hypotension persistante malgré la réanimation liquidienne initiale ou si le lactate initial était ≥ 4 mmol/L, réévaluer l'état volémique et la perfusion tissulaire.
 7. Mesurer le lactate à nouveau si celui-ci était élevé initialement.
-

Les modalités de réévaluation du statut volémique et de la perfusion tissulaire sont également recommandées par le renouvellement de l'examen clinique (réévaluation des paramètres hémodynamiques, de l'état de perfusion cutanée) ou par deux des éléments suivants :

- la mesure de la pression veineuse centrale (PVC),
- le mesure de la saturation veineuse centrale en oxygène (SvcO₂),
- l'échocardiographie au lit du malade,
- la réponse au remplissage vasculaire par un test de levée de jambes passif.

Des recommandations par objectif ont également été publiées afin de faciliter la prise en charge et d'améliorer les résultats (6,7).

b) PRINCIPALES RECOMMANDATIONS DE LA SSC PAR OBJECTIF

Réanimation liquidienne ;

Il est recommandé de débiter dans les plus brefs délais une expansion volémique chez les patients présentant une hypotension artérielle ou une augmentation de la lactatémie ≥ 4 mmol/L, par un volume de 30 ml/kg de solutés cristalloïde. Les objectifs sont les suivants ; PVC entre 8 et 12 mmHg et PAM ≥ 65 mmHg dans l'heure ; un débit urinaire $\geq 0,5$ ml.kg.h et SvcO₂ ≥ 70 % dans les 6 heures (6,21,25).

Il est recommandé de transfuser des globules rouges afin d'obtenir une hémoglobémie entre 7 et 9 g/dL si les patients ont une hémoglobémie de départ <7 g/dL et/ou administrer de la dobutamine jusqu'à une dose maximale de 20 μ g/kg/min (6).

Diagnostic ;

Retrouver le site infecté est un objectif prioritaire. Des prélèvements microbiologiques doivent être obtenus sans retarder l'administration d'une antibiothérapie. Il est recommandé de pratiquer au moins deux hémocultures par ponction percutanée et une à travers chaque accès vasculaire de plus de 48 heures (6).

Une imagerie (tomodensitométrie, échographique) est souvent utile pour rechercher un foyer profond nécessitant un geste par drainage ou chirurgie le plus rapidement possible suivant le début de la prise en charge (6).

Antibiothérapie ;

L'antibiothérapie intraveineuse active sur les agents bactériens suspectés doit être débutée dans l'heure qui suit le diagnostic de sepsis ou de choc septique, et choisie en fonction de l'origine communautaire ou nosocomiale de l'infection (6,26) et du site infectieux.

Correction du déficit volémique ;

L'utilisation de solutés cristalloïdes est recommandée dans la phase initiale de la réanimation hémodynamique, une expansion volémique par 30ml/kg de soluté cristalloïde.

L'utilisation de solutés colloïdes à base d'hydroxy-éthyl-amidon n'est pas recommandée chez les patients en sepsis ou en choc septique (6,27).

L'expansion volémique doit être répétée jusqu'à ce que la PAM et la diurèse s'améliorent et en l'absence de signes de surcharge volémique intravasculaire (6).

Traitement vasopresseur ;

Le traitement vasopresseur doit être débuté lorsque l'expansion volémique n'a pas permis la restauration rapide d'une PAM et d'une perfusion d'organe adéquate (6,7,25).

La noradrénaline est le vasopresseur de choix. L'adrénaline peut être une alternative (6).

Traitement inotrope ;

Il est recommandé d'utiliser de la dobutamine chez les patients qui présentent une dysfonction myocardique suspectée sur l'existence de pressions de remplissage élevées et d'un index cardiaque abaissé. La dobutamine peut également être utilisée s'il persiste des signes d'hypoperfusion tissulaire malgré l'obtention d'une PAM adéquate (6).

Limitations thérapeutiques ;

Il est recommandé de discuter à l'avance le niveau de soins à apporter avec les patients et la famille. Il faut décrire l'évolution probable et fixer des objectifs thérapeutiques raisonnables (6).

c) REMISE EN CAUSE DES EGDT

L'étude de Rivers et al. publiée en 2001 est une étude beaucoup critiquée de par son caractère monocentrique avec une mortalité « anormalement élevée » de 46,5% du groupe de contrôle couplée à une méthode ne permettant pas d'affirmer simplement sa validité externe (28).

Depuis 2001, beaucoup d'équipes ont publié sur les EGDT, mais peu nombreuses sont les équipes ayant tentés de reproduire les résultats de Rivers dans une étude randomisée (29).

Au cours des années 2014 et 2015, trois parutions dans le « New England Journal of Medicine » remettent en cause la validité des EGDT introduites par Rivers et al. en 2001, ce

sont les études ARISE, ProCESS et ProMISe (30–32). Dans ces études randomisées multicentriques et bien menées incluant des patients en sepsis et choc septique, aucune différence de mortalité à J90, à J28 et hospitalière entre le groupe EGDT et le groupe « soins standards » n'a été retrouvée.

Cependant, une méta-analyse publiée en 2016 par Nguyen et al. (28), montre bien une diminution de 23,4% de la mortalité dans le groupe EGDT en comparaison au groupe contrôle. En effet, les trois études citées précédemment présentaient des biais conséquents notamment sur l'expansion volémique mais aussi en raison de l'administration d'une antibiothérapie probabiliste avant la randomisation des groupes (33). En effet, les patients randomisés ont bénéficié de thérapeutiques qui font partie des bouquets d'objectifs de la SSC. Par ce biais, la validité externe des EGDT est affirmée. Cependant, des méta-analyses cumulatives récentes ont révélé que la réduction du risque de mortalité par les EGDT a été diminuée depuis la parution d'études plus récentes (34).

Outre les polémiques liées à ces études, elles ont également le mérite d'avoir souligné une nouvelle fois l'importance du dépistage précoce pour la mise en place d'un traitement précoce en rappelant la notion de « golden hour ».

CHAPITRE 2 – AUDIT CLINIQUE

EVALUATION SUR LA PRISE EN CHARGE INITIALE DU SEPSIS ET DU CHOC SEPTIQUE AU SERVICE D'ACCUEIL DES URGENCES (SAU) DU CENTRE HOSPITALIER DE CALAIS.

A. INTRODUCTION

1) CONTEXTE

L'amélioration des prises en charge est un des enjeux de la médecine actuelle quelque soit la pathologie rencontrée. Celle-ci passe par la recherche et l'amélioration des connaissances mais aussi par la formation des médecins à travers l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP).

La prise en charge du sepsis et du choc septique a fait l'objet d'un audit clinique ciblé et rétrospectif sur l'année 2013 au centre hospitalier de Calais au travers une EPP. Celle-ci avait révélé un défaut accru de dépistage avec seulement 19 patients dépistés et un défaut d'application des recommandations de la SSC.

Cette étude comportait de nombreuses limites et biais notamment de sélection des patients inclus (recensés uniquement sur le codage sepsis sévère et choc septique) mais a permis d'alerter l'équipe médicale sur le défaut de dépistage, la méconnaissance des recommandations et l'absence de procédure écrite.

En conséquence et afin d'améliorer les pratiques, nous avons voulu réaliser une nouvelle EPP après introduction d'un protocole et réalisation d'une campagne de sensibilisation sur l'épidémiologie, le dépistage, la physiopathologie et la prise en charge thérapeutiques des patients en sepsis ou choc septique.

2) OBJECTIF

L'objectif de cette étude était d'évaluer le dépistage et la prise en charge initiale du sepsis au service d'accueil des urgences (SAU) du centre hospitalier de Calais après diffusion d'un protocole issu des recommandations de la SSC.

B. MATERIEL ET METHODE

1) TYPE D'ETUDE ET PERIODE

Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle descriptive sous forme d'une évaluation des pratiques professionnelles au sein du SAU du centre hospitalier de Calais après formation de l'équipe médico-soignante et mise en place d'un protocole, sur une période de 1 an, du 01 juillet 2015 au 30 juin 2016.

2) MISE EN PLACE DES PROTOCOLES

Sur la semaine du 22 au 28 juin 2015, les médecins et l'ensemble du personnel soignant ont suivi une campagne de sensibilisation (cours, cas cliniques et discussions) sur le sepsis, et ce afin d'introduire un protocole de prise en charge issu des recommandations de la SSC.

Ce protocole comporte trois volets, un premier pour l'infirmier organisateur de l'accueil (IOA), le second pour l'infirmier qui réalisera les soins et un troisième d'ordre médical (**annexes 1, 2, 3**).

Un second rappel des protocoles et de la prise en charge initiale du sepsis a été réalisé trois mois après le début de la période d'inclusion des cas lors d'une soirée de formation spécifiquement dédiée au sepsis.

3) CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

La sélection des patients s'est faite sur l'analyse de l'ensemble des dossiers des patients hospitalisés pour motif infectieux après passage au SAU.

Les critères d'inclusion étaient tous les patients associés aux codages « Sepsis sévère » ou « choc septique » et l'ensemble des patients hospitalisés pour motif infectieux avec au moins un des critères suivants liés au sepsis (6,35,36):

- Glasgow < 13/15

- PAM < 70 mmHg et/ou PAS < 90 mmHg et/ou PAD < 40 mmHg

- Lactatémie > 2 mmol/L
- Hypoxémie ($PaO_2/FiO_2 < 250$ ou < 200 si pneumopathie aiguë)
- Oligurie (diurèse < 0,5 mL/Kg/h) ou augmentation aiguë de la créatininémie > 20 mg/L
- Coagulopathie : INR > 1,5 ou TCA > 60sec
- Thrombopénie < 100 000 /mm³
- Hyperbilirubinémie totale > 40 mg/L

Les critères d'exclusion étaient : les patients de moins de 18 ans et les patients dont les critères de défaillance d'organe n'étaient pas en lien avec l'état infectieux.

4) DONNÉES RECUEILLIES

Les données ont été recueillies sur un tableur Excel, à partir des dossiers médicaux informatisés des patients et retrouvées par un numéro de séjour non nominatif après déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Ces données recueillies peuvent être divisées en plusieurs catégories ; les données de dépistage, celles de prise en charge et les données concernant l'orientation, les délais et la mortalité des patients.

a) DONNEES DE DEPISTAGE

La reconnaissance du patient en sepsis était désignée par « dépistage », le dépistage des patients en sepsis et en choc septique était apprécié par la notification par le médecin des termes « sepsis sévère » et/ou « choc septique » dans le dossier médical informatisé.

La précocité du dépistage a été définie par un délai inférieur à 3 heures entre l'heure d'admission et l'heure de notification de l'un de ces termes dans le dossier médical.

