



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE INITIALE DU PATIENT EN
CHOC SEPTIQUE AUX URGENCES DU CENTRE HOSPITALIER DE
BOULOGNE SUR MER**

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2020 à 16h00
Au Pôle Formation
Par Pierre-Edouard FLOCH

JURY

Président :

Monsieur le Professeur ERIC WIEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur SAAD NSEIR

Monsieur le Professeur ERIC KIPNIS

Monsieur le Professeur ALAIN DUHAMEL

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur DAVID PATIN

Avertissement

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

Résumé

Contexte : le choc septique, d'incidence croissante, est grevé d'une mortalité importante. Il constitue un problème de santé publique majeur. Dans le but d'améliorer sa prise en charge et son pronostic, la Surviving Sepsis Campaign (SSC) propose depuis 2004 des recommandations de bonnes pratiques remises à jour régulièrement. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'application de ces recommandations à la phase initiale du choc septique aux urgences du Centre Hospitalier de Boulogne sur Mer (CHB).

Méthode : Notre étude est rétrospective, observationnelle, descriptive, sous la forme d'une évaluation des pratiques professionnelles. L'inclusion se borne aux patients de plus de 18 ans, en choc septique (SOFA ≥ 2 , lactates ≥ 2 mmol/l, administration de vasopresseurs dans les 24 premières heures) admis aux urgences du CHB entre le 1^{er} octobre 2017 et le 1^{er} novembre 2019. Le critère d'évaluation principal est la mortalité à J90 en application des recommandations de la SSC. Les critères d'évaluation secondaires sont la durée d'hospitalisation en réanimation/USC et l'aggravation du score SOFA à 72h.

Résultats : Nous avons analysé 61 patients. Un remplissage vasculaire par 30 ml/kg est réalisé chez 15 patients (24.6%) : médiane 15 ml/kg IQ (6-27). Le délai d'administration des antibiotiques est inférieur à 3 heures pour 25 patients (41%) : médiane 240 minutes IQ (100-390). 37 patients (60,7%) ont un contrôle des lactates dans les 6 premières heures de la prise en charge. 5 patients (8,2%) répondent à l'ensemble des critères évalués. La mortalité à J90 de notre population est de 27,9% sans différence significative objectivée selon l'application ou non des recommandations. Nous n'avons

pas montré de différence significative sur l'aggravation du score SOFA à 72h en fonction de l'application de ces recommandations. La durée médiane d'hospitalisation en réanimation/USC est de 8 jours IQ (4-15). L'analyse ajustée selon l'âge et le SOFA H0 du remplissage vasculaire objective une durée d'hospitalisation plus longue dans le groupe ayant bénéficié d'un remplissage vasculaire de 30 ml/kg dans les 6 premières heures : HR=0.544 IC 95% (0.30-0.98) p=0,043.

Conclusion : Le taux d'adhésion des recommandations de bonnes pratiques doit être amélioré dans la prise en charge du choc septique. La formation des équipes médicales et paramédicales doit permettre un diagnostic et une prise en charge thérapeutique plus précoces dans l'espoir d'améliorer le pronostic.

Table des matières

I. INTRODUCTION	8
II. CADRE THEORIQUE	9
A. EPIDEMIOLOGIE	9
1. Incidence et mortalité	9
2. Données démographiques	10
3. Etiologies et sites infectieux	12
B. PHYSIOPATHOLOGIE	16
1. Infection et réaction immunitaire innée	16
2. Physiopathologie du choc septique	18
C. DEFINITIONS D'HIER ET D'AUJOURD'HUI	23
1. Anciennes définitions	23
2. Définition actuelle	27
D. PRISE EN CHARGE DU CHOC SEPTIQUE	29
1. Etude princeps	29
2. Surviving Sepsis Campaign	33
III. NOTRE ETUDE	41
A. GENERALITES	41
B. METHODE	42
1. Type d'étude	42
2. Population étudiée	42
3. Recueil de données	44
4. Données recueillies	44
5. Critères d'évaluation	46
6. Analyse statistique	47

7. Aspects éthiques	51
C. RESULTATS	52
1. Population sélectionnée	53
2. Etudes descriptive	54
3. Etude analytique	68
D. DISCUSSION	81
1. rappel des principaux résultats	81
2. biais et limites	83
3. comparaison aux données de la littérature	85
4. Pistes d'amélioration	102
IV. CONCLUSION	106

LISTE DES ABBREVIATIONS

<i>ACCP</i>	<i>American College of Chest Physicians</i>
ACEP	American College of Emergency Physicians
ATP	Adénosine triphosphate
<i>ATS</i>	<i>American Thoracic Society</i>
<i>CHB</i>	<i>Centre Hospitalier de Boulogne sur Mer</i>
CIVD	Coagulation Intra Vasculaire Disséminée
CI	Intervalle de confiance
DIM	Département d'information médicale
ECBU	Examen cyto-bactériologique des urines
EGDT	Early Goal Directed Therapy
ESCIM	European Society of Intensive Medicine
ETO	Echographie trans oesophagienne
HR	Hazard ratio
IQ	Interquartile
NO	Mmonoxyde d'azote
OR	Odd ratio
PAM	Pression artérielle moyenne

RUM	Résumé d'Unité Médicale
SAU	Service d'accueil des urgences
SCC	Surviving Sepsis Campaign
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SEM	Society of Emergency Medicine
SIS	<i>Surgical Infection Society</i>
SMUR	service mobile d'urgence et de réanimation
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SOFA H0	score SOFA à la prise en charge initiale
SOFA H72	score SOFA à la 72 ^e heure de prise en charge
SRIS	Réponse Inflammatoire Systémique
USC	unité de soins continus
ZAO	Zone d'accueil et d'orientation des urgences

I. INTRODUCTION

Depuis sa première apparition sous le terme « sepo » dans les poèmes homériques 800 ans avant JC (1), la compréhension de la physiopathologie du sepsis et l'évolution des méthodes diagnostiques, de surveillance et thérapeutiques ont permis l'amélioration de sa prise en charge. Cependant le choc septique, forme évolutive la plus sévère du sepsis, reste grevé d'une mortalité importante (2, 3), estimée à 30 000 décès par an en France (4).

Du fait d'une augmentation de l'incidence du sepsis et du choc septique (2, 5), la Society of Critical Care Medicine (SCCM) et l'European Society of Intensive Medicine (ESICM) ont travaillé conjointement au travers de la Surviving Sepsis Campaign (SSC). Ils se sont fixés pour but d'uniformiser la qualité de prise en charge du sepsis grave par la rédaction et la mise à jour de recommandations tant sur la démarche diagnostique que thérapeutique, sous la forme d'Early Goal-Directed Therapy (EGDT).

Ainsi, en 2018, la révision des « sepsis bundles » de la SSC : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016, suggère une prise en charge agressive et rapide du choc septique afin d'en améliorer le pronostic, s'inspirant de modèles préexistants dans la prise en charge de l'infarctus du myocarde ou de l'accident vasculaire cérébral (5, 6). La première heure y semble déterminante.

Néanmoins, les EGDT font débat tant sur leur applicabilité en service d'urgences que sur certaines approches thérapeutiques qui les composent (7).

L'objectif de cette étude est d'observer l'application des directives de la SSC selon l'International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 chez les patients pris en charge pour choc septique aux urgences du centre hospitalier de Boulogne sur Mer du 1er octobre 2017 au 1er novembre 2019, et d'analyser leurs influences pronostiques sur les suites de la prise en charge.

II. CADRE THEORIQUE

A. EPIDEMIOLOGIE

Dans les pays industrialisés, le sepsis représente l'un des principaux motifs d'hospitalisation en service de réanimation.

1. INCIDENCE ET MORTALITE

Aux Etats-Unis, en 2007, l'incidence du sepsis sévère est estimée à 300 cas pour 100 000 habitants par an (8, 9) associée à une mortalité intra hospitalière de 27% (9). Dans l'étude *Severe Sepsis in Pre-Hospital Emergency Care*, Seymour objective, en pré hospitalier, d'avantage de patients septiques que de patients présentant un infarctus du myocarde aigu ou un accident vasculaire cérébral (10). De plus, dans cette étude, 40% des patients hospitalisés pour sepsis sévère ont bénéficié d'une prise en charge initiale en service d'urgence.

En 2019, une méta analyse d'études menées entre janvier 2005 et février 2018 en Europe, aux Etats-Unis et au Canada, retrouve une incidence du choc septique à l'admission en unité de soins intensifs de 10.4% associée à une mortalité lors du premier mois de 36.7% (11).

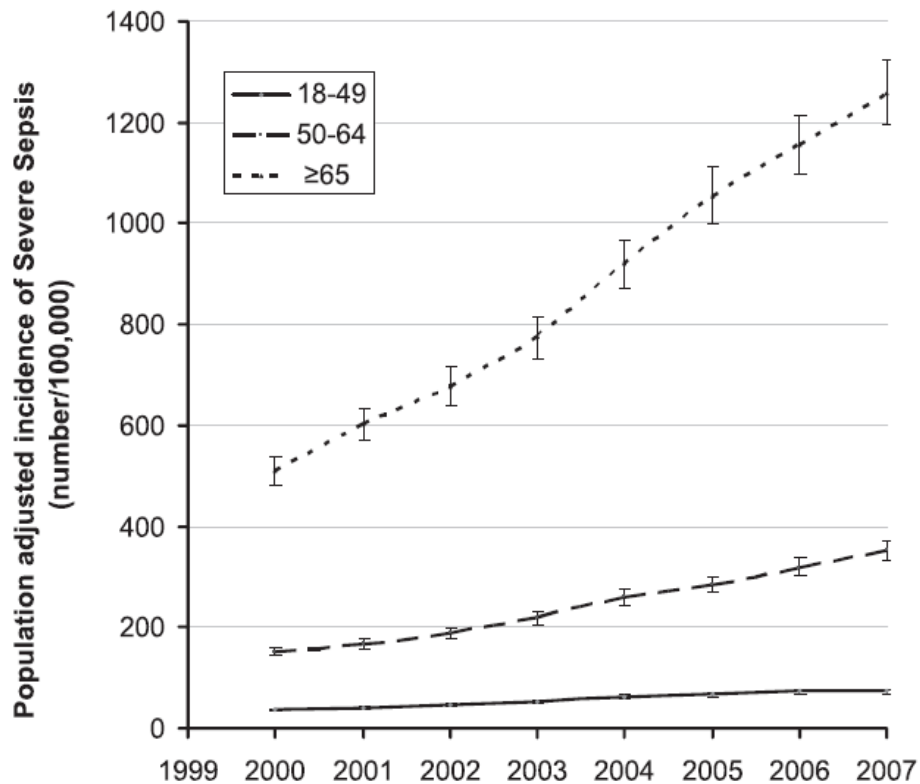
En France, on estime le nombre de décès secondaires à un sepsis à 30 000 par an (4) et le nombre de patients hospitalisés pour sepsis en service de réanimation à 75 000 par an (9). Le diagnostic de choc septique est posé dans 25% des cas dès le service des urgences (11). Par ailleurs, bien que le nombre de patients hospitalisés dans les services de soins intensifs pour prise en charge d'un choc septique augmente, on observe au cours du temps une diminution significative de sa mortalité (60,1% en 1993 à 39,5% en 2010) (13).

2. DONNEES DEMOGRAPHIQUES

L'âge médian des patients en sepsis sévère se situe, dans la majorité des études, entre 60 et 65 ans, avec un risque relatif de sepsis sévère augmenté après 65 ans (14). Ainsi, dans une revue de données épidémiologiques s'intéressant aux patients en choc septique en France de 1993 à 2011, Quenot et al objectivent une augmentation du nombre de patients en sepsis sévère âgés de plus de 60 ans au cours du temps (57,3 % en 1993, 61,6 % en 2000 et 71,2 % en 2011) (13).

Kumar et al, dans une étude rétrospective de grande échelle recueillant les données de plus de 1000 hôpitaux américains entre 2000 et 2007, constatent également une augmentation plus importante du nombre de patients en choc septique dans la population âgée de plus de 65 ans que dans le reste de la population (15).

Figure 1 : Incidence des hospitalisations pour choc septique entre 2000 et 2007 aux Etats-Unis (15)



Dans l'étude prospective EPISEPSIS menée en 2001 dans 206 réanimations françaises, Brun-Buisson et al objectivent dans une population de patients hospitalisés pour sepsis sévère, un âge médian de 65 ans et un sexe ratio égal à 2:1 (365 hommes pour 181 femmes) (16).

Les données épidémiologiques américaines recueillies par Angus et al en 1995 (16), par Martin et al de 1979 à 2001 (17) et par Kumar et al de 2000 à 2007 (15) mettent en évidence une incidence ajustée selon l'âge et un taux de mortalité systématiquement plus élevés chez les hommes, avec un pourcentage d'hommes atteints variant de 52% à 66% (18).

3. ETIOLOGIES ET SITES INFECTIEUX

Les infections des voies respiratoires sont les causes les plus fréquentes de sepsis, suivies des infections abdominales et des voies urinaires (18).

A partir de la base de données de la SSC aux Etats-Unis et en Europe, Levy et al ont analysé de manière prospective une cohorte de 25375 patients entre janvier 2005 et janvier 2010. Parmi les patients présentant un tableau de sepsis sévère ou de choc septique selon les critères de la SSC, l'étiologie était l'infection pulmonaire pour près de 50% des cas, sans différence significative entre les Etats-Unis et l'Europe. Les sites digestif et urinaire représentaient la seconde et la troisième cause de sepsis et de choc septique en Europe, alors que l'ordre était inversé aux Etats-Unis, dans 10 à 30% des cas (19).

Figure 2 : Proportion de patients en sepsis sévère / choc septique selon le site infectieux aux Etats-

Unis et en Europe de janvier 2005 à janvier 2010 (19)

	USA	Europe	p value*
(Continued from previous page)			
Infection site			
Pneumonia	8589 (45.8%)	2986 (45.2%)	0.409
Urinary tract	5744 (30.6%)	570 (8.6%)	<0.0001
Abdominal	3589 (19.2%)	2105 (31.9%)	<0.0001
Meningitis	204 (1.1%)	157 (2.4%)	<0.0001
Skin	1369 (7.3%)	272 (4.1%)	<0.0001
Bone	302 (1.6%)	75 (1.1%)	0.006
Wound	1119 (6.0%)	159 (2.4%)	<0.0001
Catheter	928 (4.9%)	174 (2.6%)	<0.0001
Endocarditis	196 (1.0%)	95 (1.4%)	0.010
Device	264 (1.4%)	60 (0.9%)	0.002
Other infection	2850 (15.2%)	498 (7.5%)	<0.0001
Data are number of patients (%) or median (IQR). ICU=intensive care unit. * p value is based on either Pearson's χ^2 test for categorical variables or Wilcoxon rank-sum test for continuous variables.			
Descriptive statistics by region			

Vincent et al réalisent en 2007 une étude prospective internationale dans 75 pays réunissant 13793 patients de 1265 unités de soins intensifs, permettant d'objectiver dans 63.5% des cas une étiologie pulmonaire chez les patients en sepsis sévère. Les autres étiologies les plus fréquentes sont les infections digestives (19.6%) les septicémies sans foyer infectieux décrit (15.1%) et les infections du tractus urinaire (14.3%).

Figure 3 : Site infectieux (nombre et fréquence) en fonction de la zone géographique chez une population de patients septiques en 2007 (20)

	No. (%) ^a							
	All	Western Europe	Eastern Europe	Central/South America	North America	Oceania	Africa	Asia
No. (%)	7087 (51.4)	3683 (49)	426 (56.4)	1290 (60.3)	607 (48.4)	285 (48.2)	89 (46.1)	707 (52.6)
Site of infection								
Respiratory tract	4503 (63.5)	2332 (63.3)	305 (71.6) ^b	851 (66)	345 (56.8) ^b	165 (57.9)	41 (46.1) ^b	464 (65.6)
Abdominal	1392 (19.6)	778 (21.1)	93 (21.8)	228 (17.7) ^b	101 (16.6)	50 (17.5)	16 (18)	126 (17.8)
Bloodstream	1071 (15.1)	546 (14.8)	53 (12.4)	139 (10.8) ^b	157 (25.9) ^b	49 (17.2)	16 (18)	111 (15.7)
Renal/urinary tract	1011 (14.3)	411 (11.2)	84 (19.7) ^b	222 (17.2) ^b	135 (22.2) ^b	33 (11.6)	15 (16.9)	111 (15.7) ^b
Skin	467 (6.6)	242 (6.6)	37 (8.7)	73 (5.7)	26 (4.3)	30 (10.5)	8 (9.0)	51 (7.2)
Catheter-related	332 (4.7)	171 (4.6)	21 (4.9)	73 (5.7)	16 (2.6)	15 (5.3)	4 (4.5)	32 (4.5)
CNS	208 (2.9)	100 (2.7)	20 (4.7)	40 (3.1)	14 (2.3)	11 (3.9)	4 (4.5)	19 (2.7)
Others	540 (7.6)	289 (7.8)	31 (7.3)	87 (6.7)	62 (10.2)	22 (7.7)	14 (15.7) ^b	35 (5.0) ^b

Alors que les études épidémiologiques de la fin du siècle dernier décrivaient chez les patients en sepsis sévère une fréquence plus élevée des infections à bactéries Gram-négatif, les infections à bactérie Gram-positif ont augmenté au fil du temps et sont maintenant sensiblement identiques en fréquence aux infections à Gram-négatif.

