



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**EVALUATION DE L'ANTIBIOTHERAPIE ADMINISTREE CHEZ LES
PATIENTS EN SEPSIS ET EN CHOC SEPTIQUE AUX URGENCES DU
CENTRE HOSPITALIER DE CALAIS**

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2019 à 16h00
au Pôle Formation
Par Alice GAUTHIER

JURY

Monsieur le Professeur ERIC WIEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur RAPHAEL FAVORY

Monsieur le Professeur ERIC KIPNIS

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur FREDERIC BATTIST

Avertissement

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

Liste des abréviations

ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ATB	Antibiotique
BGN	Bacille Gram Négatif
BMR	Bactérie Multi-Résistante
C3G	Céphalosporine de 3 ^{ème} Génération
CGP	Cocci Gram Positif
CH	Centre Hospitalier
CIVD	Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
EBLSE	Entérobactérie productrice de Bêta-Lactamase à Spectre Etendu
ECBU	Examen Cytobactériologique des Urines
EGDT	Early Goal-Directed Therapies
EPP	Evaluation des Pratiques Professionnelles
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
FR	Fréquence Respiratoire
HAS	Haute Autorité de Santé
IOA	Infirmier(ère) Organisateur(trice) de l'Accueil
IRM	Imagerie à Résonance Magnétique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAM	Pression Artérielle Moyenne
PAS	Pression Artérielle Systolique
PL	Ponction Lombar
qSOFA	quick Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment
RFE	Recommandation Formelle d'Experts
SARM	Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline
SAU	Service d'Accueil des Urgences
SAUV	Salle d'Accueil des Urgences Vitales

SCCM	Society of Critical Care Medicine
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SFMU	Société Française de Médecine d'Urgence
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
SOFA	Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment
SRIS	Syndrome de Réponse Inflammatoire à l'Infection
SSC	Surviving Sepsis Campaign
UHCD	Unité d'Hospitalisation de Courte Durée
USC	Unité de Surveillance Continue

Table des matières

Résumé	1
1 INTRODUCTION	2
1.1 <u>Généralités sur le sepsis</u>	2
1.1.1 Evolution des définitions	2
1.1.1.1 Anciennes définitions	2
1.1.1.2 Définition actuelle	3
1.1.2 Dépistage des patients en sepsis	4
1.1.3 Principes de prise en charge	5
1.1.4 Recommandations sur la prise en charge globale	5
1.2 <u>Antibiothérapie dans le sepsis</u>	6
1.2.1 Histoire de l'antibiothérapie	7
1.2.2 Résistance bactérienne	7
1.2.3 Antibiothérapie probabiliste	9
1.2.4 Délai d'administration de l'antibiothérapie	9
1.2.5 Mode d'administration de l'antibiothérapie	10
1.2.6 Antibiothérapie à large spectre	11
1.2.7 Posologie de l'antibiothérapie	11
1.2.8 Choix des molécules	11
2 CONTEXTE	13
2.1 <u>Résumé des EPP précédentes</u>	13
2.2 <u>Objectif principal</u>	14
3 METHODE	15
3.1 <u>Type d'étude</u>	15
3.2 <u>Population étudiée</u>	15
3.2.1 Sélection des patients	15
3.2.2 Critères d'inclusion	16

3.2.3 Critères d'exclusion	16
3.3 <u>Recueil des données</u>	17
3.3.1 Caractéristiques de la population	17
3.3.2 Données de dépistage du sepsis	17
3.3.3 Données de prise en charge globale	18
3.3.4 Données relatives à l'antibiothérapie	19
3.3.5 Orientation et devenir des patients	20
3.4 <u>Critères d'évaluation</u>	20
3.4.1 Critère d'évaluation principal	20
3.4.1.1 Critère n°1 : le délai	20
3.4.1.2 Critère n°2 : la bi-antibiothérapie	20
3.4.1.3 Critère n°3 : adaptation au terrain et au point d'appel infectieux	20
3.4.1.4 Critère n°4 : la posologie	21
3.4.2 Critères d'évaluation secondaires	21
3.5 <u>Analyse statistique</u>	22
3.6 <u>Aspects éthiques</u>	23
4 RESULTATS	24
4.1 <u>Population sélectionnée</u>	24
4.2 <u>Descriptif global de la population</u>	26
4.2.1 Caractéristiques de la population étudiée	26
4.2.1.1 L'âge	26
4.2.1.2 Le sexe	26
4.2.1.3 Les comorbidités	26
4.2.2 Données de dépistage	27
4.2.2.1 Score qSOFA	27
4.2.2.2 Score SOFA	27
4.2.2.3 Sepsis / Choc septique	28
4.2.3 Prise en charge globale	28
4.2.3.1 Conditionnement des patients	28
4.2.3.2 Prélèvements (hémocultures, ECBU, ponction lombaire)	29
4.2.3.3 Examens complémentaires	29
4.2.3.4 Dosage de la lactatémie	29
4.2.3.5 Mise en place d'une thérapeutique anti-infectieuse	29
a) Antibiothérapie	29

b) Autres anti-infectieux	30
4.2.3.6 Mise en place d'un remplissage vasculaire	30
4.2.3.7 Administration d'amines	30
4.2.3.8 Avis demandé auprès des réanimateurs	30
4.2.4 Données relatives à l'antibiothérapie	31
4.2.4.1 Délai d'administration	31
4.2.4.2 Bi-antibiothérapie	32
4.2.4.3 Posologie	32
4.2.4.4 Point d'appel infectieux et terrain	32
a) Point d'appel infectieux suspecté	32
b) Terrain du patient	33
4.2.4.5 Molécules prescrites	33
4.2.4.6 Antibiothérapie adéquate	34
4.2.4.7 Bactéries retrouvées a posteriori, et adaptation de l'antibiothérapie	35
4.2.5 Orientation des patients et devenir à J28	36
4.2.5.1 Orientation	36
4.2.5.2 Devenir des patients à J28	37
4.3 <u>Antibiothérapie adéquate ou non : résultats comparatifs des deux groupes</u>	37
4.4 <u>Analyse de la mortalité</u>	39
4.4.1 Taux de survie global	39
4.4.2 Taux de survie selon le score SOFA	40
4.4.3 Taux de survie selon le caractère adéquat ou non de l'antibiothérapie, et survie selon les différents critères	41
5 DISCUSSION	44
5.1 <u>Retour sur les résultats</u>	44
5.1.1 Résultat principal	44
5.1.2 Résultats secondaires	45
5.2 <u>Limites de l'étude</u>	46
5.3 <u>Forces de l'étude</u>	47
5.4 <u>Comparaison avec la littérature</u>	48
5.4.1 Etudes concernant l'adéquation l'antibiothérapie administrée en probabiliste chez les patients en sepsis	48
5.4.2 Etudes sur l'adéquation des prescriptions d'antibiotiques en général dans les services d'urgence	51

5.4.3 Etudes sur l'adéquation des antibiotiques administrés chez des patients présentant une infection spécifique, quelle qu'en soit sa gravité	52
5.4.4 Etudes sur la prise en charge globale des patients en sepsis et en choc septique dans les services d'urgence	53
5.5 <u>Réflexion sur l'existence d'un lien entre l'adéquation de l'antibiothérapie et la gravité des patients</u>	54
5.6 <u>Pistes d'amélioration</u>	55
6 CONCLUSION	57
Références bibliographiques	58
Annexes	63
<u>Annexe 1</u> : Physiopathologie du sepsis	64
<u>Annexe 2</u> : Tableau des molécules adaptées selon le point d'appel du sepsis et le terrain	65
<u>Annexe 3</u> : Tableau des posologies des antibiotiques jugées adaptées, selon un poids fixé à 70kg	68
<u>Annexe 4</u> : Protocoles de dépistage et de prise en charge des patients en sepsis et en choc septique au CH de Calais	70
<u>Annexe 5</u> : Protocole 2019 au CH de Calais sur l'antibiothérapie chez les patients en sepsis et en choc septique	73

RESUME

Contexte: Les infections sévères généralisées, que sont les sepsis et chocs septiques, sont une pathologie fréquente et grave. Leur prise en charge repose sur l'association d'un traitement symptomatique pour lutter contre les dysfonctions d'organes occasionnées, et d'un traitement étiologique tel qu'une antibiothérapie en urgence, pour lutter contre les agents infectieux responsables de l'infection. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'adéquation de l'antibiothérapie administrée chez les patients en sepsis et en choc septique aux urgences de Calais.

Méthode : Notre étude était rétrospective, observationnelle, et descriptive, sous la forme d'une évaluation des pratiques professionnelles (EPP). Ont été inclus tous les patients de plus de 18 ans, en sepsis, admis aux urgences du centre hospitalier de Calais entre le 1^{er} juillet 2015 et le 30 juin 2018, et y ayant reçu une antibiothérapie. Le critère d'évaluation principal concernait les caractéristiques d'une antibiothérapie jugée adéquate, respectant pour cela 4 critères (délai d'administration < 3 heures, posologie maximale, bi-antibiothérapie, molécules adaptées au point d'appel infectieux suspecté et au terrain).

Résultats : Nous avons analysé 393 sepsis. 59 patients (15,0%) ont reçu une antibiothérapie jugée adéquate. Le délai a été respecté pour 178 patients (45,5%), la bi-antibiothérapie pour 248 patients (63,1%), la posologie pour 153 patients (39,0%) et les molécules adaptées pour 142 patients (36,1%). L'antibiotique administré aux urgences était efficace sur les germes retrouvés a posteriori dans 84,4% des cas. La mortalité globale de notre population était de 30,0%. Chaque point ajouté au score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) augmentait le risque de décès à J28 de 24% (HR : 1.244, IC 95% : 1.173 – 1.319, p<0,001). Le taux de survie à J28 dans le groupe de patients ayant reçu une antibiothérapie adéquate était de 81,0%, contre 68,7% pour les autres. Les patients ayant reçu une antibiothérapie adaptée avaient un score SOFA (p=0,036) et un score quickSOFA (p<0,001) plus élevé, un plus grand volume de remplissage vasculaire administré (p=0,010) et dans des délais plus brefs (p<0,001), un avis demandé auprès des réanimateurs (p=0,010) et une orientation vers un service de médecine intensive (p=0,014) plus fréquents.

Conclusion : L'antibiothérapie est un aspect de la prise en charge du sepsis sur lequel des progrès restent à faire. Dans ce cadre plusieurs pistes d'amélioration sont à envisager

1 INTRODUCTION

Les infections sévères généralisées, autrement dit les sepsis et les chocs septiques, sont une pathologie fréquente et grave.

On dénombre ainsi 27 à 30 millions de personnes par an dans le monde qui développent un sepsis, et parmi eux, environ 6 millions en meurent, ce qui correspond à 1 décès dans le monde toutes les 3 à 5 secondes (1).

En France, la mortalité d'un patient atteint de sepsis varie de 27% à 50% pour les formes les plus sévères (les chocs septiques). Cela représente environ 30 000 patients qui décèdent de cette pathologie tous les ans (2,3). Par comparaison, en 2018, les accidents de la route seraient responsables de 3500 décès, d'après le bilan provisoire de la sécurité routière (4).

Une des thérapeutiques principales de cette pathologie est l'antibiothérapie, qui doit être administrée dans les délais les plus brefs, et qui doit être adaptée.

1.1 Généralités sur le sepsis

1.1.1 Evolution des définitions

1.1.1.1 Anciennes définitions

La première définition du sepsis a été formulée par Bone *et al* en 1989. Ils ont établi plusieurs critères cliniques comme signes de réponse de l'organisme à l'infection, permettant de définir différents niveaux de sepsis. Ceci a abouti à une première conférence de consensus (SEPSIS-1) révisée en 2001 suite à l'étude de Rivers (SEPSIS-2), qui a permis de cette façon de donner une première définition du sepsis (5,6,7).

Dans cette première définition, celui-ci est considéré comme un syndrome regroupant plusieurs éléments cliniques et biologiques caractérisé par une réaction systémique inflammatoire de l'hôte à l'infection (SRIS). La définition se base donc

principalement sur le niveau d'inflammation, et les patients infectés sont répartis dans différentes catégories selon la gravité de l'infection : il y a un continuum entre SRIS, sepsis, sepsis sévère et choc septique (8).

Ainsi :

- SRIS = au moins deux anomalies parmi :
 - o Température > 38° ou < 36°C ;
 - o Fréquence cardiaque > 90 battements / minute ;
 - o Fréquence respiratoire > 20 cycles / minute ;
 - o Leucocytes > 12000/mm³ ou < 4000/mm³, ou > 10% de formes immatures.
- Sepsis = SRIS + infection fortement présumée ou avérée et microbiologiquement documentée ;
- Sepsis sévère = sepsis + hypoperfusion tissulaire ou une défaillance aiguë d'un ou plusieurs organes ;
- Choc septique = sepsis sévère avec persistance d'une hypotension artérielle malgré un remplissage vasculaire adéquat et/ou la nécessité d'utiliser un traitement par amines vasoactives.

Cependant, ces définitions avaient des limites. Elles étaient en effet trop focalisées sur l'inflammation, les critères du SRIS n'étaient ainsi ni sensibles ni spécifiques et donc inadéquats. De plus, les termes « sepsis » et « sepsis sévère » étaient souvent utilisés à mauvais escient, le « sepsis sévère » a donc été jugé redondant par les sociétés savantes (Society of Critical Care Medicine SCCM, European Society of Intensive Care Medicine ESICM) (9,10).

1.1.1.2 Définition actuelle

Ces mêmes sociétés savantes ont alors déterminé à travers une nouvelle conférence de consensus (SEPSIS – 3), une nouvelle définition du sepsis, centrée cette fois sur la dysfonction d'organe et le degré de mortalité associé (11).

Elles se sont basées notamment sur un score de gravité qui est le score SOFA (Tableau 1), pour caractériser la dysfonction d'organe.

Ainsi, depuis 2016 :

- Sepsis = une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causé par une réponse inappropriée de l'hôte à l'infection. Il est également défini par une augmentation du score SOFA d'au moins 2 points liés à l'infection, ce qui est associé à une mortalité hospitalière de 10% (12). La gravité du sepsis va être liée à la profondeur et au nombre d'organes concernés par cette dysfonction.
- Choc septique = un sepsis avec une hypotension artérielle persistant malgré un remplissage vasculaire bien conduit, nécessitant l'administration de drogues vasopressives pour maintenir une Pression artérielle moyenne PAM > 65mmHg, et avec une hyperlactatémie > 2mmol/l. Il est associé à une mortalité hospitalière d'environ 40%. (13)

Tableau 1: Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment Score (11)

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, 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)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b	
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
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)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

1.1.2 Dépistage des patients en sepsis

Devant ce taux de mortalité élevé, une prise en charge adaptée doit être débutée dans les délais les plus brefs. Le sepsis doit donc être dépisté le plus rapidement possible, or les critères du score SOFA étant des critères biologiques pour la plupart, leur obtention nécessite un temps certain, qui entraîne de ce fait un retard dans la prise en charge.

Pour pallier à cela, un score clinique a été mis en place avec des critères simplifiés : il s'agit du score quick SOFA (qSOFA) (12).

Ce score comporte 3 critères qui sont :

- Pression artérielle systolique PAS > 100mmHg ;
- Fréquence respiratoire FR > 22 cycles/minute ;
- Confusion.

Un patient présentant au moins deux de ces critères est ainsi identifié comme patient à risque d'avoir un pronostic défavorable, et doit ainsi bénéficier d'une prise en charge rapide.

1.1.3 Principes de prise en charge

La prise en charge précoce des patients en sepsis nécessite de connaître les bases de la physiopathologie de cette maladie.

Dans le cadre d'une infection, l'organisme réagit en déclenchant la libération de médiateurs pro-inflammatoires, ce qui va entraîner (14,15,16) :

- Une augmentation de la perméabilité capillaire ;
- Une hypovolémie ;
- Une augmentation du débit cardiaque ;
- Une coagulation intra-vasculaire disséminée CIVD.

Les mécanismes physiopathologiques en sont détaillés dans un schéma (Annexe 1).

Ainsi la prise en charge initiale des patients en sepsis doit combiner :

- Un traitement symptomatique pour lutter contre les défaillances hémodynamiques secondaires à la réaction inflammatoire déclenchée en réponse à l'infection (remplissage vasculaire, amines vasopressives) ;
- Un traitement étiologique pour lutter contre les agents infectieux et la porte d'entrée, responsables de l'infection en elle-même (antibiothérapie en urgence).

1.1.4 Recommandations sur la prise en charge globale

L'étude de Rivers en 2001, a posé les bases de cette prise en charge, en mettant en évidence une amélioration de la survie chez les patients pour qui un protocole de prise en charge thérapeutique avec des objectifs précoces avait été suivi (6). L'introduction de ces objectifs précoces, the Early Goal Directed Therapy (EGDT) a révolutionné la prise en charge du sepsis.

Par la suite, la Surviving Sepsis Campaign (SSC) a été créée, réunissant différentes sociétés savantes dans le domaine du sepsis, et a établi des recommandations claires concernant la prise en charge des patients en sepsis et en choc septique. Ces recommandations ont évolué au fil des années et ont été regroupées sous la forme de « bouquets d'objectifs » ou « care bundles », à réaliser dans un temps imparti afin d'améliorer la survie des patients (18).

En 2015, il y avait donc une série d'objectifs à réaliser dans les 3 premières heures de la prise en charge et puis une autre à réaliser dans les 6 premières heures.

Parmi les objectifs à réaliser dans les 3 premières heures de la prise en charge, on retrouvait l'administration d'une antibiothérapie à large spectre, après le prélèvement d'hémocultures.

Ces objectifs ont été révisés à la suite de la 3^{ème} conférence de consensus en 2016 (SEPSIS-3), puis en 2018. Les dernières recommandations de 2018 ne retiennent que 5 objectifs dans les « care bundles », à réaliser cette fois dans un délai d'une heure : c'est la « Golden Hour » (19).

Ces objectifs sont donc :

- Mesurer le taux de lactate, qui est à contrôler si le taux initial est $\geq 2\text{mmol/l}$
- Prélever des hémocultures avant l'administration d'une antibiothérapie
- Administrer une antibiothérapie à large spectre
- Administrer un remplissage vasculaire par 30ml/kg de cristalloïdes si hypotension artérielle ou taux de lactate $\geq 4\text{mmol/l}$
- Administrer des amines vasopressives si hypotension artérielle persistant malgré un remplissage vasculaire, pour maintenir une PAM $\geq 65\text{mmHg}$

1.2 Antibiothérapie dans le sepsis

Un des objectifs principaux de la prise en charge des patients en sepsis consiste à traiter l'étiologie de l'infection, notamment par l'administration d'une antibiothérapie à large spectre le plus rapidement possible.