Les autres données de dépistage concernent :

- L'âge et les comorbidités (immunodépression, corticothérapie, diabète, néoplasie),
- La pression artérielle, la température corporelle auriculaire, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, et la valeur de l'oxymétrie de pouls,
- Le score Glasgow au premier contact médical,
- La présence de marbrures, l'oligurie ou l'anurie,

- Les paramètres biologiques (la présence d'une thrombopénie $< 100.000/\text{mm}^3$, le taux du lactate avant et après remplissage vasculaire, les valeurs des gaz du sang, de la créatinine sérique, de l'urée plasmatique, les valeurs du TP, le taux de bilirubine totale sérique, de la CRP et de la procalcitonine),
- La présence d'un score SOFA supérieur à 2,
- Le point d'appel infectieux suspecté.

b) DONNEES DE PRISE EN CHARGE

- L'installation en salle d'accueil des urgences vitales (SAUV),
- La réalisation de prélèvements bactériologiques (hémocultures, ECBU, autres)
- Les germes retrouvés sur les prélèvements bactériologiques,
- La mise en place d'une sonde vésicale,
- La réalisation d'examen complémentaires (radiographie thoracique, scanner, analyse d'urine à la bandelette, autres (échographie)),
- La mise en place d'une antibiothérapie intraveineuse, ou d'un autre anti-infectieux (si l'antibiothérapie était au moins double,
- Les molécules utilisées pour la double antibiothérapie,
- La mise en place d'un traitement anti-infectieux autre qu'une antibiothérapie
- La mise en place d'un remplissage vasculaire (le soluté utilisé (Sérum salé isotonique, Ringer lactate ou colloïdes), la quantité perfusée, s'il était effectué par bolus de 500ml sur 15 minutes),
- L'atteinte des objectifs de pression artérielle, le recours aux amines vasopressives et aux inotropes, la molécule utilisée,
- Le recours à une oxygénothérapie,
- La présence d'un avis du réanimateur, la mise en place d'une limitation anticipée des thérapeutiques actives.

c) DONNEES D'ORIENTATION, DE DELAI ET DE MORTALITÉ

- Le temps de passage aux urgences,
- Le délai de l'administration d'antibiothérapie par rapport à l'heure d'arrivée du malade au SAU),
- Le passage par l'Unité d'Hospitalisation de Courte Durée (UHCD),

- Le service d'hospitalisation, la survie ou le décès à J28,
- Le diagnostic final

5) CRITÈRES D'ÉVALUATION

Le critère d'évaluation principal comportait le dépistage du sepsis, la mise en place d'un remplissage vasculaire et l'administration d'un agent anti-infectieux.

Les critères d'évaluations secondaires concernaient le délai d'administration d'un anti-infectieux inférieur à 3 heures, le dosage du lactate, le volume de soluté perfusé à 30 ml/kg (et sa conformité par bolus de 500ml sur 15 minutes) et la réalisation d'hémocultures figurant dans le dossier médical.

6) ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel « R » à partir des données recueillies sur un tableur Excel.

L'analyse statistique était une analyse descriptive brute des données binaires et quantitatives.

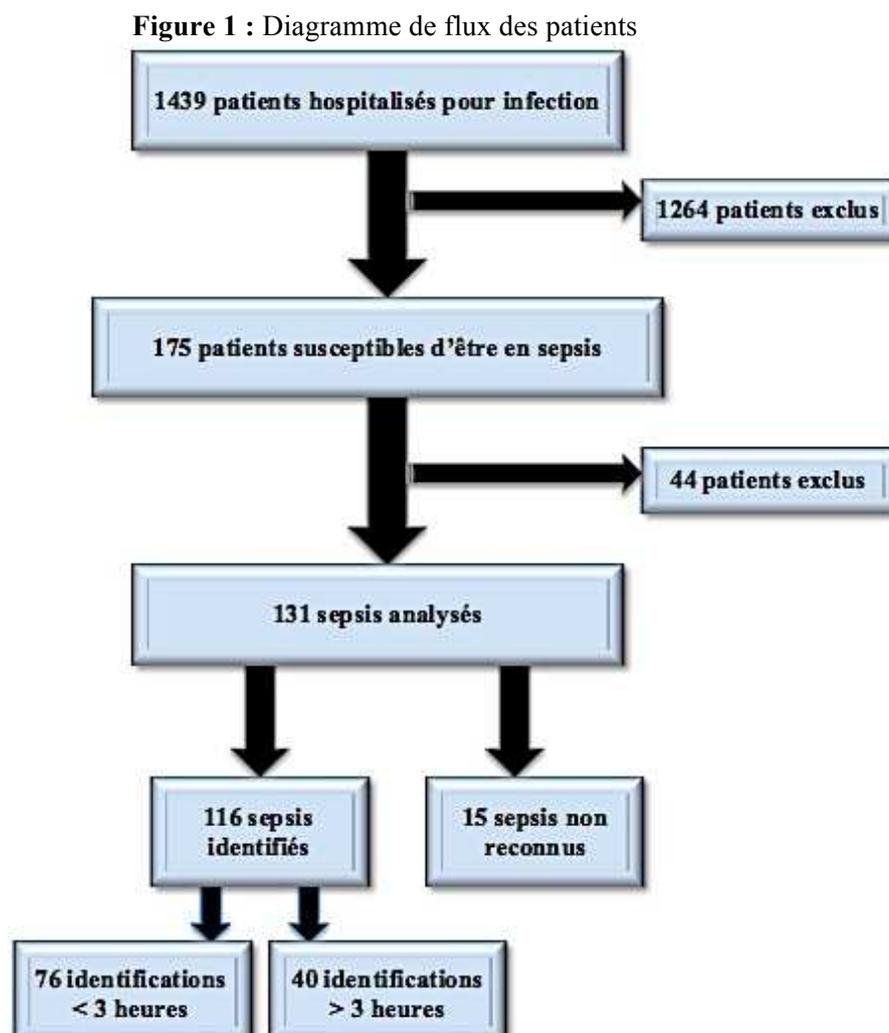
C. RESULTATS

1) CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES

a) DÉPISTÉS ET NON DÉPISTÉS

Du premier juillet 2015 au 30 juin 2016, 1439 patients ont été hospitalisés pour un motif infectieux après leur passage au sein du service des urgences adultes. Parmi ces patients, 175 étaient susceptibles d'être en sepsis ; Sur ces 175 patients, 44 ont été exclus (5 patients pour un âge inférieur à 18 ans, 9 patients en états de choc non septiques, 30 patients avec défaillance(s) d'organe(s) non imputable(s) à l'infection).

Au total 131 patients présentant un sepsis ont été retenus, le sepsis a été dépisté chez 116 d'entre eux (88,5%). Ce dépistage a été précoce (c'est à dans un délai inférieur à 3 heures) chez 76 patients (58%), et 15 patients (11,5%) n'ont pas été reconnus en sepsis. La répartition des patients en sepsis est représentée dans la **Figure 1**.



b) AGES ET SEXES

Parmi les 131 patients présentant un sepsis, 77 étaient des hommes (58,8%) et 54 des femmes (41,2%).

L'âge moyen de la population étudiée était de 65,3 +/- 18,1 ans, avec un minimum à 18 ans, un maximum à 94 ans et une médiane d'âge à 67 ans. La répartition des âges est représentée par la **Figure 2**.

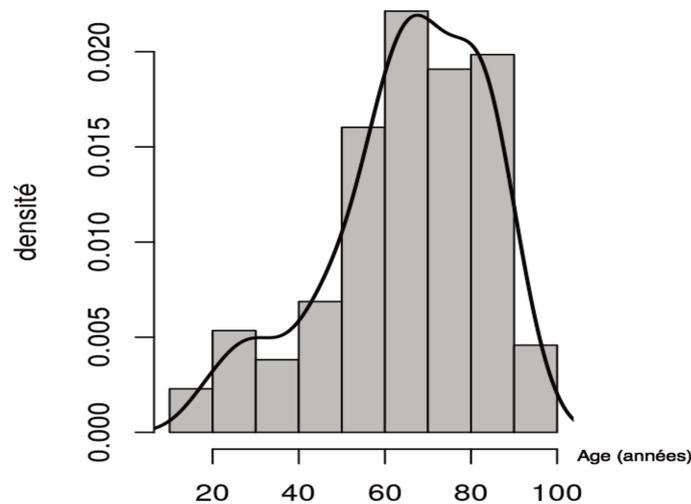


Figure 2 : Histogramme de densité des âges de la population étudiée

c) COMORBIDITÉS

Concernant les comorbidités, un diabète était présent chez 40 patients (30,5%), une immunodépression (corticothérapie, chimiothérapie, thérapeutiques immunosuppressives) était présente chez 31 patients (25,9%) et une néoplasie chez 28 patients (21,4%).

2) CARACTÉRISTIQUES DE DEPISTAGE

a) CLINIQUES

Les paramètres recueillis à l'arrivée au sein du service des urgences, tels que la température ou la pression artérielle sont représentés dans le **Tableau 6**.

	moyenne	médiane	minimum	maximum	n
Température (°C)	38,04 +/- 1,5	38,4	34	41,9	131 (100%)
PAS (mmHg)	93,85 +/- 21,7	91	55	161	131 (100%)
PAD (mmHg)	59,16 +/- 14,7	57	22	108	131 (100%)
PAM (mmHg)	70,73 +/- 16,1	68	36	121	131 (100%)
FC (battements/min)	111,76 +/- 23,6	113	50	180	131 (100%)
FR (Cycles/min)	27,47 +/- 7,6	28	14	50	86 (65,6%)
SpO2 (%)	93,53 +/- 4,5	94	80	100	131 (100%)
Score Glasgow	12,48 +/- 2,7	15	3	15	104 (79,4%)

Tableau 6 : Valeurs et évaluation des paramètres mesurés dès l'IAO

Les marbrures étaient présentes chez 37 patients (28,2%), absentes chez 45 patients (34,4%) et la donnée était manquante chez 49 patients (37,4%).

La diurèse était inférieure à 0,5 ml.Kg.h⁻¹ chez 94 des patients analysés (71,8%), supérieure à 0,5 ml.Kg.h⁻¹ chez 16 patients (12,2%) et la donnée était manquante dans 21 cas (16,03%).

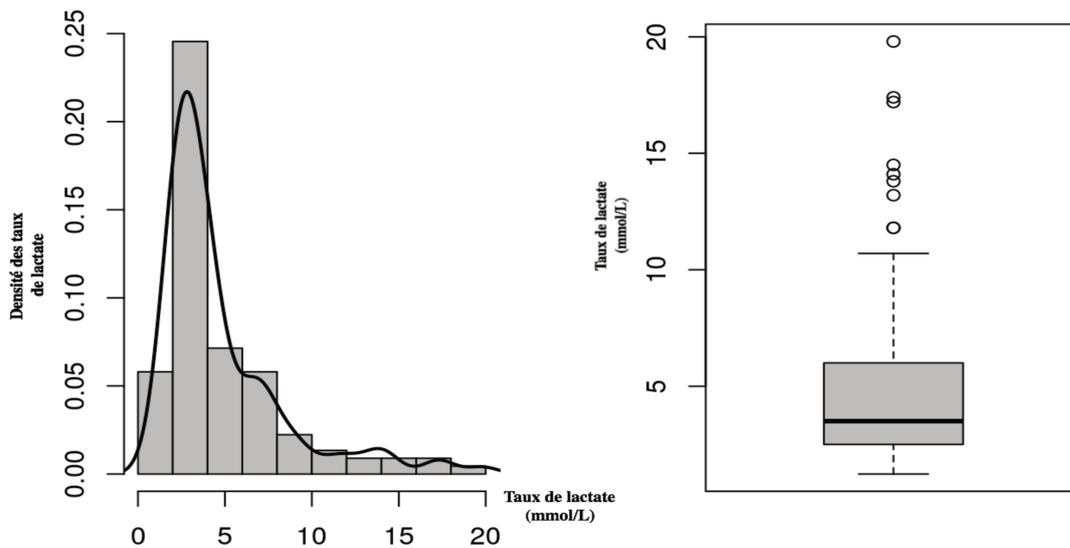
b) DOSAGES BIOLOGIQUES

Le lactate a été dosé 112 fois (85,5%) et 92 (70%) dans les 3 premières heures, le taux du lactate moyen est de 4,79 +/- 3,7 mmol/L avec une médiane à 3,5 mmol/L, un minimum à 1,23 mmol/l et un maximum à 19,8 mmol/L. La répartition du taux de lactate est représentée par la **Figure 3**.

Un deuxième taux de lactate après remplissage vasculaire a été dosé dans 17,6% des cas (23 patients) avec une moyenne à 3,8 +/- 3,1 mmol/L, une médiane à 2,70 mmol/L, un minimum à 1,10 mmol/L et un maximum à 11 mmol/L.