Martin et al décrivent à partir d'une cohorte de 10 319 418 cas de sepsis entre 1979 et 2001, une inversion au cours du temps de la prédominance des bactéries les plus représentées chez les patients en sepsis sévère : en 2001 on retrouve une infection à Gram positif dans 52.1% des cas et à Gram-négatif dans 37,6% des cas (21).

Vincent et al objectivent chez 4947 patients présentant un prélèvement bactériologique positif, une prévalence des Gram positif à 46.8% et une prévalence à Gram-négatif à 62.2%, toutes régions du monde confondues (20).

Figure 4 : Nombre de patients en sepsis selon le type de germe de 1979 à 2001 (21)

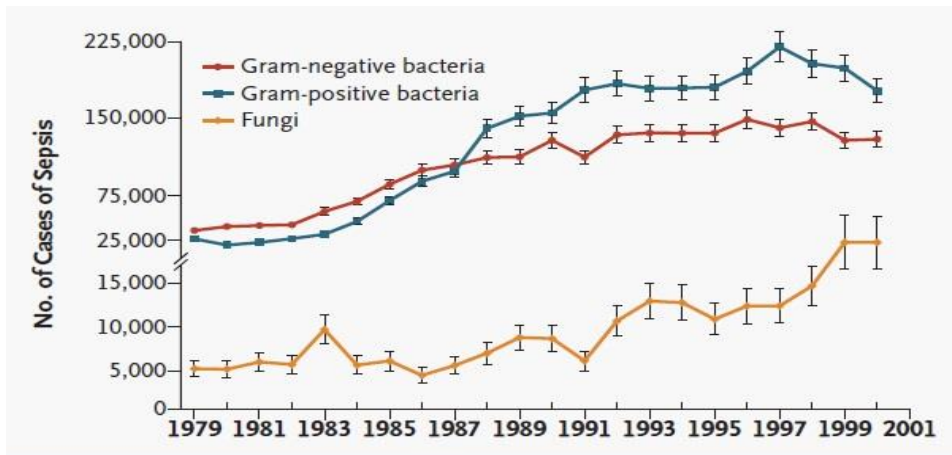


Figure 3. Numbers of Cases of Sepsis in the United States, According to the Causative Organism, 1979–2000.

Points represent the number of cases for the given year, and I bars the standard error.

Figure 5 : Microorganisme (nombre et fréquence) retrouvé chez une population de patients septiques en fonction de la zone géographique en 2007 (20)

	No. (%) ^a							
	All	Western Europe	Eastern Europe	Central/South America	North America	Oceania	Africa	Asia
No. (%)	7087 (51.4)	3683 (49)	426 (56.4)	1290 (60.3)	607 (48.4)	285 (48.2)	89 (46.1)	707 (52.6)
Microorganisms								
Positive isolates	4947 (69.8)	2678 (72.7)	357 (83.8) ^b	719 (55.7) ^b	457 (75.3)	204 (71.6)	54 (60.7)	478 (67.6) ^b
Gram-positive	2315 (46.8)	1311 (49.0)	185 (51.8)	273 (38.0) ^b	252 (55.1)	104 (51.0)	27 (50.0)	163 (34.1) ^b
<i>Staphylococcus aureus</i>	1012 (20.5)	525 (19.6)	77 (21.6)	138 (19.2)	123 (26.9) ^b	56 (27.5) ^b	16 (29.6)	77 (16.1)
MRSA	507 (10.2)	233 (8.7)	37 (10.4)	79 (11.0)	80 (17.5) ^b	19 (9.3)	11 (20.4) ^b	48 (10.0)
<i>S. epidermidis</i>	535 (10.8)	301 (11.2)	43 (12)	67 (9.3)	56 (12.3)	17 (8.3)	8 (14.8)	43 (9.0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	203 (4.1)	127 (4.7)	16 (4.5)	24 (3.3)	20 (4.4)	5 (2.5)	3 (5.6)	8 (1.7) ^b
VSE	352 (7.1)	250 (9.3)	35 (9.8)	17 (2.4) ^b	24 (5.3) ^b	9 (4.4)	0 ^b	17 (3.6) ^b
VRE	186 (3.8)	113 (4.2)	16 (4.5)	15 (2.1) ^b	22 (4.8)	10 (4.9)	0	10 (2.1)
Other	319 (6.4)	184 (6.9)	15 (4.2)	29 (4.0) ^b	48 (10.5)	19 (9.3)	4 (7.4)	20 (4.2)
Gram-negative	3077 (62.2)	1573 (58.7)	258 (72.3) ^b	510 (70.9) ^b	228 (49.9) ^b	122 (59.8)	31 (57.4)	355 (74.3) ^b
<i>Escherichia coli</i>	792 (16.0)	458 (17.1)	53 (14.8)	103 (14.3)	65 (14.2)	27 (13.2)	6 (11.1)	80 (16.7)
<i>Enterobacter</i>	345 (7.0)	184 (6.9)	29 (8.1)	62 (8.6)	37 (8.1)	7 (3.4)	4 (7.4)	22 (4.6)
<i>Klebsiella</i> species	627 (12.7)	261 (9.7)	76 (21.3) ^b	116 (16.1) ^b	41 (9)	24 (11.8)	10 (18.5)	99 (20.7) ^b
<i>Pseudomonas</i> species	984 (19.9)	458 (17.1)	103 (28.9) ^b	189 (26.3) ^b	59 (12.9)	30 (14.7)	8 (14.8)	137 (28.7) ^b
<i>Acinetobacter</i> species	435 (8.8)	149 (5.6)	61 (17.1) ^b	99 (13.8) ^b	17 (3.7)	9 (4.4)	8 (14.8) ^b	92 (19.2) ^b
Other	840 (17.0)	487 (18.2)	54 (15.1)	121 (16.8)	52 (11.4) ^b	42 (20.6)	11 (20.4)	73 (15.3)
ESBL-producing	93 (1.9)	47 (1.8)	7 (2.0)	21 (2.9)	1 (0.2) ^b	0	1 (1.9)	16 (3.3)
Anaerobes	222 (4.5)	142 (5.3)	12 (3.4)	10 (1.4) ^b	36 (7.9)	7 (3.4)	1 (1.9)	14 (2.9)
Other bacteria	76 (1.5)	33 (1.2)	7 (2.0)	14 (1.9)	4 (0.9)	4 (2.0)	3 (5.6)	11 (2.3)
Fungi								
<i>Candida</i>	843 (17)	495 (18.5)	66 (18.5)	92 (12.8) ^b	83 (18.2)	26 (12.7)	6 (11.1)	75 (15.7)
<i>Aspergillus</i>	70 (1.4)	44 (1.6)	1 (0.3)	5 (0.7)	12 (2.6)	3 (1.5)	0	5 (1)
Other	50 (1)	22 (0.8)	5 (1.4)	7 (1)	10 (2.2)	2 (1)	0	4 (0.8)
Parasites	34 (0.7)	18 (0.7)	2 (0.6)	6 (0.8)	3 (0.7)	2 (1)	0	3 (0.6)
Other organisms	192 (3.9)	122 (4.6)	9 (2.5)	15 (2.1) ^b	22 (4.8)	8 (3.9)	2 (3.7)	14 (2.9)

Abbreviations: CNS, central nervous system; ESBL, extended-spectrum β -lactamases; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus*; VSE, vancomycin-sensitive *Enterococcus*.

^aPercentages do not necessarily equal 100, because patients may have had more than 1 type of infection or microorganism.

^bSignificant at 5% (with Bonferroni correction) vs Western Europe.

B. PHYSIOPATHOLOGIE

Le choc septique représente un état syndromique marqué par un déséquilibre entre les apports et les besoins cellulaires en oxygène au niveau tissulaire. Cet état est secondaire à une réponse systémique excessive de l'hôte face à une infection. Cette réponse excessive est multifactorielle, dépendante à la fois du pathogène responsable de l'infection, du foyer infectieux initial mais également des caractéristiques du patient, qu'elles soient innées (polymorphisme génétique) ou acquises (pathologies sous-jacentes).

1. INFECTION ET REACTION IMMUNITAIRE INNEE

Le système immunitaire correspond à l'ensemble des mécanismes de défense de l'organisme, permettant deux types d'immunité en réponse à une agression : acquise et innée.

L'immunité acquise se caractérise par sa capacité d'apprentissage, d'adaptation et de mémorisation. Après exposition à un antigène, son action et sa mémorisation sont spécifiques contre celui-ci, assurant une réponse ciblée, plus rapide et efficace lors d'expositions ultérieures. Cette immunité est médiée par les lymphocytes T et B.

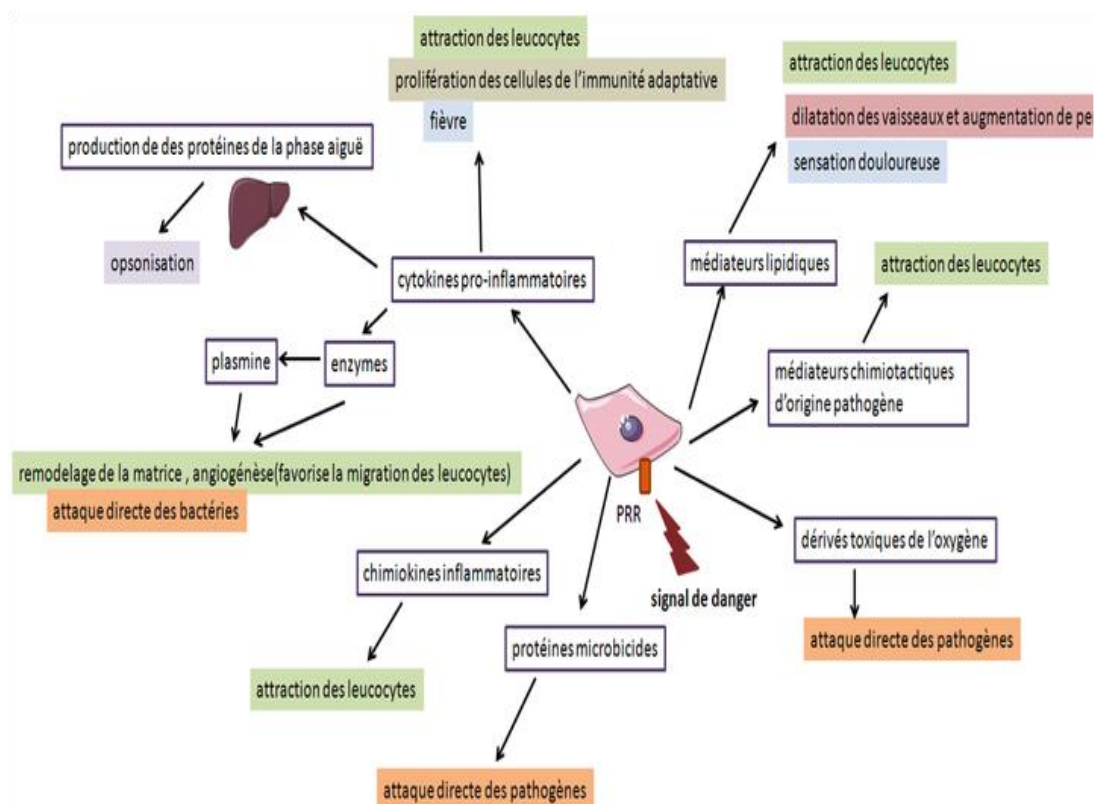
L'immunité innée assure une réponse non spécifique, qui constitue la première ligne de défense face à une infection.

L'apparition d'un foyer infectieux, secondaire à la multiplication d'un agent pathogène dans un tissu, entraîne une réaction immunitaire innée. Cette réaction immunitaire, médiée par diverses cellules (monocytes, macrophages, leucocytes polynucléaires, lymphocytes Natural Killer, cellules dendritiques), a pour but la non-dissémination et l'élimination des agents pathogènes par phagocytose.

Elle fait intervenir des cytokines pro inflammatoires qui induisent une vasodilatation capillaire et une augmentation de la perméabilité vasculaire permettant le recrutement cellulaire mais également l'activation de la coagulation.

Ces mécanismes physiopathologiques visent à une compartimentation de l'infection.

Médiateurs de l'inflammation (22) : schéma 1



Divers composants de la paroi cellulaire bactérienne entraînent une libération de cytokines, tels que les lipopolysaccharides (LPS) présents à la surface des bactéries Gram-négatif, les peptidoglycanes à la surface des bactéries Gram-positif et Gram-négatif ou les acides lipotéichoïques à la surface des bactéries Gram positif (18). Certaines bactéries, majoritairement Gram-positif, ont la capacité de produire des cytotoxines responsables d'une libération massive de cytokines et de tableaux cliniques graves (23). Ces différents composants des bactéries Gram-positif et Gram-négatif, en induisant la libération de médiateurs pro-inflammatoires, jouent un rôle central dans l'apparition de l'état de choc septique.

2. PHYSIOPATHOLOGIE DU CHOC SEPTIQUE

La réponse inflammatoire secondaire à la réaction immunitaire innée au cours d'une infection peut être excessive et est d'origine multifactorielle: inoculum bactérien important, virulence du pathogène ou polymorphisme génétique de l'hôte (24).

Cette réponse systémique excessive est responsable de manifestations clinico-biologiques hétérogènes dont la forme la plus grave constitue le choc septique.

a) ANOMALIES DE L'HEMOSTASE

L'activation simultanée des cascades de l'inflammation et de la coagulation par activation cellulaire (plaquettaire et endothéliale) entraîne l'installation d'un état pro coagulant pouvant aller d'une légère thrombocytopénie à un tableau de Coagulation Intra Vasculaire Disséminée (CIVD) en cas de faillite des systèmes homéostatiques (25).

Cette CIVD est responsable de troubles de la microcirculation provoquant une hypoperfusion tissulaire, représentant une des causes d'hypoxie tissulaire au cours du choc septique (26).

b) ANOMALIES HEMODYNAMIQUES

Le choc septique correspond à un choc de mécanismes multifactoriels : distributif, hypovolémique et cardiogénique :

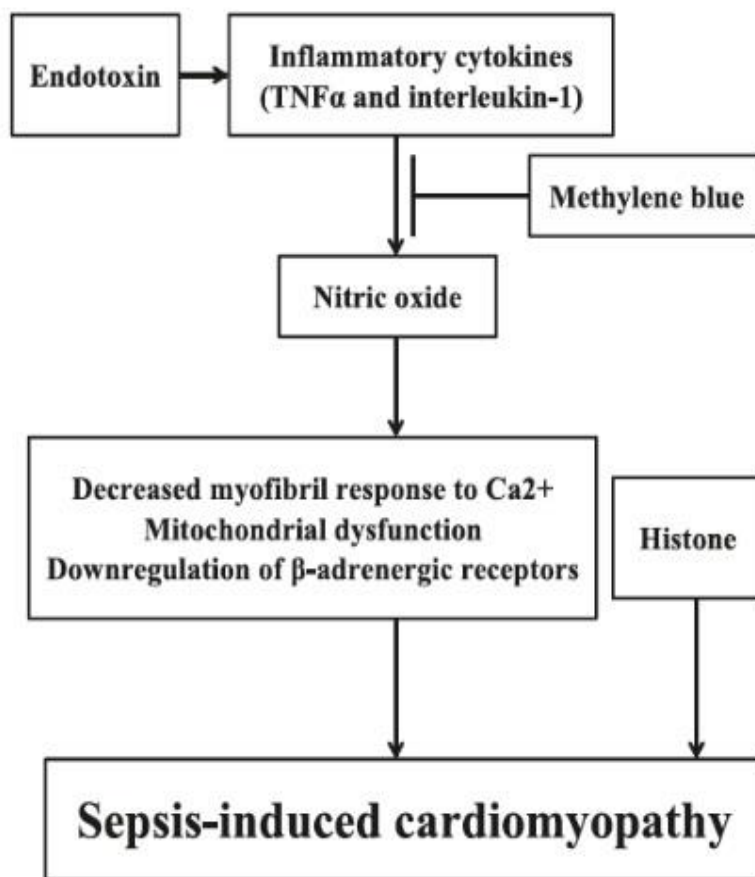
- Hypovolémie relative secondaire à une vasodilatation systémique en réponse à la production excessive de monoxyde d'azote (NO) et à l'activation des canaux potassiques sensibles à l'adénosine triphosphate (ATP) dans les cellules musculaires lisses vasculaires. La libération massive de cytokines pro inflammatoires entraîne une sur expression de NO synthase inductible, responsable d'une production excessive de NO et d'une dilatation vasculaire (27). Les canaux potassiques sensibles à l'ATP sont activés à la fois par la libération du NO, la déplétion d'ATP, l'hypoxie, l'hyperlactatémie et le peroxyde d'azote, et sont responsables d'une relaxation vasculaire excessive (28). L'efflux de potassium des cellules entraîne une hyperpolarisation, une inhibition de l'afflux de calcium et une relaxation des muscles lisses vasculaires (29).

- Hypovolémie absolue secondaire à un syndrome de fuite capillaire. Celui-ci est le résultat d'une hyperperméabilité capillaire médiée par des cytokines pro inflammatoires, l'histamine et la bradykinine, responsables d'une modification de la jonction serrée des cellules endothéliales avec transferts de petites et moyennes molécules du secteur intra vasculaire vers le secteur interstitiel. Cette augmentation du volume interstitiel provoque un état d'hypovolémie vraie. Par ailleurs, l'œdème interstitiel secondaire à cette fuite capillaire vers le secteur extra vasculaire est responsable de

troubles de la microcirculation aggravant également la dysoxie cellulaire et ainsi la défaillance d'organe (30).