1.2.1 Histoire de l'antibiothérapie

Les antibiotiques sont apparus au début du XXème siècle, avec la découverte de la pénicilline G par un biologiste A. FLEMING en 1928. Son utilisation ne fut vraiment effective qu'en 1941, puis différentes classes d'antibiotiques ont été découvertes, à commencer par les sulfamides. Il existe depuis plus de 15 familles d'antibiotiques, agissant de différentes manières, et contre différentes bactéries.

Leur utilisation massive a permis une nette amélioration de la survie pour la plupart des maladies bactériennes, notamment dans les pays industrialisés, jusque dans les années 1990. Puis est apparu le problème de la résistance bactérienne, avec le début d'impasses thérapeutiques chez des patients souffrant d'infections ne répondant plus aux antibiotiques (20).

1.2.2 Résistance bactérienne

De plus en plus de bactéries deviennent en effet résistantes aux antibiotiques.

Les 3 principaux mécanismes de cette résistance sont :

- la production d'une enzyme par la bactérie, qui modifie ou détruit l'antibiotique ;
- la modification de la structure de la cible de l'antibiotique ;
- l'imperméabilisation de la membrane de la bactérie, la rendant insensible aux antibiotiques.

Certaines bactéries ont des résistances naturelles à certains antibiotiques. C'est par exemple le cas de quelques bactéries Bacilles Gram Négatif (BGN), qui produisent naturellement des pénicillinases, pouvant être sensibles aux inhibiteurs de bêtalactamases (acide clavulanique).

Les bactéries peuvent aussi acquérir des résistances à un ou plusieurs antibiotiques, alors qu'elles y étaient auparavant sensibles. Elles peuvent devenir résistantes par deux mécanismes :

- Soit par une mutation génétique du chromosome de la bactérie ;
- Soit, et il s'agit du mécanisme le plus fréquent, par acquisition d'un matériel génétique étranger provenant d'une autre bactérie et porteur de gènes de résistance.

Une même bactérie peut également cumuler ces mécanismes de résistance, et devenir résistante à plusieurs familles d'antibiotiques : on parle de BMR (bactérie multirésistante).

Ces résistances s'acquièrent notamment dans les milieux hospitaliers, même si l'on constate de plus en plus de cas d'acquisitions de résistances en ville, avec l'augmentation de la prescription d'antibiotiques.

Un mauvais usage des antibiotiques (molécule inadaptée, posologie inadaptée, durée de prescription trop longue, mauvaise indication de prescription) est un facteur d'accélération de ce phénomène de résistance (20,21).

Certaines bactéries, en acquérant ces résistances, deviennent notamment une menace à l'échelle mondiale. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2017, en a ainsi fait la liste (22).

Dans cette liste, on retrouve des bactéries représentant une urgence critique :

- *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*, qui infectent principalement les patients fragiles et sont responsables de nombreuses infections nosocomiales. Elles représentent une urgence devant leur résistance de plus en plus importante aux carbapénèmes.
- Entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (EBLSE), notamment des souches d'*Escherichia coli* ou de *Klebsiella pneumoniae*, qui sont des bactéries fréquentes en médecine de ville, et qui deviennent résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G), pourtant antibiotiques de référence vis-à-vis de ces bactéries.

Il y a ensuite 6 bactéries représentant une urgence élevée. C'est notamment le cas de *Staphylococcus aureus*, qui présente des souches résistantes à la méticilline (SARM).

Enfin, il y a des bactéries représentant une urgence modérée, comme *Streptococcus pneumoniae*, qui présente des souches de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Cette résistance en augmentation constante est à prendre en compte lors de toute prescription d'antibiotiques, afin de traiter les patients de façon efficace, tout en évitant autant que possible le développement de résistances bactériennes, comme le précise la Haute Autorité de Santé (HAS) dans des recommandations d'avril 2008 (23).

1.2.3 Antibiothérapie probabiliste

L'antibiothérapie dite « probabiliste » correspond à une prescription d'antibiotique(s) réalisée avant que ne soient connues la nature et/ou la sensibilité du ou des microorganismes responsables de l'infection, selon la définition donnée par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) en 2004 dans sa Recommandation Formalisée d'Experts (RFE) sur l'antibiothérapie des états septiques graves (24).

Il s'agit donc de prescrire un traitement connu pour être le plus fréquemment efficace dans la situation envisagée, selon le site infectieux, l'épidémiologie bactérienne, le terrain du patient, etc.

Dans des pathologies au taux de mortalité élevé tels que les sepsis et chocs septiques, il s'agit d'un pari thérapeutique que l'on ne peut pas perdre : l'antibiothérapie probabiliste doit donc être à large spectre, afin de couvrir le maximum de germes potentiellement en cause. C'est la « politique du moindre risque » dans une situation qui menace le pronostic vital.

De plus, une antibiothérapie probabiliste doit être administrée sur une durée la plus courte possible, et être décrétementée par la suite, de façon à prévenir l'émergence de BMR (25).

1.2.4 Délai d'administration de l'antibiothérapie

Le délai d'administration de l'antibiothérapie est un des critères à prendre en compte pour la bonne prise en charge des patients en sepsis.

En effet, depuis les dernières recommandations de la SSC, une antibiothérapie doit être administrée au cours de la première heure de prise en charge(19).

Des études démontrent bien que le taux de survie des patients est corrélé entre autres au délai d'administration de l'antibiothérapie (26,27). Ainsi, dans celle de Kumar publiée dans le Critical Care Medicine en 2006, l'administration d'une antibiothérapie dans la première heure de prise en charge d'un patient reconnu en choc septique est associée à un taux de survie proche de 80%. Et de la même façon, chaque heure de délai entre la reconnaissance du choc septique, et l'administration de l'antibiothérapie augmente le taux de mortalité de 7,6% (Figure 1).

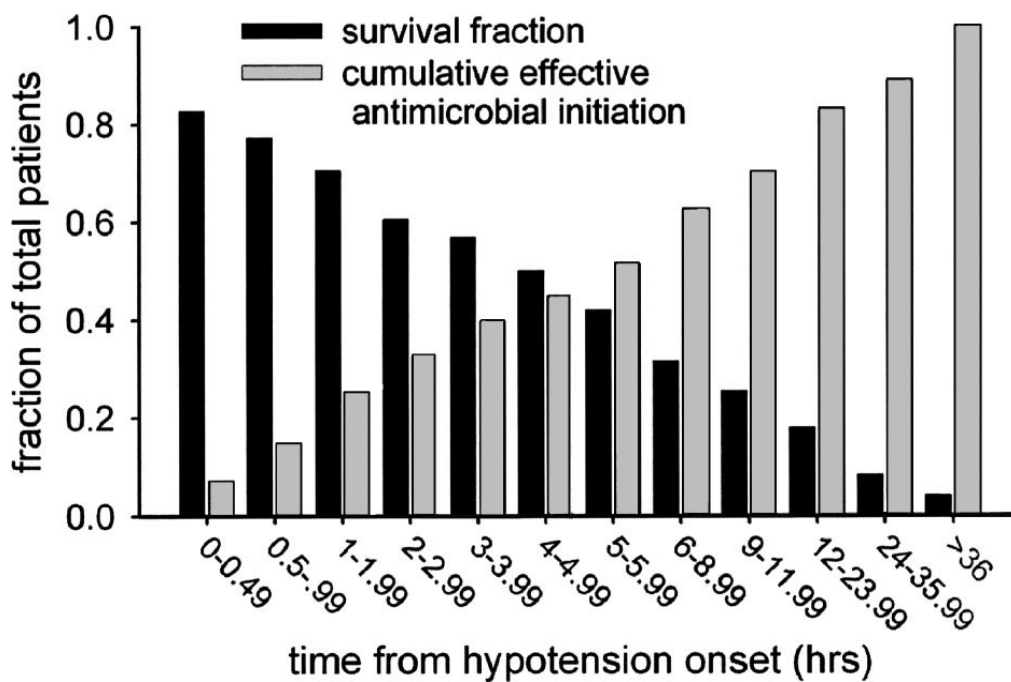


Figure 1: Initiation d'un traitement anti-infectieux efficace suivant l'apparition d'un choc septique avec une hypotension artérielle et survie associée. (26)

1.2.5 Mode d'administration de l'antibiothérapie

Dans le cadre des infections graves, l'antibiothérapie doit être administrée par voie intra-veineuse, en prenant en compte les paramètres pharmacocinétiques et

pharmacodynamiques des antibiotiques. L'optimisation de ces paramètres a effectivement démontré un impact sur la survie. Ainsi, pour les antibiotiques « temps-dépendant », comme les bêtalactamines, il a été montré que leur administration en perfusion précédée d'un bolus était associée à un taux de survie plus élevé qu'une administration seuls (28).

1.2.6 Antibiothérapie à large spectre

Concernant le spectre de l'antibiothérapie, comme précisé précédemment, il doit être élargi afin de couvrir le maximum de bactéries potentiellement responsables de l'infection.

Cet élargissement du spectre pourrait être obtenu en employant des antibiotiques à spectre étendu en monothérapie, ce qui présenterait de certains avantages tels qu'une diminution des effets indésirables ou une absence d'interaction entre antibiotiques.

Cependant, dans le cas des infections graves comme les sepsis ou les chocs septiques, une association d'antibiotiques est retenue pour élargir le spectre de l'antibiothérapie. Cette association permet également d'obtenir une action synergique anti-bactérienne, ainsi qu'une limitation du risque de sélection de souches bactériennes résistantes ou mutantes. Des études démontrent un impact sur la survie par l'association d'antibiotiques chez les patients présentant une infection grave (29).

1.2.7 Posologie de l'antibiothérapie

Concernant les posologies des antibiotiques administrés chez les patients en sepsis, elles doivent être maximales d'emblée, de part la physiopathologie du sepsis. Effectivement, à la phase précoce du sepsis, le débit cardiaque augmente ce qui augmente la clairance des antibiotiques, et en raison de la fuite capillaire et de l'hypovolémie, le volume de distribution est augmenté. Ceci aboutit à une diminution des concentrations sériques des antibiotiques, ce qui explique donc l'intérêt d'en majorer les posologies lors de la phase précoce de l'infection (30).

1.2.8 Choix des molécules

Concernant le choix des molécules à administrer chez les patients en sepsis, il faut tenir compte de plusieurs éléments, tels que l'origine suspectée du foyer infectieux et les potentielles bactéries en cause, le terrain du patient, l'administration éventuelle d'une antibiothérapie préalable, le caractère nosocomial ou communautaire de l'infection, ou encore les facteurs de risques éventuels de colonisation à une bactérie résistante.

Les sepsis d'origine pulmonaire sont les plus répandus, suivis de ceux d'origine urinaire, puis abdominale. C'est ainsi ce que retrouve une étude multicentrique menée en 2017 par Freund *et al* (31).

Dans les dernières études, les bactéries les plus souvent retrouvées chez les patients en sepsis sont les Bacilles Gram Négatifs BGN (notamment *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*,) puis les Cocci Gram Positifs CGP (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp*) (27,32,33).

Ceci explique notamment que l'association des deux classes d'antibiotiques que sont les bêta-lactamines et les aminosides soit l'association d'antibiotiques la plus fréquemment retrouvée dans les différentes études réalisées. En effet, l'association de ces deux classes d'antibiotiques est le plus souvent synergique sur les BGN et les CGP.

2 Contexte de l'étude

Le centre hospitalier (CH) de Calais s'est intéressé à la problématique du sepsis depuis plusieurs années, notamment à travers trois évaluations des pratiques professionnelles (EPP).

2.1 Résumé des EPP précédentes

Une première EPP avait eu lieu en 2013 sur la prise en charge globale des patients en sepsis et en choc septique et avait montré un défaut majeur de dépistage des patients en sepsis avec seulement 19 patients dépistés, ainsi qu'un défaut d'application des recommandations de la SSC.

Par la suite, une deuxième EPP avait été réalisée au cours de l'année 2015-2016, afin de déterminer si le dépistage des patients en sepsis et leur prise en charge était améliorée après la mise en place d'une campagne de sensibilisation auprès de l'équipe médicale, et l'introduction d'un protocole de prise en charge basée sur les dernières recommandations de la SSC (34). Le dépistage était ainsi plus important, avec 58% des patients dépistés dans les 3 premières heures de leur prise en charge, mais la prise en charge globale restait encore à améliorer, notamment le délai d'administration des thérapeutiques anti-infectieuses (estimé en moyenne à 4,38h) et la quantité de volume de remplissage vasculaire, encore insuffisante.

Une troisième EPP avait enfin été réalisée 2 ans après, en 2017-2018, pour évaluer l'impact de la réalisation du score qSOFA par l'Infirmier(ère) Organisateur(trice) de l'Accueil (IOA) sur la prise en charge des patients en sepsis (35). Les résultats de cette EPP avaient pu être comparés avec les résultats de l'EPP précédente, et montraient principalement une diminution du taux de mortalité de 5,6% entre les deux études, ainsi qu'une administration plus précoce des thérapeutiques anti-infectieuses, sans pour autant pouvoir conclure de l'impact seul du score qSOFA sur ces résultats.

Toutes ces EPP se sont donc intéressées au dépistage des patients en sepsis et à leur prise en charge globale. Cependant, aucune n'a évalué l'inadéquation des thérapeutiques anti-infectieuses administrées, pourtant corrélées selon la littérature à une surmortalité des patients. C'est donc dans ce cadre que nous avons voulu réaliser cette nouvelle EPP.

2.2 Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'adéquation aux recommandations de l'antibiothérapie administrée chez les patients en sepsis et en choc septique aux urgences du centre hospitalier de Calais.

3 METHODE

3.1 TYPE D'ETUDE

Nous avons réalisé une étude rétrospective, observationnelle, descriptive, sous forme d'une évaluation des pratiques professionnelles (EPP), au sein du service d'accueil des urgences du centre hospitalier de Calais, sur une période de 3 ans, du 01 juillet 2015 au 30 juin 2018.

Une précédente EPP sur le sepsis avait été réalisée au CH de Calais, et s'était déroulée en deux phases :

- Une première phase, de juillet 2015 à juin 2016
- Une deuxième phase, de juillet 2017 à juin 2018

Des données de chacune des phases de cette EPP ont été reprises et étudiées à nouveau dans notre étude.

3.2 POPULATION ETUDIEE

3.2.1 SELECTION DES PATIENTS

Pour notre étude, nous devons analyser tous les patients en sepsis et en choc septique admis au Service d'Accueil des Urgences (SAU) du CH Calais entre juillet 2015 et juin 2018.

Lors de la première phase de l'EPP précédente, de juillet 2015 à juin 2016, ont été analysés l'ensemble des dossiers des patients hospitalisés pour motif infectieux après passage au SAU.

Lors de la deuxième phase de cette l'EPP, de juillet 2017 à juin 2018, ont été analysés les dossiers des patients qui avaient bénéficié d'un calcul du score qSOFA par l'IOA à leur arrivée, et étaient donc suspectés infectés.

Le score SOFA avait par la suite été calculé pour chaque patient. Un patient était considéré en sepsis si son score SOFA était supérieur ou égal à 2 points, ou si on notait une majoration de 2 points par rapport à une insuffisance d'organe préexistante.

L'ensemble des dossiers des patients considérés en sepsis entre juillet 2015 et juin 2016 et entre juillet 2017 et juin 2018 a été de nouveau analysé a posteriori pour notre étude, et chaque patient présentant un score SOFA inférieur à 2 a été exclu.

Afin d'effectuer une analyse sur trois années pleines, nous avons également recueilli les patients en sepsis et en choc septique entre juillet 2016 et juin 2017. Pour cela nous avons utilisé une méthode similaire à la première phase de l'EPP, c'est-à-dire une analyse de l'ensemble des dossiers des patients hospitalisés pour motif infectieux après passage au SAU sur cette période, puis le calcul du score SOFA de chaque patient.

Cette méthode a été choisie car le dépistage des patients en sepsis par le calcul du score qSOFA à l'accueil des urgences n'a été mis en place au CH de Calais qu'à partir de juillet 2017, début de la deuxième phase de l'EPP.

3.2.2 CRITERES D'INCLUSION

Etaient inclus dans notre étude les patients :

- Majeurs (> 18ans) ;
- S'étant présentés au CH de Calais entre le 01 juillet 2015 et le 30 juin 2018 ;
- Considérés en sepsis (suspectés infectés et présentant un score SOFA supérieur ou égal à 2) ;
- Ayant reçu une antibiothérapie au sein du SAU du CH de Calais.

3.2.3 CRITERES D'EXCLUSION

Etaient exclus de notre étude les patients :

- Présentant un score SOFA inférieur à 2 ;
- Présentant une défaillance d'organe sans rapport avec une cause infectieuse ;

- Dont la prise en charge avait été effectuée dans un autre service (réanimation notamment).

3.3 RECUEIL DES DONNEES

Les données ont été recueillies de manière rétrospective, sur un tableur EXCEL, à partir du dossier patient informatisé utilisé au CH de Calais.

Elles peuvent être réparties en cinq catégories. Une première partie des données comprend les caractéristiques de la population, une seconde partie concerne les données de dépistage du sepsis, une troisième partie les données de prise en charge globale, une quatrième partie correspond aux données spécifiques à l'antibiothérapie, et enfin, une dernière partie concerne l'orientation et la mortalité des patients.