Une thrombopénie avec un taux de plaquettes inférieur à 100 000 par ml était présente chez 27 patients (20,6%).

Les valeurs des autres paramètres biologiques recueillis sont représentées dans le **Tableau 7**.



Figures 3 : répartition des taux de lactate

	Moyenne	Médiane	Minimum	maximum	n
pH	7,37 +/- 0,12	7,40	6,70	7,59	101(77,1%)
pO2(mmHg)	86,12 +/- 37,2	77	34	295	101(77,1%)
pCO2(mmHg)	34,32 +/- 16,3	32	16	141	101(77,1%)
HCO3⁻(mEq/L)	18,87 +/- 7,1	19	7	32	101(77,1%)
Bilirubine(mg/L)	18,71 +/- 16	12	2	75	86(65,7%)
Créatinine(mg/L)	18,9 +/- 19,2	12	1,3	135	131(100%)
Urée(g/L)	1,09 +/- 2,55	0,67	0,11	3,9	131(100%)
CRP(mg/L)	227,24 +/- 145	145,57	1	646	129(98,5%)
Procalcitonine(pg/L)	35,39 +/- 55,5	10,3	0,2	200	60(45,8%)

Tableau 7 : Données biologiques recueillies

c) SCORE SOFA

Le calcul du score SOFA de manière rétrospective retrouve un score supérieur à 2 dans 97,71% des cas (128 patients de la cohorte analysée).

3) DONNEES DE PRISE EN CHARGE

a) CONDITIONNEMENT

Le conditionnement s'est déroulé au SAUV pour 72 patients (54,9%) et 88 patients (67,2%) ont bénéficié d'une sonde vésicale.

b) PRELEVEMENTS

Concernant les prélèvements, une série d'hémocultures aérobie et anaérobie a été prélevée dans 86,3% des cas (chez 113 patients), dans les 3 heures pour 98 patients (74,8%), celle-ci a été au moins réitérée dans 74,8% des cas (98 patients) et 67,7% des hémocultures prélevées sont revenues stériles. La répartition des germes retrouvés dans les hémocultures est représentée par la **figure 4**, les germes majoritairement retrouvés sont les bacilles gram négatif (BGN), en particulier l'Eschérichia coli.

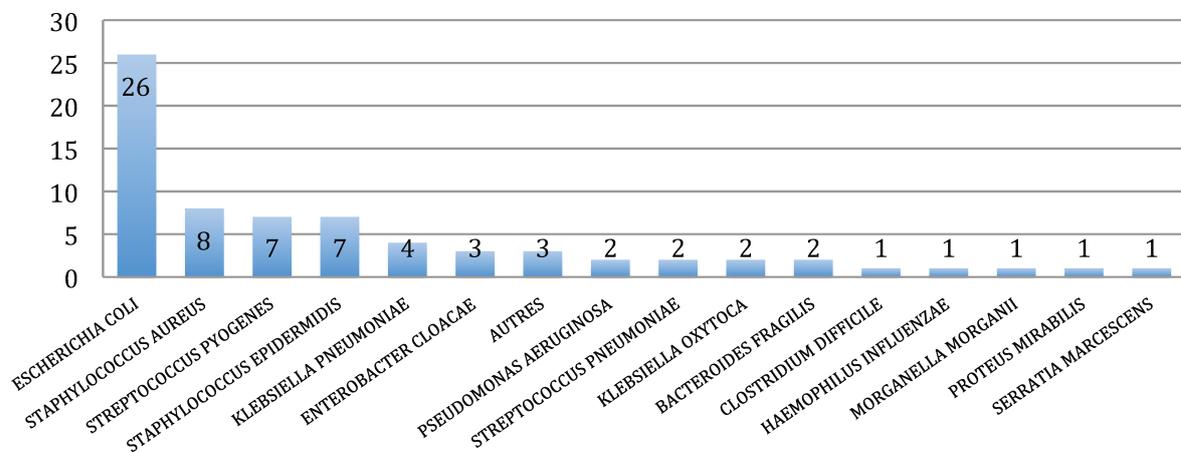
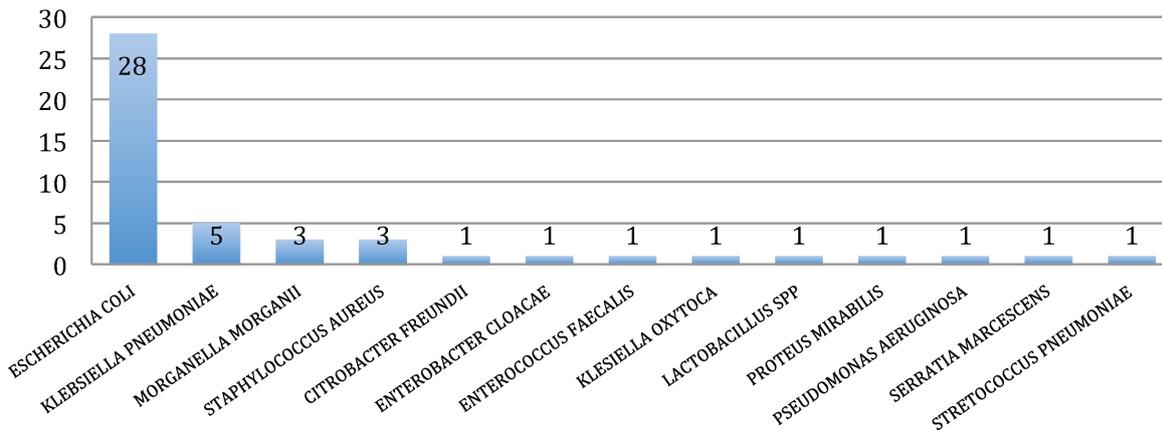


Figure 4 : répartition des germes sur hémocultures

Un ECBU a été réalisé pour 108 (82,4%) des patients analysés, 55,5% des ECBU sont revenus stériles et les germes isolés sont essentiellement des BGN type Eschérichia coli. La **figure 5** représente la répartition des germes isolés sur ECBU.

D'autres prélèvements comme la ponction lombaire (PL), le frottis de sang coloré au Giemsa et la goutte épaisse, la coproculture et l'Examen Cytobactériologique des Crachats (ECBC), ont permis d'isoler d'autres agents infectieux.

Les ECBC ont identifié une *Légionella pneumophila* dans 2 cas et un *Streptococcus pneumoniae* dans 1 cas. La goutte épaisse a permis d'isoler un *Plasmodium vivax* dans 4 cas et les coprocultures ont isolés un *Clostridium difficile* dans 1 cas.



Figures 5 : Germes isolés sur E.C.B.U

c) POINT D'APPEL INFECTIEUX

La recherche d'un point d'appel infectieux était orientée par les données de l'examen clinique et l'imagerie. Une bandelette urinaire a été réalisée chez 106 patients (80,9%). Une radiographie thoracique de face a été réalisée chez 115 patients de la cohorte (87,8%), une tomodensitométrie dans 55,7% des cas (73 patients).

Le point d'appel infectieux retrouvé et/ou suspecté était pulmonaire pour 50 patients (38,2%), urinaire pour 34 patients (25,8%), digestif pour 22 patients (16,8%), cutané pour 12 patients (9,2%), ostéo-articulaire pour 4 patients (3,1%), un paludisme pour 4 patients (3,1%), neuro-méningé pour 2 patients (1,5%), indéterminé pour 2 patients (1,5%) et cardiogénique pour 1 patient (0,8%). Un second point d'appel infectieux était suspecté pour 15 patients (8 urinaires, 3 pulmonaires, 3 digestifs, 1 cutané).

4) DONNÉES THERAPEUTIQUES

a) THÉRAPEUTIQUES ANTI-INFECTIEUSES

Parmi les 131 patients de la cohorte, 119 (90,8%) ont eu une thérapeutique anti-infectieuse, majoritairement une antibiothérapie et minoritairement un antipaludéen (4 patients). Pour 91 patients, l'administration de l'anti-infectieux était au moins double (double antibiothérapie) et 2 patients ont reçu un antiviral en supplément d'une antibiothérapie. La répartition des molécules anti-infectieuses utilisées est représentée dans la **figure 6**.

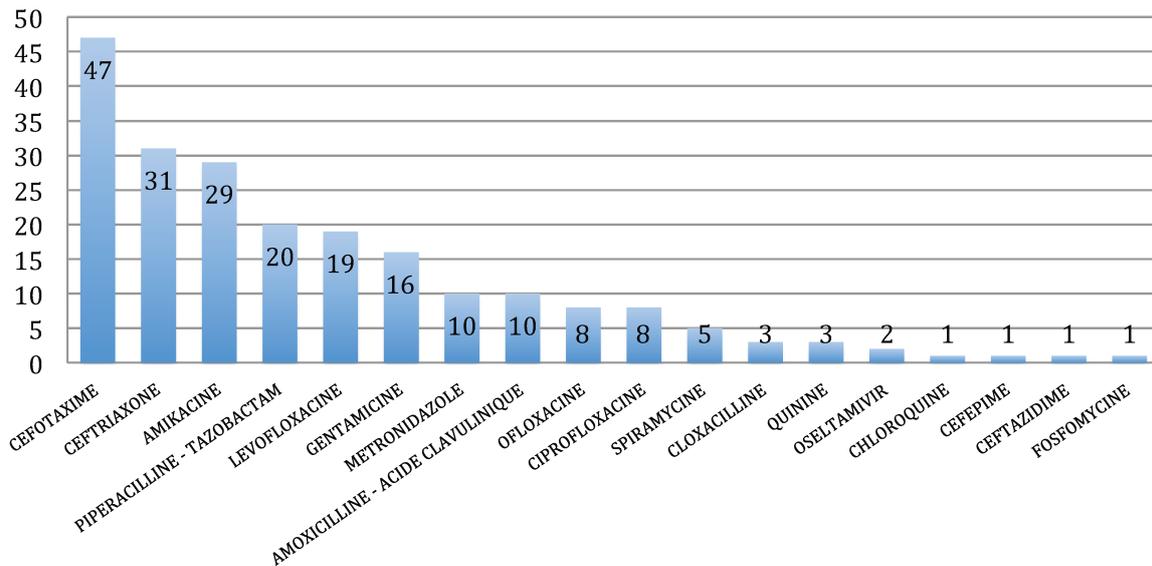


Figure 6 : répartition des molécules anti-infectieuses utilisées

Concernant le délai d'administration d'un anti-infectieux, le délai moyen est de 4,38 +/- 2,88 heures avec une médiane à 3,82 heures, un minimum à 0,37 heures et un maximum à 16,57 heures. Le nombre de patients ayant reçu une antibiothérapie dans les 3 premières heures de prise en charge est de 57 (43,5%). La répartition des délais d'administration est représentée dans la **figure 7**.