- Cardiopathie septique d'origine mixte : anomalies du flux sanguin coronaire, hypertension pulmonaire, action de cytokines pro inflammatoires, production excessive de NO et régulation négative des récepteurs bêta adrénergiques (18, 31).

Figure 6 : physiopathologie de la cardiomyopathie septique (31)



Ces troubles hémodynamiques aggravent l'hypoperfusion tissulaire, aboutissant à une défaillance macro circulatoire.

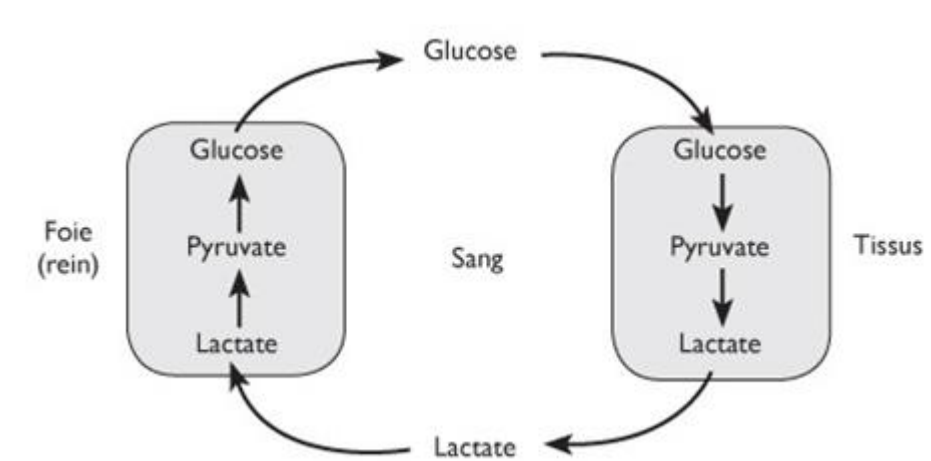
c) ANOMALIES METABOLIQUES

Le patient en choc septique présente une dysfonction métabolique. Celle-ci se caractérise par une glycolyse accélérée en périphérie, en réponse aux cytokines pro inflammatoires, et est également stimulée par voie hormonale dans cette situation de stress faisant intervenir le cortisol, l'adrénaline, la noradrénaline et le glucagon.

De plus, l'hypoxie tissulaire, résultante de l'hypoperfusion tissulaire, est responsable de la mise en place d'un métabolisme anaérobie.

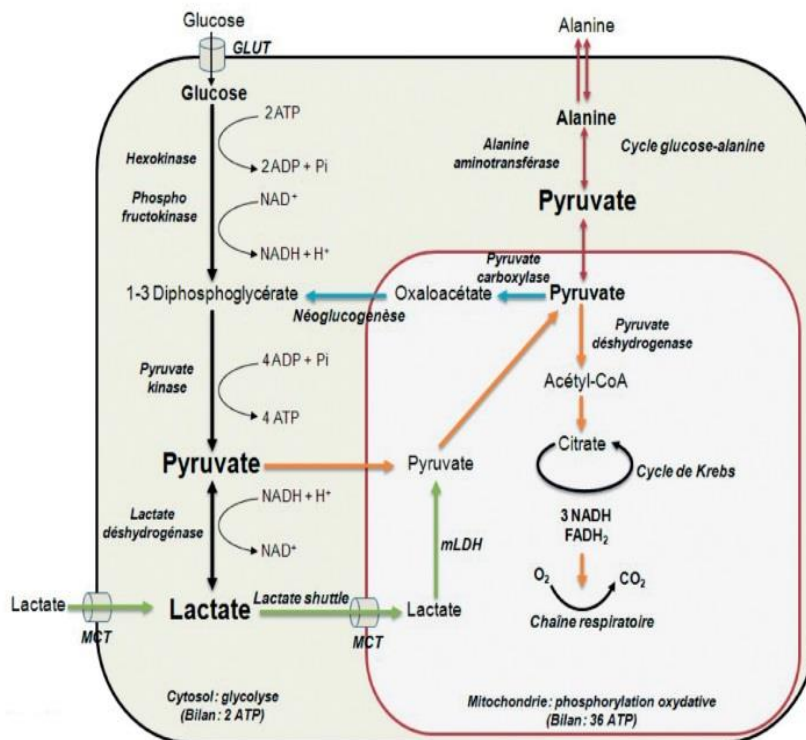
L'ensemble de ces modifications métaboliques majore le taux de lactate circulant.

Le cycle de Cori schématise le métabolisme lactique (32) : schéma 2



Le lactate, au niveau hépatique, est métabolisé en glucose via la néoglucogénèse

(32) : schéma 3



La clairance du lactate dépend donc à la fois de son extraction hépatique et de la néoglucogénèse. L'extraction du lactate par le foie est déterminée par la perfusion hépatique et par la captation du lactate par les hépatocytes via un transporteur membranaire saturable. La néoglucogénèse dépend de la fonction hépatique et du pH ; celle-ci étant inhibée dans des états d'acidose sévère (pH < 7,1).

Lors du choc septique, l'élimination du lactate est fortement réduite en raison de l'augmentation de de son taux sanguin saturant le transporteur hépatique, de l'hypoperfusion du foie et du défaut de néoglucogénèse par acidose sévère (32).

Par ailleurs, l'acidose lactique au cours du choc septique trouve également son origine dans l'existence d'une dysfonction mitochondriale secondaire à une inhibition directe des

complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire par le monoxyde d'azote, le peroxy-nitrite et les dérivés toxiques de l'oxygène, responsable d'un état dit de « dysoxie cytopathique » (33).

L'ensemble de ces perturbations (troubles de la coagulation, instabilité hémodynamique, fuite capillaire, troubles métaboliques) va être à l'origine d'une dysfonction multiple d'organes qui, bien que caractérisée par une réversibilité propre au choc septique, contribue en grande partie à la morbi-mortalité du choc septique.

Le praticien va donc s'attacher à objectiver ces dysfonctions d'organes liées au sepsis afin de poser le diagnostic de choc septique et d'en assurer la prise en charge adéquate.

C. DEFINITIONS D'HIER ET D'AUJOURD'HUI

Le choc septique est un syndrome secondaire à une réponse systémique de l'hôte à une infection. Cette décompartmentation est responsable d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique associant troubles de l'hémostase, défaillances micro et macro circulatoires et défaillance métabolique aboutissant à terme à une défaillance d'organes. Toute la difficulté du diagnostic repose sur la détection du moment où une infection localisée évolue vers une réponse systémique nécessitant alors un support hémodynamique plus agressif.

1. ANCIENNES DEFINITIONS

En 1972, le Docteur Lewis Thomas publie dans le New England Journal of Medicine l'article Germs, réalisant l'une des premières descriptions du sepsis en

soulignant la réponse excessive de l'hôte face à l'exposition aux lipopolysaccharides, composants des parois des bactéries Gram négatif (34).

Une meilleure compréhension de la physiopathologie du sepsis et l'absence de définition fiable (35, 36, 37) conduisent l'American College of Chest Physicians (ACCP) et la Society of Critical Care Medicine (SCCM) à la rédaction d'une définition lors d'une conférence de consensus en 1992 (SEPSIS-1) (38). Le terme Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS) englobe les manifestations cliniques qui résultent de la réponse systémique à une infection : hyper ou hypothermie, tachycardie, tachypnée et hyperleucocytose ou leucopénie. La présence de deux critères du SRIS pose le diagnostic de sepsis.

Définitions du SRIS (38)

Table 1. Defining criteria of ACCP/SCCM named conditions.	
ACCP/SCCM named condition	Defining criteria
SIRS	Core body temperature >38°C or <36°C HR ≥90 bpm Respirations ≥20/min (or PaCO ₂ <32 mmHg) WBC ≥12,000/μl or ≤4000/μl or >10% immature forms
Sepsis	At least two SIRS criteria caused by known or suspected infection
Severe sepsis	Sepsis with acute organ dysfunction (including hypoperfusion and hypotension) caused by sepsis
Septic shock	Sepsis with persistent or refractory hypotension or tissue hypoperfusion despite adequate fluid resuscitation
MODS	The presence of organ dysfunction in an acutely ill patient such that homeostasis cannot be maintained without intervention.
ACCP: American College of Chest Physicians; HR: Heart rate; MODS: Multiple organ dysfunction syndrome; PaCO ₂ : Partial pressure of carbon dioxide in the blood; SCCM: Society of Critical Care Medicine; SIRS: Systemic inflammatory response syndrome; WBC: White blood cell.	

Face à une compréhension croissante de la physiopathologie du sepsis (39) et l'expression, notamment par l'ESICM (40), des limites d'utilisation de la définition de sepsis de 1992, celle-ci est remise en cause. En 2001, les sociétés savantes SCCM, ESICM, ACCP, American Thoracic Society (ATS) et Surgical Infection Society (SIS) remettent à jour les définitions de sepsis, sepsis sévère et choc septique (SEPSIS-2) (40). Cette conférence de consensus propose une classification de la gravité selon les antécédents et facteurs de risque du patient ainsi que sur la qualité de la réponse thérapeutique. La classification PIRO (Predisposition, insult Infection, Response, Organ failure) a été développée pour le sepsis au même titre que la classification TNM existe

dans la prise en charge du cancer. Les patients sont classés selon leurs prédispositions, la nature et l'ampleur de l'infection, la nature et l'importance de la réponse de l'hôte et le nombre de défaillance d'organe concomitante (40).

Figure 7 : Classification PIRO éditée lors de la conférence de consensus de SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS sur le sepsis en 2001 (40).

Le système PIRO pour la classification du sepsis

	Présent	Futur	Rationnel
Prédisposition	Antécédents avec faible probabilité de survie à court terme. Convictions culturelles ou religieuses, âge, sexe.	Polymorphismes génétiques dans les composants de la réponse inflammatoire (par exemple TLR, TNF, IL-1, CD14); interactions entre agents pathogènes et réponses de l'hôte	Les antécédents influencent la morbidité et la mortalité attribuables au sepsis ; conséquences déterminantes de la prédisposition génétique.
Infection	Cultures ; sensibilité aux agents pathogènes.	Recherche de marqueurs biologiques (LPS, mannane, ADN bactérien). Types de gènes transcrits.	Les différentes thérapies anti-infectieuses nécessitent la caractérisation de l'infection.
Réponse	SIRS, autres signes de sepsis, choc, PCR.	Marqueurs non spécifiques de l'inflammation (par exemple PCT ou IL-6) ou de la réponse altérée de l'hôte (par exemple HLA-DR); détection spécifique de la cible thérapeutique (par exemple protéine C, TNF, PAF).	Le risque de mortalité et le potentiel de répondre à la thérapie varient en fonction du degré de sévérité de la maladie.
Organe	Nombre de défaillances d'organes	Mesures dynamiques de la réponse cellulaire à l'infection : apoptose, hypoxie, stress cellulaire.	Réponse à la thérapie de priorité (par exemple visant le micro-organisme ou le premier médiateur) impossible si lésions déjà existantes.

TLR : *toll-like receptor* ; TNF : *tumor necrosis factor* ; IL : interleukine ; LPS : lipopolysaccharide ; SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique ; PCR : protéine C-réactive ; PCT : procalcitonine ; HLA-DR : *human leukocyte antigen-DR* ; PAF : *platelet-activating factor*.

Bien que largement acceptées et utilisées par la communauté médicale dans les années suivantes (41, 42), Vincent et al décrivent, en 2013, plusieurs limites aux définitions retenues par SEPSIS-2 (43), à savoir :

- Manque de spécificité pour le diagnostic de sepsis
- Critères du SRIS pouvant être présents lors d'une infection en l'absence d'inflammation systémique.

2. DEFINITION ACTUELLE

Reconnaissant la nécessité de réexaminer les définitions de SEPSIS-2, l'ESICM et la SCCM éditent en 2016 de nouvelles définitions du sepsis et du choc septique lors de leur troisième consensus international (44).

S'appuyant sur une étude menée par l'équipe de Vincent et al (45), le concept de SRIS disparaît de la définition du sepsis au bénéfice du Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (score SOFA). Ce score est validé dans le diagnostic de sepsis sur une cohorte de grande envergure par Seymour et al en réalisant une étude le comparant avec le SRIS (46). Le score SOFA s'attache à diagnostiquer les défaillances d'organe associées au sepsis.

Le sepsis se définit ainsi comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causé par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Cette dysfonction d'organe est représentée par une augmentation du score SOFA d'au moins 2 points lié à l'infection.

Le choc septique se définit donc comme :

- Un Sepsis
- Nécessitant la mise en place de drogues vasopressives pour maintenir une pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg
- Lactates > 2 mmol/l malgré un remplissage vasculaire efficace

Figure 8: Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score (SOFA score) (45)

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, $\times 10^3/\mu\text{L}$	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Liver					
Bilirubin, mg/dL ($\mu\text{mol/L}$)	< 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 ($\mu\text{mol/L}$)	< 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 $\mu\text{g/kg/min}$ for at least 1 hour.

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

D. PRISE EN CHARGE DU CHOC SEPTIQUE

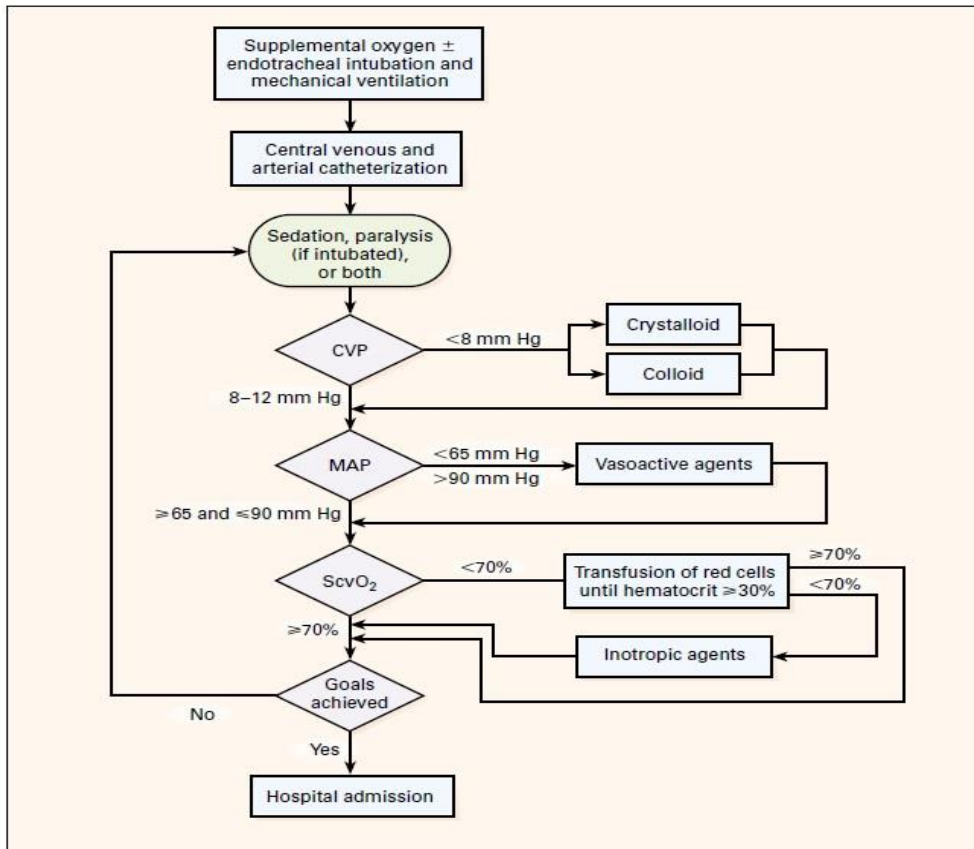
Malgré l'amélioration des connaissances physiopathologiques et diagnostiques suite à la conférence de consensus SEPSIS-1 en 1992, le pronostic du choc septique, étudié entre 1990 et 2000, reste sombre avec la persistance d'un taux élevé de létalité allant de 40 à 80% (45).

1. ETUDE PRINCEPS

Devant les résultats décevants des études s'intéressant à la prise en charge du patient septique (45, 47), Rivers et al proposent en 2001 une approche thérapeutique plus agressive du patient septique. Ils posent ainsi les bases de la prise en charge diagnostique et thérapeutique selon le modèle des « golden hours ».

Cette approche, sous le terme Early Goal Directed Therapy (EGDT), comprend un remplissage vasculaire par soluté cristalloïde auquel peut s'ajouter un traitement par amines vasopressives. L'objectif est de restaurer une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg et une pression veineuse centrale supérieure à 8 mmHg. L'apparition d'une saturation veineuse inférieure à 70% motivait la réalisation de transfusion de culot érythrocytaire et l'ajout d'un traitement inotrope positif par dobutamine.

Figure 9: Protocole du groupe « EGDT », étude Rivers et al 2001 (48)



Protocol for Early Goal-Directed Therapy.
CVP denotes central venous pressure, MAP mean arterial pressure, and ScvO₂ central venous oxygen saturation.

Rivers objective une baisse significative de la mortalité chez les patients en choc septique lorsque que ceux-ci bénéficient d'une prise en charge protocolisée EGDT dans les six premières heures, comparativement à un groupe standard (48).