3.3.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

- Données démographiques : âge et sexe des patients
- Comorbidités actives :
 - Néoplasie évolutive
 - Immunodépression
 - Chimiothérapie
 - Cirrhose
 - Hémodialyse
 - Insuffisance cardiaque
 - Insuffisance respiratoire
 - Diabète
 - Hypertension artérielle

3.3.2 DONNEES DE DEPISTAGE DU SEPSIS

- Paramètres vitaux recueillis à l'accueil des urgences et permettant le calcul du score qSOFA:
 - o Pression artérielle systolique, diastolique et moyenne en mmHg
 - o Fréquence respiratoire en nombre de mouvements respiratoires par minute
 - o Score de Glasgow
- Oligo-anurie
- Score qSOFA
- Paramètres biologiques permettant le calcul du score SOFA
 - o Gaz du sang artériel
 - o Bilirubinémie
 - o Plaquettes
 - o Créatinémie
- Score SOFA
- Présence d'un choc septique

3.3.3 DONNEES DE PRISE EN CHARGE GLOBALE

- Installation du patient vers la Salle d'Accueil des Urgences Vitales (SAUV) ou non
- Dosage de la lactatémie et son contrôle après un remplissage vasculaire
- Prélèvements bactériologiques avant l'administration d'une thérapeutique anti-infectieuse :
 - o Hémocultures
 - o Examen Cytobactériologique des Urines (ECBU)
 - o Autres (ponction lombaire (PL), etc)
- Pose d'une sonde vésicale
- Mise en place d'une oxygénothérapie
- Examens complémentaires réalisés :
 - o Radiographie thoracique
 - o Scanner
 - o Autres (échographie, etc)

- Mise en place d'un remplissage vasculaire :
 - o Soluté employé (sérum salé isotonique, Ringer Lactate, colloïdes)
 - o Volume perfusé
 - o Délai d'administration
- Administration d'une antibiothérapie intra-veineuse, et son délai par rapport à l'heure d'arrivée au SAU du patient
- Administration d'autre(s) thérapeutique(s) anti-infectieuse(s)
- Administration d'amines vasopressives et molécule(s) employée(s)
- Avis demandé auprès d'un réanimateur ou non
- Mise en place ou non d'une limitation des thérapeutiques actives

3.3.4 DONNEES RELATIVES A L'ANTIBIOTHERAPIE

- Administration d'une antibiothérapie au moins double
- Molécules employées
- Posologies administrées
- Notion d'une antibiothérapie reçue dans les trois derniers mois et la molécule (si celle-ci était connue)
- Caractère nosocomial ou communautaire de l'infection
- Institutionnalisation en cours
- Point d'appel suspecté à l'origine de l'infection
 - o Pulmonaire
 - o Urinaire
 - o Digestif
 - o Cutané
 - o Autres
 - o Indéterminé
- Bactéries retrouvées sur les prélèvements bactériologiques
- Notion de Bactérie Multi-Résistante connue ou pas
- Délai d'administration de l'antibiothérapie par rapport à l'heure d'arrivée au SAU
 - o Dans l'heure
 - o Dans les trois heures

- Au-delà de trois heures après l'arrivée au SAU

3.3.5 ORIENTATION ET DEVENIR DES PATIENTS

- Passage par l'Unité d'Hospitalisation de Courte Durée (UHCD)
- Service d'hospitalisation
- Survie ou décès à J28

3.4 CRITERES D'EVALUATION

3.4.1 Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal concernait les caractéristiques de l'antibiothérapie administrée. Ce critère était composite.

L'antibiothérapie administrée était jugée adéquate si elle respectait 4 critères, détaillés ci-après.

3.4.1.1 Critère n°1 : le délai

L'antibiothérapie devait être administrée dans les 3 heures suivant l'admission du patient aux urgences du CH de Calais.

3.4.1.2 Critère n°2 : la bi-antibiothérapie

L'antibiothérapie administrée de façon probabiliste devait être au moins double.

3.4.1.3 Critère n°3 : adaptation au terrain et au point d'appel infectieux

L'antibiothérapie devait être adaptée au point d'appel infectieux suspecté, et au terrain du patient.

Concernant le terrain, nous avons retenu les caractéristiques suivantes :

- Caractère nosocomial ou communautaire de l'infection ;
- Facteurs de risque d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* :
 - o Portage de *Pseudomonas aeruginosa* < 6 mois ;
 - o Mucoviscidose ;
 - o Bronchectasies.
- Facteurs de risque d'infection à BLSE :
 - o BLSE urinaire < 6 mois ;
 - o Voyage récent en zone d'endémie de BLSE ;
 - o Hospitalisation dans les 3 mois précédents ;
 - o Vie en long séjour ;
 - o Prise d'une C3G ou d'une quinolone dans les 6 mois précédents.

Concernant le point d'appel à l'origine du sepsis, nous nous sommes basés sur les dernières recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et des sociétés savantes d'infectiologie pour juger des molécules que nous avons considéré comme adaptées.

Ainsi, sont exposés dans le tableau situé en Annexe 2, les antibiotiques administrés chez les patients en sepsis, qui ont été jugés adaptés au terrain et au point d'appel infectieux suspecté.

Les C3G jugées adaptées sont soit la ceftriaxone soit la cefotaxime en IV.

3.4.1.4 Critère n°4 : la posologie

L'antibiothérapie prescrite de façon probabiliste chez les patients en sepsis devait être administrée à des posologies d'emblée maximales.

La posologie des antibiotiques s'évaluant en fonction du poids du patient, et cette donnée étant extrêmement peu précisée dans les dossiers médicaux, nous avons considéré une posologie optimale en fonction d'un poids moyen de la population estimé à 70kg.

Les posologies jugées adaptées sont précisées dans le tableau situé en Annexe 3.

3.4.2 Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires concernaient :

- L'adéquation de l'antibiothérapie administrée selon la bactérie retrouvée a posteriori dans les prélèvements bactériologiques
- La mortalité des patients à J28, de façon globale, et selon les différentes défaillances objectivées par le score SOFA
- L'évaluation de la survie à J28 entre les patients ayant reçu une antibiothérapie jugée adéquate et les autres.

3.5 Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement ainsi que par l'intermédiaire du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage.

Si les effectifs étaient suffisants, les variables qualitatives ont été comparées entre les groupes grâce à des tests de Khi-Deux. En cas de non validité de ces tests (effectifs théoriques < 5), des tests exacts de Fisher ont été utilisés.

Si les effectifs étaient suffisants, les variables quantitatives ont été comparées entre les groupes par l'intermédiaire de tests de Student. En cas de non normalité des données, des tests non paramétriques de Wilcoxon ont été utilisés.

La survie à J28 au global et par groupe a été représentée grâce des courbes de Kaplan-Meier. La recherche de facteurs de risque de décès à J28 a été réalisée par l'intermédiaire de modèles de Cox à risques proportionnels.

Le seuil de significativité a été fixé à 0.05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary NC, USA).

3.6 Aspects éthiques

Les données ont été recueillies de façon rétrospective, à partir d'une base de données anonymisées. Dans ce contexte, une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) n'a pas été nécessaire, après confirmation reçue auprès du délégué à la protection des données de l'Université de Lille.

4 RESULTATS

4.1 Population sélectionnée

Au centre hospitalier de Calais, on dénombre 110 527 passages au SAU entre le 01/07/2015 et le 31/06/2018.

3613 patients avaient un motif infectieux.

- 2015 – 2016: 1439 patients hospitalisés pour motif infectieux ;
- 2016 – 2017 : 1677 patients hospitalisés pour motif infectieux ;
- 2017 – 2018 : 497 patients suspectés infectés.

Parmi ces patients, 414 sepsis ou choc septique ont été analysés, après un nouveau calcul du score SOFA a posteriori, et un respect des critères d'exclusion :

- 2015 – 2016 : 126 ;
- 2016 – 2017 : 133 ;
- 2017 – 2018 : 155.

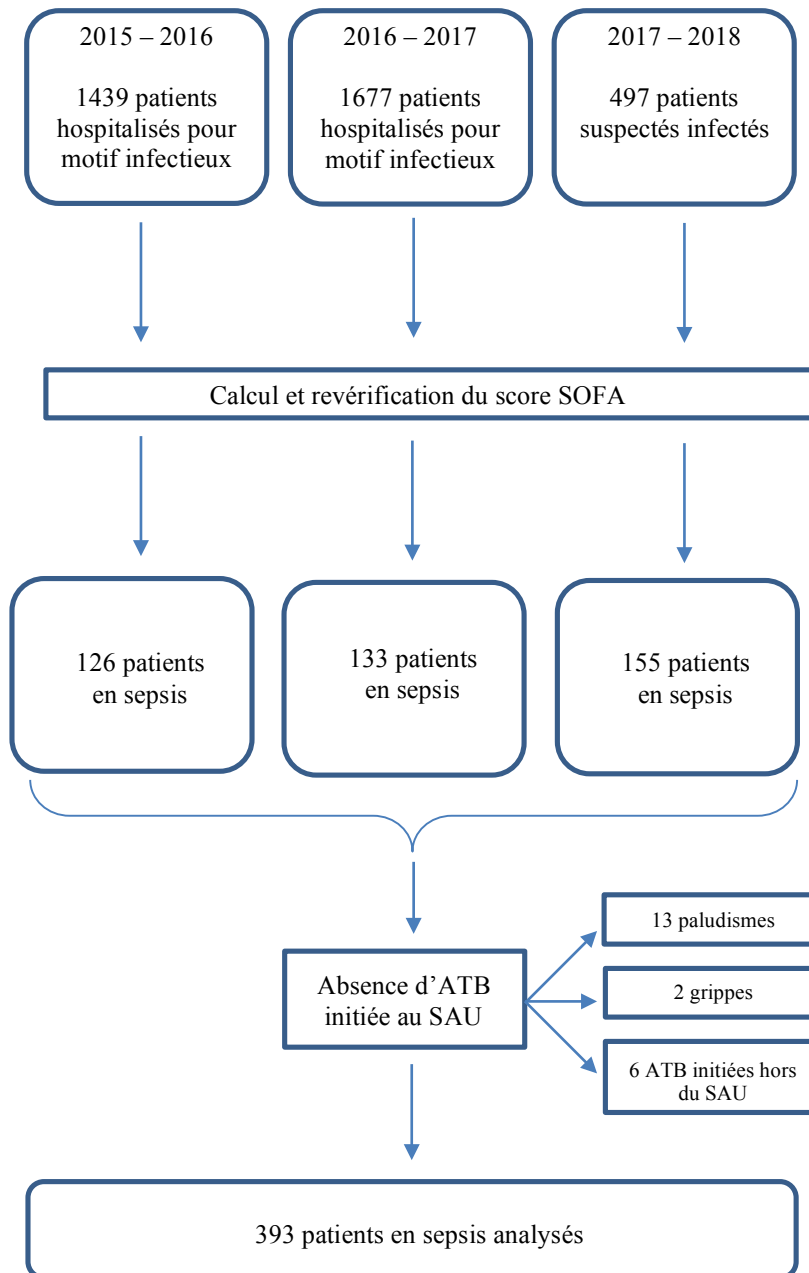
Sur ces patients, 21 n'avaient pas reçus d'antibiothérapie au sein du service des urgences du CH de Calais :

- 13 paludismes ;
- 2 gripes ;
- 6 avaient bénéficié d'une antibiothérapie initiée en réanimation, ou en dialyse.

Au total, dans notre étude, 393 patients ont été analysés.

Le diagramme de flux des patients en sepsis est représenté dans la figure 2.

Figure 2 : Flowchart de l'étude

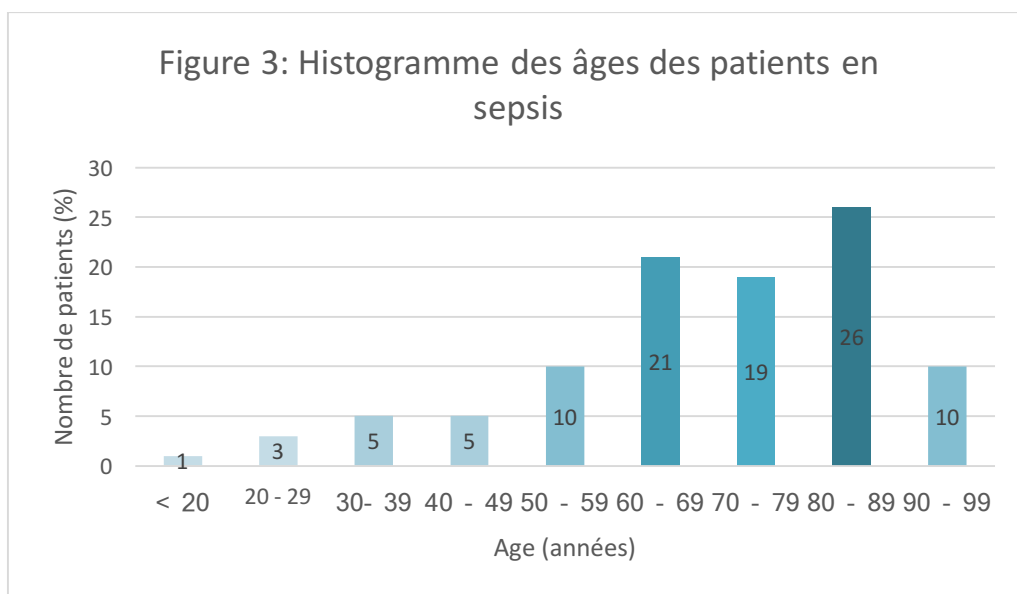


4.2 Descriptif global de la population

4.2.1 Caractéristiques de la population étudiée

4.2.1.1 L'âge

L'âge moyen de notre population était de 69,6 +/- 17,3 ; avec un âge minimum à 18 ans, un âge maximum à 98 ans et une médiane à 71 ans. La répartition des âges des patients de notre étude est représentée dans la figure 3.



4.2.1.2 Le sexe

La population analysée était majoritairement masculine, avec 220 hommes, soit 56% de la population, pour 173 femmes.

4.2.1.3 Les comorbidités

Dans notre population, 79,0% soit 311 patients, présentaient au moins une comorbidité, et l'hypertension artérielle était la plus représentée, avec 58% des patients concernés.

On retrouvait également 38% des patients porteurs d'une insuffisance cardiaque, 30,8% d'un diabète, et 23,9% d'une insuffisance respiratoire.

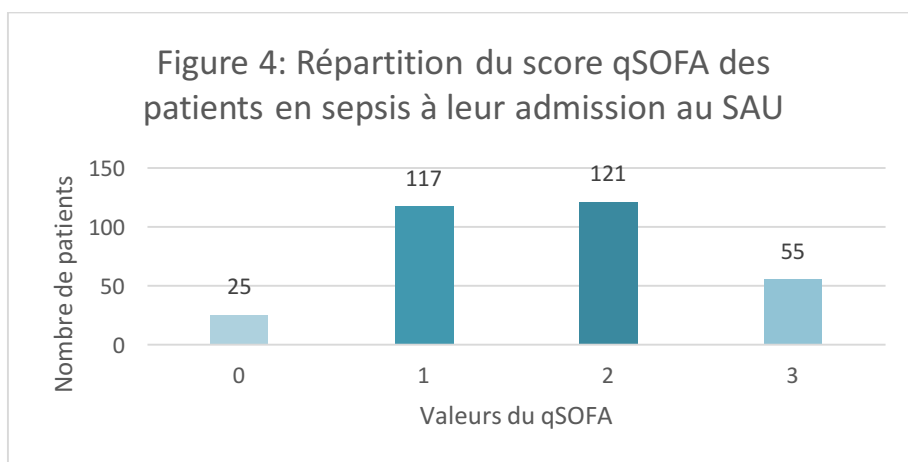
Enfin, 21,9% des patients étaient porteurs d'une néoplasie active, dont 10,7% sous chimiothérapie. 14,0% des patients bénéficiaient d'un traitement immunosuppresseur.

4.2.2 Données de dépistage

4.2.2.1 Score qSOFA

Concernant les critères du score qSOFA, à l'arrivée aux urgences, 78,2% des patients avaient une fréquence respiratoire supérieure ou égale à 22 cycles/minute, 51,5% avaient une pression artérielle systolique inférieure à 100mmHg, et 37,1% avaient un score de Glasgow inférieur à 15.

Dans notre population 25 patients (7,9%) avaient un qSOFA à 0 à l'admission, 117 (36,8%) avaient un qSOFA à 1, 121 (38,1%) un qSOFA à 2 et enfin 55 (17,3%) un qSOFA à 3. On dénombrait 75 patients pour lesquels les données étaient manquantes. La répartition du score qSOFA est illustrée dans la figure 4.

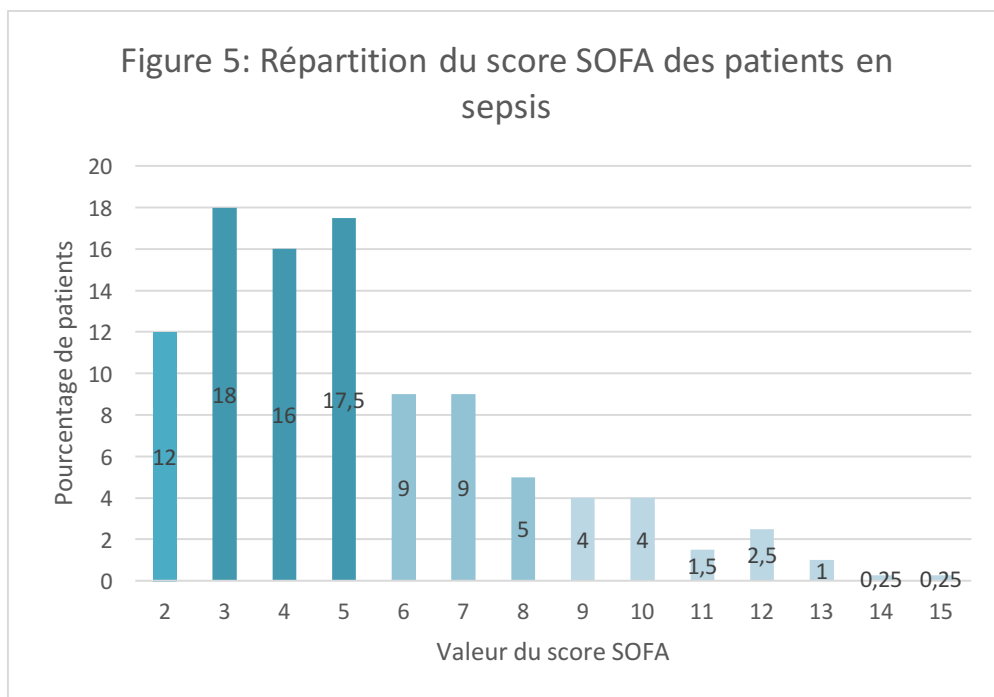


4.2.2.2 Score SOFA

Le score SOFA moyen de notre population était de 5,3 +/- 2,7 ; avec un score minimum à 2, un maximum à 15, et une médiane à 5. La répartition de ce score chez les patients de notre étude est illustrée dans la figure 5.

La défaillance respiratoire était la plus représentée, présente chez 79,1% des patients.

Venait ensuite la défaillance rénale, avec 67,2% des patients, dont 67,8 % en oligo-anurie, puis la défaillance hémodynamique (56,7% des patients), la défaillance hépatique (43%), la défaillance neurologique (37%), et enfin la coagulopathie (33%).



4.2.2.3 Sepsis / choc septique

Dans notre population, tous nos patients présentaient un sepsis.

Parmi eux, 63 patients sur les 393 analysés étaient en choc septique, soit 16% de la population.

4.2.3 Prise en charge globale

4.2.3.1 Conditionnement des patients

Un peu plus de la moitié des patients de notre étude (54,4%) ont été pris en charge au SAUV.

Une sonde vésicale a été posée chez 56,1% d'entre eux et 68,4% ont reçu une oxygénothérapie.

4.2.3.2 Prélèvements (hémocultures, ECBU, ponction lombaire)

Des prélèvements à visée bactériologique ont été effectués chez 96,7% des patients de notre étude :

- Au moins une série d'hémoculture a été prélevée chez 93,8% des patients, et au moins 2 séries chez 89,8% de la cohorte ;
- Un ECBU a été réalisé chez 80,4% des patients ;
- 2 patients (soit 0,5% de la population) ont bénéficié d'une ponction lombaire.