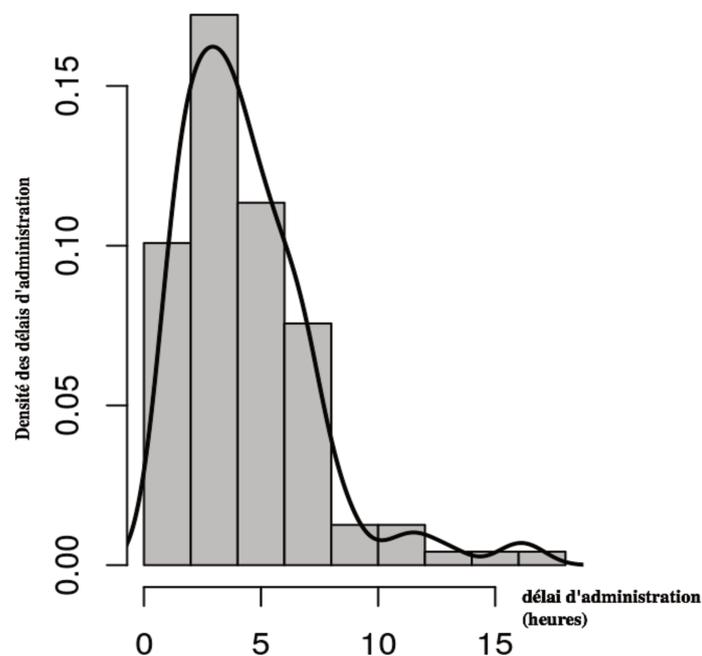


Figure 7 : répartition des délais d'administration des anti-infectieux

L'analyse du délai d'administration d'un agent anti-infectieux chez les patients dépistés dans les 3 heures depuis l'admission au SAU retrouve une moyenne d'administration à 3,30 +/- 2,28 heures. Parmi les 76 patients dépistés précocement, 46 (60,5%) ont reçus un agent anti-infectieux dans les 3 heures après l'admission au SAU. La **figure 8** représente les délais sur l'ensemble de la cohorte et sur les patients dépistés dans les 3 heures.

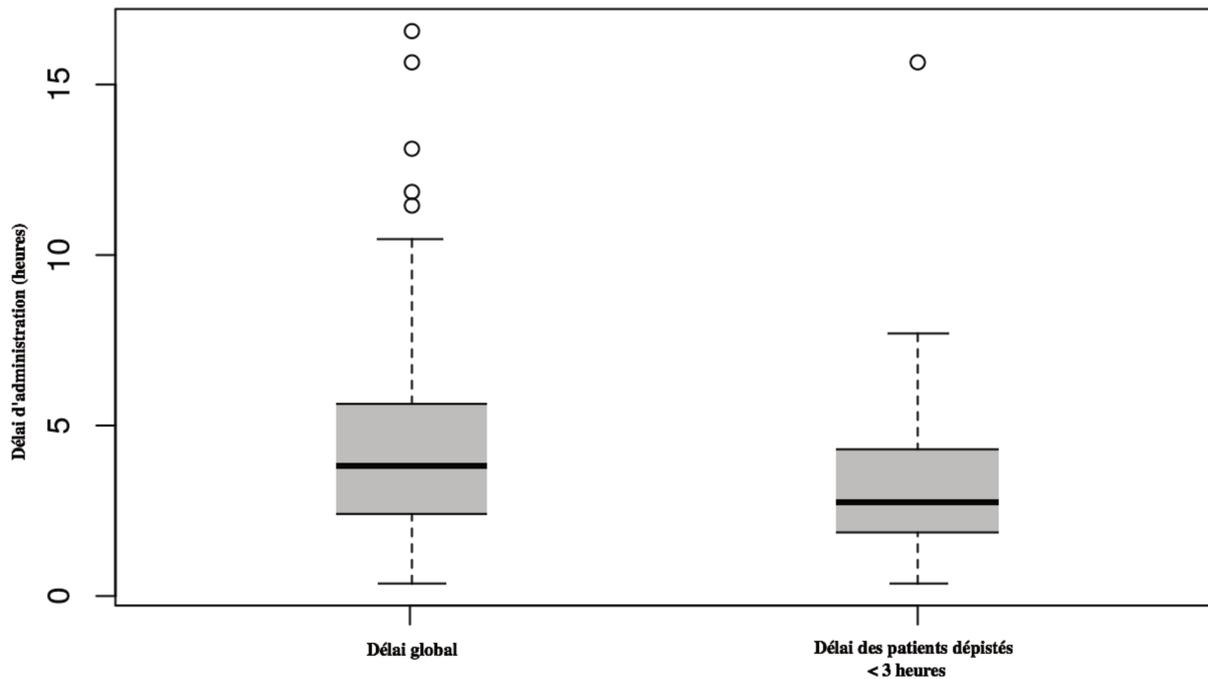


Figure 8 : Délais d'administration d'un agent anti-infectieux de la cohorte et des dépistés dans les 3 heures.

b) RÉANIMATION LIQUIDIENNE

Concernant le remplissage vasculaire, 112 patients (85,5%) ont bénéficié d'une expansion volémique, celle-ci a été réalisée dans 100% des cas par un soluté cristalloïde (soluté NaCl 0,9% ou Soluté Ringer lactate), et la conformité du remplissage vasculaire était respectée pour 94 patients (71,7%).

La moyenne du volume perfusé est de 1229,73 +/- 605,03 ml avec une médiane à 1000 ml, un minimum à 500 ml et un maximum à 3000 ml. La répartition des volumes perfusés est représentée par la **figure 9**.

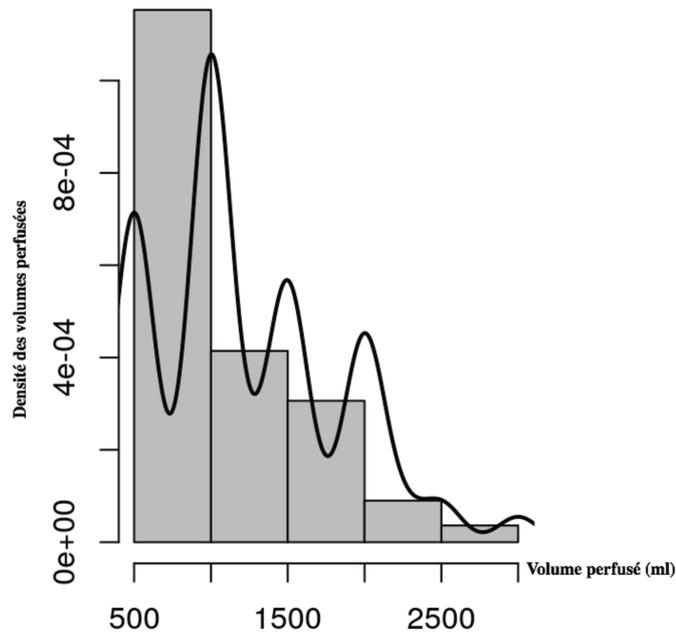


Figure 9 : Histogramme de densité des volumes perfusés

L'objectif de PAM à 65 mmHg a été atteint pour 76 patients (58%), non atteint pour 24 patients (18,3%) et l'information était manquante ou inappropriée (pour les patients n'ayant pas eu d'expansion volémique) pour 31 patients (23,7%).

c) VASOPRESSEURS ET INOTROPES

Un vasopresseurs et/ou un inotropes a été administré chez 16 patients. Le vasopresseur utilisé pour ces 16 patients était la noradrénaline et 3 patients ont reçus de la dobutamine en association à la noradrénaline.

d) NIVEAU DE SOINS ET ORIENTATION

Lors de la prise en charge, une décision de limitation du niveau de soins à fournir a été prise pour 33 patients (25,2%) de la population étudiée et un avis auprès du réanimateur a été pris pour 105 patients (80,1%).

La durée moyenne de séjour au SAU était de 6,14 +/- 3,13 heures, la médiane était à 5,43 heures avec un minimum de 0,37 heures et un maximum de 17,52 heures. Parmi les 131 cas, 56 patients (42,8%) ont séjourné en UHCD avant l'hospitalisation dans un service.

La **figure 10** représente la répartition de l'orientation des malades dans les services d'hospitalisation.

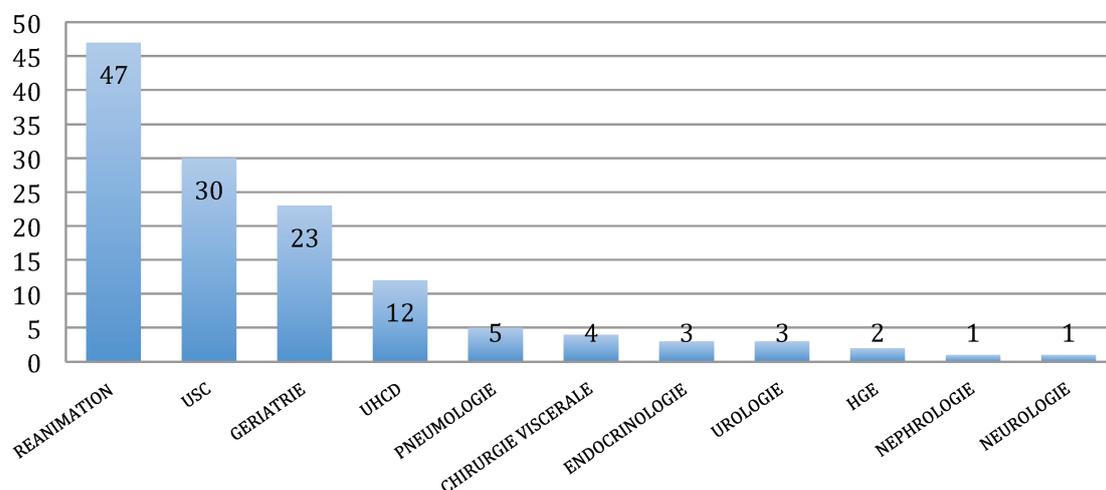


Figure 10 : Répartition des patients en fonction du service d'hospitalisation d'aval

Le **tableau 8** montre les durées moyennes de séjour au SAU et le nombre de séjour à l'UHCD en fonction des secteurs d'hospitalisation.

Secteur d'hospitalisation	Durée moyenne de séjour au SAU	Nombre total de patients en sepsis hospitalisé	Nombre de passage par l'UHCD avant hospitalisation
USC-RÉANIMATION	5h49min	77	19
Réanimation	5h21min	47	11
USC	6h24min	30	8
MÉDECINE	6h43min	35	23
Gériatrie	6h57min	23	16
Pneumologie	7h00min	5	3
Endocrinologie	7h17min	3	2
Hépto-gastro-entérologie	4h07min	2	1
Néphrologie - hémodialyse	2h45min	1	0
Neurologie	7h23min	1	1
CHIRURGIE	8h32min	7	2
Chirurgie viscérale	7h16min	4	0
Urologie	10h13min	3	2
AUTRE	5h20min	12	12

Tableau 8 : Répartition des durées moyennes de séjour au SAU par secteur d'hospitalisation

5) ÉTIOLOGIES ET MORTALITÉ

a) DIAGNOSTIC FINAL

Parmi les 131 patients de la cohorte, 107 patients (81,7%) étaient en sepsis et 24 (18,3%) en choc septique.

La répartition de l'étiologie des sepsis et des chocs septiques est représentée dans la **figure 11**.

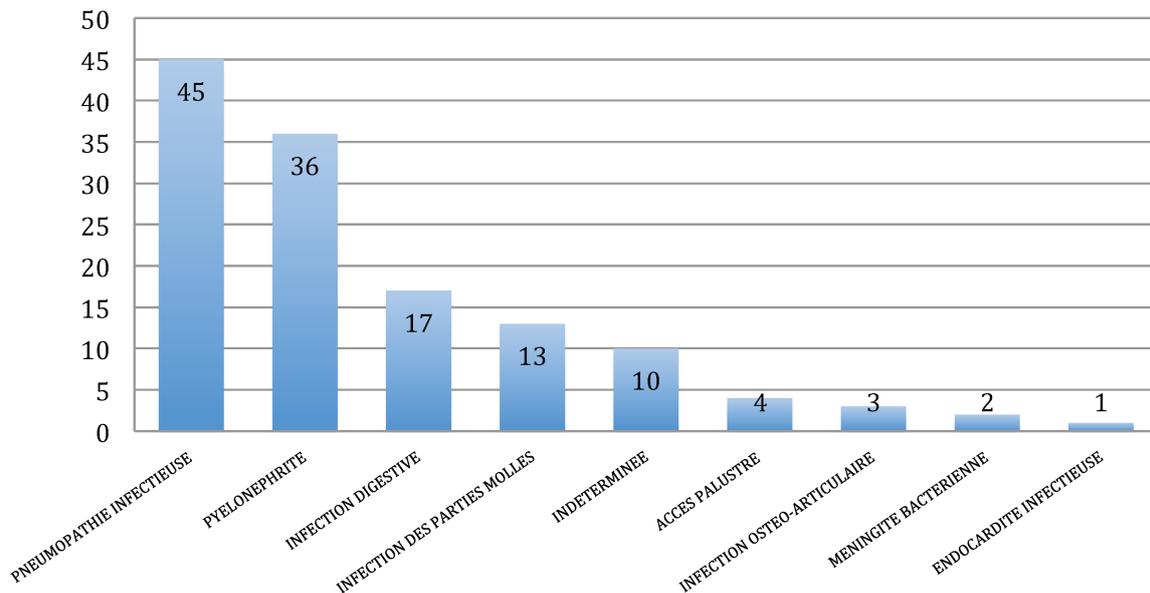


Figure 11 : Répartition des étiologies des sepsis en valeurs absolues

Parmi les 45 pneumopathies infectieuses (34,4% des sepsis), 2 virus de la grippe H1N1 ont été isolés par PCR.