*Figure 10 : Mortalité et étiologie des décès intra hospitaliers: EGDT groupe vs standard therapy
groupe (48)*

KAPLAN-MEIER ESTIMATES OF MORTALITY AND CAUSES OF IN-HOSPITAL DEATH. *				
VARIABLE	STANDARD THERAPY (N=133)	EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY (N=130)	RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE
	no. (%)			
In-hospital mortality†				
All patients	59 (46.5)	38 (30.5)	0.58 (0.38–0.87)	0.009
Patients with severe sepsis	19 (30.0)	9 (14.9)	0.46 (0.21–1.03)	0.06
Patients with septic shock	40 (56.8)	29 (42.3)	0.60 (0.36–0.98)	0.04
Patients with sepsis syndrome	44 (45.4)	35 (35.1)	0.66 (0.42–1.04)	0.07
28-Day mortality†	61 (49.2)	40 (33.3)	0.58 (0.39–0.87)	0.01
60-Day mortality†	70 (56.9)	50 (44.3)	0.67 (0.46–0.96)	0.03
Causes of in-hospital death‡				
Sudden cardiovascular collapse	25/119 (21.0)	12/117 (10.3)	—	0.02
Multiorgan failure	26/119 (21.8)	19/117 (16.2)	—	0.27

*CI denotes confidence interval. Dashes indicate that the relative risk is not applicable.

†Percentages were calculated by the Kaplan–Meier product-limit method.

‡The denominators indicate the numbers of patients in each group who completed the initial six-hour study period.

Au cours des six premières heures, on note plusieurs différences entre le groupe EGDT et le groupe standard :

- un remplissage vasculaire par soluté cristalloïde significativement plus important dans le groupe EGDT (4981 ml vs 3499 ml avec p value < 0.001)
- le recours à la transfusion de culot érythrocytaire et à la dobutamine plus fréquemment dans le groupe EGDT

Figure 11 : Thérapeutiques administrées et leurs délais d'administration (48)

TREATMENTS ADMINISTERED.*			
TREATMENT	HOURS AFTER THE START OF THERAPY		
	0-6	7-72	0-72
Total fluids (ml)			
Standard therapy	3499±2438	10,602±6,216	13,358±7,729
EGDT	4981±2984	8,625±5,162	13,443±6,390
P value	<0.001	0.01	0.73
Red-cell transfusion (%)			
Standard therapy	18.5	32.8	44.5
EGDT	64.1	11.1	68.4
P value	<0.001	<0.001	<0.001
Any vasopressor (%)†			
Standard therapy	30.3	42.9	51.3
EGDT	27.4	29.1	36.8
P value	0.62	0.03	0.02
Inotropic agent (dobutamine) (%)			
Standard therapy	0.8	8.4	9.2
EGDT	13.7	14.5	15.4
P value	<0.001	0.14	0.15
Mechanical ventilation (%)			
Standard therapy	53.8	16.8	70.6
EGDT	53.0	2.6	55.6
P value	0.90	<0.001	0.02
Pulmonary-artery catheterization (%)‡			
Standard therapy	3.4	28.6	31.9
EGDT	0	18.0	18.0
P value	0.12	0.04	0.01

*Plus-minus values are means ±SD. Because some patients received a specific treatment both during the period from 0 to 6 hours and during the period from 7 to 72 hours, the cumulative totals for those two periods do not necessarily equal the values for the period from 0 to 72 hours. EGDT denotes early goal-directed therapy.

†Administered vasopressors included norepinephrine, epinephrine, dopamine, and phenylephrine hydrochloride.

‡All pulmonary-artery catheters were inserted while patients were in the intensive care unit.

2. SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN

Les résultats prometteurs de l'étude de Rivers et al motivent une collaboration internationale composée d'experts de 11 organisations, dont la SCCM, l'ACCP, l'ESICM et l'American College of Emergency Physicians (ACEP). En 2004, lors d'une conférence de consensus, ce groupe de travail édite des directives nommées Surviving Sepsis Campaign comprenant les EGDT à réaliser dans les six premières heures et proposées par Rivers (49). Ces recommandations, remises à jour en 2008, comprennent un ensemble d'objectifs présenté sous le terme «care bundles». Ceux-ci sont réalisés par le médecin urgentiste dans les six premières heures de la prise en charge initiale et sont composés de :

- identification précoce des patients septiques
- identification du foyer infectieux
- administration d'une antibiothérapie probabiliste
- administration d'un support hémodynamique efficace par remplissage vasculaire et/ou traitement vasopresseur

Figure 12 : SSC « care bundles » : recommandations mises à jour en 2008 (50)

Initial Resuscitation and Infection Issues

Initial resuscitation (first 6 hours)

Strength of recommendation and quality of evidence have been assessed using the GRADE criteria, presented in brackets after each guideline. For added clarity: ● Indicates a strong recommendation or “we recommend”; ○ indicates a weak recommendation or “we suggest”

- Begin resuscitation immediately in patients with hypotension or elevated serum lactate > 4mmol/l; do not delay pending ICU admission. (1C)
- Resuscitation goals: (1C)
 - Central venous pressure (CVP) 8–12 mm Hg*
 - Mean arterial pressure \geq 65 mm Hg
 - Urine output \geq 0.5 mL.kg⁻¹.hr⁻¹
 - Central venous (superior vena cava) oxygen saturation \geq 70%, or mixed venous \geq 65%
- If venous O₂ saturation target not achieved: (2C)
 - consider further fluid
 - transfuse packed red blood cells if required to hematocrit of \geq 30% and/or
 - dobutamine infusion max 20 μ g.kg⁻¹.min⁻¹

* A higher target CVP of 12–15 mmHg is recommended in the presence of mechanical ventilation or pre-existing decreased ventricular compliance.

Diagnosis

- Obtain appropriate cultures before starting antibiotics provided this does not significantly delay antimicrobial administration. (1C)
 - Obtain two or more blood cultures (BCs)
 - One or more BCs should be percutaneous
 - One BC from each vascular access device in place > 48 h
 - Culture other sites as clinically indicated
- Perform imaging studies promptly in order to confirm and sample any source of infection; if safe to do so. (1C)

Antibiotic therapy

- Begin intravenous antibiotics as early as possible, and always within the first hour of recognizing severe sepsis (1D) and septic shock (1B).
- Broad-spectrum: one or more agents active against likely bacterial/fungal pathogens and with good penetration into presumed source. (1B)
- Reassess antimicrobial regimen daily to optimise efficacy, prevent resistance, avoid toxicity & minimise costs. (1C)
- Consider combination therapy in Pseudomonas infections. (2D)
- Consider combination empiric therapy in neutropenic patients. (2D)
- Combination therapy no more than 3–5 days and deescalation following susceptibilities. (2D)
- Duration of therapy typically limited to 7–10 days; longer if response slow, undrainable foci of infection, or immunologic deficiencies. (1D)
- Stop antimicrobial therapy if cause is found to be non-infectious. (1D)

Source identification and control

- A specific anatomic site of infection should be established as rapidly as possible (1C) and within first 6 hrs of presentation (1D).
 - Formally evaluate patient for a focus of infection amenable to source control measures (eg: abscess drainage, tissue debridement). (1C)
 - Implement source control measures as soon as possible following successful initial resuscitation. (1C)
- Exception: infected pancreatic necrosis, where surgical intervention best delayed. (2B)
- Choose source control measure with maximum efficacy and minimal physiologic upset. (1D)
 - Remove intravascular access devices if potentially infected. (1C)

Figure 12 bis : SSC « care bundle » recommandations mises à jour en 2008 (50)

Hemodynamic Support and Adjunctive Therapy

Fluid therapy

Strength of recommendation and quality of evidence have been assessed using the GRADE criteria, presented in brackets after each guideline. For added clarity: ● Indicates a strong recommendation or “we recommend”; ○ indicates a weak recommendation or “we suggest”

- Fluid-resuscitate using crystalloids or colloids. (1B)
- Target a CVP of ≥ 8 mm Hg (≥ 12 mm Hg if mechanically ventilated). (1C)
- Use a fluid challenge technique while associated with a haemodynamic improvement. (1D)
- Give fluid challenges of 1000 ml of crystalloids or 300–500 ml of colloids over 30 min. More rapid and larger volumes may be required in sepsis-induced tissue hypoperfusion. (1D)
- Rate of fluid administration should be reduced if cardiac filling pressures increase without concurrent hemodynamic improvement. (1D)

Vasopressors

- Maintain MAP ≥ 65 mm Hg. (1C)
- Norepinephrine or dopamine centrally administered are the initial vasopressors of choice. (1C)
- Epinephrine, phenylephrine or vasopressin should not be administered as the initial vasopressor in septic shock. (2C)
 - Vasopressin 0.03 units/min maybe subsequently added to norepinephrine with anticipation of an effect equivalent to norepinephrine alone.
- Use epinephrine as the first alternative agent in septic shock when blood pressure is poorly responsive to norepinephrine or dopamine. (2B)
- Do not use low-dose dopamine for renal protection. (1A)
- In patients requiring vasopressors, insert an arterial catheter as soon as practical. (1D)

Inotropic therapy

- Use dobutamine in patients with myocardial dysfunction as supported by elevated cardiac filling pressures and low cardiac output. (1C)
- Do not increase cardiac index to predetermined supranormal levels. (1B)

Steroids

- Consider intravenous hydrocortisone for adult septic shock when hypotension remains poorly responsive to adequate fluid resuscitation and vasopressors. (2C)
- ACTH stimulation test is not recommended to identify the subset of adults with septic shock who should receive hydrocortisone. (2B)
- Hydrocortisone is preferred to dexamethasone. (2B)
- Fludrocortisone (50 μ g orally once a day) may be included if an alternative to hydrocortisone is being used which lacks significant mineralocorticoid activity. Fludrocortisone is optional if hydrocortisone is used. (2C)
- Steroid therapy may be weaned once vasopressors are no longer required. (2D)
- Hydrocortisone dose should be ≤ 300 mg/day. (1A)
- Do not use corticosteroids to treat sepsis in the absence of shock unless the patient’s endocrine or corticosteroid history warrants it. (1D)

Recombinant human activated protein C (rhAPC)

- Consider rhAPC in adult patients with sepsis-induced organ dysfunction with clinical assessment of high risk of death (typically APACHE II ≥ 25 or multiple organ failure) if there are no contraindications. (2B, 2C for post-operative patients)
- Adult patients with severe sepsis and low risk of death (e. g.: APACHE II < 20 or one organ failure) should not receive rhAPC. (1A)

Les principes de cette prise charge seront, par la suite, remis en cause de par la complexité de certaines directives (51), ainsi que par plusieurs études randomisées multicentriques de grande ampleur : aux Etats-Unis l'étude ProCESS (Protocolized Care for Early Septic Shock) (52), en Australie l'étude ARISE (Australasian Resuscitation In Sepsis Evaluation) (53), et au Royaume-Uni l'étude ProMISe (Protocolised Management In Sepsis) (54). En effet, celles-ci ne parviennent pas à objectiver une différence significative de la survie à J28 et J90 lorsque les EGDT sont appliquées en comparaison à une prise en charge standard. Cependant, elles suggèrent une amélioration du pronostic liée à la précocité de l'identification du sepsis (51), la précocité d'initiation de l'antibiothérapie (55) et une surveillance rapprochée de la réponse hémodynamique au remplissage et/ou amines vaso actives (56, 57, 58).

C'est donc dans ce contexte que les remises à jour de la SSC en 2012 puis en 2016 proposent une prise en charge plus simple. Celles-ci reposent sur un diagnostic rapide et une prise en charge thérapeutique précoce guidée par une surveillance hémodynamique rapprochée.

Figure 13 : SSC « care bundles » remise à jour en 2016 (59)

SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN CARE BUNDLES

TO BE COMPLETED WITHIN 3 HOURS:

- 1) Measure lactate level
- 2) Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics
- 3) Administer broad spectrum antibiotics
- 4) Administer 30 mL/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L

TO BE COMPLETED WITHIN 6 HOURS:

- 5) Apply vasopressors (for hypotension that does not respond to initial fluid resuscitation) to maintain a mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mm Hg
- 6) In the event of persistent arterial hypotension despite volume resuscitation (septic shock) or initial lactate ≥ 4 mmol/L (36 mg/dL):
 - Measure central venous pressure (CVP)*
 - Measure central venous oxygen saturation (ScvO₂)*
- 7) Remeasure lactate if initial lactate was elevated*

*Targets for quantitative resuscitation included in the guidelines are CVP of ≥ 8 mm Hg, ScvO₂ of $\geq 70\%$, and normalization of lactate.

Entre 2014 et 2016, Seymour et al réalisent une étude rétrospective multicentrique de grande ampleur (185 hôpitaux) sur la relation entre mortalité et application des directives de la SSC dans le choc septique.

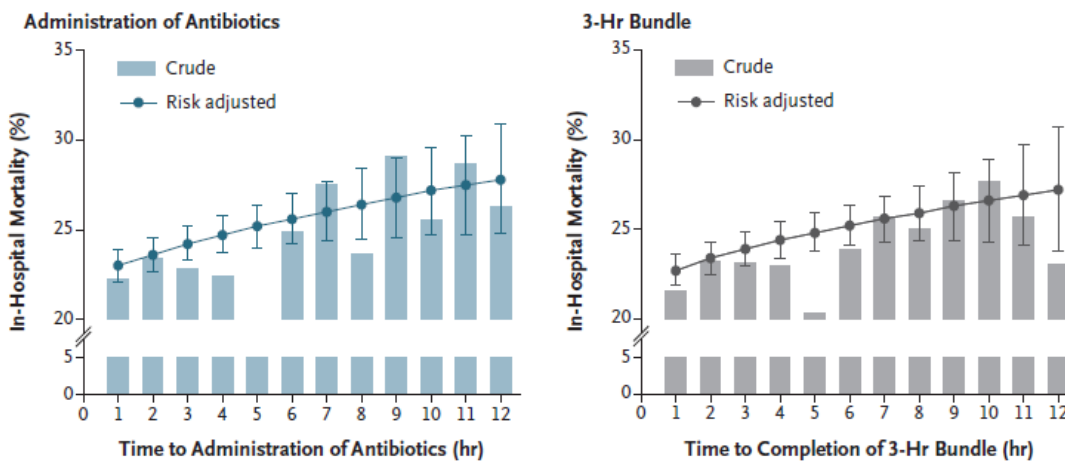
Le protocole de l'étude est défini par :

- « 3 hour - bundle » :
 - Obtenir des hémocultures avant administration d'une antibiothérapie
 - Dosage de la lactatémie
 - Administration d'un antibiotique

- « 6 hour - bundle » :
 - Expansion volémique de 30 ml/kg de cristalloïdes si lactatémie > 4 mmol/l
 - Introduction d'amines vasoactives
 - Nouveau dosage de la lactatémie

Seymour et al objectivent une diminution de la mortalité associée à une diminution des délais d'application des directives de la SSC ainsi que des délais d'administration de l'antibiothérapie. Ils n'objectivent cependant pas de différence significative selon le remplissage vasculaire par cristalloïdes (6).

Figure 14 : Mortalité intra hospitalière en fonction du délai d'instauration de l'antibiothérapie et délai d'application des « 3 hour bundle » (6)



Dans la dernière mise à jour des recommandations de 2018, la SSC propose une prise en charge en une heure sous le terme « 1 hour – bundle » comprenant :

- dosage du lactate, à renouveler si lactatémie supérieure à 2 mmol/l

- prélèvement d'hémocultures avant l'administration d'antibiotique

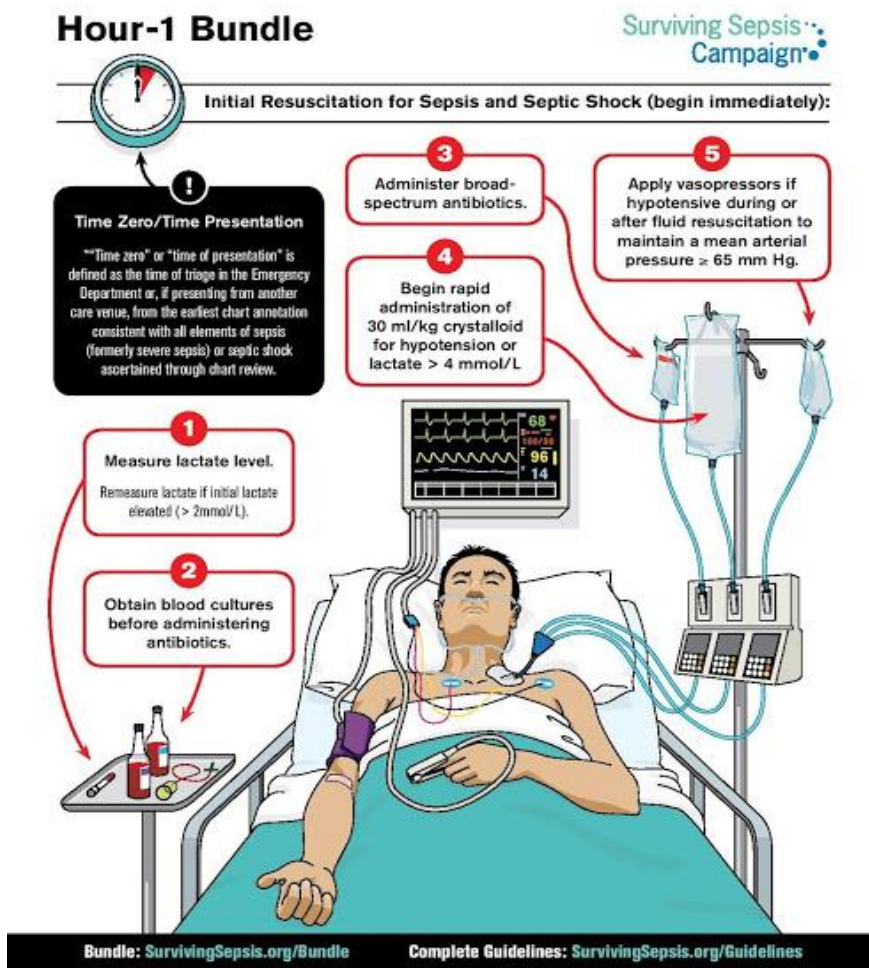
- administration d'une antibiothérapie à large spectre

- réalisation d'un remplissage vasculaire par 30 ml/kg de soluté cristalloïde si hypotension artérielle systémique ou lactatémie supérieure à 4 mmol/l

- administration d'amines vasopressives si hypotension artérielle persistante malgré un remplissage vasculaire, pour maintien d'une PAM > 65 mmHg.