4.2.3.3 Examens complémentaires

Dans notre étude, 78,1% de la population a bénéficié d'une radiographie de thorax, 42% d'un scanner, et 18,6% d'une échographie. Un patient a eu une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM).

4.2.3.4 Dosage de la lactatémie

Le lactate a été dosé à l'arrivée du patient pour 81,9% de la population, et reconstrôlé après un remplissage vasculaire pour 24% des patients.

En moyenne, la lactatémie d'entrée était à 4,0 +/- 3,1 mmol/l avec un taux minimum à 0,8 mmol/L et un taux maximum à 19,8 mmol/L. La lactatémie reconstrôlée était en moyenne à 3,2 +/- 2,8 mmol/l, avec un taux minimum à 0,8 mmol/L et au taux maximum à 13,6 mmol/L.

4.2.3.5 Mise en place d'une thérapeutique anti-infectieuse

- a) Antibiothérapie

Tous les patients analysés ont reçu au moins un antibiotique, et tous les traitements ont été administrés par voie intra-veineuse, selon les recommandations (cf paragraphe suivant).

b) Autres anti-infectieux

Quinze patients sur les 393 analysés ont reçu une autre thérapeutique anti-infectieuse, en plus d'une antibiothérapie. Parmi ces autres thérapeutiques, 13 ont reçu de l'Oseltamivir, 1 de l'Aciclovir et 1 de la Caspofungine.

4.2.3.6 Mise en place d'un remplissage vasculaire

Dans notre étude, 282 patients sur les 393 analysés ont bénéficié d'un remplissage vasculaire, soit 71,8% de notre population.

Ce remplissage vasculaire était pour 100% des patients réalisé par un soluté cristalloïde (soluté NaCl 0,9% (SSI) et/ou soluté Ringer Lactate (RL)). Seuls 2 patients ont bénéficié d'une association de remplissage avec un soluté colloïde.

La moyenne des volumes perfusés était à 1340 mL.

Le délai médian d'administration d'un remplissage vasculaire était de 102,5 minutes (44 – 187 minutes), soit 1,7 heures.

4.2.3.7 Administration d'amines

L'administration d'amines a été nécessaire pour 11,7% de notre population, soit 46 patients. Tous ont reçu de la noradrénaline, et 7 d'entre eux ont également reçu de la dobutamine.

4.2.3.8 Avis demandé auprès des réanimateurs

Un avis auprès d'un réanimateur a été sollicité pour 319 patients, soit 81,2% de notre cohorte.

Parmi ces patients, 190 ont été hospitalisés par la suite dans un service de médecine intensive (109 en réanimation, 83 en USC).

Pour 109 patients, soit 27% de notre population, une décision de limitation et arrêt des thérapeutiques actives a été décidée après discussion collégiale entre l'urgentiste, le réanimateur, et l'équipe para-médicale en charge du patient.

Tableau 2 : descriptif de la prise en charge globale des patients en sepsis (hors antibiothérapie)

Paramètre	Population totale N=393
Conditionnement, N(%)	
Installation au SAUV	212 (54,4)
Pose d'une SV	220 (56,1)
O2	268 (68,4)
Prélèvements, N(%)	
Hémocultures	365 (93,8)
ECBU	316 (80,4)
PL	2 (0,5)
Examens complémentaires, N(%)	
Radiographie de thorax	307 (78,1)
Scanner	165 (42)
Echographie	73 (18,6)
IRM	1 (0,3)
Lactatémie, N(%)	322 (81,9)
Lactatémie après RV, N(%)	93 (24,0)
Remplissage vasculaire, N(%)	282 (71,8)
SSI	277 (98,2)
RL	59 (20,9)
Colloïde	2 (0,7)
Amines N(%)	46 (11,7)
Noradrénaline	46 (100)
Dobutamine	7 (15,2)
Avis d'un réanimateur	319 (81,2)

4.2.4 Données relatives à l'antibiothérapie

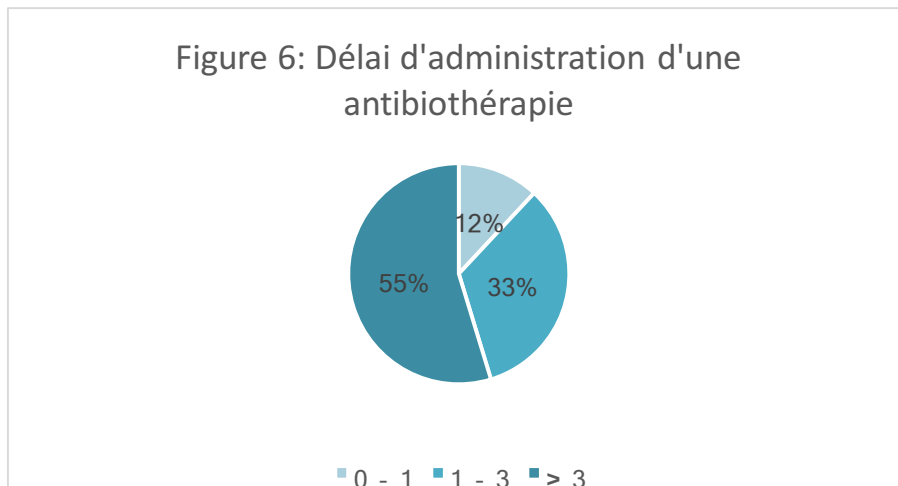
4.2.4.1 Délai d'administration

Le délai médian d'administration d'une antibiothérapie était de 198 minutes (117 – 293 minutes), soit 3,3 heures.

Dans notre population, 47 patients sur les 393 ont reçu une antibiothérapie dans l'heure suivant leur arrivée au SAU, soit 12%, et 178 patients l'ont reçu dans les 3

heures suivant leur arrivée, soit 45,5%. Il s'agit d'un des critères d'une antibiothérapie que nous avons jugé adaptée pour notre étude.

La répartition des patients en sepsis selon le délai d'administration de l'antibiothérapie est représentée dans la figure 6.



4.2.4.2 Bi-antibiothérapie

Une double antibiothérapie a été administrée chez 248 patients sur les 393, soit 63,1% de notre population.

4.2.4.3 Posologie

Sur les 393 patients, 153 patients soit 39% de notre population, ont reçu une première dose d'antibiothérapie à une posologie maximale, qui est la posologie que nous avons jugé adaptée.

4.2.4.4 Point d'appel infectieux, et terrain

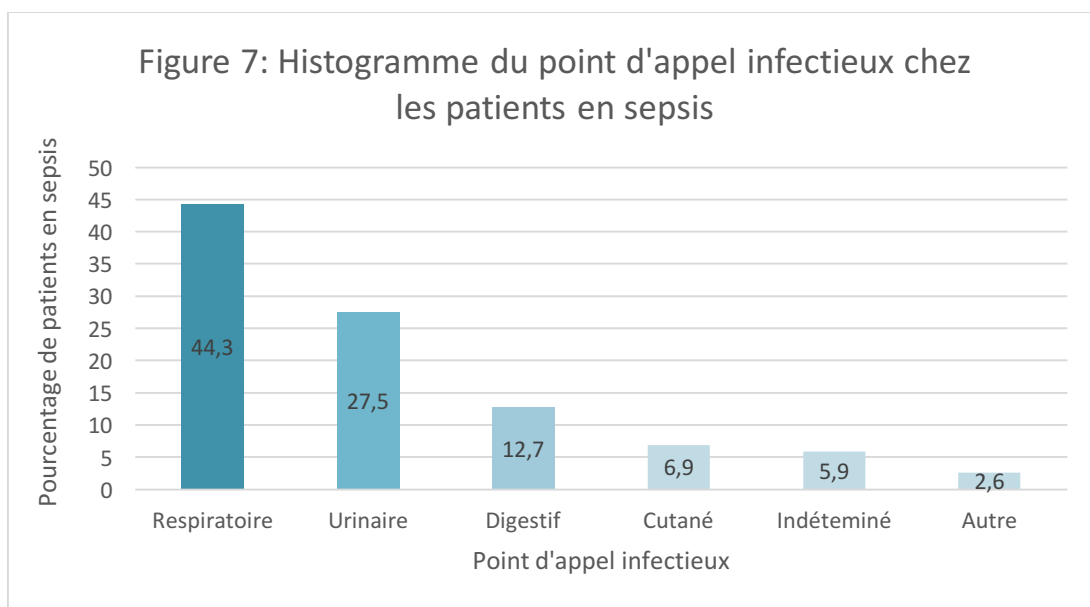
Dans notre population, 142 patients, soit 36,1%, ont reçu une antibiothérapie par des molécules adaptées au point d'appel infectieux suspecté et au terrain.

- a) Point d'appel infectieux suspecté

Le site infecté était respiratoire pour la majorité des patients (44,3%). Venaient ensuite les infections d'origine urinaire pour 27,5% de notre population, puis les infections digestives pour 12,7%, les infections cutanées pour 6,9%, et ensuite les infections à point d'appel indéterminé pour 5,9% des patients.

Enfin, nous avons regroupé dans une catégorie « autre », les patients dont le site infecté était cardiaque (1% de la population), ostéo-articulaire (0,8%), neuro-méningé (0,5%) et ORL (0,3%).

La répartition des points d'appel infectieux à l'origine du sepsis chez les patients de notre étude est illustrée par la figure 7.



b) Terrain du patient

Concernant les facteurs de risque :

- 8,6% de la population avait un facteur de risque d'infection à *Pseudomonas aeruginosa* ;
- 36,0% de la population avait un facteur de risque d'infection à BLSE ;
- 10,2% de la population avait un facteur de risque d'infection à SARM.

Le sepsis était d'origine communautaire pour 89,3% de notre population.

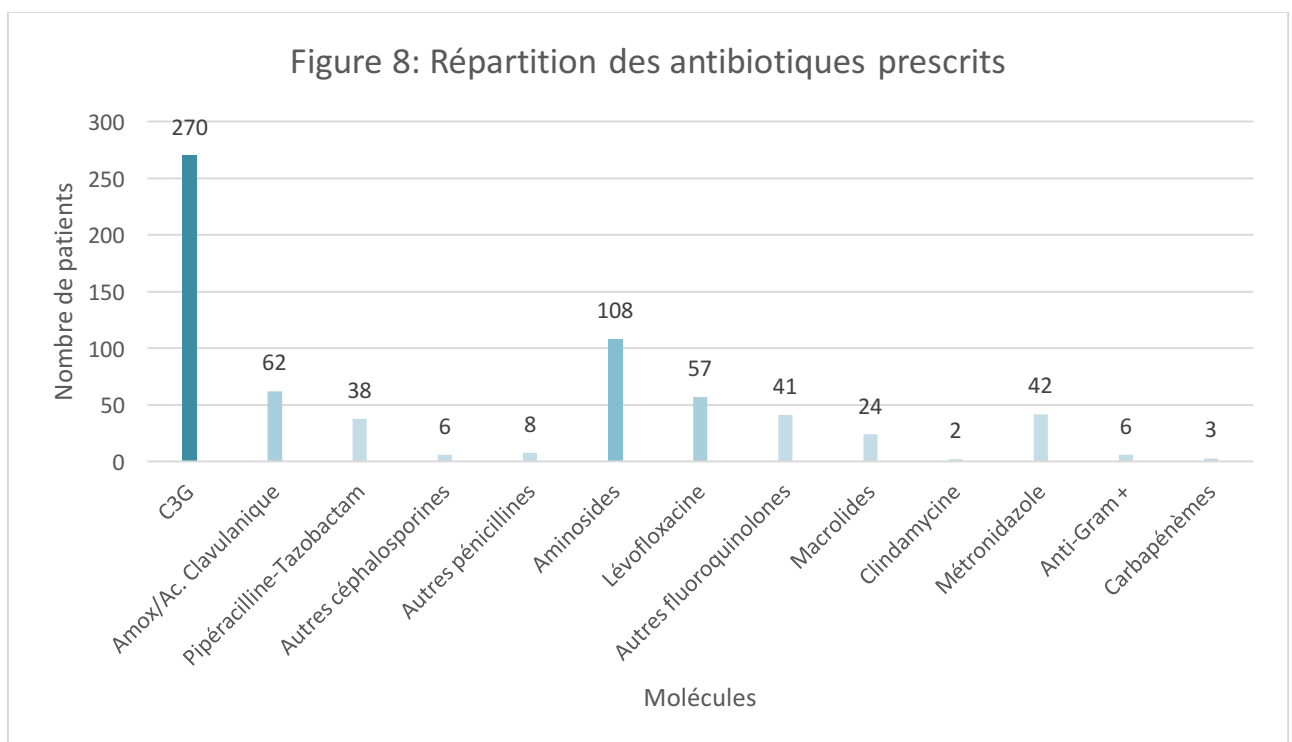
4.2.4.5 Molécules prescrites

La classe d'antibiotique la plus fréquemment prescrite était celle des bêtalactamines, et notamment les C3G. En effet, 270 patients, soit 69% de notre population, ont reçu une antibiothérapie par cefotaxime ou ceftriaxone.

Venaient ensuite les aminosides, prescrits à 40% de la population, puis les quinolones pour 24% de la population, et les macrolides pour 9,2%.

La distribution des différents antibiotiques prescrits est illustrée par la figure 8.

L'association d'antibiotiques la plus fréquemment représentée était l'association C3G + aminoside.



4.2.4.6 Antibiothérapie adéquate

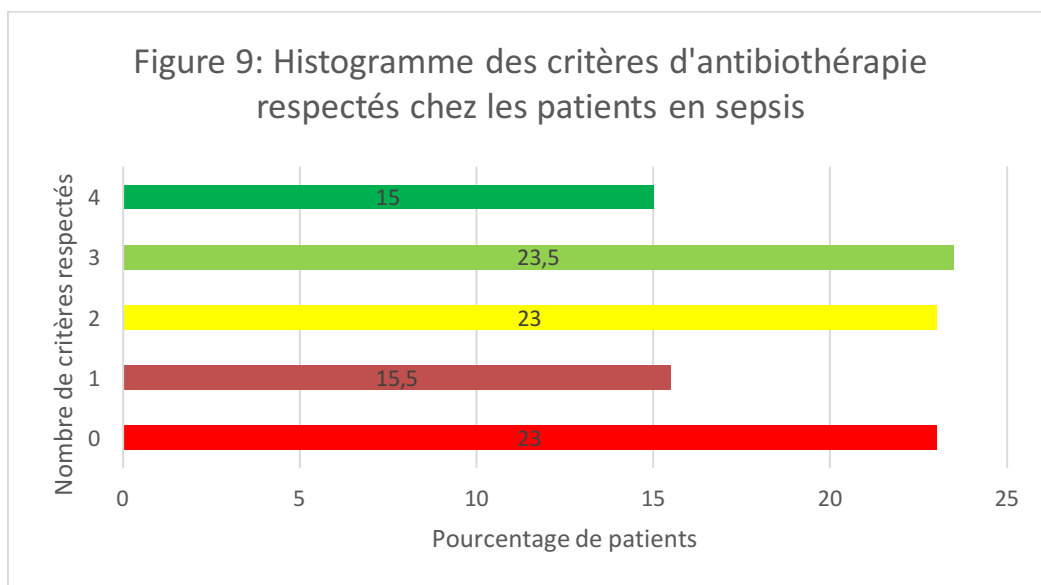
Au total, comme résultat principal de notre étude, 59 patients sur les 393 analysés ont reçu une antibiothérapie jugée adéquate, c'est-à-dire respectant les 4 critères que nous avons fixés, à savoir :

- Une administration dans les 3 heures suivant l'arrivée aux urgences ;
- Une administration d'au moins deux antibiotiques ;
- Une administration à une posologie d'emblée maximale ;

- Des molécules adaptées au terrain du patient et au point d'appel infectieux suspecté.

Cela correspond à 15% de notre population [11,5% - 18,5%].

La répartition des patients de notre étude selon les nombres de critères d'antibiothérapie respectés est représentée dans la figure 9.



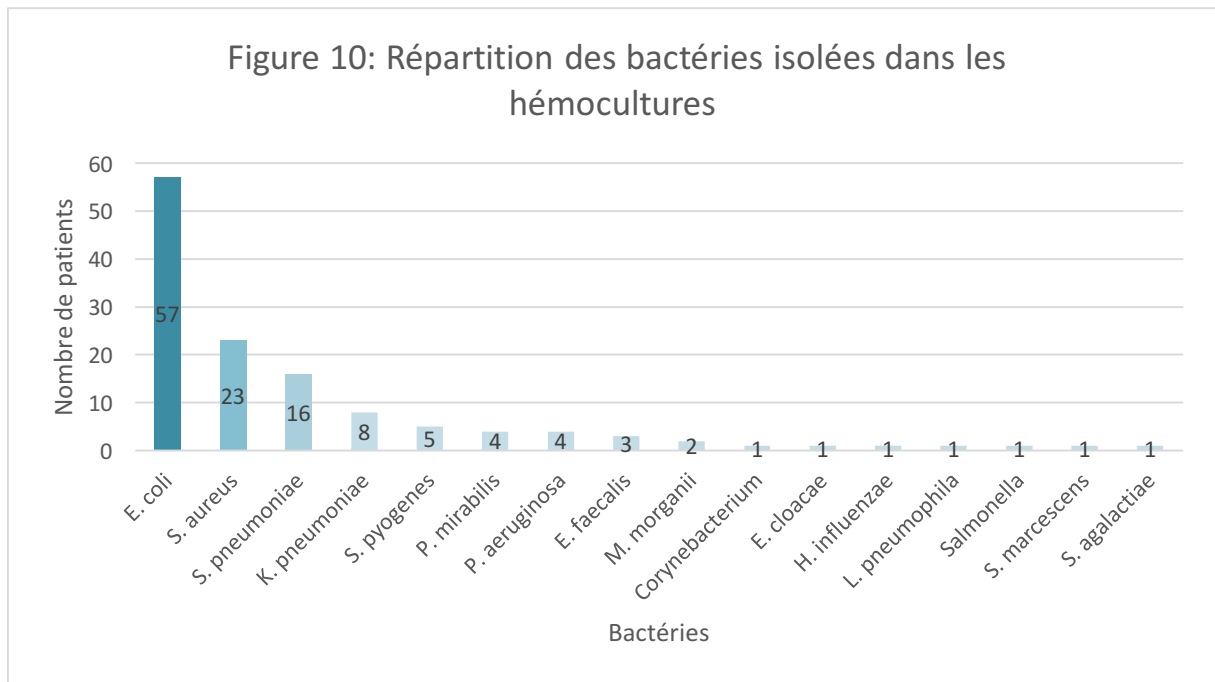
4.2.4.7 Bactéries retrouvées a posteriori et adaptation de l'antibiothérapie

Les prélèvements à visée infectieuse réalisés sont revenus stériles pour 65% des patients de notre étude.

Pour les autres, une identification bactérienne a pu être réalisée.