Parmi les pyélonéphrites infectieuses (27,4% des sepsis), 11 étaient des pyélonéphrites aiguës obstructives.

Parmi les 17 infections digestives (12,9% des sepsis), il y avait 8 péritonites, 4 angiocholites, 3 cholécystites et 2 colites infectieuses.

Et, parmi les 13 infections des parties molles (9,9% des sepsis), il y avait 9 dermo-hypodermes non nécrosantes, 2 infections sur escarre profonde, 1 dermo-hypodermite nécrosante et une abcédation mammaire.

b) MORTALITÉ

La mortalité des patients hospitalisés pour sepsis ou choc septique à 28 jours de la prise en charge initiale au SAU est de 32,8% (43 patients), la survie est de 57,3% (75 patients) et la donnée était manquante pour 13 patients (9,9%). Cette même répartition est représentée sur la **figure 12**.

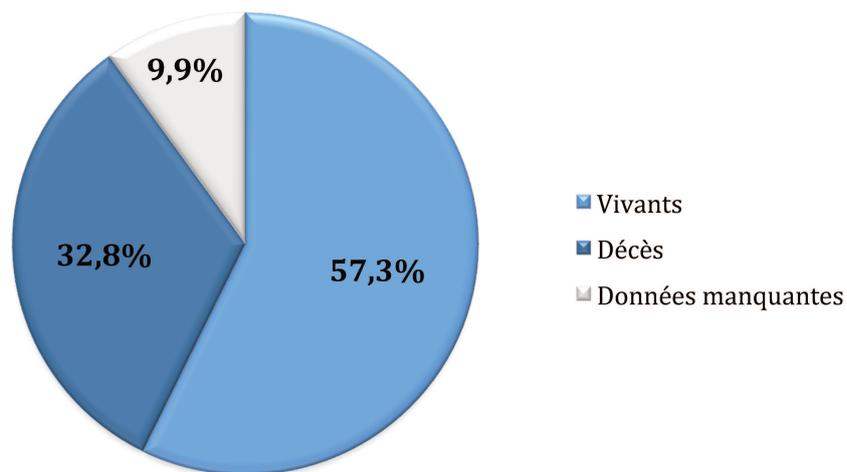


Figure 12 : Mortalité à 28 jours

D. DISCUSSION

1) ANALYSE DE LA METHODE

a) PROTOCOLES

La campagne de sensibilisation au sepsis et au choc septique réalisée avant le début de la période d'inclusion, nous a permis d'améliorer les connaissances du personnel médical et paramédical mais aussi d'introduire un protocole.

L'introduction d'un protocole de prise en charge du sepsis est un moyen de réduire la mortalité à 28 jours (37) et de réduire le délai d'antibiothérapie des patients en sepsis ou choc septique (38). D'autres approches ont montré cependant que le bon sens clinique faisait aussi bien que les EGDT et les bouquets d'objectifs sur la mortalité à 2 mois et à 1 an (31). La mise en place d'un protocole au sein du service des Urgences du centre hospitalier de Calais était cependant indispensable afin d'uniformiser la prise en charge du sepsis.

L'objectif de ce protocole « médico-soignant » était de sensibiliser l'ensemble de l'équipe des urgences au dépistage et à la prise en charge précoce des patients présentant un sepsis. Le caractère « médico-soignant » de ce protocole a permis une meilleure adhésion et une meilleure implication du personnel soignant.

Le premier point du protocole était le dépistage du sepsis par l'IOA. Du point de vue thérapeutique, le protocole était axé sur les modalités du remplissage vasculaire et sur l'administration d'un agent anti-infectieux dans l'heure suivant le dépistage afin d'obtenir implicitement un délai dans les 3 heures.

A 8 mois du début de la période d'inclusion, en février 2016, la nouvelle définition du sepsis et du choc septique (4) rendait les protocoles de prise en charge mis en place obsolète vis à vis du dépistage. Cependant, la prise en charge initiale était quant à elle maintenue selon une publication de la SSC de mars 2016. Dans ces conditions, les protocoles n'ont pas été modifié jusqu'en fin de période d'inclusion.

La quantité importante d'informations figurant sur les protocoles, notamment celui destiné aux médecins (annexe 3), peut être un obstacle à sa réalisation. En effet, plusieurs

études ont montré une meilleure compliance à la mise en place des thérapeutiques lorsque les objectifs étaient peu nombreux (26,36).

b) BIAIS ET LIMITES

Le principal biais potentiel concerne la sélection des patients. Sur la période d'inclusion de juillet 2015 à juin 2016, trois promotions de six internes se sont succédées aux urgences et deux nouveaux médecins urgentistes ont été recrutés. Certains patients n'ont pas été dépistés comme étant en sepsis et ne se sont pas vus attribuer le code diagnostic correspondant par méconnaissance du protocole. D'autres n'ont pas été diagnostiqués en sepsis et/ou ont été hospitalisés pour un autre motif, infectieux ou non, notamment au cours des mois de novembre 2015 et mai 2016. De ce fait, un nombre incertain de sepsis n'a probablement pas été recensé.

Une autre limite de cette étude est son caractère rétrospectif.

Le calcul des délais est également un point limitant dans cette étude. L'ensemble des délais a été calculé à partir de l'heure d'arrivée des malades au SAU et non à partir du moment où le sepsis a été dépisté, ce qui se traduit par une approximation des délais pris en compte.

2) PRINCIPAUX RESULTATS ET COMPARAISONS

a) DÉMOGRAPHIE

Age et sexe :

La moyenne d'âge et la répartition des sexes sont similaires entre notre étude et la littérature. Dans notre étude, l'âge moyen était de 65,3 ans, en comparaison il était de 64,4 ans dans l'étude de Rivers et al en 2001(21), 62,7 ans pour l'étude ARISE (30), 60 ans dans l'étude proCESS (31) et 66,4 ans pour l'étude proMISe (32).

Concernant le sexe, 77 malades étaient des hommes (58,8%), et 54 des femmes (41,2%), approximativement la répartition était similaire dans les études de Rivers, ARISE, proCESS et proMISe avec respectivement 50,4%, 60,2%, 52,8% et 57% d'homme.

Comorbidités :

Notre recueil s'est porté uniquement sur les antécédents de diabète, de néoplasie et d'immunodépression ou corticothérapie avec une répartition respectivement de 30,5%, 21,4% et 25,9%. En comparaison avec l'étude de Rivers et al. la proportion de diabète et de néoplasie était respectivement de 31,9% et 10,1%.

Le nombre de patients avec une néoplasie était donc plus important dans notre étude, ceci pourrait s'expliquer par le niveau socio-économique souvent précaire de la population à proximité du calais mais aussi par la faible puissance de cette étude.

b) DÉPISTAGE

Les patients en sepsis ont été dépistés dans 88,6% des cas (116 patients), parmi eux, 76 (58%) ont été dépistés dans les 3 premières heures. Cette notion de dépistage dans les 3 heures est quelque peu subjective. En effet, l'heure précise de dépistage est inconnue, seule l'heure à laquelle ont été notés les termes sepsis sévère et choc septique est connue.

Les 40 patients restants ont été dépistés secondairement devant, la plupart du temps, une aggravation clinique ; L'application du protocole dans ces conditions était peu respectée, en effet, quand l'apparition du sepsis (donc le dépistage) est différé aux urgences, les prises en charge ne semblent pas être adaptées, or 50 à 75% des sepsis surviennent hors des SAU (20), ce qui doit encore accentuer cette tendance.

Les patients non dépistés étaient au nombre de 15 (11,5%), ceux-ci ont été inclus après l'analyse des 1439 dossiers médicaux des patients hospitalisés pour motif infectieux après passage au SAU. Le taux de lactate supérieur à 2 mmol/L et l'oligurie avec insuffisance rénale aiguë étaient les principales défaillances d'organe présentes chez ces patients. D'ailleurs le calcul du score SOFA à postériori était supérieur à 2 dans 97,7% des cas (128 patients) et sur les 3 patients restant, 2 ont été inclus sur un taux de lactate associé au sepsis > 2 mmol/L, et pour le troisième le score SOFA n'était pas calculable sur un manque de données.

En globalité, le taux de dépistage était bon. Cependant, alors que le délai choisi (3 heures) pour qualifier le dépistage de précoce était large, celui-ci était parfois long retardant l'administration d'un agent anti-infectieux, du remplissage vasculaire et augmentait les durées moyennes de séjour au SAU.

c) ANTI-INFECTIEUX

Une thérapeutique anti-infectieuse a été administrée chez 119 patients de la cohorte soit dans 90,8% des cas avec un délai moyen de 4,38 heures (4 heures et 22 minutes). Le nombre de patients ayant reçu une antibiothérapie dans les 3 premières heures de prise en charge est de 57 (43,5%).

Une analyse bivariée a permis de déterminer le délai moyen d'administration d'un agent anti-infectieux pour les 76 patients dépistés précocement. Cette analyse montre, pour cette population, que le délai moyen d'administration d'un agent anti-infectieux est de 3,30 heures (3 heures et 18 minutes). Et parmi ces 76 patients dépistés précocement, 46 (60,5%) ont reçus un agent anti-infectieux dans les 3 heures après l'admission au SAU.

En comparaison, dans une étude menée au centre hospitalier de Nantes en 2014 où 42 patients en sepsis ont été analysés sur une période de 9 mois, le délai moyen d'antibiothérapie était de 4 heures et 5 minutes et l'administration de l'antibiothérapie était faite dans les 3 heures dans 51% des cas (39).

Les résultats d'une étude menée en Ecosse dans 20 services d'urgences et sur 626 patients évaluant la prise en charge initiale d'un sepsis ou d'un choc septique, montrent qu'une antibiothérapie a été administrée dans les 3 heures suivant le dépistage (et non à partir du triage) dans 66% des cas (40).

Finalement, dans notre étude, le nombre de patient ayant reçu un anti-infectieux était bon mais les délais de mise en place sont encore trop longs. De plus, le choix de l'agent anti-infectieux devrait faire l'objet d'une évaluation propre afin de déterminer si celui ci est adapté au site infecté.

Au cours de ce travail, cette évaluation n'a pas été faite car les « abaques » d'antibiothérapies en fonction des sites d'infections étaient en cours de rédaction par le comité d'antibiothérapie du centre hospitalier après le début de l'inclusion. De plus, l'objectif principal était quantitatif afin d'évaluer le dépistage, le remplissage vasculaire et l'administration d'une thérapeutique anti-infectieuse.

d) REMPLISSAGE VASCULAIRE ET VASOPRESSEURS

Un remplissage vasculaire a été mis en place dans 85,5% des cas (112 patients) avec un volume moyen de 1229,73 +/- 605,03 ml au SAU.