Figure 15 : schéma de prise en charge du patient en choc septique selon les recommandations de la

SCC remises à jour en 2018 (60)



III. NOTRE ETUDE

A. GENERALITES

L'agglomération boulonnaise compte 120 000 habitants répartis dans 22 communes étalées sur 205 km² (65, 66). Le Centre Hospitalier de Boulogne sur Mer (CHB) est l'hôpital de recours de ce bassin de population, notamment pour les urgences médicales et chirurgicales. Le CHB s'appuie dans cette mission sur un service mobile d'urgence et de réanimation (SMUR), un service d'accueil d'urgence, un service de réanimation comprenant 10 lits de réanimation et 6 lits de soins continus, un service d'unité de soins intensifs cardiologiques comprenant 9 lits et un service d'unité de soins intensifs neurologiques (neuro vasculaire) comprenant 12 lits. En 2018, le service des urgences du CHB a accueilli 54 922 patients ayant conduit à 16 165 hospitalisations dans les suites de prise en charge (67).

Compte tenu de sa place centrale dans l'offre de soin, notamment dans le cadre de l'urgence, il apparaît nécessaire d'optimiser la prise en charge des urgences septiques pour ce bassin de population au sein du Centre Hospitalier de Boulogne sur Mer.

Ce travail de thèse, en concertation avec les équipes médicales des services d'urgence et de réanimation, se propose d'évaluer les pratiques professionnelles autour de la prise en charge du patient en choc septique aux urgences du CHB.

B. METHODE

1. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique rétrospective d'évaluation des pratiques professionnelles. Le recueil de données a eu lieu au sein des services d'accueil des urgences (SAU) et de réanimation/USC du Centre Hospitalier de Boulogne sur Mer entre le 1er octobre 2017 et le 1er novembre 2019.

2. POPULATION ETUDIEE

La population étudiée se compose de l'ensemble des patients admis en réanimation et/ou en unité de soins continus via le SAU du CHB et pris en charge pour un choc septique. Les patients sont inclus à partir des données du Résumé d'Unité Médicale (RUM) fourni par le département d'information médicale (DIM) du CHB pour lesquels le diagnostic principal à l'admission en service de réanimation/USC est « choc septique ».

a) CRITERES D'INCLUSION

Nous avons inclus dans notre étude les patients remplissant l'ensemble des conditions suivantes :

- Age supérieur à 18 ans au moment de l'inclusion
- Prise en charge initiale au SAU du CHB entre le 1er octobre 2017 et le 1er novembre 2019

- Transfert immédiat en réanimation/USC depuis le SAU ou dans les suites d'une prise en charge chirurgicale après passage au SAU
- Présentant aux urgences l'ensemble des points suivants:

1. Score SOFA supérieur à 2 ou majoré de 2 points en cas de défaillance antérieure connue

2. Dans un contexte septique

3. Hyperlactatémie supérieure à 2 mmol/l

- Nécessité d'un traitement par catécholamines dans les 24 premières heures.

b) CRITERES DE NON-INCLUSION

Nous avons exclu de notre étude les patients suivants :

- Femme enceinte
- Limitation ou arrêt des thérapeutiques actives dans les 72 premières heures
- Transfert dans une autre structure de soins dans les 72 premières heures

3. RECUEIL DE DONNEES

Les données sont recueillies de manière rétrospective, sur un tableur EXCEL à partir :

- Des données du DIM, avec sélection de patients présentant une cotation de choc septique en diagnostic principal à l'admission en service de réanimation/USC
- Du dossier patient informatisé dans le logiciel CLINICOM pour le recueil des résultats biologiques
- Du dossier patient informatisé dans le logiciel REASSIST pour le recueil des données cliniques et thérapeutiques au sein du service de réanimation/USC
- Du dossier au format papier du SAU archivé dans les dossiers médicaux des patients pour le recueil des données cliniques, thérapeutiques et horaires au sein du SAU
- Du dossier médical informatisé dans le logiciel SILLAGE pour le devenir des patients au 90e jour après la prise en charge initiale au SAU.

4. DONNEES RECUEILLIES

a) **DEMOGRAPHIQUES**

- Age
- Sexe.

b) CLINICO BIOLOGIQUES

➤ Score SOFA :

-à l'admission (H0)

-au 3e jour après l'admission aux urgences (H72)

➤ Lactatémie :

-à l'admission aux urgences

➤ délai entre le 1^{er} dosage et le contrôle de la lactatémie

➤ CRP :

-à l'admission aux urgences.

c) BACTERIOLOGIQUES

➤ Réalisation d'hémocultures

➤ Examen cyto-bactériologique des urines (ECBU)

➤ Antigénuries légionnelle et pneumocoque

➤ Liquide céphalorachidien

➤ Examen cyto-bactériologique des sécrétions broncho-pulmonaires

➤ Autres

➤ Site infectieux

➤ Classification et coloration de Gram de l'agent pathogène

➤ Identification de l'agent pathogène

- Sensibilité aux antibiotiques de l'agent pathogène.

d) THERAPEUTIQUES

Au sein du service des urgences :

- Délai de prise en charge défini comme le délai entre la zone d'accueil des urgences et le premier bilan sanguin
- Remplissage vasculaire au sein du service d'urgences dans les 6 heures, en ml/kg et en valeur absolue (poids récupéré dans le logiciel REASSIST)
- Instauration d'un traitement par catécholamines au sein du service d'urgences
- Délai d'instauration de l'antibiothérapie
- Délai entre l'enregistrement en zone d'accueil et d'orientation des urgences (ZAO) et l'accueil en service de réanimation/USC
- Réalisation d'une procédure chirurgicale.

Au sein du service de réanimation :

- Instauration d'un traitement par catécholamines
- Durée d'hospitalisation en réanimation
- Réalisation d'une procédure chirurgicale dans les 72 premières heures.

5. CRITERES D'EVALUATION

Cette étude se présente comme une évaluation de pratiques s'intéressant à la prise en charge du patient en choc septique au sein du service des urgences du CHB. L'objectif principal de cette étude est donc de dresser un état des lieux de la prises en charge et de le comparer aux recommandations actuelles.

a) CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

- Survie au 90e jour après la prise en charge initiale aux urgences.

b) CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRE

- Durée d'hospitalisation en réanimation/USC
- Delta SOFA : gravité à la 72e heure (H72) de prise en charge, évaluée par la différentielle de score SOFA entre la prise en charge initiale et la 72e heure de prise en charge.

6. ANALYSE STATISTIQUE

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). Tous les tests statistiques étaient bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%.

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25ème et 75ème percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement par des histogrammes et par le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives sont décrites par les effectifs et pourcentages de chaque modalité. Pour toutes les variables binaires, la présence (oui) était codée 1 et l'absence était codée 0.

Nous avons employé le test du Khi-deux (ou du Fisher exact quand les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5) pour les variables qualitatives et le test de Student (ou de Mann-Whitney en cas de non-acceptation de l'hypothèse de normalité) pour les variables quantitatives. L'association entre le décès dans les 90 jours et le volume de

remplissage (en ml/kg et en valeur absolue en ml) a également été étudiée par un test de Mann-Whitney. Pour les variables binaires ayant un effectif inférieur à 8 pour l'une des deux modalités, aucun test statistique n'a été effectué selon les recommandations de bonne pratique.

Pour les variables quantitatives considérées comme normales, le test de Student, qui compare les moyennes entre deux groupes, était interprété en termes de différence des moyennes. Pour les variables quantitatives non normales, le test de Mann-Whitney qui compare les distributions entre les deux groupes était interprété en termes de différence entre les médianes et entre les interquartiles.

Pour les variables caractérisant la prise en charge selon les recommandations et ayant un effectif supérieur à 8 (pour la modalité de plus petit effectif), une analyse ajustée selon l'âge et le SOFA a été effectuée. Nous avons utilisé une régression logistique pénalisée (méthode de Firth). Cette méthode est adaptée aux petits effectifs et est analogue au test du Fisher exact pour la comparaison de deux fréquences. Les Odds Ratios (OR) ajustés pour le risque de décès (suivi des recommandations versus non suivi) ont été calculés ainsi que leurs intervalles de confiance à 95%. Ces analyses ont été effectuées séparément pour chaque recommandation puis a été réalisé une analyse multivariée incluant toutes les recommandations analysables, également ajustée sur l'âge et le SOFA, toujours selon la méthode de Firth. Le modèle de régression logistique suppose que le log-linéarité est vérifié pour les variables quantitatives. Nous avons évalué cette hypothèse en ajoutant au modèle logistique incluant les variables quantitatives d'ajustement (âge et SOFA), une fonction non linéaire de l'âge et du SOFA sous la forme d'une fonction spline cubique, selon la méthode proposée par Harrell et al.

La durée de séjour en réanimation est définie par le délai entre l'admission en service de réanimation et la sortie vivant du service de réanimation. Il s'agit d'une variable quantitative censurée par le décès. La méthode statistique doit tenir compte de cette censure pour estimer sans biais ce délai. Nous avons estimé ce délai par un modèle à temps d'évènement avec risque concurrent, conformément aux recommandations. L'évènement d'intérêt était la sortie vivant du service de réanimation et l'évènement concurrent était le décès : en effet, pour les sujets décédés, il n'est possible d'observer l'évènement d'intérêt « sortie vivant ». Pour le modèle à temps d'évènement avec risque concurrent, la méthode de référence consiste à estimer la courbe d'incidence cumulée de l'évènement d'intérêt en tenant compte du risque concurrent. La courbe d'incidence cumulée (CIF) a été estimée à l'aide de la méthode de Kalbfleisch et Prentice avec son intervalle de confiance à 95% (95% CI). A partir de la CIF, nous avons estimé la médiane de durée de séjour en réanimation ainsi que le 95% CI.

En objectif secondaire, nous avons étudié l'association entre les trois variables binaires « mise en place d'une antibiothérapie dans un délai de 3h », « volume de remplissage supérieur à 30 ml/kg dans les 6 premières heures » et « monitoring lactique dans un délai de 3h » avec deux autres critères de jugement : la durée d'hospitalisation en réanimation /USC et la variation du score SOFA entre H0 et H72.

Pour l'étude d'association avec la durée d'hospitalisation en réanimation, nous avons, comme ci-dessus, considéré le temps jusqu'à l'évènement « sortie vivant de réanimation », en tenant compte de l'évènement concurrent « décès ». Pour chaque variable de suivi des recommandations, une analyse univariée a tout d'abord été effectuée, comparant les courbes d'incidence cumulées selon les deux groupes « suivi des recommandations » et « non suivi des recommandations » par le test de Gray

Pierre Edouard FLOCH

(généralisation du test du Log-rank pour la comparaison des courbes d'incidence cumulées en présence de risque concurrent). Une analyse multivariée a ensuite été effectuée sur les variables de suivi des recommandations ayant un niveau de signification inférieur à 0,2 pour le test de Gray. Cette analyse multivariée a été effectuée à l'aide du modèle de Fine et Gray (généralisation du modèle de Cox au cas d'un temps d'évènement avec risque concurrent) en vérifiant que le modèle n'était pas sur ajusté (trop grand nombre de variables par rapport au nombre d'événements). Cette analyse a été ajustée pour l'âge et le SOFA à H0. Les sub-hazard ratios avec les intervalles de confiance à 95% ont été calculés.

Pour l'étude de l'association des trois variables de suivi des recommandations avec la variation du SOFA entre H0 et H72, nous avons utilisé une analyse de la covariance avec ajustement sur les valeurs de l'âge et du SOFA à H0. Dans ce modèle, la variable à expliquer était la différence du SOFA entre H0 et H72 et les variables explicatives, la variable de suivi des recommandations considérées, l'âge et le SOFA à H0. Les différences ajustées sur le SOFA à H0 et l'âge, entre les variations du SOFA ont été calculées avec leur intervalle de confiance à 95%.

7. ASPECTS ETHIQUES

Les données ont été recueillies de façon rétrospective, avec extraction des dossiers via une requête réalisée au département d'information médicale. Une déclaration auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) a été réalisée avec autorisation CNIL n°75 enregistrée au CH de Boulogne sur Mer.

La consultation des dossiers a été réalisée dans le service de réanimation, avec saisie des données dans un tableur et anonymisation via un numéro patient. La table de transcodage numéro-identité patient a été archivée au DIM jusqu'à la fin de l'étude. Elle est conservée jusqu'au 31/12/2020.

C. RESULTATS

1. POPULATION SELECTIONNEE

On dénombre 1567 hospitalisations en service de réanimation/USC au Centre Hospitalier de Boulogne sur Mer du 1er octobre 2017 au 1er novembre 2019.

Parmi ces 1567 hospitalisations, 175 patients présentent un diagnostic de choc septique dès l'admission en service de réanimation/USC.

76 patients présentent les critères d'inclusion nécessaires à notre étude.

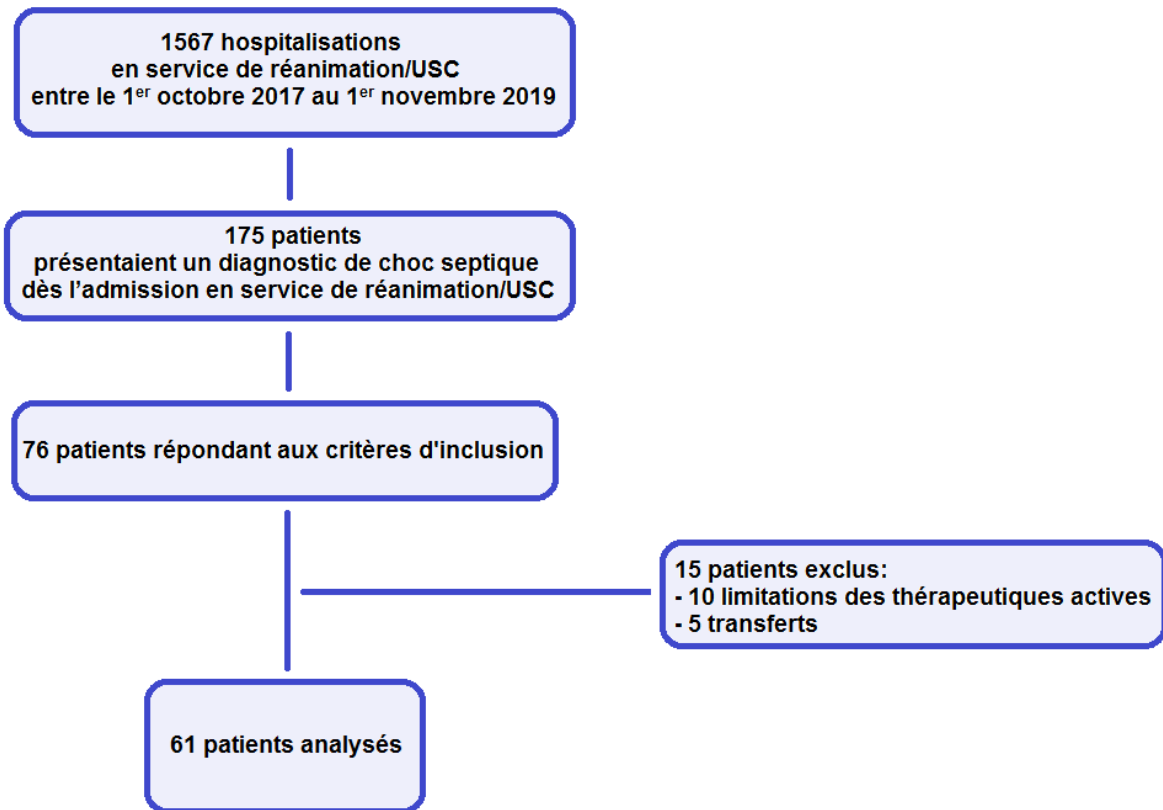
Parmi ces 76 patients :

-10 patients ont vu leur prise en charge marquée par une limitation des thérapeutiques actives dans les 72 premières heures

-5 patients ont été transférés dans les 72 premières heures de la prise en charge (deux transferts pour mise en place d'une oxygénation par membrane extracorporelle et trois transferts pour prise en charge chirurgicale spécialisée).

Au total, 61 patients ont été inclus dans cette étude.

Figure 16 : Flowchart de l'étude



2. ETUDES DESCRIPTIVE

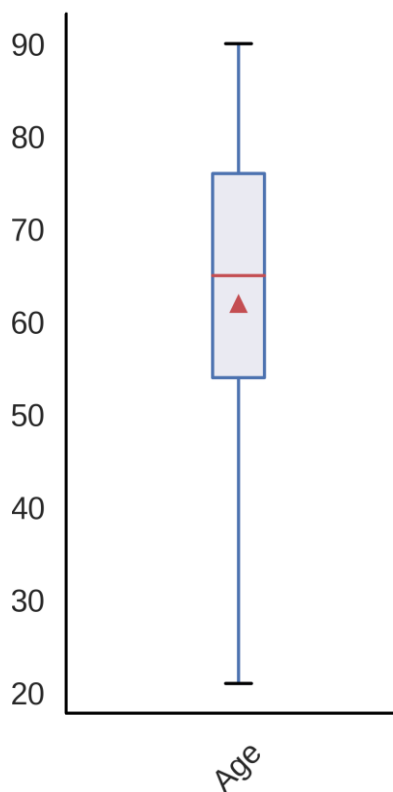
a) **CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION**

Age, sexe

L'âge moyen de notre population est de 62 ans \pm 17,72. La médiane d'âge est de 65 ans IQ (54-76) avec un âge minimum de 21 ans et un âge maximum de 90 ans.