- 35% des patients à qui des hémocultures avaient été prélevées présentaient une bactériémie, c'est-à-dire au moins une hémoculture positive. La bactérie la plus représentée était *Escherichia coli*, touchant 57 patients, puis le *Staphylococcus aureus* (23 patients), puis le *Streptococcus pneumoniae* (16 patients).

La répartition des bactéries isolées dans les hémocultures est illustrée par la figure 10.



- Une infection urinaire a été retrouvée chez 34% des patients à qui un ECBU avait été réalisé, et parmi 25% d'entre eux, *Escherichia coli* en était la bactérie responsable.

A posteriori, pour chaque bactérie identifiée, l'antibiogramme a été analysé. 84,4% des antibiotiques administrés de façon probabiliste aux urgences se sont révélés efficaces vis-à-vis de cette bactérie.

4.2.5 Orientation des patients, et devenir à J28

4.2.5.1 Orientation

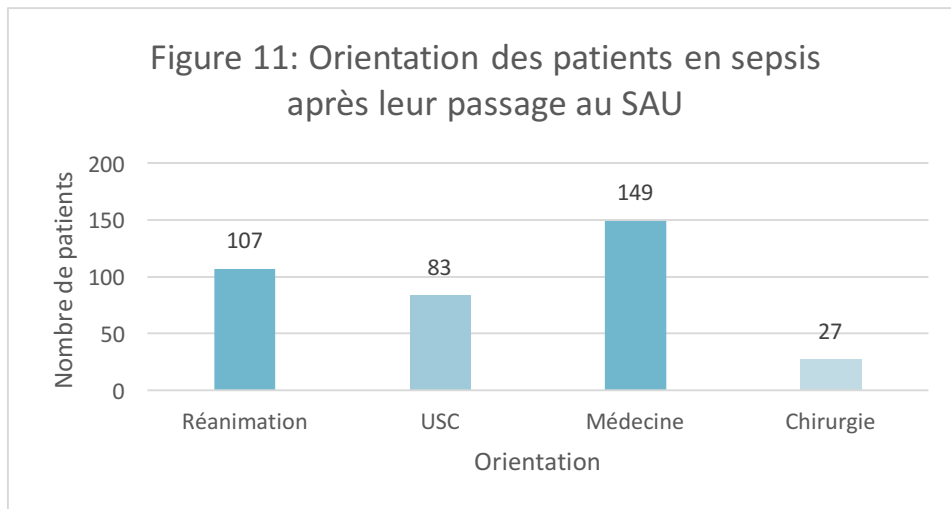
Une hospitalisation en UHCD a été constatée pour 150 patients (38,2% de la population), avant leur hospitalisation définitive.

Une hospitalisation en réanimation ou en Unité de Surveillance Continus (USC) a été nécessaire pour 190 patients à la suite de leur prise en charge aux urgences, soit presque la moitié des patients de notre étude.

De même, 149 patients ont été hospitalisés dans un service conventionnel de médecine, et 27 ont été hospitalisés dans un service de chirurgie.

Enfin, 27 données sont manquantes : il s'agit des patients décédés ou perdus de vue après leur passage au SAU.

La répartition de l'orientation des patients en sepsis après leur passage au SAU est représentée dans la figure 11.



4.2.5.2 Devenir des patients à J28

La mortalité des patients à 28 jours du sepsis était de 30,0%, soit un tiers de notre population.

4.3 Antibiothérapie adéquate ou non : résultats comparatifs des deux groupes

Concernant les caractéristiques de population, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes (âge, sexe, comorbidités).

Ces caractéristiques sont exposées dans le tableau 3.

Tableau 3 : comparatif des caractéristiques démographiques de la population dans nos deux groupes

Paramètre	ATB adéquate n=59	ATB non adéquate n=334	p
Age (années), moyenne ± écart type	68,1 ± 17,3	69,8 ± 17,3	0,49
Hommes, N(%)	35 (59,3)	185 (55,4)	0,57
Comorbidités, N(%)			
Hypertension Artérielle	35 (59,3)	193 (57,8)	0,83
Diabète	13 (22,0)	108 (32,3)	0,11
Insuffisance cardiaque	25 (42,4)	128 (38,3)	0,56
Insuffisance respiratoire	15 (25,4)	79 (23,7)	0,77
Néoplasie évolutive	17 (28,8)	69 (20,7)	0,16
Immunosuppresseurs	11 (18,6)	44 (13,2)	0,26
Chimiothérapie	7 (11,9)	35 (10,5)	0,75
Cirrhose	2 (3,4)	6 (1,8)	0,34
Hémodialyse chronique	2 (3,4)	5 (1,5)	NE*

* NE : non estimable car effectif < 8.

Concernant la prise en charge globale, on notait une différence significative entre les deux groupes au niveau de la valeur du qSOFA, du SOFA, de la quantité et du délai de remplissage vasculaire, de l'orientation après le SAU, et de l'avis du réanimateur. En effet, les scores étaient significativement plus élevés dans le groupe des patients ayant reçu une antibiothérapie adéquate. Ces patients avaient également bénéficié d'un remplissage vasculaire plus important et dans un délai plus court. Ils étaient enfin plus nombreux à avoir nécessité un avis auprès d'un réanimateur, et avaient par la suite été plus souvent orientés dans un service de médecine intensive (réanimation ou USC).

Le taux d'acide lactique à l'entrée du patient était également plus important en moyenne chez les patients ayant reçu une antibiothérapie jugée adéquate que chez les autres, mais ce résultat n'est pas significatif.

Ces résultats sont exposés dans le tableau 4.

Tableau 4 : comparatif de la prise en charge globale des patients dans les deux groupes

Paramètre	ATB adéquate n=59	ATB non adéquate n=334	p
qSOFA ≥ 2 , N(%)	38 (64,4)	138 (41,3)	< 0,001
SOFA, moyenne \pm écart type	6,0 \pm 2,9	5,2 \pm 2,7	0,036
Remplissage vasculaire			
Quantité (mL), médiane (Q1 ; Q3)	1500 (1000 ; 2125)	1000 (1000 ; 1500)	0,010
Délai (min), médiane (Q1 ; Q3)	63 (31,5 ; 117,5)	110,5 (47 ; 207)	< 0,001
<i>Données manquantes</i>	7	104	
Orientation, N(%)			
Réanimation	24 (44,4)	83 (26,6)	0,014
USC	14 (25,9)	69 (22,1)	
Médecine	12 (22,2)	137 (43,9)	
Chirurgie	4 (7,4)	23 (7,4)	
<i>Données manquantes</i>	5	22	
Avis d'un réanimateur, N(%)	55 (93,2)	264 (79)	0,010
Lactatémie, moyenne \pm écart type	4,8 \pm 3,8	3,8 \pm 2,9	0,065
<i>Données manquantes</i>	4	66	

4.4 Analyse de la mortalité

4.4.1 Taux de survie global

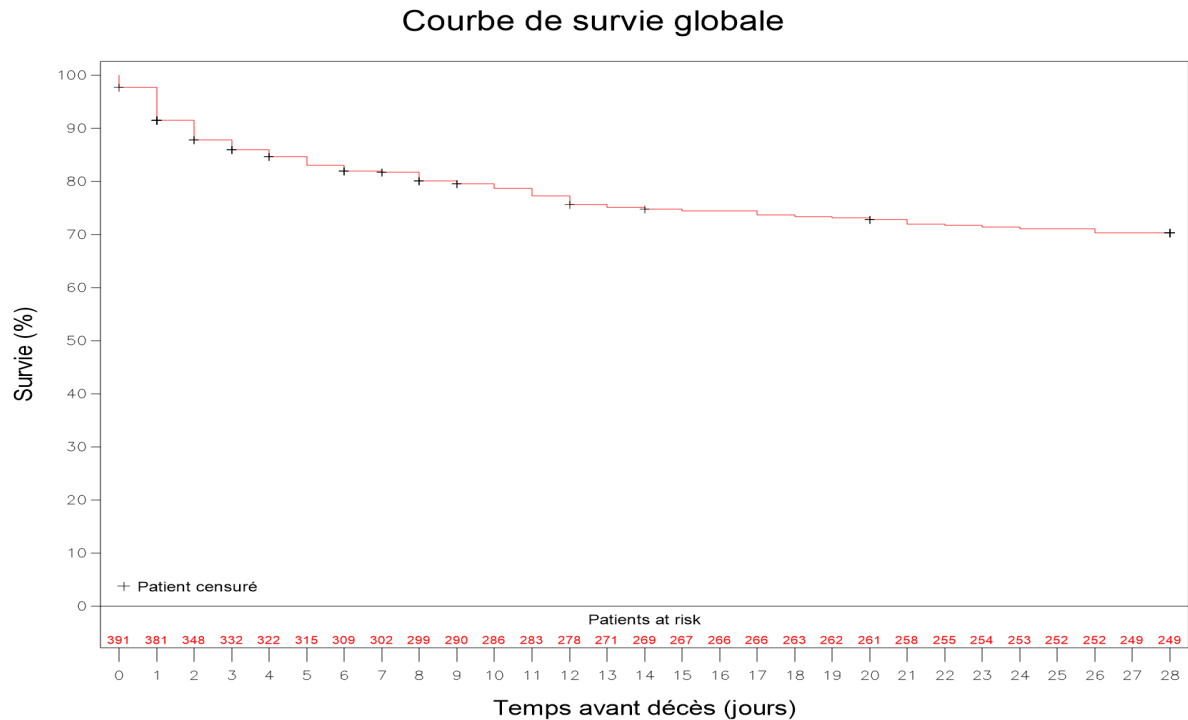
Le taux de survie global à J28 pour les patients de notre étude était de 70,0%.

Environ un tiers des patients est donc décédé ou perdu de vue avant J28.

La moitié des patients décédés au cours des 28 jours l'a été dans les 4 premiers jours.

Ce taux de survie est représenté par la courbe de survie globale en figure 12.

Figure 12 : courbe de survie de la population dans sa globalité.



4.4.2 Taux de survie selon le score SOFA

Chaque point ajouté au score SOFA augmente le risque de décéder dans les 28 jours de 24 % (HR : 1.244, IC 95% : 1.173 – 1.319), $p < 0.001$).

Concernant l'impact de chaque critère sur la mortalité, dans notre étude un patient en sepsis a :

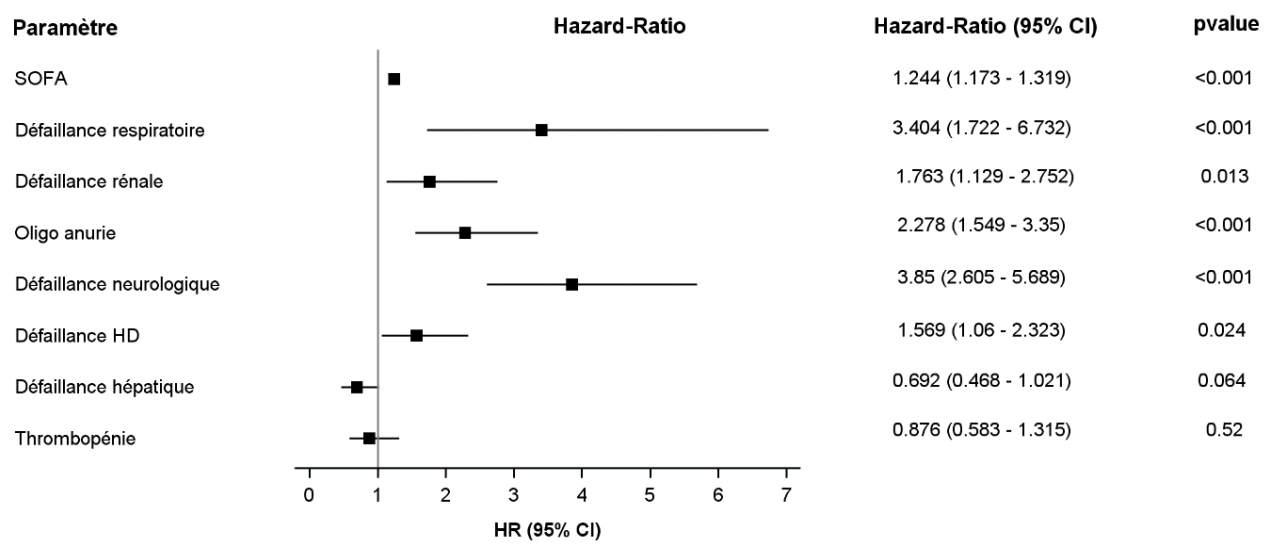
- 3.4 fois plus de risques de décéder à J28 s'il présentait une défaillance respiratoire à l'entrée ;
- 2 fois plus de risques de décéder à J28 s'il présentait une défaillance rénale à l'entrée, avec une oligo-anurie ;
- 3,8 fois plus de risques de décéder à J28 s'il présentait une défaillance neurologique à l'entrée ;
- 1,5 fois plus de risques de décéder à J28 s'il présentait une défaillance hémodynamique à l'entrée.

Concernant la défaillance hépatique et la coagulopathie, les résultats n'étaient pas significatifs.

L'impact de la valeur du score SOFA et de chacun de ses composants sur la mortalité des patients en sepsis est illustré par la figure 13.

Après analyse multivariée, on constate que ce sont les critères les plus représentés (la défaillance respiratoire, la défaillance neurologique et la défaillance rénale au stade d'oligo-anurie) qui ont un impact significatif sur la mortalité.

Figure 13 : Impact du score SOFA et de ses paramètres sur la mortalité des patients en sepsis



4.4.3 Taux de survie selon le caractère adéquat ou non de l'antibiothérapie, et survie selon les différents critères

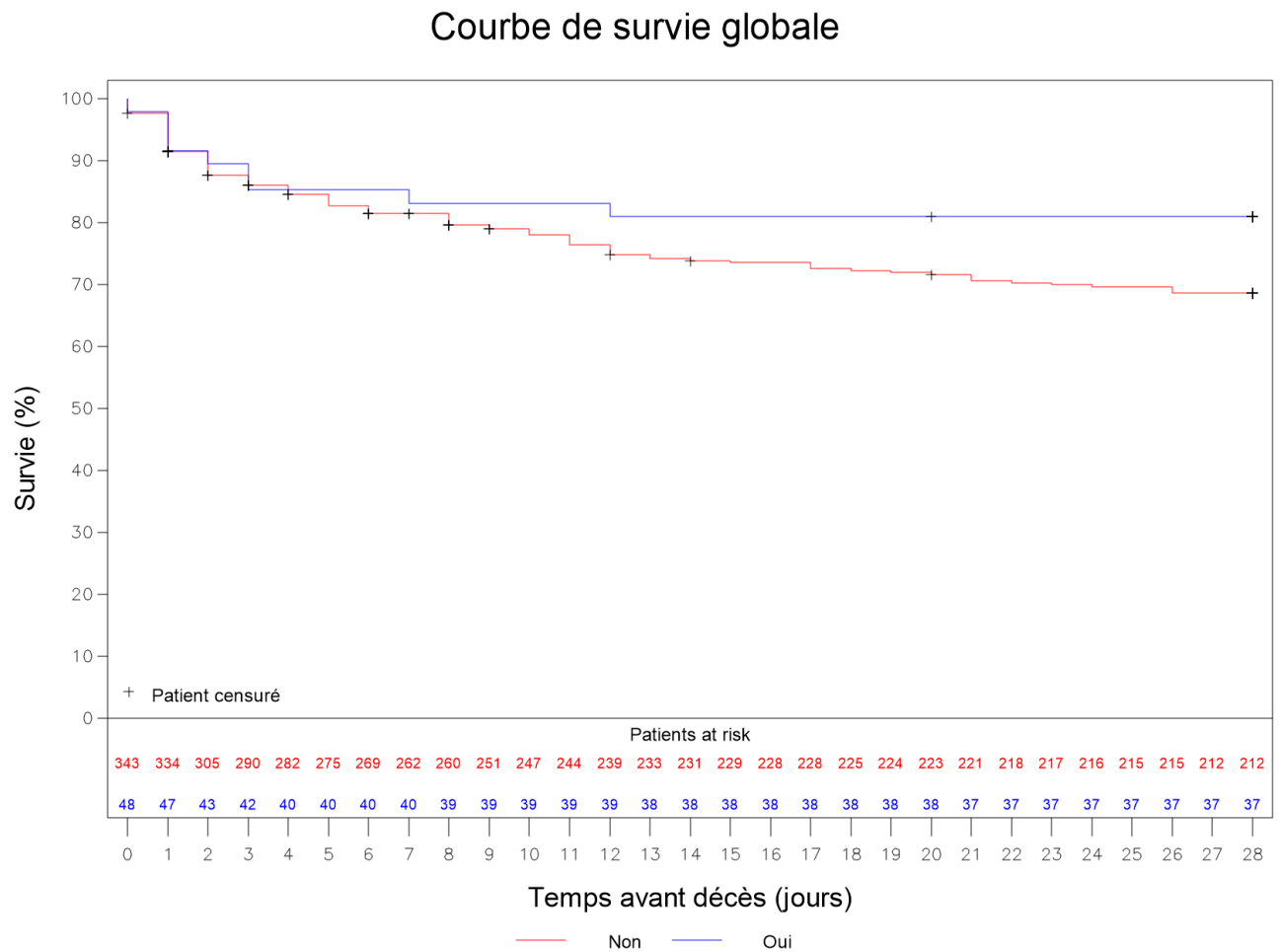
Par groupe, le taux de survie est de 81,0% pour les patients ayant reçu une antibiothérapie jugée adéquate, et de 68,7% pour les autres patients.

Quand on compare les deux courbes de survie, et après ajustement sur les facteurs de confusion (données significatives entre les deux groupes, que sont les valeurs du qSOFA, du SOFA, le remplissage vasculaire, l'orientation des patients et l'avis d'un réanimateur), on constate une différence significative entre les deux groupes. On a aussi l'impression que la survie est meilleure à partir du 5^{ème} jour de suivi dans le groupe ayant bénéficié d'une antibiothérapie adaptée.

Ainsi, le fait d'avoir une antibiothérapie adaptée diminue de 70% le risque de décéder dans les 28 jours (Hazard Ratio à 3,01).

La figure 14 illustre le taux de survie dans les deux groupes différents.