Les recommandations ont été suivies dans 100% des cas concernant le type de soluté (cristalloïde) et la conformité de réalisation du remplissage, par bolus de 500 ml sur 15 minutes, était bonne dans 71,76% des cas.

En comparaison aux groupes EGDT de l'étude de Rivers et al le volume moyen perfusé était de 3499 ml. Concernant les études ARISE, proCESS et promISe, les volumes moyens perfusés étaient respectivement de 2515 ml, 2800 ml et 2000 ml après randomisation dans les groupes EGDT. Dans ces dernières, les patients avaient reçus un volume perfusé avant randomisation au sein des services d'urgences entre 2000 et 2700 ml.

Dans notre étude, une bonne proportion des patients a donc reçu un remplissage vasculaire mais le volume perfusé est quant à lui trop faible. Une explication est la faible proportion de réévaluation de l'efficacité du remplissage vasculaire notamment par l'estimation de la perfusion tissulaire. En effet, seulement 23 patients (17,5%) ont bénéficié d'un deuxième dosage du taux de lactate après remplissage vasculaire.

L'objectif de PAM à 65 mmHg a été atteint pour 76 patients (58%), non atteint pour 24 patients (18,3%) et l'information était manquante ou inappropriée pour 31 patients (23,7%) (Patients n'ayant pas eu d'expansion volémique conforme).

Un recours aux vasopresseurs était nécessaire en théorie pour 24 patients dont l'objectif de PAM n'était pas atteint et seulement 16 patients ont bénéficié de noradrénaline. Les patients n'ayant pas reçu de vasopresseur, alors qu'il était indiqué, étaient en majorité en limitation anticipée de thérapeutique

e) PRÉLÈVEMENTS

Dosage du lactate :

Le taux de lactate à une valeur pronostic dans le sepsis au delà de 1,5 mmol/l (41), de plus son dosage est recommandé à la fois dans les 3 premières heures du sepsis mais également afin de réévaluer la perfusion tissulaire des malades en sepsis.

Sur les 131 malades de la cohorte, le lactate a été dosé 112 fois (85,5%), 101 lactates artériels et 11 lactates veineux, avec un taux moyen est de 4,79 +/- 3,7 mmol/L. Le dosage du lactate artériel a été mesuré 92 fois (70%) dans les 3 premières heures. Le nombre de dosage du lactate a donc été bon au cours de notre étude.

En comparaison, dans une étude menée en Ecosse sur 20 services d'urgences et portant sur 626 malade en sepsis (40), 55% ont bénéficié d'un dosage du taux de lactate dans les 6 premières heures de prise en charge.

Concernant les valeurs du taux de lactate, le **tableau 9** rapporte ceux des patients inclus dans les EGDT de Rivers et ceux dans 3 grandes études randomisées publiées récemment.

	ARISE 1591 patients	proCESS 1341 patients	proMISe 1251 patients	Rivers et al 263 patients
Taux moyen de lactate (mmol/L)	6,7 +/- 3,3	4,8 +/- 3,1	7 +/-3,7	7,7 +/- 4,7

Tableau 9 : taux sériques moyens de lactate des patients inclus des études Rivers, ARISE, proCESS et PROMISE.

Le taux de lactate moyen retrouvé dans notre étude est inférieur, cela est probablement du aux choix des critères d'inclusions. Dans ces études les patients étaient inclus s'ils présentaient un taux de lactate de 4 mmol/L alors qu'il était de 2 mmol/L dans la notre. En effet, nous avons retenu un taux de lactate supérieur ou égal à deux car il s'agit de la limite supérieure du lactate fixée par le laboratoire du centre hospitalier de Calais, limite qui correspond aux recommandations de la SSC concernant le dépistage du sepsis (tableau 2).

Cependant le taux moyen de 4,79 mmol/L est équivalent à celui des 1341 patients de l'étude proCESS.

Hémocultures :

Une série d'hémocultures aérobie et anaérobie a été prélevée chez 113 patients (86,3%), dans les 3 heures pour 98 patients (74,8%).

En comparaison, une étude menée en Corée du Sud sur 770 patients en sepsis de 2008 à 2012 comparant trois groupes de malades en fonction du niveau d'affluence aux urgences, la réalisation d'hémoculture dans les 3 heures était respecté dans 93,8 à 96% des cas (42).

Le taux d'hémocultures réalisées dans notre étude est bon, cependant un biais est à noter dans l'interprétation de ce résultat, en effet, que le patient soit en sepsis ou qu'il présente une infection non grave, une hémoculture est prélevée de manière systématique lorsqu'un patient est fébrile au sein du service d'urgence du centre hospitalier de Calais.

f) FOYERS INFECTIEUX IDENTIFIÉS

Les foyers infectieux identifiés sont pulmonaires dans 34,4%, urinaires dans 27,4% des cas, digestifs dans 12,9% des cas et autres dans 27,3% des cas.

Le **tableau 10** présente la répartition des sites infectés des patients randomisés dans les études ARISE, proCESS, proMISe et celle de Rivers.

Cette répartition des sites infectés est similaire à celle de notre étude avec cependant un pourcentage d'étiologies digestives plus important dans notre étude par rapport à Rivers et al. et proMISe.

	ARISE 1591 patients	proCESS 1341 patients	proMISe 1251 patients	Rivers et al 263 patients
Sites infectés (%)	36,5% Pulmonaire	31,9 % Pulmonaire	36,5% Pulmonaire	38,5% Pulmonaire
	18,7% Urinaire	22,8% Urinaire	17,3% Urinaire	25,6% Urinaire
	44,8% Autres	13,2% Digestif	7,2% Digestif	3,5% Digestif
		32,1% Autres	39% Autres	23,1% Autres

Tabelau 10 : Répartition des sites infectés des patients inclus des études Rivers, ARISE, proCESS et PROMISe.

Une particularité du service des urgences du centre hospitalier de Calais est qu'il accueille un grand nombre de patients issus de la population migrante. Certains de ces patients présentaient des sepsis non bactériens mais parasitaires. En effet, au cours de l'étude, quatre d'entre eux ont présenté un accès palustre à Plasmodium vivax avec défaillance d'organe « mimant » un sepsis sans point d'appel.

g) SECTEUR D'HOSPITALISATION

Les patients en sepsis ou en choc septique doivent être hospitalisés en secteur de soins intensifs, de surveillance continue ou de réanimation. Dans notre étude seulement 58,8% des malades sont hospitalisés dans ces services. Les raisons peuvent être multiples, le défaut de place dans les services en question, une limitation anticipée des thérapeutiques qui freine souvent les réanimateurs à l'hospitalisation de ces malades en USC. La population gériatrique qui est fréquemment orientée vers le service de gériatrie. Enfin, les malades stabilisés après un remplissage vasculaire adéquat qui sont souvent orientés vers l'UHCD avant d'être réorientés vers un service conventionnel.

h) MORTALITÉ À 28 JOURS

La mortalité retrouvée dans notre étude à 28 jours de la prise en charge initiale des patients en sepsis est de 32,8%. La donnée était manquante dans 9,9% des cas (pour 13 patients), en effet parmi ces 13 patients, 4 sont sortis d'hospitalisations et ont été perdus de vue à j28, et 9 ont été transférés vers un autre centre hospitalier où les dossiers médicaux n'étaient pas accessibles.

Dans les principales études réalisées sur le sepsis, la mortalité à J28 est en moyenne de 30%. Le tableau 10 montre la mortalité intra-hospitalière des patients en sepsis par étude.

	Mortalité (%) groupe non EGDT	Mortalité (%) groupe EGDT
Ani et al. (1999-2008) (43)	40	27,8
Stevenson et al. (1993-2009) (44)	46,9	29,2
Kumar et al. (2003-2009) (15)	39,6	27,3
Etudes expérimentales (2001-2016) (45-47)	45,8	28,5
Gao et al. (2004-2005) (36)	55	29
Attaway et al. (2002-2012) (48)	64,1	39,7
Rivers et al. (1997-2000) (21)	46,5	30,5

Tableau 10 : Mortalité des patients randomisés en groupe EGDT et Standards par étude.

Dans notre étude la mortalité est légèrement supérieure avec 32,8% de décès à J28 et plusieurs éléments peuvent l'expliquer :

- le délai long de dépistage, en effet, 55 patients (41,9%) en sepsis ont été diagnostiqués au delà de 3 heures ou n'ont pas été reconnus.
- le délai d'antibiothérapie long, en moyenne à 4,38 heures, et la qualité de l'antibiothérapie qui n'a pas été analysée. Kumar et al. montrent bien que chaque heure de retard à l'administration d'une antibiothérapie augmente la mortalité du sepsis de 7,6% (2).
- La persistance d'une hypotension artérielle augmente la mortalité (3), en effet, au cours de notre étude de volume moyen de soluté administré pour la réanimation liquidienne est de 1229 ml alors que le volume moyen de fluide administré dans les autres études est bien supérieur.
- Le nombre de patients ayant reçu de la noradrénaline est de 16 alors que 24 patients auraient du en bénéficier théoriquement. Ces deux facteurs pourraient expliquer une hypotension artérielle augmentant la mortalité.
- Enfin, le nombre de patients âgés polypathologiques pour lesquels une décision de limitation des thérapeutiques a été prise soit 33 patients (25,19%) de la cohorte.

3) PERSPECTIVE D'AMELIORATION

La troisième conférence de consensus sur la définition du sepsis apporte des nouveautés notamment dans l'aide au dépistage par le qSOFA. Les protocoles mis en place au cours du mois de juin 2015 vont être modifiés en intégrant le qSOFA et le SOFA afin d'optimiser le dépistage et la prise en charge du sepsis. Une formation des infirmières d'accueil et de salle à l'utilisation du qSOFA pour tous patients suspects d'infection devra être entreprise.

Afin d'améliorer la sensibilisation de l'ensemble de l'équipe, plusieurs projets sont en cours d'élaboration. La mise en place d'un registre des sepsis au même titre que le Registre

électronique des Arrêt Cardiaque (RéAC) et celui des traumatisés graves (récemment débuté dans les départements du Nord et du Pas de Calais), semble être intéressant.

Ce registre permettra de déterminer simplement des indicateurs de qualité comme la précocité de l'antibiothérapie et d'avoir un suivi des équipes.

Une reprise systématique des dossiers des patients présentant un sepsis lors du staff (qui à lieu chaque matin aux urgences du centre hospitalier de Calais) avec rappel des recommandations.

Et enfin la mise en place d'une « sepsis team », en collaboration avec les réanimateurs, afin de réduire le délai de prise en charge initiale du sepsis au sein de l'établissement.

Concernant la prise en charge du sepsis, les « bundle treatment » ou bouquets d'objectifs des 6 premières heures de la prise en charge du sepsis vont être intégrés et affichés dans les SAUV et une formation au protocole des nouveaux internes et des nouveaux médecins devra également être mise en place régulièrement et systématiquement.

De plus, un algorithme d'aide à la décision pour le choix des antibiotiques selon le site infectieux présumé sera intégré au protocole.

L'antibiothérapie précoce est un enjeu, c'est pourquoi une collaboration avec la pharmacie de l'hôpital devra être mise en place afin d'optimiser l'administration dans les plus brefs délais par la dotation d'antibiotiques réservés à l'urgence horaire.

E. CONCLUSION

Le sepsis est grevé d'une mortalité importante, sa prise en charge thérapeutique initiale est simple et repose sur deux grands axes que sont l'expansion volémique et l'antibiothérapie précoce. La réelle difficulté repose sur le dépistage du sepsis afin de permettre la prise en charge précoce recommandée par la SSC.