Les hommes représentent 65.6% de la population étudiée, avec 40 sujets masculins pour 21 sujets féminins.

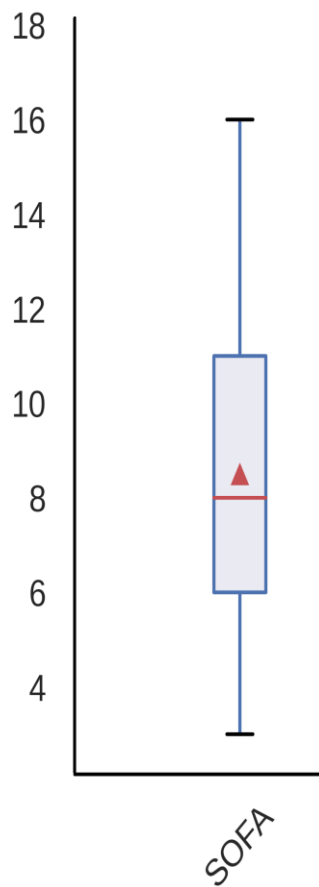
Figure 17 : Diagramme de répartition des âges de la population



Score SOFA

Le score SOFA moyen au sein de notre population est de 8.51 ± 3.63 ; avec une médiane de 8 IQ (6-11).

Figure 18 : Diagramme des scores SOFA de la population



Lactatémie

La moyenne de la lactatémie au bilan biologique initial est de $5.7 \text{ mmol/l} \pm 4$, avec une médiane de 4.5 mmol/l IQ (3.2-6.3).

CRP

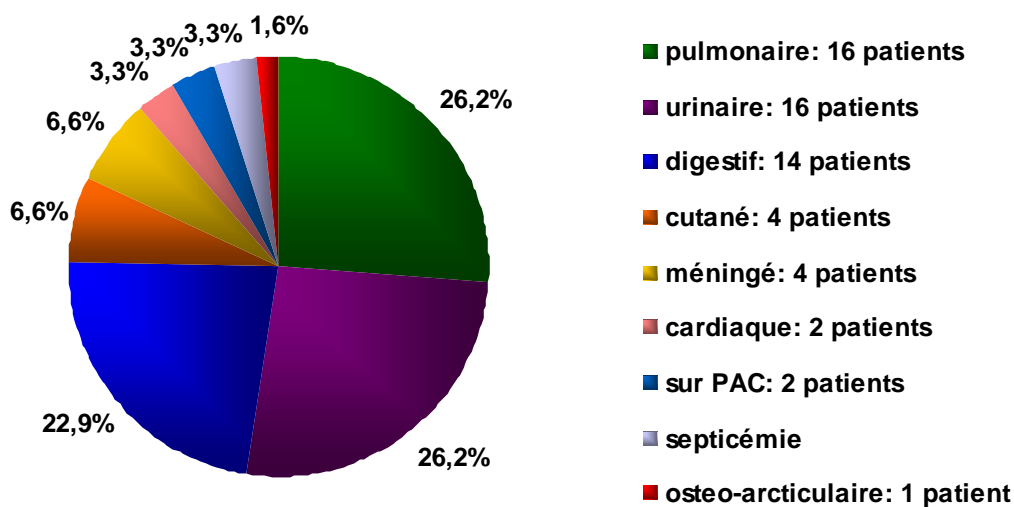
La moyenne du dosage de la CRP au bilan biologique initial est de 225.7 mg/l \pm 155.9, avec une médiane de 217 mg/l IQ (103-336).

b) CARACTERISTIQUES DE L'INFECTION

Sites infectieux

Les deux sites infectieux majoritairement représentés à part égale sont pulmonaires et urinaires : 26,2% des cas. Les infections d'origine digestive représentent 22,9% des cas. Les autres sites infectieux comprennent les infections à point de départ cutané (6,6%), les infections à point de départ méningé (6,6%), les infections à point de départ cardiaque (3,3%), les infections sur cathéter à chambre implantable (3,3%), deux septicémies (3,3%) et une infection ostéo articulaire (1,6%).

Figure 19 : Répartition des sites infectieux



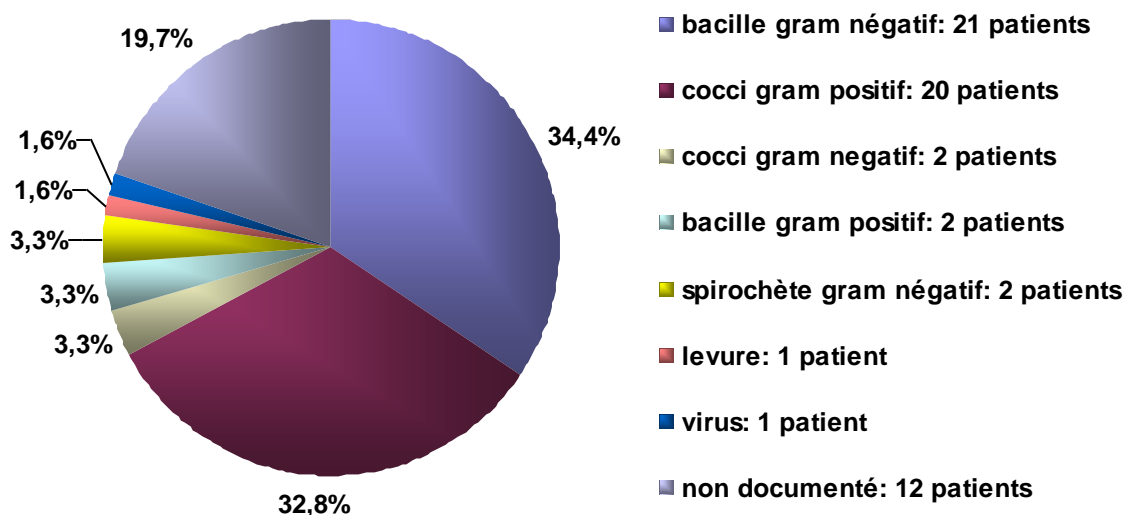
Coloration de Gram et classification

Un prélèvement bactériologique positif permet l'identification d'un agent pathogène dans 80,3% des cas.

Un bacille Gram-négatif est mis en évidence chez 34,4% des patients soit 42,9% des prélèvements positifs. Une bactérie de type cocci Gram-positif est objectivée chez 32,8% des patients soit 40,8% des prélèvements positifs. Les proportions des autres germes sont réparties comme suit : cocci Gram-négatif (3,3%), bacille Gram-positif (3,3%), spirochète Gram-négatif (3,3%), levures (1,6%) et virus (1,6%).

Les germes les plus fréquemment identifiés sont Escherichia Coli (bacille Gram-négatif), pour 21,3% des patients et Streptococcus Pneumoniae (cocci Gram-positif) pour 13,1%.

Figure 20 : Répartition des agents pathogènes responsables du choc septique



Antibiogramme

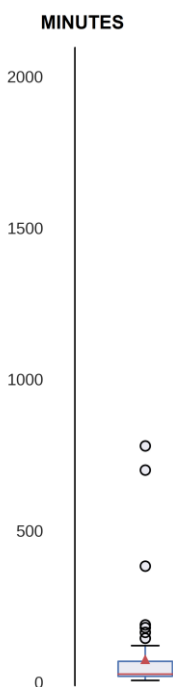
Un antibiogramme est obtenu pour 70,5% (43 patients) de la population étudiée. Il révèle une bactérie productrice de pénicillinase chez 18% des patients soit 11 patients. Un patient est infecté par une bactérie productrice de Béta-Lactamase à Spectre Elargi (BLSE).

c) PRISE EN CHARGE AUX URGENCES

Délai de prise en charge

Le délai médian de prise en charge des patients, défini comme le délai entre l'heure d'accueil et l'heure de prélèvement du premier bilan sanguin, est de 26 minutes IQ (19-68), avec des extrêmes de 5 à 780 minutes.

Figure 21: diagramme de répartition du délai de prise en charge initiale (en minutes)

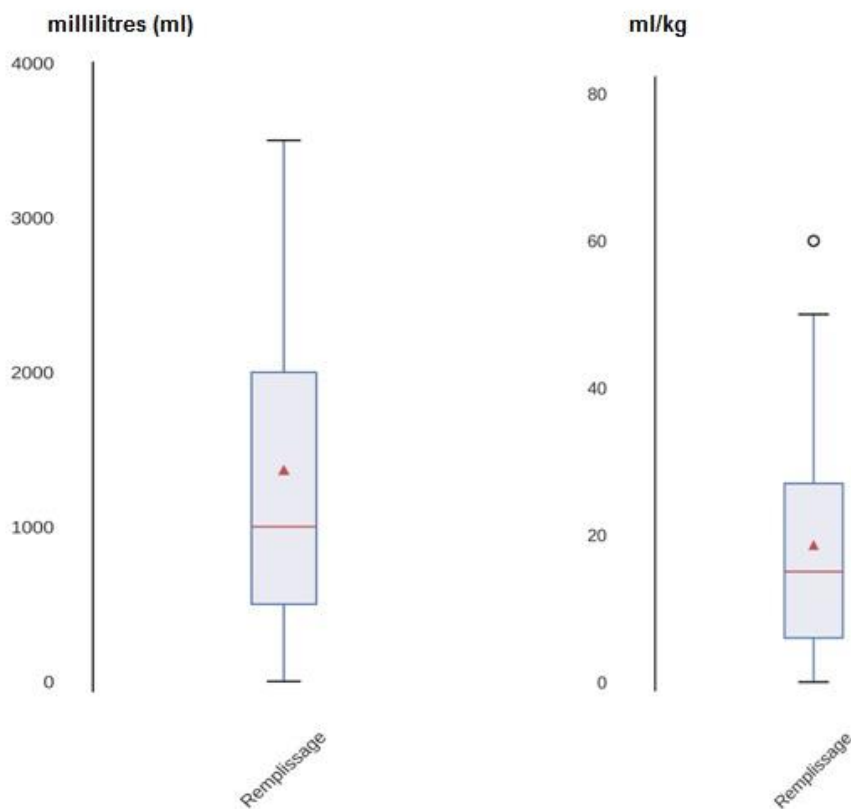


○ données aberrantes

Remplissage vasculaire

On relève 24,6% (15 patients) des patients qui bénéficient d'un remplissage vasculaire par solutés cristalloïdes d'un volume supérieur ou égal à 30 ml/kg au cours des 6 premières heures. La moyenne de remplissage cristalloïde est de 18,67 ml/kg \pm 18,20. La médiane est de 15 ml/kg IQ (6-27). La moyenne de remplissage par solutés cristalloïdes en valeur absolue est de 1369 ml \pm 1117, la médiane est à 1000 ml.

Figure 22 : Diagramme de répartition du volume de remplissage dans la population



○ données aberrantes

Support noradrénergique

Un traitement par noradrénaline est instauré dans les 6 premières heures chez 34,4% de la population étudiée, soit 21 patients. Aucun patient n'a reçu de dobutamine aux urgences.

Prélèvements bactériologiques

Le prélèvement d'hémocultures est réalisé à la prise en charge initiale pour 93,4% des patients (57 patients), permettant l'identification d'un germe dans 47,5% des cas (29 patients).

Un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) est prélevé dans 81,9% des cas (50 patients) avec identification d'un germe chez 26,2% des patients (16 patients).

La recherche d'antigènes urinaires légionnelle et pneumocoque est demandée pour 52,5% des patients (32 patients). L'antigénurie pneumococcique est positive pour 9,8% des cas (6 patients).

Une ponction lombaire est réalisée chez 13,1% des patients (8 patients). On trouve un germe pour 4,9% des patients (3 patients).

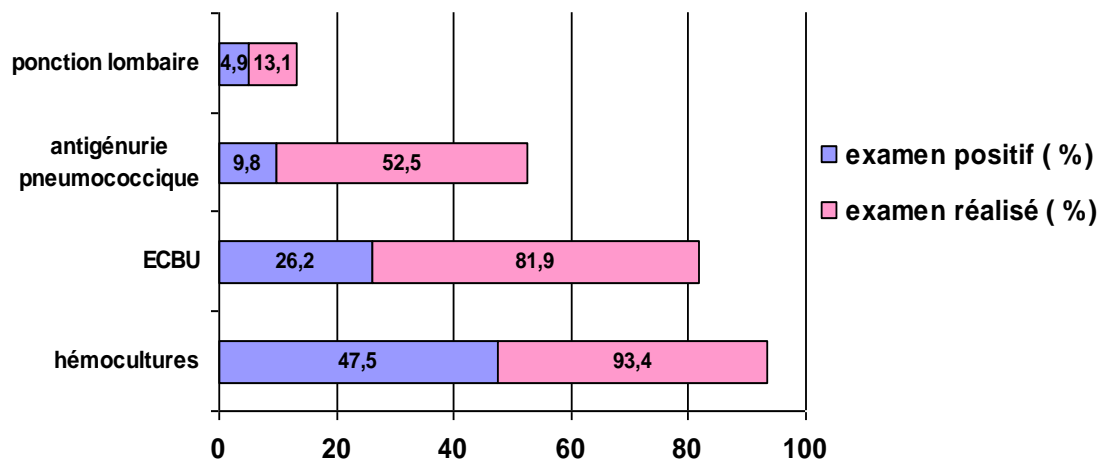
Les autres prélèvements microbiologiques ou sérologiques qui permettent l'identification de l'agent pathogène, ont été réalisés après le passage aux urgences, durant l'hospitalisation en réanimation :

-PCR multiplex grippe A et B et VRS, ayant permis le diagnostic d'une grippe A chez un patient

-PCR leptospire ayant permis le diagnostic de deux leptospiroses

-Examen cytobactériologique des sécrétions broncho-pulmonaires chez 29,5% des patients (18 patients), permettant l'identification d'un germe chez 9,8% de la population étudiée (6 patients).

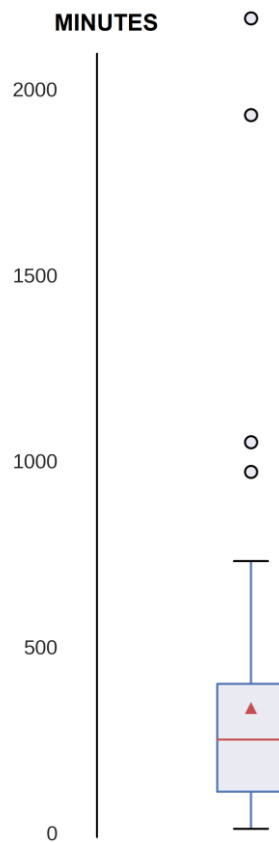
Figure 23 : Prélèvements bactériologiques réalisés aux urgences



Délai d'instauration de l'antibiothérapie

Les patients bénéficient d'une antibiothérapie dans les 3 premières heures pour 41% d'entre eux (25 patients). Le délai médian d'instauration de l'antibiothérapie est de 240 minutes IQ (100-390).

Figure 24: diagramme de répartition du délai de mise en place de l'antibiothérapie (en minutes)



○ données aberrantes

Monitoring de la lactatémie

Un contrôle de la lactatémie dans les 6 premières de la prise en charge est retrouvé chez 60,7% des patients (37 patients). Le délai médian de monitoring de la lactatémie est de 360 minutes IQ (240-460).

Suivi des recommandations

Dans notre étude, les recommandations concernant la prise en charge d'un patient en choc septique sont considérées comme respectées lorsque toutes les conditions suivantes sont réunies :

- Remplissage vasculaire par solutés cristalloïdes à la posologie d'au moins 30 ml/kg sur les 6 premières heures
- Mise en place d'une antibiothérapie dans les 3 premières heures
- Monitoring de la lactatémie dans les 6 premières heures

Nous avons choisi d'écartier de l'analyse multivariée le critère d'instauration des catécholamines aux urgences en raison de l'absence de dispositif de surveillance de la pression sanguine au SAU et la limitation des doses administrées par voie périphérique. Ces limitations techniques rendent impossible l'observation de la concordance des thérapeutiques avec les recommandations.

De même, nous n'avons pu observer la réalisation des examens bactériologiques avant l'instauration du traitement antibiotique en raison de l'absence de relevé horaire de ces prélèvements, ne permettant pas d'affirmer leur antériorité à l'administration des antibiotiques.

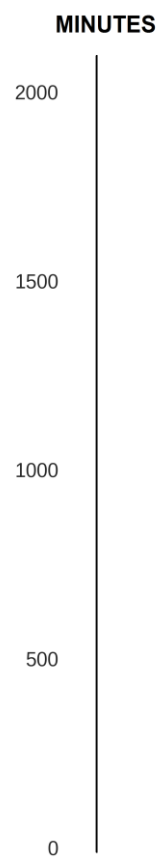
8,2% des patients (5 patients) répondent à l'ensemble de ces critères lors de leur prise en charge initiale aux urgences

d) PRISE EN CHARGE EN REANIMATION

Délai de prise en charge en réanimation

Le délai moyen d'admission en service de réanimation/USC est de 377,9 minutes \pm 331,5 après l'arrivée aux urgences, avec un délai médian de 300 minutes IQ (180-420).