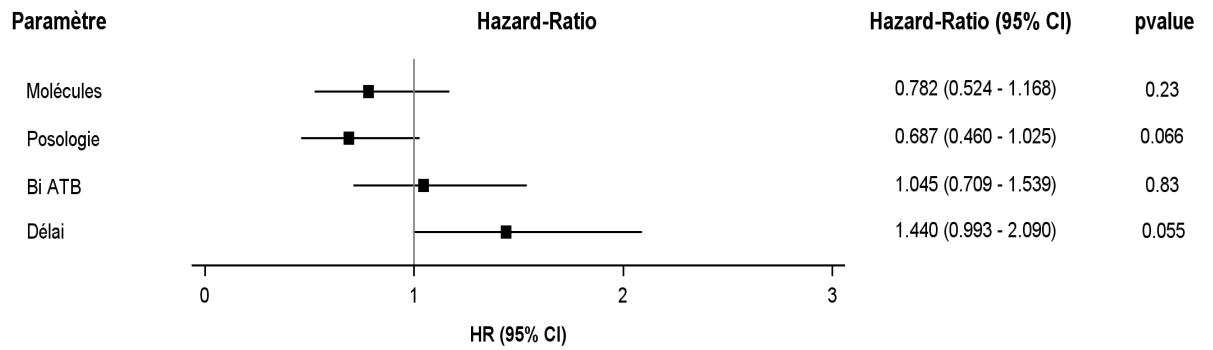
Figure 14 : Courbe de survie chez les patients ayant reçu une antibiothérapie adéquate (bleu) ou non (rouge).



Le taux de mortalité en fonction du respect de chacun des 4 critères d'adéquation à l'antibiothérapie est exprimé dans la figure 15, mais les résultats pour chacun de ces critères ne sont pas significatifs.

On peut donc voir que dans notre étude, c'est respecter tous les critères simultanément qui entraîne un impact significatif sur la mortalité, et non pas le respect un à un de ces critères.

Figure 15 : représentation de la mortalité à J28 selon chacun des critères d'une antibiothérapie adéquate



5 DISCUSSION

Dans ce chapitre, nous reviendrons d'abord sur les principaux résultats de notre étude, avant d'en évoquer les forces et les faiblesses.

Ensuite, une comparaison avec les données de la littérature sera présentée. En effet, nous avons pu constater au cours de notre travail que les résultats retrouvés dans les différentes études étaient très variables, notamment en raison de la différence des critères choisis pour évaluer l'adéquation de l'antibiothérapie. Seront donc analysées successivement les études concernant l'antibiothérapie probabiliste chez les patients en sepsis ; puis celles sur les prescriptions d'antibiotiques en général dans les services d'urgence ; celles concernant l'antibiothérapie d'infections de sites spécifiques ; et enfin celles sur la prise en charge globale du sepsis.

Des pistes d'amélioration seront finalement proposées.

5.1 Retour sur les résultats

5.1.1 Résultat principal

Au cours des trois années sur lesquelles a porté notre étude, nous avons analysé 393 patients en sepsis.

Parmi eux, 63 étaient en choc septique.

L'antibiothérapie administrée à ces patients devait répondre à 4 critères pour être jugée adéquate, critères que nous avons choisi selon différentes études réalisées sur le sujet et selon les recommandations actuelles des sociétés savantes (SSC, SPILF) :

- Administration dans un délai < 3 heures, respecté pour 45,5% des patients ;
- Administration d'au moins une bi-antibiothérapie, respecté pour 63,1% des patients ;
- Administration de molécules adaptées au point d'appel infectieux suspecté et au terrain du patient, respecté pour 36,1% des patients ;
- Administration à des posologies maximales d'emblées, respecté pour 39% des patients.

Seuls 59 patients sur les 393, soit 15% de notre population, ont donc bénéficié d'une antibiothérapie adéquate dans notre étude.

Nous avons pu mettre en évidence que ces 59 patients étaient également ceux dont les scores qSOFA et SOFA étaient les plus élevés, ceux qui avaient reçu les plus grands volumes de remplissage vasculaire dans un délai plus court, ceux pour qui un avis auprès d'un réanimateur avait été le plus demandé et qui par la suite avaient été le plus souvent orientés vers un service de médecine intensive (réanimation ou USC).

Nous pouvons donc constater que ces patients étaient les plus graves.

5.1.2 Résultats secondaires

Concernant l'adéquation de l'antibiothérapie administrée selon la bactérie retrouvée a posteriori dans les prélèvements bactériologiques, on a pu constater que la majorité des antibiotiques administrés étaient efficaces vis-à-vis de ces bactéries retrouvées a posteriori. Ceci est corrélé au fait que la grande majorité des patients étudiés présentait un sepsis d'origine communautaire.

Concernant la mortalité des patients à J28 de façon globale, celle-ci est similaire à celle retrouvée dans la littérature, avec environ un tiers de décès à J28.

On retrouve une diminution de la mortalité de 5,6% entre les deux EPP qui constituent le début et la fin de notre période d'étude.

On constate de plus dans notre étude une corrélation entre l'élévation du score SOFA et la mortalité, impact prédominant pour les défaillances respiratoire, neurologique, et rénale au stade d'oligo-anurie.

Concernant la mortalité des patients selon le caractère adéquat ou non de l'antibiothérapie, on retrouve également une baisse significative de la mortalité chez les patients pour lesquels les quatre critères d'une antibiothérapie adéquate étaient respectés, impact visible notamment à partir du 5^{ème} jour suivant la prise en charge.

5.2 Limites de l'étude

Notre étude à ses faiblesses.

Tout d'abord, les résultats ont été recueillis de manière rétrospective et dépendaient donc de la qualité des dossiers médicaux informatisés et de la traçabilité de ces données. Ils ne sont pas exacts car certains dossiers n'étaient pas complets, et par conséquent certaines données sont manquantes.

Ce manque de données entraîne un biais d'information, une perte de significativité pour certains résultats et donc un manque de puissance de notre étude.

Par exemple, dans un certain nombre de dossiers, tous les éléments nécessaires au calcul d'un score SOFA n'étaient pas présents. Si le score était supérieur ou égal à 2, ces patients étaient analysés car ils étaient considérés en sepsis, et le score SOFA était calculé à partir des éléments disponibles. Il est donc probablement sous-estimé pour l'ensemble de ces patients.

Les résultats de notre étude sont de ce fait à analyser avec recul, en tenant compte de ce biais.

Du fait de son caractère rétrospectif, notre étude comporte également un biais de sélection non négligeable. Notre recueil de données a en effet été réalisé de manière différente sur les trois années.

De plus, au cours de ces trois années, de nouveaux médecins et infirmiers ont été recrutés, et 7 promotions d'internes se sont succédées. La sensibilisation au sepsis effectuée lors des EPP précédentes n'a pas été la même pour tous.

Ces deux éléments peuvent ainsi expliquer qu'un certain nombre de patients en sepsis n'aient pas été inclus dans notre étude.

De même, nous avons pu constater lors de la réalisation du recueil de données, que plusieurs patients que nous avons inclus dans notre étude devant un score SOFA positif et qui étaient donc en sepsis selon les définitions actuelles, n'avaient pas été diagnostiqués comme tel par les urgentistes, au moment de la prise en charge. En effet, ces patients ne présentaient pas de défaillance réelle lors de leur arrivée aux urgences, mais avaient tout de même une infection associée à un score

SOFA \geq 2. Par conséquent, le diagnostic de sepsis n'ayant pas été posé, l'antibiothérapie administrée n'était pas adéquate pour ces patients.

C'est un élément à prendre en compte dans les résultats et l'analyse de notre étude.

Enfin, une dernière limite concerne les délais calculés dans notre étude. Nous avons pris en considération l'heure d'arrivée du patient au SAU, et non l'heure du diagnostic du sepsis. Or dans la plupart des études, les délais d'administration du remplissage vasculaire ou des thérapeutiques anti-infectieuses prennent en compte le début du choc septique avec notamment le début de survenue d'une hypotension artérielle.

De même, concernant les thérapeutiques administrées, nous nous sommes basés sur l'horaire de prescription informatique. Or, dans la réalité, les thérapeutiques sont dans la plupart du temps administrées tout d'abord après prescription orale du médecin, et un certain délai est parfois nécessaire avant que cette prescription ne soit retranscrite sur informatique.

Les résultats de notre étude concernant les délais sont donc à analyser avec précaution.

5.3 Forces de l'étude

On retrouve cependant des points forts à notre étude.

Tout d'abord, elle a été réalisée sur trois ans, permettant une analyse sur une longue durée et donc un suivi de l'évolution des prises en charge selon les modifications progressives des recommandations de la SSC, et selon les différentes campagnes de sensibilisations menées au CH de Calais lors des deux EPP précédentes.

De plus, le nombre de patients recueilli est conséquent. En effet, au total, 3613 dossiers de patients ont été analysés, pour finalement inclure 393 patients. Cet échantillon important augmente ainsi la puissance de notre étude.

Enfin, il existe de très nombreuses études sur la prise en charge globale du sepsis qui n'évaluent que le critère du délai d'administration de l'antibiothérapie, et la

majorité des études évaluant l'adéquation de l'antibiothérapie en général ne se réfèrent qu'au caractère adapté de l'antibiotique au germe secondairement retrouvé. En revanche, aucune (ou très peu) n'a tenté d'évaluer l'adéquation de l'antibiothérapie sur sa conformité stricte aux recommandations. Ceci confère un intérêt supplémentaire à notre étude.

5.4 Comparaison avec la littérature

5.4.1 Etudes concernant l'adéquation de l'antibiothérapie administrée en probabiliste chez les patients en sepsis.

Dans la littérature, peu d'études évaluent l'adéquation de l'antibiothérapie administrée chez les patients en sepsis ou en choc septique dans les services d'urgences. Nous avons analysé 4 d'entre elles.

Une étude réalisée en 2014 au CHU de Besançon a retrouvé 52% des patients ayant bénéficié d'une bi-antibiothérapie adaptée (36).

Certaines similitudes sont à noter entre les deux études. La population était tout d'abord similaire, avec un âge moyen à 70 ans, et composée majoritairement d'hommes. La classe d'antibiotiques la plus prescrite était celle des bêtalactamines, à 79%, suivie des aminosides, à 21%, ce qui est également le cas dans notre étude (69% de prescription de bêtalactamines, 40% d'aminosides). L'association bêtalactamines – aminosides était aussi la plus fréquemment retrouvée. Concernant le délai d'administration des antibiotiques, là encore on retrouve une similitude entre les deux études, avec un délai moyen de 3 heures et 49 minutes pour l'étude de Besançon et 3 heures et 18 minutes pour notre étude.

Cependant seuls 28% des patients de l'étude de Besançon ont reçu une antibiothérapie dans les 3 heures, contre 45,5% dans notre étude. Une autre différence notable était que les critères choisis pour qualifier cette antibiothérapie d'adaptée étaient différents des nôtres : dans cette étude, les patients étaient séparés en deux catégories, une qualifiée de « à risque d'infection à BMR ou à pyocyanique » et une autre « non à risque ». Les facteurs de risque de résistance des patients étaient donc confondus dans une même catégorie. L'antibiothérapie était jugée appropriée notamment selon son efficacité vis-à-vis des bactéries

responsables de l'infection retrouvées a posteriori. De même cette étude ne prenait pas en compte la posologie de l'antibiothérapie administrée, et le délai d'administration n'était pas un critère d'adéquation de l'antibiothérapie.

De plus, cette étude réalisée en 2014 tenait compte des anciennes définitions de la SSC, les patients inclus étaient ceux en sepsis sévère ou en choc septique.

Nous avons donc probablement inclus dans notre étude des patients qui auraient été exclus dans l'autre. En effet, nous avons recueillis de manière rétrospective les patients s'ils présentaient un score SOFA ≥ 2 et nous les avons donc considérés en sepsis, selon les nouvelles définitions. Or, ces patients n'avaient pas forcément été diagnostiqués en sepsis par l'urgentiste. Nous avons effectivement pu constater que pour un certain nombre de patients, un score SOFA peut être positif en raison de l'élévation de certains items, mais ne s'accompagne pas de défaillance clinique réelle. Il se peut donc que notre recueil de patients comprenne des patients moins sévères que s'il avait été réalisé selon les anciennes définitions. De plus, le diagnostic n'ayant pas été effectué par l'urgentiste, l'antibiothérapie a peu de chances d'être adaptée.

Une étude multicentrique espagnole réalisée en 2012 et publiée dans « Critical Care » a étudié en particulier le type de molécules administré en probabiliste chez les patients en sepsis sévère et en choc septique, et notamment l'impact d'une association d'antibiotiques sur la mortalité de ces patients (36).

Cette étude montre que les bêtalactamines sont la classe la plus fréquemment prescrite, à l'instar de notre étude. Concernant les infections nosocomiales, ce sont les carbapénèmes qui sont le plus souvent administrées.

L'étude met également en évidence qu'une association d'antibiotiques diminue le taux de mortalité des patients en sepsis sévère et en choc septique. Ce résultat est similaire à ceux de l'étude de 2010 de Kumar *et al* (29).

Liang et Kumar, dans une étude plus récente publiée dans le « Current Infectious Disease Reports » en 2015, ont évalué à travers une approche des aspects immunologiques et microbiologiques du sepsis sévère et du choc septique, plusieurs critères de l'antibiothérapie (38). Ces différents critères sont ceux que nous avons pris en considération dans notre étude, et qui constituent notre critère de jugement principal. Tout comme dans notre étude, ils sont étudiés un à un et

montrent chacun un impact sur la mortalité. Nous retenons donc de cette analyse l'importance de respecter plusieurs critères dans l'antibiothérapie, afin d'améliorer la survie de ces patients.

Cependant, sont étudiés également dans cette étude les états septiques graves liés à des infections virales ou fongiques, et les thérapeutiques anti-infectieuses instaurées associées. Nous avons choisi dans notre étude de ne pas analyser ces patients, car ils constituaient un pourcentage trop petit de notre population, et nous avons choisi d'évaluer spécifiquement l'antibiothérapie et non les autres thérapeutiques anti-infectieuses administrées. Ces patients avaient donc été exclus de notre étude.

Dans l'analyse de ces dernières études (29,37,38), on constate que les critères d'adéquation de l'antibiothérapie qui sont évalués montrent chacun une amélioration de la survie des patients en sepsis sévère et en choc septique s'ils sont respectés. Cependant, on ne retrouve pas d'évaluation du taux de mortalité en fonction de l'antibiothérapie administrée réunissant tous ces critères. Or dans notre étude, c'est l'impact de tous les critères réunis qui améliore la survie des patients. Chacun de ces critères pris un à un ne montrait pas d'impact significatif. Cette différence est peut-être liée à la taille nettement inférieure de notre échantillon, conférant une puissance moindre à notre étude, ainsi qu'à la durée de suivi de seulement 28 jours.

Comme dans l'étude de Besançon, les patients analysés n'étaient pas les mêmes. En effet, ces études ont été réalisées au moment des anciennes définitions du sepsis, les patients recueillis étaient donc ceux étiquetés en sepsis sévère et en choc septique. Or notre étude se base sur les nouvelles définitions du sepsis par la SSC, les patients recueillis le sont donc à partir d'autres critères, donc les populations ne sont pas comparables, notamment sur la gravité de l'infection.

Concernant les recommandations officielles sur l'antibiothérapie chez les patients en sepsis, les plus récentes ont désormais 15 ans : il s'agit de la conférence d'experts de la SFAR 2004 sur l'antibiothérapie probabiliste dans les états septiques graves (24). Depuis, d'autres recommandations sur les antibiothérapies ont été publiées, mais elles concernent toutes les infections d'organe en général, sans prendre en compte spécifiquement les patients en sepsis et en choc septique. C'est

ainsi le cas des nouvelles recommandations de la SPILF sur les infections urinaires communautaires en 2017 (38), ou les infections cutanées en 2019 (40).

5.4.2 Etudes sur l'adéquation des prescriptions d'antibiotiques en général dans les services d'urgence

C'est le cas d'un audit de 2013 publié pour la Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU) qui retrouvait des prescriptions d'antibiotiques non conformes dans 60% des cas, ou d'une étude française publiée en 2016 retrouvant là encore 59,9% de prescriptions d'antibiothérapie non conformes, ou d'une EPP réalisée en 2017 à Grenoble retrouvant 66% de prescriptions d'antibiotiques non pertinentes et non conformes (41,42,43). Dans ces études, l'origine des infections était principalement urinaire, puis cutanée, puis pulmonaire, ordre que l'on ne retrouve pas pour les infections graves que nous avons étudiées. La principale cause d'inadéquation retrouvée était l'absence d'indication à une antibiothérapie (dans 40% des cas), critère qui ne nous concerne pas dans notre étude, car tous les patients en sepsis que nous avons analysés ont bénéficié d'une antibiothérapie. Une autre raison retrouvée à cette inadéquation (dans 20% des cas) était une utilisation de molécules au spectre trop large. Dans notre étude, on retrouve plutôt un défaut d'adéquation de l'antibiothérapie en raison de la prescription de molécules au spectre trop étroit car inadaptées au terrain du patient et/ou au point d'appel infectieux (pour 64% des patients), ou prescrites en monothérapie (pour 37% des patients).

Ceci montre bien que la prescription d'antibiotiques aux urgences est encore loin d'être optimale, quelle que soit la gravité de l'infection, et en particulier dans notre étude pour les infections graves.

Ce constat est probablement lié au fait que la prescription d'antibiotiques est un sujet complexe pour lequel les praticiens sont peu formés, notamment les urgentistes. C'est en effet un sujet peu développé dans la formation des étudiants lors de l'externat, et encore moins lors de l'internat. Aucune formation complémentaire n'est obligatoire par la suite, et peu de praticiens en ont fait leur priorité.

La préoccupation sur le bon usage des antibiotiques a pourtant fait l'objet d'une recommandation de la HAS en avril 2008 (23), suivie d'un décret de l'Agence Régionale de Santé (ARS) en 2015 (44) et de nouvelles recommandations de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en 2018 (45), préconisant notamment la présence d'un référent en antibiothérapie dans un centre hospitalier, pouvant être sollicité par les praticiens hospitaliers pour des conseils sur leurs prescriptions, et travaillant en relation étroite avec les pharmaciens hospitaliers, les biologistes/microbiologistes, et les hygiénistes. Afin d'améliorer la prescription d'antibiotiques, ces recommandations préconisent également la création de protocoles d'antibiothérapie dans les services cliniques et la mise en place de programmes de formations pour tous les professionnels de santé (infirmiers, étudiants en médecine/pharmacie, praticiens hospitaliers), centrés sur leurs pratiques. Elles proposent par exemple une formation dédiée à tous les internes aux débuts de chaque semestre.

Une étude réalisée en 2017 sur l'impact d'un programme de bon usage des antibiotiques au sein d'un Groupement Hospitalier de Territoires français a ainsi montré une diminution de la consommation en antibiothérapie, des résistances bactériennes locales, et de la mortalité dans le service de réanimation (46). Une autre étude réalisée en 2008 à Grenoble aboutissait à une conclusion similaire, mettant en évidence l'intérêt de formations spécifiques pour les médecins urgentistes, et la prise de conseils auprès d'un référent en infectiologie (47).