Au cours de cette étude, nous avons cherché à déterminer si le sepsis était correctement pris en charge aux urgences du centre hospitalier de Calais. Pour cela, nous avons réalisé une évaluation des pratiques professionnelles afin de déterminer si celui-ci était dépisté, mais également si un remplissage vasculaire adéquat et une administration d'un agent anti-infectieux précoce étaient instaurés.

Les résultats montrent que ces objectifs ont été atteints, En effet, sur 131 patients présentant un sepsis, celui-ci a été dépisté chez 116 d'entre eux (88,6%). Ce dépistage a été précoce (c'est à dans un délai inférieur à 3 heures) chez 76 patients (58%).

Concernant l'administration d'un agent anti-infectieux, parmi les 131 patients de la cohorte, 119 (90,8%) ont eu une thérapeutique anti-infectieuse. Pour 91 patients, l'administration de l'anti-infectieux était au moins double (double antibiothérapie) et 2 patients ont reçu un antiviral en supplément d'une antibiothérapie. Ce résultat est cependant à pondérer car malgré un pourcentage d'administration d'agent anti-infectieux correct, les délais d'administrations sont longs avec une moyenne à 4,38 heures (délai de dépistage souvent long par rapport à l'heure d'arrivée aux urgences).

Le troisième point est le remplissage vasculaire avec 112 patients (85,5%) qui en ont bénéficié. La moyenne du volume perfusé était cependant en quantité insuffisante avec une moyenne de 1229,73 +/- 605,03 ml.

Cette étude a permis, d'une part de sensibiliser l'équipe des urgences de Calais au sepsis, d'autre part d'avoir une critique objective des pratiques professionnelles incitant à une amélioration de celles-ci.

Le dépistage précoce est le point faible retrouvé au cours de cette étude, c'est pourquoi la réalisation d'un travail visant à déterminer l'intérêt de combiner le calcul du qSOFA au dosage de la lactatémie capillaire dès l'IOA semble intéressante.

En dehors des paramètres quantitatifs traités dans cette étude, une évaluation qualitative sur l'efficacité de l'agent anti-infectieux utilisé, c'est à dire ciblé au point d'appel infectieux et sur la réévaluation du statut volémique des patient en sepsis devra être réalisée.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Butler J. The Surviving Sepsis Campaign (SSC) and the emergency department. *Emerg Med J.* 1 janv 2008;25(1):2-3.
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* juin 2006;34(6):1589-96.
3. Dünser MW, Takala J, Ulmer H, Mayr VD, Luckner G, Jochberger S, et al. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med.* juill 2009;35(7):1225-33.
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):801-10.
5. Conte PL, Montassier E, Potel G, Batard E. Prise en charge des états septiques sévères chez l'adulte aux urgences. *Ann Fr Médecine Urgence.* 22 mai 2014;4(4):242-8.
6. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* févr 2013;41(2):580-637.
7. Martin C, Brun-Buisson C. [Initial management of severe sepsis in adults and children]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation.* janv 2007;26(1):53-73.
8. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med.* 23 avr 2015;372(17):1629-38.
9. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* juill 1996;22(7):707-10.
10. Wang J-Y, Chen Y-X, Guo S-B, Mei X, Yang P. Predictive performance of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED. *Am J Emerg Med.* sept 2016;34(9):1788-93.
11. Chen Y-X, Wang J-Y, Guo S-B. Use of CRB-65 and quick Sepsis-related Organ Failure Assessment to predict site of care and mortality in pneumonia patients in the emergency department: a retrospective study. *Crit Care Lond Engl.* 2016;20(1):167.
12. Nee PA. Critical care in the emergency department: severe sepsis and septic shock. *Emerg Med J EMJ.* sept 2006;23(9):713-7.
13. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* juin 2012;10(6):701-6.
14. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 17 avr 2003;348(16):1546-54.
15. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest.* 1 nov 2011;140(5):1223-31.
16. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care.* 2006;10(2):R42.
17. Zhou J, Qian C, Zhao M, Yu X, Kang Y, Ma X, et al. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Mainland China. *PLoS ONE [Internet].* 16 sept 2014 [cité 20 avr 2016];9(9). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4167333/>

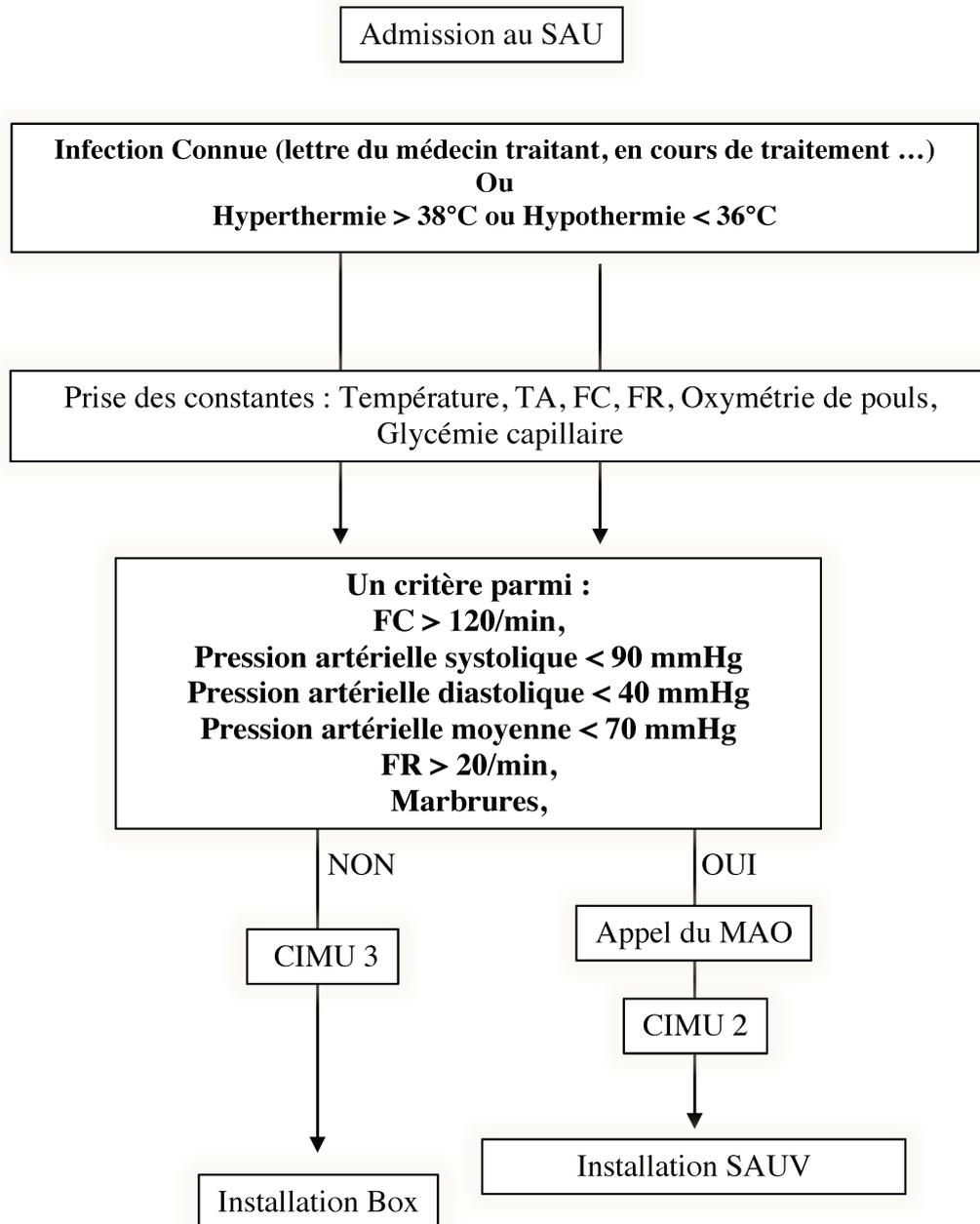
18. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* sept 1996;154(3 Pt 1):617-24.
19. Group TES. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2 mars 2004;30(4):580-8.
20. Zahar J-R, Timsit J-F, Garrouste-Orgeas M, Francois AM, Vesim AM, Descorps-Declere A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: Pathogen species and infection sites are not associated with mortality *. *Crit Care Med.* août 2011;39(8):1886-95.
21. 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.* 8 nov 2001;345(19):1368-77.
22. Slade E, Tamber PS, Vincent J-L. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit Care.* 2003;7(1):1-2.
23. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* mars 2004;32(3):858-73.
24. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, Backer DD, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med.* 25 juin 2015;41(9):1620-8.
25. Wiel É, Joulin O, Pétillet P, Lebuffe G, Vallet B. Etat septique aigu (choc septique). EMC Elsevier Masson SAS Paris Médecine D'urgence 25-090--10 2007. 18 mai 2007;
26. Daniels R, Nutbeam T, McNamara G, Galvin C. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. *Emerg Med J EMJ.* juin 2011;28(6):507-12.
27. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *N Engl J Med.* 10 avr 2014;370(15):1412-21.
28. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S, Yataco AC, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Crit Care Lond Engl.* 2016;20(1):160.
29. Mathonnet A, Runge I, Boulain T. Bilan de l'early goal-directed therapy, neuf ans après. *Réanimation.* mars 2010;19(2):154-62.
30. Investigators TA, Group the ACT. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med.* 16 oct 2014;371(16):1496-506.
31. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 1 mai 2014;370(18):1683-93.
32. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Protocolised Management In Sepsis (ProMISe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess Winch Engl.* nov 2015;19(97):i - xxv, 1-150.
33. Gu W-J, Wang F, Bakker J, Tang L, Liu J-C. The effect of goal-directed therapy on mortality in patients with sepsis - earlier is better: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18(5):570.
34. Lee WK, Kim HY, Lee J, Koh SO, Kim JM, Na S. Protocol-Based Resuscitation for Septic Shock: A Meta-Analysis of Randomized Trials and Observational Studies. *Yonsei Med J.* sept 2016;57(5):1260-70.

35. Tulli G. Critical points for sepsis management at the patient bedside. *Minerva Anesthesiol.* févr 2003;69(1-2):35-56, 56-65.
36. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. 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 Lond Engl.* 2005;9(6):R764-70.
37. Westphal GA, Koenig Á, Filho MC, Feijó J, de Oliveira LT, Nunes F, et al. Reduced mortality after the implementation of a protocol for the early detection of severe sepsis. *J Crit Care.* févr 2011;26(1):76-81.
38. Patocka C, Turner J, Xue X, Segal E. Evaluation of an emergency department triage screening tool for suspected severe sepsis and septic shock. *J Healthc Qual Off Publ Natl Assoc Healthc Qual.* févr 2014;36(1):52-61; quiz 59-61.
39. TIBERGHIE S, LE CONTE P. Epidémiologie et prise en charge du sepsis sévère et du choc septique aux urgences de Nantes [Internet]. [Centre hospitalier de Nantes]; 2015. Disponible sur: [https://www.google.fr/?gfe_rd=cr&ei=V-qnVNY0Eov-4Aatq4DIAw&gws_rd=ssl#q=these+sepsis+severe+CHU+de+Nantes+\(P.+Le+Conte\)](https://www.google.fr/?gfe_rd=cr&ei=V-qnVNY0Eov-4Aatq4DIAw&gws_rd=ssl#q=these+sepsis+severe+CHU+de+Nantes+(P.+Le+Conte))
40. Gray A, Ward K, Lees F, Dewar C, Dickie S, McGuffie C, et al. The epidemiology of adults with severe sepsis and septic shock in Scottish emergency departments. *Emerg Med J EMJ.* mai 2013;30(5):397-401.
41. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):775-87.
42. Shin TG, Jo IJ, Choi DJ, Kang MJ, Jeon K, Suh GY, 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.* 2013;17(5):R224.
43. Ani C, Farshidpanah S, Bellinghausen Stewart A, Nguyen HB. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999-2008. *Crit Care Med.* janv 2015;43(1):65-77.
44. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. *Crit Care Med.* mars 2014;42(3):625-31.
45. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med.* avr 2010;38(4):1036-43.
46. Laguna-Pérez A, Chilet-Rosell E, Delgado Lacosta M, Alvarez-Dardet C, Uris Selles J, Muñoz-Mendoza CL. Clinical pathway intervention compliance and effectiveness when used in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock at an Intensive Care Unit in Spain. *Rev Lat Am Enfermagem.* août 2012;20(4):635-43.
47. Memon JI, Rehmani RS, Alaithan AM, El Gammal A, Lone TM, Ghorab K, et al. Impact of 6-hour sepsis resuscitation bundle compliance on hospital mortality in a Saudi hospital. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:273268.
48. Attaway A, Aggawal A, Noumi B, Velani S, Dasenbrook E. Comparison of mortality among septic patients requiring endotracheal intubation: cohort study of the Healthcare Cost and Utilization Project's nationwide inpatient sample from 2001-2012. *Am J Resp Crit Care Med.* 2015;245(191):A1615.