Figure 25 : Répartition du délai de prise en charge en réanimation (en minutes)



○ données aberrantes

Ventilation mécanique

Un support par ventilation mécanique invasive est nécessaire dans les 72 premières heures de la prise en charge pour 52,5 % des patients (32 patients).

Geste chirurgical

26,2% des patients (16 patients) bénéficient d'une intervention chirurgicale dans les 72 premières heures.

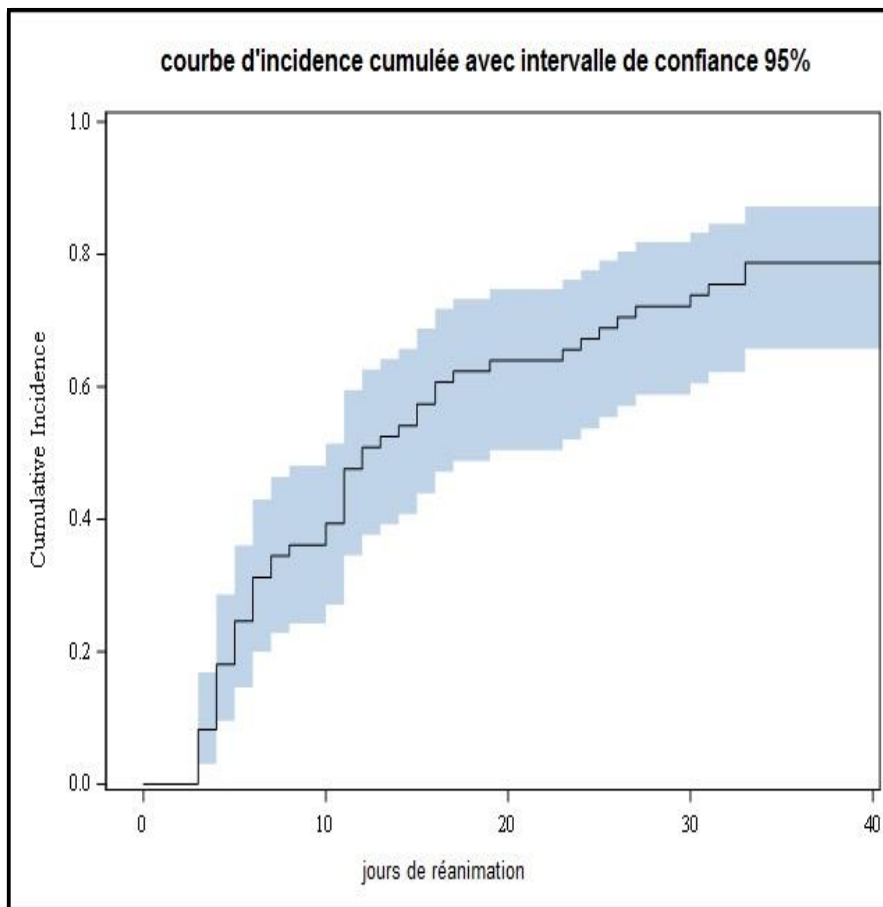
Durée d'hospitalisation en soins intensifs

La durée moyenne d'hospitalisation en réanimation/USC est de 11,69 jours \pm 11,26, la médiane est de 8 jours IQ (4-15).

Tableau 1 : incidences cumulées de la durée du séjour en réanimation/USC (en jours)

jours réanimation	incidence cumulée	standard error	intervalle de confiance 95%	
0	0	0	-	-
3	0.0820	0.0354	0.0299	0.1682
4	0.1803	0.0496	0.0956	0.2865
5	0.2459	0.0556	0.1460	0.3596
6	0.3115	0.0598	0.1998	0.4296
7	0.3443	0.0613	0.2277	0.4637
8	0.3607	0.0620	0.2419	0.4805
10	0.3934	0.0631	0.2708	0.5137
11	0.4754	0.0645	0.3454	0.5945
12	0.5082	0.0646	0.3761	0.6260
13	0.5246	0.0646	0.3916	0.6415
14	0.5410	0.0644	0.4072	0.6570
15	0.5738	0.0640	0.4389	0.6875
16	0.6066	0.0633	0.4711	0.7175
17	0.6230	0.0629	0.4873	0.7323
19	0.6393	0.0624	0.5037	0.7470
23	0.6557	0.0618	0.5202	0.7615

Figure 26 : Courbe d'incidence cumulée: durée de séjour en réanimation



Mortalité

La mortalité pendant le séjour en réanimation/USC s'élève à 19,7%.

La mortalité au 28e jour de prise en charge est de 21,3%.

La mortalité au 90e jour de prise en charge est de 27,9%.

3. ETUDE ANALYTIQUE

a) MORTALITE A J90

L'objectif principal de notre travail est d'étudier l'application des recommandations de prise en charge du choc septique selon les recommandations de la SSC de 2016 (figure 13) avec comme critère de jugement principal la mortalité à J90.

Nous observons les critères de prise en charge suivants :

- Une prise en charge initiale débutée dans un délai de 3 heures
- La mise en place d'une antibiothérapie dans un délai de 3 heures
- Un volume de remplissage vasculaire par solutés cristalloïdes de 30 ml/kg administré dans les 6 premières heures
- Le monitoring de la lactatémie dans les 6 premières heures.

L'application de l'ensemble de ces recommandations représente un critère d'analyse sous la dénomination « SSC appliquée ».

Nous étudions l'association entre le décès dans les 90 jours et les caractéristiques générales des patients (âge, sexe), le score SOFA à la prise en charge initiale (SOFA H0), la mise en place d'un traitement par catécholamines aux urgences, le délai de prise en charge aux urgences et le délai de transfert en service de réanimation/USC. Le remplissage vasculaire par solutés cristalloïdes a été analysé en variable quantitative, en ml/kg et en valeur absolue en ml.

Le groupe (0) composé des patients non décédés à J90 compte 44 sujets.

Le groupe (1) composés des patients décédés à J90 compte 17 sujets.

Il n'existe pas de différence significative sur les données démographiques des deux groupes (âge et sexe).

Tableau 2 : Analyse comparative âge et sexe : groupe décès J90 et survie J90

Variable			Décès J90		Comparaison des groupes	
Nom	Unité	Modalités	non N=44	oui N=17	Test	p value
sexe	N(%)	homme	29 (65.9)	11 (64.7)	Test : Chi- Deux	0.93
		femme	15 (34.1)	6 (35.3)		
âge	N		44	17	Test : Student	0.17
		Moyenne ± Ecart-type	60.07 ± 18.85	67.00 ± 13.64		
		Médiane (IQR)	63.00 (48.00 ; 71.00)	68.00 (61.00 ; 76.00)		
		Minimum Maximum	21.00 90.00	31.00 86.00		

Tableau 3 : Analyse comparative du SOFA H0: groupe décès J90 et survie J90

Variable			Décès J90		Comparaison des groupes	
Nom	Unité	Modalités	non N=44	oui N=17	Test	p value
SOFA H0	N		44	17	Test : Student	0.006
		Moyenne ± Ecart-type	7.73 ± 3.01	10.53 ± 4.36		
		Médiane (IQR)	7.00 (6.00 ; 9.50)	11.00 (7.00 ; 14.00)		
		Minimum Maximum	3.00 16.00	3.00 19.00		

Le score SOFA est significativement plus élevé dans le groupe des patients décédés à J90 que chez les survivants.

Tableau 4 : Analyse comparative des recommandations : décès J90 et survie J90

Variable			Décès J90		Comparaison des groupes	
Nom	Unité	Modalités	0 N=44	1 N=17	Test	p value
Prise en charge dans les 3 premières heures	N(%)	0	1 (2.3)	3 (17.6)		NA : effectif < 8
		1	43 (97.7)	14 (82.4)		
Antibiothérapie dans les 3 premières heures	N(%)	0	26 (59.1)	10 (58.8)	Test : Khi-Deux	0.98
		1	18 (40.9)	7 (41.2)		
Remplissage 30 ml/kg dans les 6 premières heures	N(%)	0	35 (79.5)	11 (64.7)	Test : Fisher exact	0.69
		1	9 (20.5)	11 (64.7)		
Monitoring lactique dans les 6 premières heures	N(%)	0	18 (40.9)	6 (35.3)	Test : Khi-Deux	0.20
		1	26 (59.1)	8 (47.1)		
SSC appliquée	N(%)	0	41 (93.2)	15 (88.2)		NA : effectif < 8
		1	3 (6.8)	2 (11.8)		

On n'objective pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'application des recommandations et le critère « SSC appliquée ».

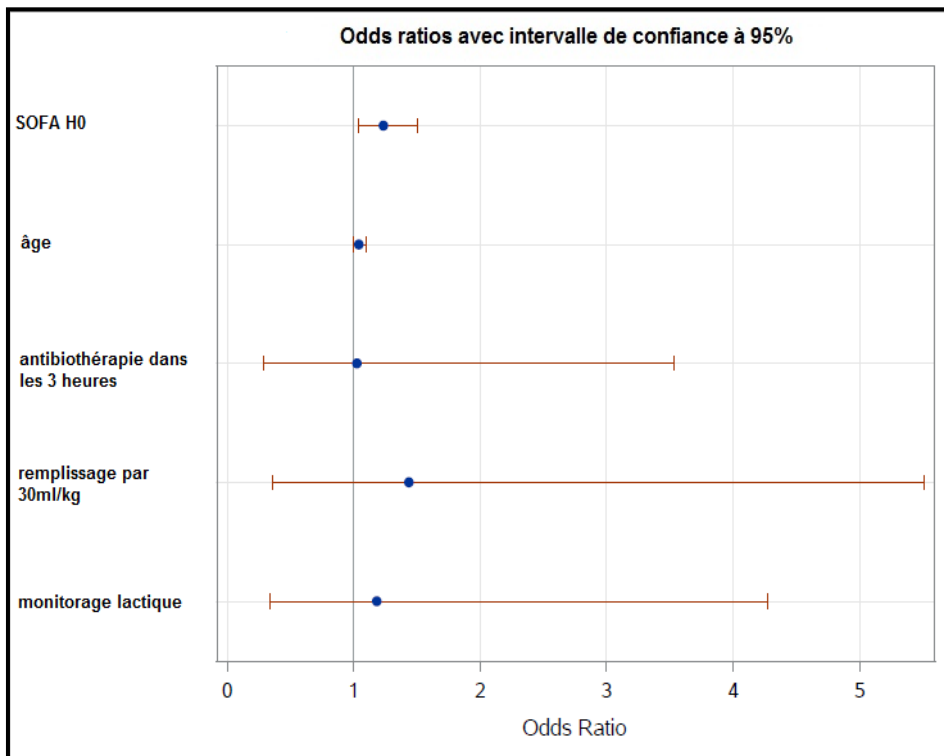
On n'objective pas de différence significative entre les deux groupes concernant la mise en place d'un traitement par catécholamines aux urgences, le délai de prise en charge aux urgences, le délai de transfert en réanimation et le remplissage en valeur absolue ou en ml/kg.

Tableau 5 : Analyse comparative de la prise en charge : groupe décès J90 et survie J90

Variable			d_J90		Comparaison des groupes	
Nom	Unité	Modalités	0 N=44	1 N=17	Test	p value
Mise en place d'un traitement par catecholamines aux urgences	N(%)	0	31 (70.5)	9 (52.9)	Test : Khi-Deux	0.32
		1	13 (29.5)	6 (35.3)		
Délai de prise en charge	minutes	N	44	17		
		Moyenne ± Ecart-type	62.39 ± 107.7	109.4 ± 196.1		
		Médiane (Q1;Q3)	26.00 (19.50 ; 63.00)	40.00 (19.00 ; 68.00)	Test Wilcoxon	: 0.87
		Minimum Maximum	9.00 700.0	5.00 780.0		
Délai de transfert en réanimation	minutes	N	44	17		
		Moyenne ± Ecart-type	404.5 ± 376.8	308.8 ± 153.0		
		Médiane (Q1;Q3)	310.0 (175.0 ; 420.0)	300.0 (210.0 ; 420.0)	Test Wilcoxon	: 0.99
		Minimum Maximum	50.00 1560	30.00 630.0		
Remplissage en ml/kg	ml/kg	N	44	17		
		Moyenne ± Ecart-type	17.34 ± 14.96	22.12 ± 24.96		
		Médiane (Q1;Q3)	15.00 (7.00 ; 25.00)	12.00 (6.00 ; 40.00)	Test Wilcoxon	: 0.95
		Minimum Maximum	0.00 60.00	0.00 95.00		
Remplissage total ml	millilitres	N	44	17		
		Moyenne ± Ecart-type	1324 ± 1008	1485 ± 1388		
		Médiane (Q1;Q3)	1250 (625.0 ; 2000)	1000 (500.0 ; 2500)	Test Wilcoxon	: 0.97
		Minimum Maximum	0.00 4500	0.00 4500		

L'analyse des recommandations, ajustée à l'âge et au score SOFA à l'admission, ne révèle pas de différence significative sur la mortalité à J90.

Figure 27 : Impact de l'application des recommandations sur la mortalité des patients en choc septique



b) APPLICATION DES RECOMMANDATIONS ET SCORE SOFA A J90

Nous étudions l'association entre la variation du score SOFA de la prise en charge initiale (SOFA H0) jusqu'à la 72e heure (SOFA H72) et la mise en place d'une antibiothérapie dans un délai de 3h, l'administration d'un remplissage vasculaire par solutés cristalloïdes à la posologie de 30 ml/kg au moins sur les 6 premières heures et le monitoring de la lactatémie dans les 6 premières heures.

La variation du score SOFA, nommée delta SOFA, est obtenue par la différence entre le SOFA H0 et le SOFA H72. On le considère comme un reflet de l'évolution de la gravité du sepsis au cours des 72 premières heures.

L'analyse des moyennes du delta SOFA ajustées sur le SOFA H0 et l'âge, n'a pas montré de différence significative en fonction de l'application des recommandations étudiées.

Tableau 6 : Comparaison des différences de moyenne delta SOFA en fonction de l'administration d'une antibiothérapie dans les 3 premières heures

Variable		Antibiothérapie dans les 3 heures			Comparaison des groupes
Nom	modalité		Realisé = 25 patients	Non réalisé = 36 patients	p value
Delta SOFA en fonction de l'initiation de l'antibiothérapie dans les 3 heures	Moyenne+ intervalle confiance	Delta SOFA*	0.4595 (-0.6201 ; 1.5391)	1.9221 (1.0746 ; 2.7696)	0.2927
	Moyenne+ intervalle confiance	Moyenne des différences delta SOFA*	1.4626 (0.0868 ; 2.8384)		

Tableau 7 : Comparaison des différences de moyenne delta SOFA en fonction de l'administration d'un remplissage vasculaire par solutés cristalloïdes dans les 6 premières heures

Variable		Remplissage vasculaire par 30 ml/kg dans les 6 heures		Comparaison des groupes
Nom	modalité	Realisé =15 patients	Non réalisé=46 patients	p value
Delta SOFA en fonction de l'administration d'un remplissage vasculaire par 30 ml/kg de solutés cristalloïdes dans les 6 heures	Moyenne+ intervalle confiance	Delta SOFA*	0.0480 (-1.4514 ; 1.5474)	1.6925 (0.9465 ; 2.4385)
	Moyenne+ intervalle confiance	Moyenne des différences SOFA*	1.6445 (-0.0346 ; 3.3236)	0.3320
		Données manquantes	0	0

Tableau 8 : Comparaison des différences de moyenne Delta SOFA en fonction de la réalisation d'un monitoring de la lactatémie dans les 6 premières heures

Variable		Monitoring de la lactatémie dans les 6 heures		Comparaison des groupes
Nom	modalité	Realisé =37 patients	Non réalisé=24 patients	p value
Delta SOFA en fonction du monitoring de la lactatémie dans les 6 heures	Moyenne+ intervalle confiance	Delta SOFA*	1.4845 (0.5958 ; 2.3722)	1.1955 (0.1455 ; 2.2455)
	Moyenne+ intervalle confiance	Moyenne des différences SOFA*	-0.2890 (-1.6755 ; 1.0965)	0.8357
		Données manquantes	0	0

**c) APPLICATION DES RECOMMANDATIONS ET DUREE
D'HOSPITALISATION EN REANIMATION**

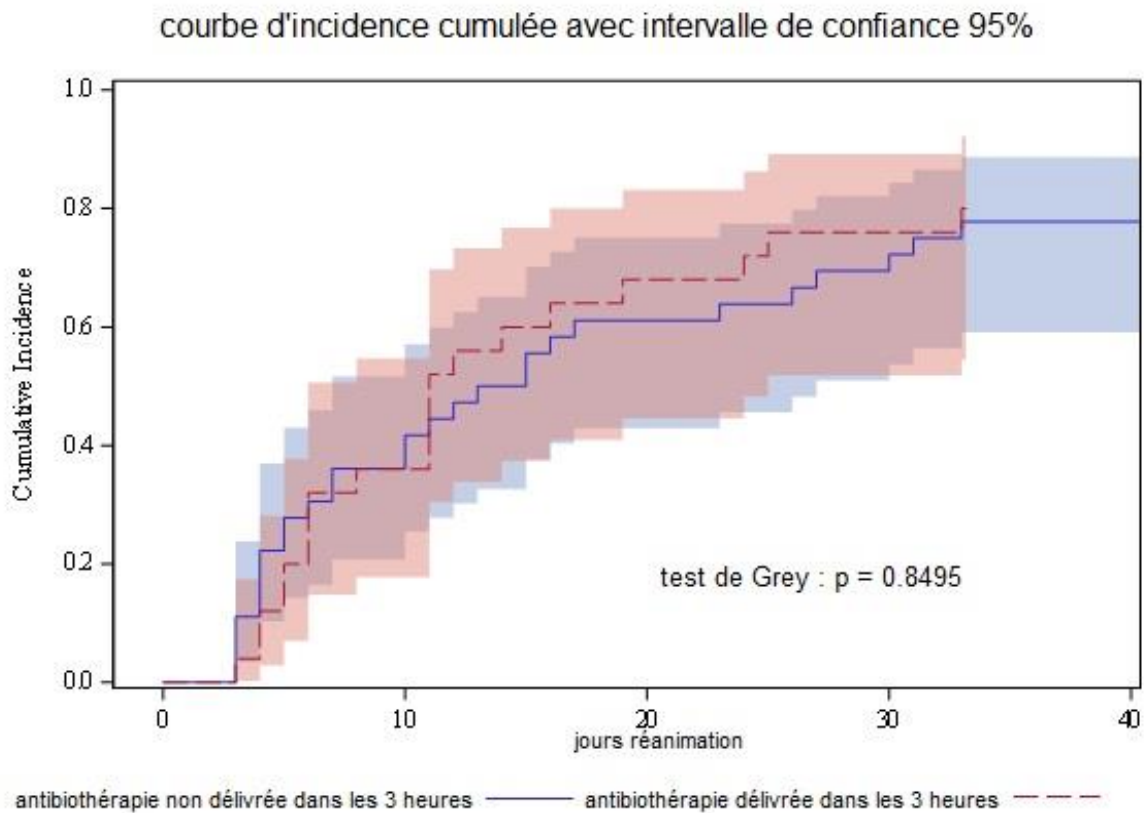
Nous étudions la durée d'hospitalisation en réanimation en fonction de l'application des recommandations : mise en place d'une antibiothérapie dans un délai de 3h, administration d'un remplissage vasculaire par solutés cristalloïdes à la posologie minimale de 30 ml/kg sur les 6 premières heures et monitoring de la lactatémie dans les 6 premières heures.