5.4.3 Etudes sur l'adéquation des antibiotiques administrés chez des patients présentant une infection spécifique, quelle qu'en soit sa gravité

C'est le cas d'études telles que celle réalisée en 2006 dans des centres hospitaliers espagnols sur l'évaluation de l'adéquation des antibiotiques administrés chez les patients présentant une infection intra-abdominale (48).

Dans cette étude, comme dans la plupart de celles retrouvées dans la littérature, l'antibiothérapie était adéquate si elle couvrait les germes les plus fréquemment retrouvés dans ce type d'infection (BGN et anaérobies), et inadéquate si les germes retrouvés montraient une probable résistance au traitement antibiotique probabiliste

administré. Ainsi, 14% des patients de cette étude avaient reçus une antibiothérapie inappropriée, ce qui était corrélé à une élévation de la mortalité.

Cependant dans notre étude, si ce critère avait été choisi, 15,6% seulement des patients auraient reçus une antibiothérapie inappropriée, d'autant plus que notre étude prenait en considération les infections nosocomiales, ce qui n'était pas le cas de l'étude espagnole.

Les résultats retrouvés dans la littérature concernant l'adéquation des antibiotiques administrés en probabiliste sont très différents d'une étude à une autre, lié notamment au fait que les critères choisis pour évaluer cette adéquation sont également différents (49, 50).

5.4.4 Etudes sur la prise en charge globale des patients en sepsis et en choc septique dans les services d'urgence.

Dans ces études, l'évaluation de l'antibiothérapie administrée se porte alors principalement sur le délai d'administration, et toutes ces études s'accordent sur un délai devant être le plus rapide possible (26, 51). Elles suggèrent aussi l'élargissement du spectre antibactérien par une bi-antibiothérapie, mais les autres critères d'une antibiothérapie adéquate ne sont que peu voire pas évoqués.

Le recueil de données utilisé pour notre étude a été effectué sur une période de trois ans au cours de laquelle deux EPP ont été réalisées : une première sur la prise en charge globale des patients en sepsis et en choc septique, et une deuxième sur l'évaluation de l'amélioration de celle-ci par un dépistage plus précoce par l'utilisation du score qSOFA. Dans le cadre de ces EPP, des campagnes de sensibilisation auprès des soignants avaient été réalisées, avec mise en place de protocoles (Annexe 4). A l'instar des études de plus grande ampleur sur la prise en charge globale des patients en sepsis, concernant l'antibiothérapie, l'attention était accordée particulièrement au délai le plus bref, et à l'administration d'une bi-antibiothérapie. Ceci peut permettre d'expliquer le fait que ces deux critères soient les plus respectés dans notre étude.

Concernant le critère du délai, dans notre étude celui-ci a été fixé à 3 heures. En effet, nous avons commencé le recueil de nos patients en 2015, quand les

recommandations de la SSC spécifiaient que l'administration d'une antibiothérapie à large spectre était un objectif à réaliser dans les trois premières heures de la prise en charge.

Les recommandations ont été révisées en 2018, réduisant ce délai à 1 heure. Dans notre étude, seuls 12% des patients auraient validé ce critère s'il avait été retenu.

Cet objectif est extrêmement difficile à réaliser car il suppose un dépistage immédiat suivi d'un diagnostic effectué dans l'heure de prise en charge, le tout dans un service d'urgence parfois surchargé. De plus, le diagnostic repose en partie sur des critères biologiques (pour le calcul du score SOFA), dont l'obtention est plus ou moins longue. En mars 2019, la SFMU a ainsi évoqué des réserves sur ces nouvelles recommandations, expliquant que respecter cet objectif de prise en charge dans l'heure supposerait d'avoir diagnostiqué le sepsis dans ce délai, ce qui est difficilement réalisable (52). De plus, des études ont montré qu'un patient sur cinq diagnostiqué en sepsis aux urgences était non infecté en réalité (53), donc administrer des antibiotiques avant même que le diagnostic ne soit posé risquerait d'engendrer des prescriptions d'antibiotiques inutiles voire délétères pour les patients. Cependant, il a été admis qu'un retard d'administration de l'antibiothérapie était corrélé à une élévation du taux de mortalité hospitalière, ce qui aboutit à la conclusion que l'administration des antibiotiques doit être précoce, à partir du moment où le diagnostic de sepsis devient le plus probable, et que cet objectif de « Golden Hour » doit plutôt apparaître comme un indicateur de prise en charge.

5.5 Réflexion sur l'existence d'un lien entre l'adéquation de l'antibiothérapie et la gravité des patients.

Notre étude a permis de montrer que les patients ayant reçu une antibiothérapie jugée adéquate étaient les patients les plus graves, qui avaient également reçu un volume de remplissage vasculaire plus important et plus rapidement. Un avis auprès des réanimateurs avait aussi été plus fréquemment sollicité pour ces patients.

Ainsi, les patients apparaissant comme moins graves seraient pris en charge plus lentement, avec une antibiothérapie au spectre plus étroit, se limitant parfois à une

monothérapie. Une réflexion moins importante serait accordée au choix de la molécule (selon le point d'appel suspecté et le terrain du patient), et à la posologie d'administration. Ils ne bénéficieraient pas de l'avis d'un réanimateur. Or celui-ci pourrait justement apporter des conseils avisés sur la prise en charge globale et permettre une réflexion plus poussée sur l'antibiothérapie à administrer.

De même, on a vu précédemment que dans la littérature, les résultats sur l'adéquation de l'antibiothérapie étaient meilleurs que dans notre étude. Une des explications pourrait être que les patients recueillis dans les autres études l'étaient sur les critères des anciennes définitions du sepsis sévère et de choc septique, et dans la nôtre ils l'étaient selon les critères des nouvelles définitions du sepsis, se basant notamment sur leur score SOFA. A nouveau, il est donc possible que des patients inclus dans notre étude aient été exclus des études plus anciennes, car ils auraient été jugés moins graves. Ces autres études auraient donc analysés des patients plus graves, qui auraient donc été mieux traités.

Cependant, on constate que la mortalité de ces patients, inclus dans notre étude mais apparaissant moins graves, reste importante.

5.6 Pistes d'amélioration

Suite aux mauvais résultats retrouvés dans notre étude sur l'adéquation des antibiotiques prescrits aux patients en sepsis et en choc septique aux urgences, nous avons réfléchi à quelques pistes d'amélioration.

Tout d'abord, dans le cadre des urgences du centre hospitalier de Calais, un protocole sur l'aide à la prescription d'une antibiothérapie chez les patients en sepsis et en choc septique va être mis en place (Annexe 5). Des formations spécifiques destinées aux praticiens ainsi qu'aux internes seront mises en place dès le prochain semestre.

Il s'agit de pistes proposées par la HAS (23), et nous avons en effet pu constater que les critères d'antibiothérapie les plus respectés étaient ceux sur lesquels des protocoles et des campagnes de sensibilisation avaient été organisées au cours des EPP précédentes, ce qui nous conforte dans l'intérêt d'en créer de nouveaux.

La création d'un jeu de société autour de l'antibiothérapie pourrait également voir le jour. En effet, l'apprentissage sous cette forme ludique pourrait être une façon de mieux marquer les esprits en favorisant l'encodage mnésique.

Une autre piste d'amélioration, dans un cadre plus large, serait d'inclure dans la formation globale des internes, une formation spécifique en antibiothérapie sous forme d'un séminaire, par exemple.

De même, il existe déjà de nombreuses applications dont l'aide est précieuse dans la prise en charge de certaines pathologies en permettant notamment le calcul de scores cliniques, ou d'aide à la prescription d'antibiotiques en règle générale. Il pourrait donc être intéressant d'envisager la création d'une aide à la prescription de l'antibiothérapie dans le cadre du sepsis, qui prendrait en compte les quatre critères que nous avons développés, et d'autres critères comme le poids réel du patient, ou les alternatives disponibles en cas d'allergie à un antibiotique.

Enfin, nous avons également constaté que certains patients étaient en sepsis selon leur score SOFA, calculé de façon rétrospective, mais n'avaient pas présenté de défaillance clinique réelle et n'avaient pas été diagnostiqués en sepsis par les urgentistes, ce qui explique qu'ils n'aient pas reçu d'antibiothérapie adaptée.

Suite à cette réflexion, se pose la question de la réévaluation des définitions du sepsis, ou tout du moins son dépistage, afin de dépister plus de patients graves, plus rapidement, qui pourraient être ainsi mieux traités.

L'EPP réalisée précédemment au CH de Calais sur le dépistage des patients en sepsis avec le score qSOFA avait notamment montré un taux de mortalité non négligeable chez les patients dont le score était inférieur à 2, patients qui étaient donc considérés comme moins graves (35).

Dans ce cadre, une nouvelle EPP est actuellement en cours pour évaluer l'impact du score SOFA dans la prise en charge des patients suspects de sepsis ayant eu un score qSOFA ≥ 1 à leur admission au SAU.

6 CONCLUSION

Notre étude retrouve un pourcentage très faible de patients en sepsis et en choc septique pour lesquels l'antibiothérapie administrée avait été adéquate.

Ceci est probablement dû à différents facteurs tels qu'une formation insuffisante des urgentistes à l'antibiothérapie en règle générale, ou à un défaut de reconnaissance de la pathologie chez des patients dont les signes étaient moins évidents.

Pourtant, l'inadéquation de cette antibiothérapie a un impact significatif sur la mortalité, retrouvé aussi bien dans notre étude que dans la littérature. Il s'agit donc d'un aspect primordial de la prise en charge des patients en sepsis et sur lequel des progrès sont à effectuer.

Dans ce contexte, plusieurs pistes d'amélioration seraient à envisager, à différentes échelles, à commencer par la mise en place d'un protocole d'aide à la prescription de l'antibiothérapie, et de formations spécifiques dédiées aux praticiens et aux internes, qui vont être mises en place dès le prochain semestre aux urgences du centre hospitalier de Calais.

Par la suite, il pourrait être intéressant de réaliser une nouvelle étude évaluant à nouveau l'adéquation de l'antibiothérapie et l'impact sur la mortalité, après mise en place de ces protocoles et formations.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. SAGE Open Med [Internet]. 21 mars 2019
2. Sepsis / septicémie [Internet]. Institut Pasteur. 2015. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sepsis-septicemie>
3. Butler J. The Surviving Sepsis Campaign (SSC) and the emergency department. Emerg Med J. 2008;25(1):2-3.
4. La sécurité routière en chiffres : l'Observatoire national interministériel [Internet]. Sécurité Routière. Disponible sur: <https://www.securite-routiere.gouv.fr/la-securite-routiere-en-chiffres-lobservatoire-national-interministeriel>
5. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. Crit Care Med. mai 1989;17(5):389-93.
6. Etude de Rivers : 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.
7. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. avr 2003;29(4):530-8.
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. Chest. juin 1992;101(6):1644-55
9. Liao MM, Lezotte D, Lowenstein SR, Howard K, Finley Z, Feng Z, et al. Sensitivity of systemic inflammatory response syndrome for critical illness among ED patients. Am J Emerg Med. nov 2014;32(11):1319-25.
10. 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.
11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23 févr 2016;315(8):801.

12. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):762
13. 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.
14. Bouglé A, Annane D. Physiopathologie du choc septique. *Antibiotiques*. 2007;9(1):9-19.
15. Begot E, Vignon P. Dysfonction cardiaque au cours du sepsis : mythe ou réalité ? *Réanimation*. mai 2016;25(3):340-7.
16. Réponse inflammatoire provoquée par le sepsis. *Séminaire SFMU* 2006;4.
17. Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet*. 2005 ; 365 : 63-78.
18. 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.
19. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. juin 2018;44(6):925-8.
20. Santé Publique France. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France: soyons concernés, soyons responsables ! Disponible sur: https://www.anses.fr/fr/system/files/2017_Brochure_Antibioresistance.pdf.
21. Résistance aux antibiotiques [Internet]. Inserm - La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/resistance-antibiotiques>
22. L'OMS publie une liste de bactéries contre lesquelles il est urgent d'avoir de nouveaux antibiotiques [Internet]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
23. Bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf [Internet]. [Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/bon_usage_des_antibiotiques_recommandations.pdf

24. Société française d'anesthésie et. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. oct 2004;23(10):1020-6.
25. Masterton RG. Antibiotic De-Escalation. *Critical Care Clinics*. 1 janv 2011;27(1):149-62.
26. Kumar A, Roberts D, Wood K, Light B, Parrillo J, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. *Critical Care Medicine*. juin 2006;34(6):1589-96.
27. Martinez RM, Wolk DM. Bloodstream Infections. *Microbiology Spectrum* [Internet]. 12 août 2016 [4(4)]. Disponible sur: <https://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0031-2016>
28. Chytra I, Stepan M, Benes J, Pelnar P, Zidkova A, Bergerova T, et al. Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit Care*. 2012;16:R113.
29. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. *Critical Care Medicine*. août 2010;38(8):1651-64.
30. Roberts J, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Critical Care Medicine*. mars 2009;37(3):840-51.
31. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y-E, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA*. 17 janv 2017;317(3):301
32. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Critical Care*. 2013;17(2):R65.
33. Nygård ST, Langeland N, Flaatten HK, Fanebust R, Haugen O, Skrede S. Aetiology, antimicrobial therapy and outcome of patients with community acquired severe sepsis: a prospective study in a Norwegian university hospital. *BMC Infectious Diseases*. 4 mars 2014;14(1):121.

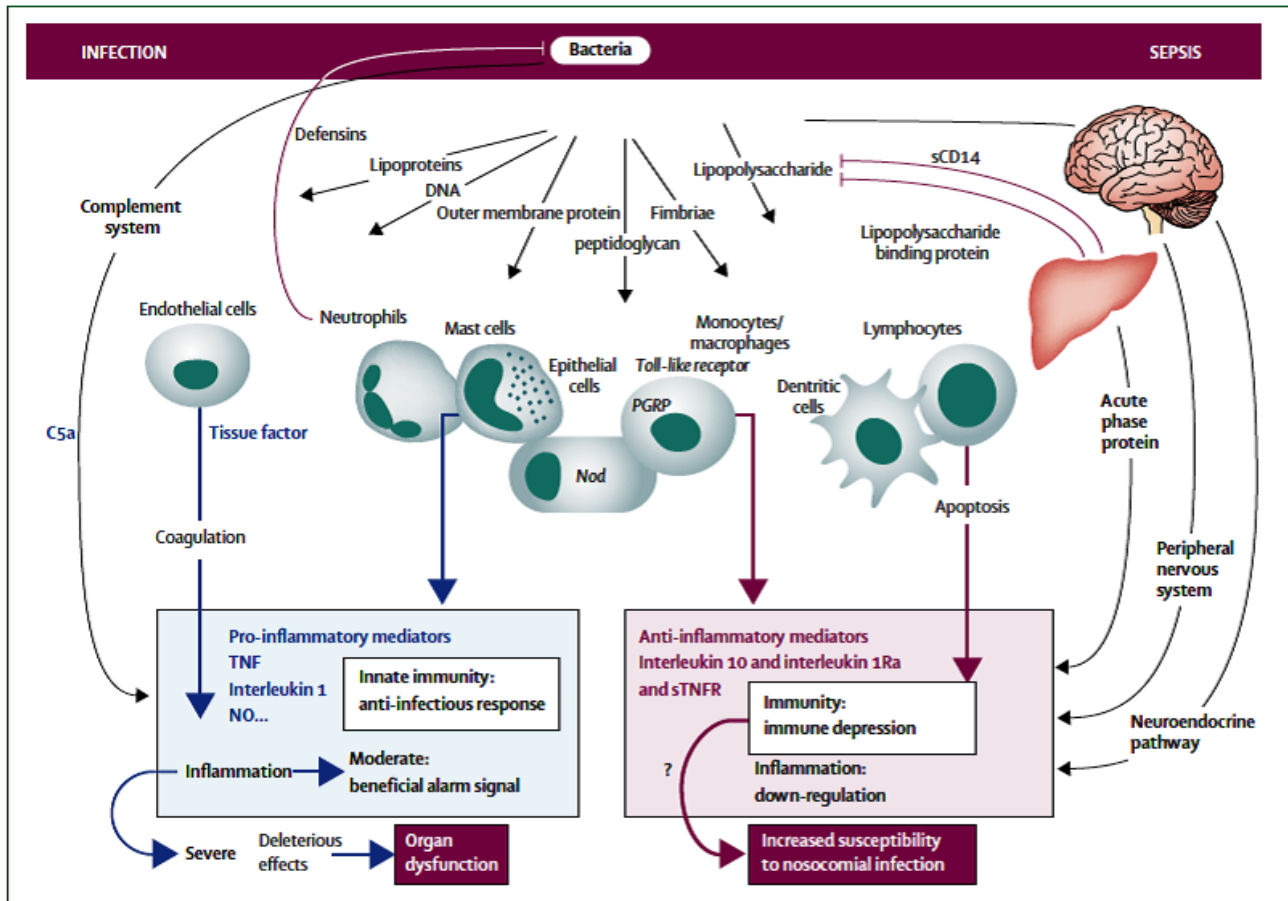
34. De Lucca A. Evaluation sur la prise en charge initiale du sepsis et du choc septique au service d'accueil des urgences du centre hospitalier de Calais [Thèse d'exercice]. Lille : Faculté de Médecine Henri Warembourg ; Novembre 2016.
35. Pisano T. Impact de la réalisation du qSOFA par l'infirmier Organisateur de l'accueil sur la prise en charge du sepsis aux urgences de Calais [Thèse d'exercice]. Lille : Faculté de Médecine Henri Warembourg ; Octobre 2018.
36. Montini AC. Adéquation de l'antibiothérapie au cours des chocs septiques et sepsis sévères. Etude menée du 1^{er} janvier au 31 décembre 2013 dans le Service d'Accueil des Urgences du CHRU Jean Minjot de Besançon [Thèse d'exercice]. Besançon : Université de Franche-Comté, U.F.R des Sciences Médicales et Pharmaceutiques de Besançon ; Octobre 2014.
37. Díaz-Martín A, Martínez-González M, Ferrer R, Ortiz-Leyba C, Piacentini E, Lopez-Pueyo M, et al. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Critical Care*. 2012;16(6):R223.
38. Liang SY, Kumar A. Empiric Antimicrobial Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: Optimizing Pathogen Clearance. *Curr Infect Dis Rep*. juill 2015;17(7):493.
39. Masson E. Practice guidelines for the management of adult community-acquired urinary tract infections. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, 2017.
40. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes, 2019.
41. Grenet J, Dinh A, Attal J, Sivadon-Tardy V, Beauchet A, Beaune S. Audit des prescriptions antibiotiques aux urgences d'un hôpital universitaire. :1.
42. Grenet J, Davido B, Bouchand F, Sivadon-Tardy V, Beauchet A, Tritz T, et al. Evaluating antibiotic therapies prescribed to adult patients in the emergency department. *Médecine et Maladies Infectieuses*. juin 2016;46(4):207-14.
43. Karibian J. État des lieux de l'antibiothérapie aux urgences et intérêt d'une formation ciblée [Thèse d'exercice]. Grenoble : UFR de Médecine de Grenoble ; Novembre 2017.
44. BO Santé, Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Instruction DGS/RI1/DGOS/PF2/DGCS n°2015-212 du 19 juin 2015