ANNEXES

Annexe 1 :

Protocole sepsis sévère IOA

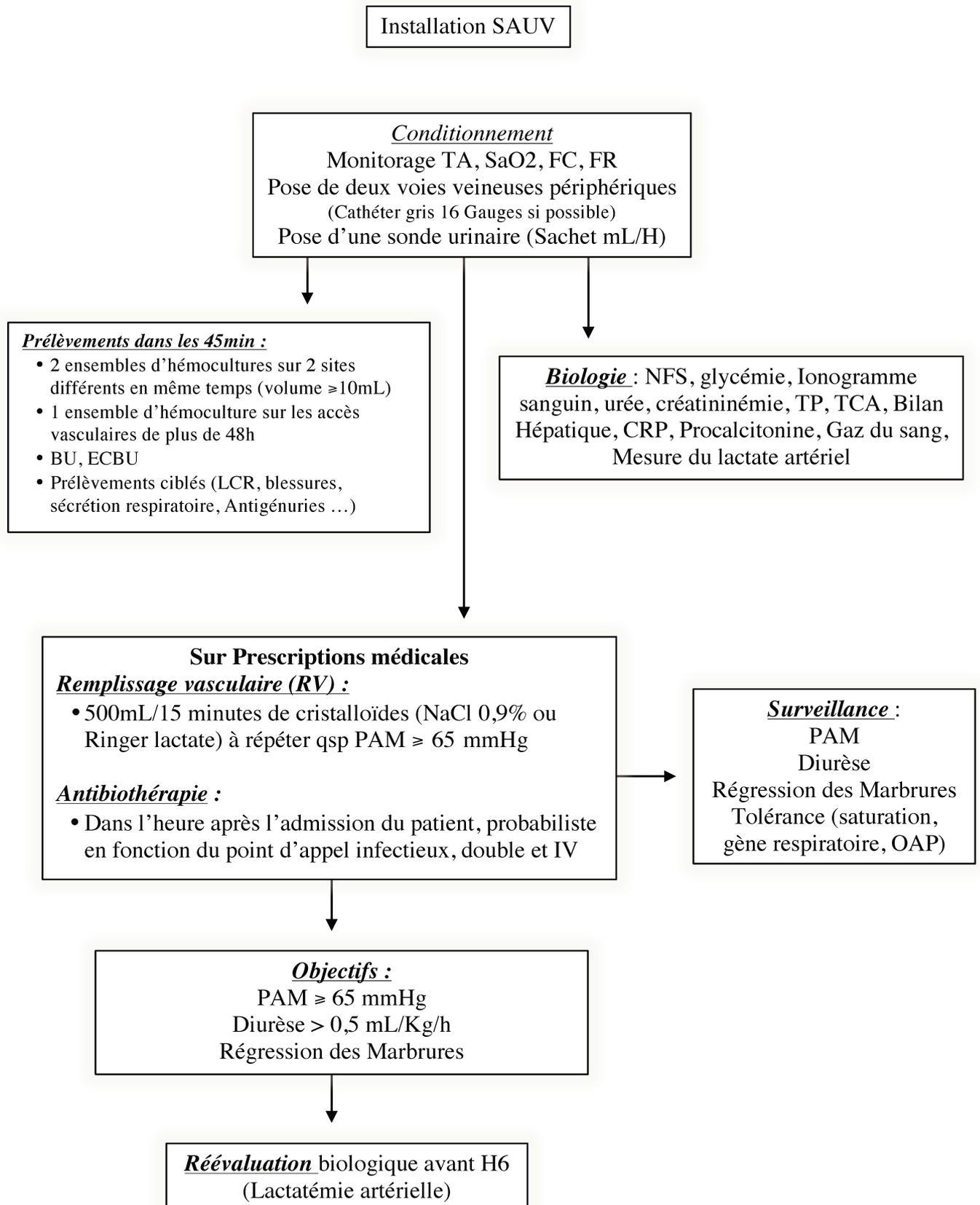


MAO : Médecin d'accueil et d'orientation

CIMU : classification infirmier des malades aux urgences

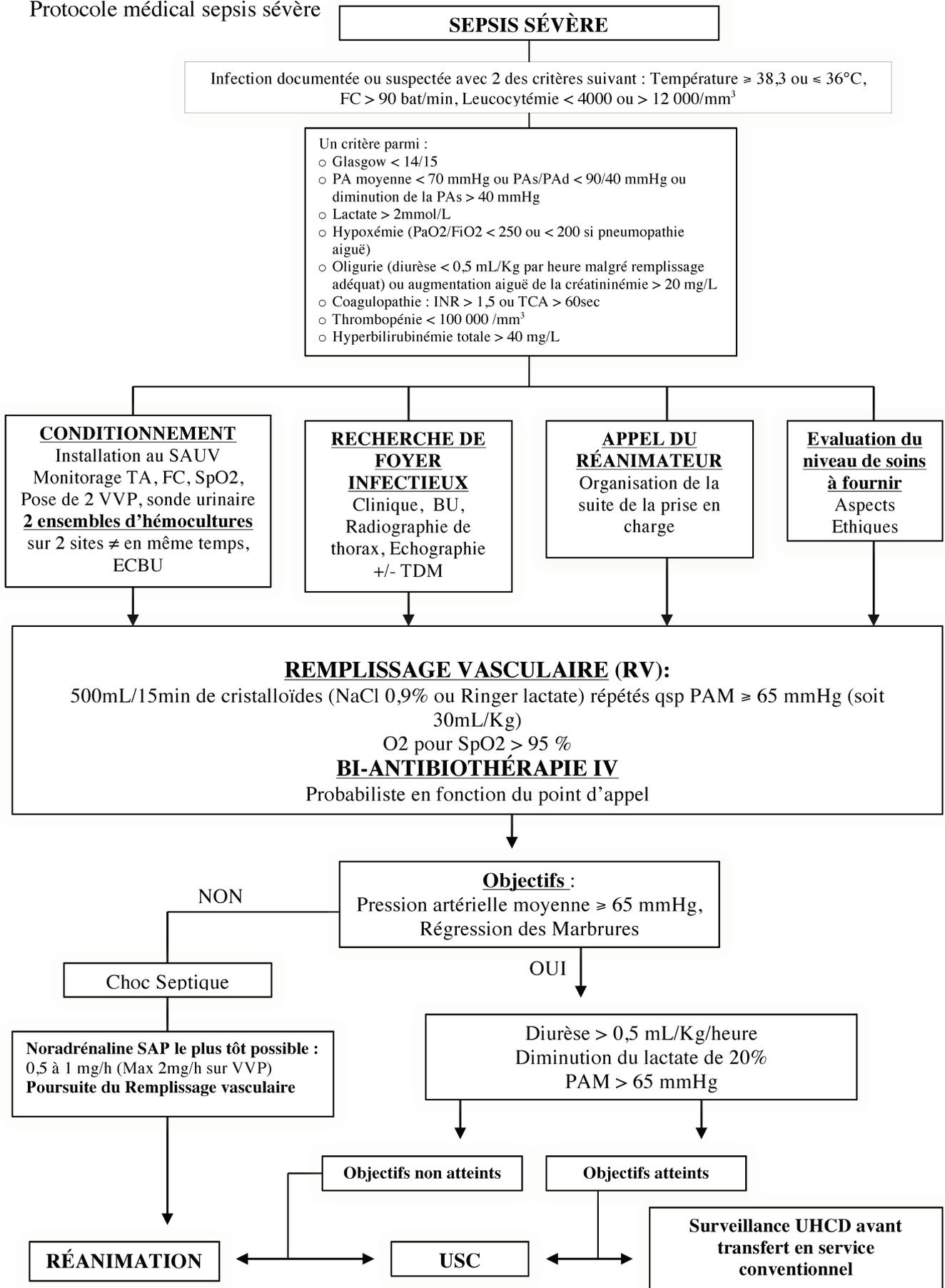
Annexe 2 :

Protocole infirmier sepsis sévère



Annexe 3 :

Protocole médical sepsis sévère



AUTEUR : Nom : DE LUCCA

Prénom : ANTOINE

Date de Soutenance : 08/11/2016

Titre de la Thèse : EVALUATION SUR LA PRISE EN CHARGE INITIALE DU SEPSIS ET DU CHOC SEPTIQUE AU SERVICE D'ACCUEIL DES URGENCES DU CENTRE HOSPITALIER DE CALAIS

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Médecine d'Urgence

DES + spécialité : Médecine générale

Mots-clés : sepsis, sepsis sévère, choc septique

OBJECTIF : l'objectif de cette étude était d'évaluer le dépistage et la prise en charge initiale du sepsis au service des urgences du centre hospitalier de Calais après diffusion d'un protocole issu des recommandations de la SSC. **MATERIEL ET METHODE :** nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle descriptive au sein du service des urgences du centre hospitalier de Calais du 01 juillet 2015 au 30 juin 2016. Les patients inclus présentaient une infection compliquée d'une défaillance d'organe à l'exclusion des patients mineurs ou avec défaillance d'organe non imputable à l'infection. L'évaluation principale concernait le dépistage du sepsis, la mise en place d'un remplissage vasculaire et l'administration d'un agent anti-infectieux. Les critères d'évaluations secondaires se portaient sur le délai d'administration d'un anti-infectieux, le dosage du lactate, le volume de soluté perfusé et la réalisation d'hémocultures. **RÉSULTATS :** La cohorte était composée de 131 patients avec 58,8% d'hommes et 41,2% de femmes. L'âge moyen était de 65,3 +/- 18,1 ans. Les résultats sur le critère principal montraient 88,6% de dépistage du sepsis. Le lactate a été dosé dans 85,5% des cas. Une thérapeutique anti-infectieuse a été administré pour 90,8% patients avec un délai moyen de 4,38 +/- 2,88 heures. Celle-ci a été administrée dans les 3 premières heures pour 43,5% des patients. 85,5% des patients ont bénéficié d'une expansion volémique avec volume moyen perfusé est de 1229,73 +/- 605,03 ml. Une série d'hémocultures aérobie et anaérobie a été prélevée dans 86,3% des cas. La mortalité à 28 jours de la prise en charge initiale est de 32,8%. **CONCLUSION :** les taux de dépistages, d'administration d'une thérapeutique anti-infectieuse et d'une réanimation liquidienne sont bons au cours de notre étude. Cependant, les délais de prise en charge sont longs.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Eric WIEL

Assesseurs :

Monsieur le professeur Eric KIPNIS

Monsieur le Docteur Jean Marie RENARD

Monsieur le Dr Frédéric BATTIST