- relative à la mise en œuvre et la lutte contre l'antibiorésistance sous la responsabilité des agences régionales de santé.
45. Bien utiliser les antibiotiques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/\(offset\)/](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Bien-utiliser-les-antibiotiques/(offset)/)
 46. Diamantis S, Siaud B, Ombandza E, Tebano G, Pontfarcy AD, Vignier N, et al. Impact d'un programme de bon usage des antibiotiques après mutualisation d'un infectiologue dans un Groupement hospitalier de territoire. 25 mai 2017.
 47. APMnews - Prescription d'une antibiothérapie aux urgences: le choix de l'antibiotique pertinent dans un cas sur deux, selon une étude [Internet]. Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/10/176121/prescription-d-une-antibiotherapie-aux-urgences-le-choix-de-l-antibiotique-pertinent-dans-un-cas-sur-deux--selon-une-etude>
 48. Baré M, Castells X, Garcia A, Riu M, Comas M, Egea MJG. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy on clinical outcomes in intra-abdominal infections. *Int J Technol Assess Health Care*. 2006;22(2):242-8.
 49. Sturkenboom MCJM, Goettsch WG, Picelli G, in 't Veld B, Yin DD, de Jong RB, et al. Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. *Br J Clin Pharmacol*. oct 2005;60(4):438-43.
 50. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. nov 2010;54(11):4851-63.
 51. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *New England Journal of Medicine*. 8 juin 2017;376(23):2235-44.
 52. Freund Y, Claret P-G, Maignan M, Tazarourte K, Ricard-Hibon A. Les réserves de la Société française de médecine d'urgence sur les recommandations 2018 de la Surviving Sepsis Campaign. *Ann Fr Med Urgence*. 1 mai 2019;9(3):197-9.
 53. Jones AE, Heffner AC, Horton JM, Marchick MR (2010) Etiology of Illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis* 50:814–20

ANNEXES

ANNEXE 1

Physiopathologie du sepsis (17)



Annexe 2

Molécules adaptées selon le point d'appel du sepsis et le terrain

Point d'appel suspecté + terrain	Antibiothérapie adaptée
Pulmonaire <ul style="list-style-type: none"> - Non à risque d'infection à <i>P. aeruginosa</i> - FdR d'infection à <i>P. aeruginosa</i> 	Amox/Ac. Clavulanique IV ou C3G IV + macrolide IV ou Levofloxacin IV C3G anti-pseudomonas IV (Cefepime IV ou Piperacilline-tazobactam) + aminoside IV + macrolide IV ou Levofloxacin IV
Urinaire <ul style="list-style-type: none"> - Non à risque d'infection à BLSE - FdR de BLSE 	C3G IV + aminoside IV Piperacilline-tazobactam IV ou Imipénème IV (si choc septique) + aminoside IV
Digestif <ul style="list-style-type: none"> - Communautaire - Nosocomial 	Amox/Ac. Clavulanique IV ou [C3G IV + Métronidazole IV] + aminoside IV Pipéracilline-tazobactam IV + aminoside IV
Cutané <ul style="list-style-type: none"> - DHBNN - DHBN et FN <ul style="list-style-type: none"> - Communautaire - Nosocomial 	Amoxicilline ou Amox/Ac. Clavulanique IV Amox/Ac. Clavulanique IV + Clindamycine IV Pipéracilline-tazobactam IV + aminoside IV

<ul style="list-style-type: none"> - Infection d'escarre 	<p>[C3G IV+ Métronidazole IV] ou Pipéracilline-tazobactam IV + aminoside IV</p>
<p>Indéterminé</p> <ul style="list-style-type: none"> - Communautaire - Nosocomial 	<p>C3G IV + aminoside IV</p> <p>Pipéracilline-tazobactam IV + aminoside IV</p>
<p>Cardiaque (suspicion d'EI)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valve native - Valve prothétique ou infection nosocomiale 	<p>Amoxicilline IV + Oxacilline IV + aminoside (gentamicine) IV ou Vancomycine IV</p> <p>Vancomycine IV + aminoside (gentamicine) IV + Rifampicine IV</p>
<p>Neuro-méningé</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Examen direct + :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Cocci gram + (pneumocoque) / Cocci gram – (méningocoque) / Bacille gram – (<i>Haemophilus, E.coli</i>) - Bacille gram + (<i>Listeria</i>) - <u>Examen direct - :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'argument pour une listériose - Arguments pour une listériose 	<p>C3G (Cefotaxime) IV</p> <p>Amoxicilline IV + aminoside IV</p> <p>C3G (Cefotaxime) IV</p> <p>C3G (Cefotaxime) IV + Amoxicilline IV + aminoside IV</p>

Ostéo-articulaire <ul style="list-style-type: none">- Arthrite septique / Ostéomyélite aiguë / Spondylodiscite aiguë - Infection de prothèse	Cloxacilline IV ou C3G IV + aminoside IV Vancomycine IV + C3G IV ou Pipéracilline-tazobactam IV + aminoside IV (si choc septique)
--	--

Annexe 3

Posologies des antibiotiques jugées adaptées, selon un poids fixé à 70kg.

MOLECULES	POSOLOGIE (première dose)
C3G	
- Céfotaxime	- 2g 200 – 300mg/kg/j soit 5 à 7g pour une première dose si méningite
- Ceftriaxone	- 2g
- Cefepime	- 2g
- Cefixime	- 200mg
- Ceftazidime	- 2g
Pénicillines	
- Amoxicilline	- 2g
- Amoxicilline / Ac. Clavulanique	- 2g
- Pipéracilline-Tazobactam	- 4g
- (Cl)oxacilline	- 2g
Aminosides	
- Amikacine	- 20 – 30mg/kg
- Gentamicine	- 5 – 8 mg/kg
Macrolides	
- Spiramycine	- 3MU
- Erythromycine	- 1g
Lincosamides	
- Clindamycine	- 600mg
Quinolones	
- Levofloxacin	- 500mg
- Ciprofloxacine	- 400mg
- Ofloxacine	- 400mg
Carbapénèmes	
- Imipénème	- 1g

- Meropénème	- 2g
Anti-Gram +	
- Vancomycine	- 20 – 30 mg/kg
- Linézolide	- 600mg
- Daptomycine	- 10 à 12 mg/kg/j
Imidazolés	
- Metronidazole	- 500mg

Annexe 4

Protocoles de dépistage et de prise en charge des patients en sepsis et en choc septique au CH de Calais.

DÉPISTAGE SEPSIS IOA

Infection suspectée



Prise des constantes

Température, PA, FC, FR, Oxymétrie de pouls, Glycémie capillaire

Calcul du qSOFA

qSOFA	
FR \geq 22/minute	1
PAs \leq 100 mmHg	1
Trouble de la vigilance	1

qSOFA \geq 2 (risque de sepsis)

**INSTALLATION
SAUV**

Appel
MAO

PRISE EN CHARGE DU SEPSIS IDE

Installation SAUV

Conditionnement

Monitoring TA, SaO₂, FC, FR
Pose de deux voies veineuses périphériques
(Cathéter gris 16 Gauges si possible)
Pose d'une sonde urinaire (Sachet mL/H)

Prélèvements dans les 45min :

2 ensembles d'hémocultures sur 2 sites différents en même temps (volume >10mL)

1 ensemble d'hémoculture sur les accès vasculaires de plus de 48h

BU, ECBU

Prélèvements ciblés (LCR, blessures, sécrétion respiratoire, Antigénuries...)

Biologie : NFS, glycémie, Ionogramme sanguin, urée, créatininémie, TP, TCA, Bilan Hépatique, CRP, Procalcitonine, Gaz du sang,
Mesure du lactate artériel

Sur Prescriptions médicales

Remplissage vasculaire :

500mL/15 minutes de cristalloïdes (NaCl 0,9% ou Ringer lactate) à répéter qsp PAM \geq 65 mmHg

Antibiothérapie :

Dans l'heure après l'admission du patient, probabiliste en fonction du point d'appel infectieux, double et IV

Objectifs :

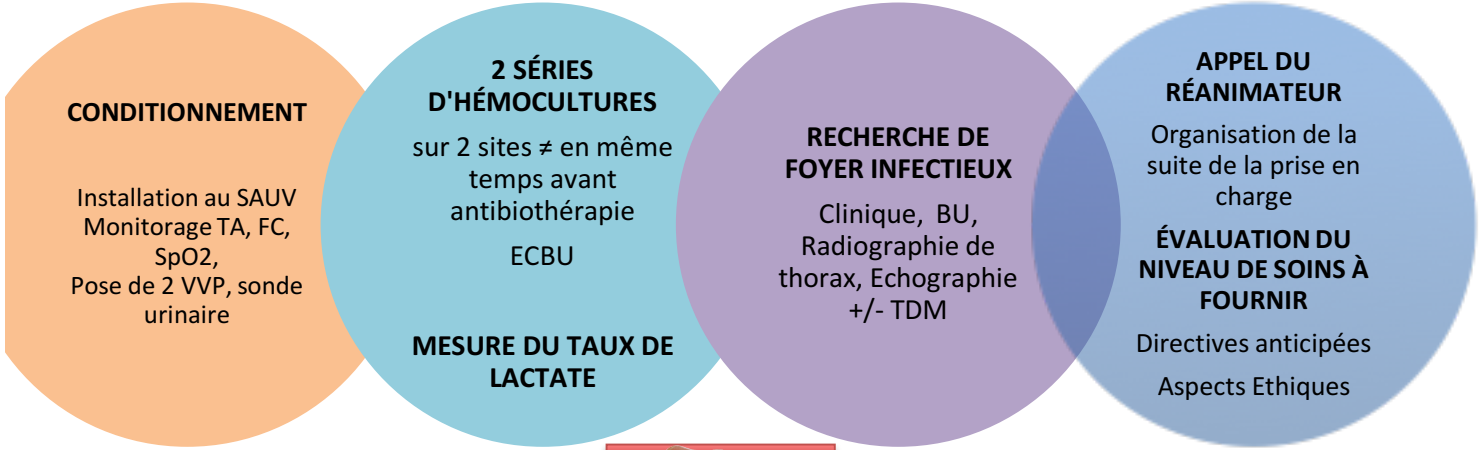
PAM \geq 65 mmHg
Diurèse > 0,5 mL/Kg/h
Régression des Marbrures

Surveillance :

PAM
Diurèse
Régression des Marbrures
Tolérance (saturation, gêne respiratoire, OAP)

PRISE EN CHARGE DU SEPSIS

Sepsis = Infection + Score SOFA ≥ 2



Administer une antibiothérapie à large spectre, intraveineuse, active sur les agents bactériens suspectés

- Doit être débutée dans l'heure qui suit le diagnostic de sepsis
- Choisie en fonction du site et de l'origine communautaire ou nosocomiale de l'infection

Administer 30 ml/kg de soluté de remplissage cristalloïde en cas d'hypotension ou d'un taux de lactate ≥ 4 mmol/L

- 500mL/15min de cristalloïdes (NaCl 0,9% ou Ringer lactate) répétés qsp PAM ≥ 65 mmHg
- Administer un vasopresseur (en cas d'hypotension ne répondant pas à la réanimation liquidienne initiale) afin de maintenir une PAM ≥ 65 mmHg.

OBJECTIFS
PAM ≥ 65 mmHg,
Régression des Marbrures
Diurèse > 0,5 mL/Kg/heure
Diminution du lactate (2ème dosage)

Objectifs atteints

USC
ou surveillance UHCD avant transfert en service conventionnel

Réanimation

CHOC SEPTIQUE

Annexe 5

PROTOCOLE 2019, CH de Calais :
ANTIBIOTHERAPIE CHEZ LES PATIENTS EN SEPSIS ET EN CHOC SEPTIQUE

- Délai : administration dans l'heure suivant le diagnostic
- Posologie : 1^{ère} dose d'emblée maximale

PULMONAIRE		URINAIRE		DIGESTIF	
<u>FdR d'infection à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> :</u> <ul style="list-style-type: none"> - Portage de <i>P. aeruginosa</i> < 6 mois - Bronchectasies - Mucoviscidose 		<u>FdR d'infection à BLSE :</u> <ul style="list-style-type: none"> - BLSE urinaire < 6 mois - Voyage récent en zone d'endémie BLSE - Hospitalisation dans les 3 mois <ul style="list-style-type: none"> - Vie en long séjour - Prise de C3G / quinolones dans les 6 mois 		COMMUNAUTAIRE Amox/Ac Clav 2g IV Ou [C3G 2g IV + Métronidazole 500mg IV] + Gentamicine 7mg/kg IV	NOSOCOMIAL Pipéra/Tazo 4g IV + Gentamicine 7mg/kg IV
OUI	NON	OUI	NON		
C3G anti-pseudomonas (Cefepime 2g IV ou Pipéra/Tazo 4g IV) + Spiramycine 3MU IV Ou Lévoﬂoxacine 500mg IV + Amikacine 25mg/kg IV	Cefotaxime 2g IV Ou Amox/Ac Clav 2g IV + Spiramycine 3MU IV Ou Lévoﬂoxacine 500mg	Pipéra/Tazo 4g IV Ou imipénème 1g IV (si choc septique) + Amikacine 25mg/kg IV	Cefotaxime 2g IV + Amikacine 25mg/kg IV		

CUTANE		INDETERMINE		AUTRES	
DHBNN Amoxicilline 2g IV Ou Amox/Ac Clav 2g IV		COMMUNAUTAIRE Cefotaxime 2g IV + Gentamicine 7mg/kg IV	NOSOCOMIAL Pipéra/Tazo 4g IV + Amikacine 25mg/kg IV	CARDIAQUE (suspicion d'EI)	
DHBN ou FN				<u>Valve native</u>	<u>Valve prothétique ou nosocomial</u>
COMMUNAUTAIRE Amox/Ac Clav 2g IV + Clindamycine 600mg IV	NOSOCOMIAL Pipéra/Tazo 4g IV + Gentamicine 7mg/kg IV			Amoxicilline 2g IV + Oxacilline 2g IV + Gentamicine 3mg/kg IV	Vancomycine 15 - 30mg/kg IV + Gentamicine 3mg/kg IV + Rifampicine 10mg/kg IV
INFECTION D'ESCARRE [Cefotaxime 2g IV + Métronidazole 500mg IV] Ou Amox/Ac Clav 2g IV + Gentamicine 7mg/kg IV				NEURO-MENINGE	
<i>*DHBNN : Dermo Hypodermite Bactérienne Non Nécrosante</i> <i>*DHBN : Dermo Hypodermite Bactérienne Nécrosante</i> <i>*FN : Fasciite Nécrosante</i>				<u>Examen direct +</u> - Pas de Listériose : Cefotaxime 200-300mg/kg/j IV - Listériose : Amoxicilline 200mg/kg/j IV + Gentamicine 5mg/kg IV	<u>Examen direct -</u> <i>Pas d'arguments pour une listériose :</i> Cefotaxime 200-300mg/kg/j IV <i>Arguments pour une listériose :</i> Cefotaxime 200-300mg/kg/j IV + Amoxicilline 200mg/kg/j IV + Gentamicine 5mg/kg IV
		OSTEO-ARTICULAIRE			
		Arthrite septique - ostéomyélite - spondylodiscite Cloxacilline 2g IV ou Cefotaxime 2g IV + Gentamicine 5mg/kg IV	Infection de prothèse Vancomycine 15-30mg/kg IV + Cefotaxime 2g IV ou Pipéra/Tazo 4g IV + Gentamicine 5mg/kg IV		

AUTEUR : Nom : GAUTHIER

Prénom : Alice

Date de Soutenance : 25 septembre 2019

Titre de la Thèse : Evaluation de l'adéquation de l'antibiothérapie administrée chez les patients en sepsis et en choc septique aux urgences du centre hospitalier de Calais.

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Médecine générale

DES + spécialité : DES médecine générale, DESC médecine d'urgence

Mots-clés : antibiothérapie, sepsis, choc septique, urgences

Résumé :

Contexte: Les infections sévères généralisées, que sont les sepsis et chocs septiques, sont une pathologie fréquente et grave. Leur prise en charge repose sur l'association d'un traitement symptomatique pour lutter contre les dysfonctions d'organes occasionnées, et d'un traitement étiologique tel qu'une antibiothérapie en urgence, pour lutter contre les agents infectieux responsables de l'infection. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'adéquation de l'antibiothérapie administrée chez les patients en sepsis et en choc septique aux urgences de Calais. **Méthode :** Notre étude était rétrospective, observationnelle, et descriptive, sous la forme d'une évaluation des pratiques professionnelles (EPP). Ont été inclus tous les patients de plus de 18 ans, en sepsis, admis aux urgences du centre hospitalier de Calais entre le 1^{er} juillet 2015 et le 30 juin 2018, et y ayant reçu une antibiothérapie. Le critère d'évaluation principal concernait les caractéristiques d'une antibiothérapie jugée adéquate, respectant pour cela 4 critères (délai d'administration < 3 heures, posologie maximale, bi-antibiothérapie, molécules adaptées au point d'appel infectieux suspecté et au terrain). **Résultats :** Nous avons analysé 393 sepsis. 59 patients (15,0%) ont reçu une antibiothérapie jugée adéquate. Le délai a été respecté pour 178 patients (45,5%), la bi-antibiothérapie pour 248 patients (63,1%), la posologie pour 153 patients (39,0%) et les molécules adaptées pour 142 patients (36,1%). L'antibiotique administré aux urgences était efficace sur les germes retrouvés a posteriori dans 84,4% des cas. La mortalité globale de notre population était de 30,0%. Chaque point ajouté au score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) augmentait le risque de décès à J28 de 24% (HR : 1.244, IC 95% : 1.173 – 1.319, p<0,001). Le taux de survie à J28 dans le groupe de patients ayant reçu une antibiothérapie adéquate était de 81,0%, contre 68,7% pour les autres. Les patients ayant reçu une antibiothérapie adaptée avaient un score SOFA (p=0,036) et un score quickSOFA (p<0,001) plus élevé, un plus grand volume de remplissage vasculaire administré (p=0,010) et dans des délais plus brefs (p<0,001), un avis demandé auprès des réanimateurs (p=0,010) et une orientation vers un service de médecine intensive (p=0,014) plus fréquents. **Conclusion :** L'antibiothérapie est un aspect de la prise en charge du sepsis sur lequel des progrès restent à faire. Dans ce cadre plusieurs pistes d'amélioration sont à envisager.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric WIEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Rapaël FAVORY

Monsieur le Professeur Eric KIPNIS

Monsieur le Docteur Frédéric BATTIST