Il n'est pas objectivé de différence significative dans la durée d'hospitalisation en réanimation entre le groupe ayant bénéficié d'une antibiothérapie dans les 3 premières heures de la prise en charge initiale et le groupe n'en ayant pas bénéficié.

Tableau 9 : incidences cumulées de la durée du séjour en réanimation/USC (en jours) en fonction de l'administration d'une antibiothérapie dans les 3 premières heures de prise en charge

antibiothérapie non délivrée dans les 3 heures					antibiothérapie délivrée dans les 3 heures				
jours en réanimation	incidence cumulée	standard error	intervalle de confiance 95%		jours en réanimation	incidence cumulée	standard error	intervalle de confiance 95%	
0	0	0			0	0	0		
3	0.1111	0.0531	0.0345	0.2383	3	0.0400	0.0402	0.00265	0.1744
4	0.2222	0.0702	0.1032	0.3693	4	0.1200	0.0666	0.0289	0.2812
5	0.2778	0.0757	0.1431	0.4300	5	0.2000	0.0822	0.0704	0.3768
6	0.3056	0.0779	0.1642	0.4593	6	0.3200	0.0960	0.1482	0.5066
7	0.3611	0.0812	0.2081	0.5164	8	0.3600	0.0990	0.1771	0.5472
10	0.4167	0.0833	0.2541	0.5715	11	0.5200	0.1036	0.3048	0.6978
11	0.4444	0.0840	0.2778	0.5984	12	0.5600	0.1034	0.3387	0.7330
12	0.4722	0.0845	0.3020	0.6249	14	0.6000	0.1026	0.3736	0.7672
13	0.5000	0.0847	0.3266	0.6509	16	0.6400	0.1011	0.4093	0.8001
15	0.5556	0.0843	0.3772	0.7017	19	0.6800	0.0990	0.4457	0.8319
16	0.5833	0.0838	0.4030	0.7264	24	0.7200	0.0962	0.4824	0.8624
17	0.6111	0.0831	0.4292	0.7507	25	0.7600	0.0929	0.5183	0.8917
23	0.6389	0.0821	0.4556	0.7747	33	0.8000	0.0914	0.5441	0.9214

Figure 28 : Comparaison des durées d'hospitalisation en fonction de la délivrance d'une antibiothérapie dans les 3 premières heures de prise en charge

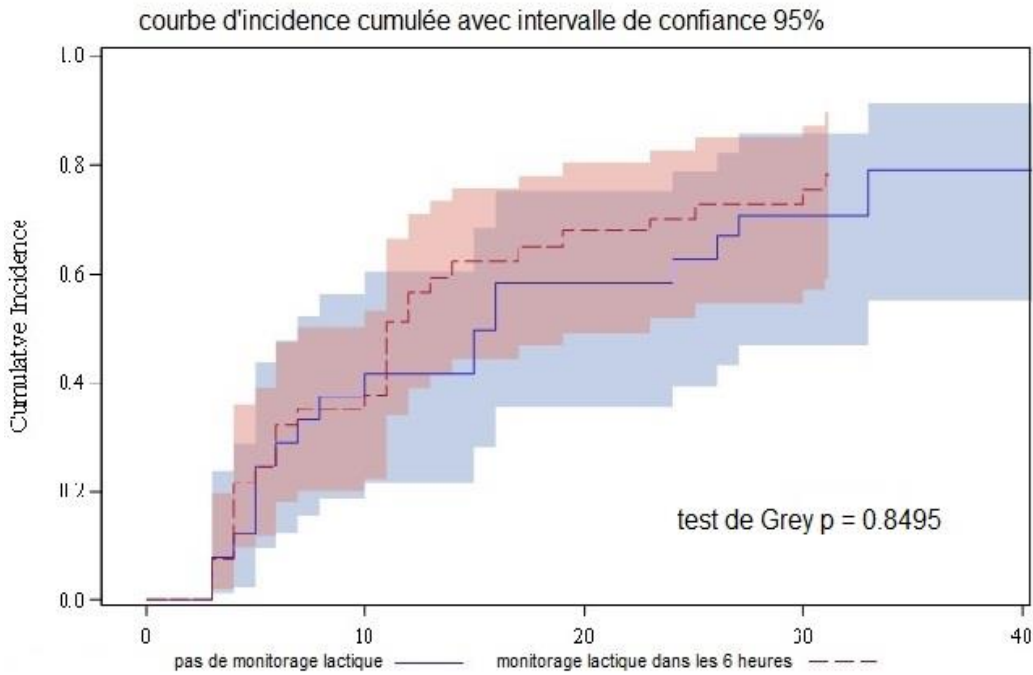


Il n'a pas été objectivé de différence significative dans la durée d'hospitalisation en réanimation entre le groupe ayant bénéficié d'un monitoring de la lactatémie dans les 6 premières heures de la prise en charge initiale et le groupe n'en ayant pas bénéficié.

Tableau 10 : incidences cumulées de la durée du séjour en réanimation/USC (en jours) en fonction de la réalisation d'un monitoring de la lactatémie dans les 6 premières heures de prise en charge

monitorage lactique dans les 6 heures réalisé				monitorage lactique dans les 6 heures non réalisé			
jours en réanimation	incidence cumulée	standard error	intervalle de confiance 95%	jours en réanimation	incidence cumulée	standard error	intervalle de confiance 95%
0	0	0		0	0	0	
3	0.0833	0.0577	0.0137 0.2371	3	0.0811	0.0456	0.0203 0.1978
4	0.1250	0.0691	0.0302 0.2908	4	0.2162	0.0687	0.1003 0.3606
5	0.2500	0.0906	0.0989 0.4358	5	0.2432	0.0716	0.1193 0.3907
6	0.2917	0.0951	0.1263 0.4801	6	0.3243	0.0782	0.1803 0.4771
7	0.3333	0.0986	0.1553 0.5230	7	0.3514	0.0798	0.2017 0.5049
8	0.3750	0.1013	0.1859 0.5645	10	0.3784	0.0811	0.2237 0.5322
10	0.4167	0.1033	0.2176 0.6049	11	0.5135	0.0838	0.3406 0.6620
15	0.5000	0.1051	0.2848 0.6821	12	0.5676	0.0833	0.3901 0.7112
16	0.5833	0.1042	0.3563 0.7546	13	0.5946	0.0828	0.4154 0.7352
24	0.6250	0.1029	0.3931 0.7893	14	0.6216	0.0820	0.4410 0.7588
26	0.6667	0.1008	0.4307 0.8227	17	0.6486	0.0809	0.4670 0.7819
27	0.7083	0.0981	0.4688 0.8547	19	0.6757	0.0796	0.4934 0.8045
33	0.7917	0.0882	0.5517 0.9123	23	0.7027	0.0780	0.5202 0.8265
67	0.8333	0.0885	0.5651 0.9434	25	0.7297	0.0763	0.5467 0.8484

Figure 29 : Comparaison des durées d'hospitalisation en fonction de réalisation d'un monitoring de la lactatémie dans les 6 premières heures de prise en charge

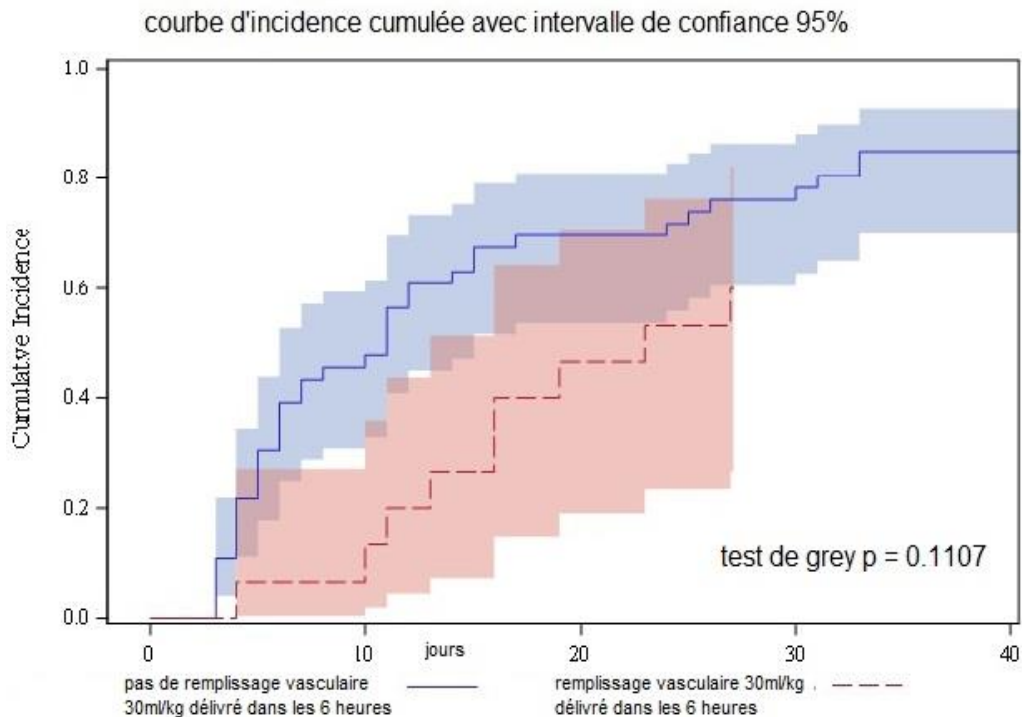


On ne montre pas de différence significative sur la durée d'hospitalisation en fonction de l'administration d'un remplissage vasculaire par 30 ml/kg de solutés cristalloïdes ou non. Un p inférieur à 0.2 par le test de Gray a motivé la réalisation d'une analyse ajustée du remplissage vasculaire selon l'âge et le SOFA H0.

Tableau 11 : incidences cumulées de la durée du séjour en réanimation/USC (en jours) en fonction de la réalisation d'un remplissage vasculaire par 30 ml/kg dans les 6 premières heures de prise en charge

remplissage vasculaire 30ml/kg non administré				remplissage vasculaire 30ml/kg administré			
jours réanimation	incidence cumulée	standard error	intervalle de confiance 95%	jours réanimation	incidence cumulée	standard error	intervalle de confiance 95%
0	0	0		0	0	0	
3	0.1087	0.0464	0.0393 0.2183	4	0.0667	0.0675	0.00356 0.2723
4	0.2174	0.0615	0.1114 0.3460	10	0.1333	0.0929	0.0189 0.3595
5	0.3043	0.0686	0.1782 0.4402	11	0.2000	0.1100	0.0431 0.4388
6	0.3913	0.0728	0.2507 0.5293	13	0.2667	0.1223	0.0736 0.5119
10	0.4783	0.0745	0.3276 0.6141	16	0.4000	0.1364	0.1496 0.6428
11	0.5652	0.0740	0.4088 0.6950	19	0.4667	0.1409	0.1908 0.7042
12	0.6087	0.0730	0.4507 0.7340	23	0.5333	0.1436	0.2334 0.7622
14	0.6304	0.0722	0.4721 0.7531	27	0.6000	0.1483	0.2676 0.8204

Figure 30 : Comparaison des durées d'hospitalisation en fonction de l'administration d'un remplissage vasculaire à 30 ml/kg dans les 6 premières heures de prise en charge



Pierre Edouard FLOCH

L'analyse ajustée selon l'âge et le SOFA H0 du remplissage vasculaire objective une durée d'hospitalisation significativement plus élevée dans le groupe ayant bénéficié d'un remplissage vasculaire de 30 ml/kg par solutés cristalloïdes dans les 6 premières heures : hazard ratio = 0.544 IC 95% (0.302 ; 0.980) p= 0.042

D. DISCUSSION

Notre étude rétrospective se veut exhaustive quant à l'évaluation de la prise en charge initiale des patients en choc septique dès l'accueil en ZAO des urgences du Centre Hospitalier de Boulogne sur Mer, entre le 1er octobre 2017 et le 1er novembre 2019.

1. RAPPEL DES PRINCIPAUX RESULTATS

Du 1er octobre 2017 au 1er novembre 2019, au Centre Hospitalier de Boulogne sur Mer, 61 patients ont été hospitalisé pour choc septique en réanimation/USC après une prise en charge initiale aux urgences.

24,6% des patients ont bénéficié d'un remplissage vasculaire par solutés cristalloïdes supérieur ou égal à 30 ml/kg dans les 6 premières heures de la prise en charge.

34,4% des patients ont bénéficié de la mise en place d'un traitement par noradrénaline dans les 6 premières heures.

Les prélèvements d'hémocultures ont été réalisés à la prise en charge initiale chez 93,4% des patients et un ECBU chez 81,9% des patients.

41% des patients ont bénéficié de la mise en place d'une antibiothérapie dans les 3 premières heures de la prise en charge.

60,7% des patients ont eu un second dosage de la lactatémie dans les 6 premières de la prise en charge.

Pierre Edouard FLOCH

8,2% des patients ont bénéficié d'une prise en charge adéquate selon les critères proposés sur le modèle des recommandations de la SSC en 2016 (figure 13).

La mortalité au 90e jour de prise en charge est de 27,9%.

La durée médiane d'hospitalisation en réanimation est de 8 jours IQ (4-15).

L'application ou non de ces recommandations n'a pas montré de différence significative dans notre population sur la survie à J90 et l'aggravation à la 72e heure (représentée par l'évolution du score SOFA à H72).

Il n'a pas été montré de différence significative sur le nombre de jours d'hospitalisation en réanimation/USC selon l'application ou non d'une antibiothérapie dans les 3 premières heures et d'un monitoring lactique dans les 6 premières heures de la prise en charge initiale.

Cependant, on objective, après ajustement sur l'âge et le SOFA à l'admission, une durée d'hospitalisation en réanimation/USC plus longue dans le groupe ayant reçu un volume de remplissage vasculaire d'au moins 30 ml/kg de solutés cristalloïdes dans les 6 premières heures de la prise en charge initiale.

2. BIAIS ET LIMITES

La limite principale de notre étude est sa faible puissance du fait du nombre restreint de dossiers inclus. Les éléments expliquant le caractère restreint du nombre de dossiers sont :

- Le caractère monocentrique du recueil de données, limité aux patients pris en charge dès la phase initiale aux urgences du Centre Hospitalier de Boulogne sur Mer
- La spécificité des critères d'inclusion quant au diagnostic de choc septique, notamment devant la nécessité d'un support catécholaminergique dans les 24 premières heures
- L'exclusion de patients nécessitant une prise en charge spécialisée dans une autre structure de soins.

Les critères d'inclusion de notre étude, retenus selon la définition du choc septique dans SEPSIS-3 par la SSC en 2016 (44), se veulent spécifiques dans le diagnostic de choc. Shankar-Hari et al (47) objectivent une mortalité significativement plus importante dans une population de patients en choc septique nécessitant un traitement par vasopresseur pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg et présentant une lactatémie supérieure à 2 mmol/l après remplissage vasculaire. La population étudiée doit répondre aux critères de gravité du choc septique afin de ne pas sous-estimer la mortalité évaluée durant notre étude.

Pierre Edouard FLOCH

Du fait de son caractère rétrospectif, notre étude comporte également un biais de recrutement. La sélection des dossiers ayant été réalisée à partir des RUM, un défaut dans la codification des RUM peut être source de non-sélection de patients répondant aux critères d'inclusion.

De plus, le référencement des données concernant la prise en charge thérapeutique au sein des urgences, réalisée de manière manuscrite dans un dossier papier, représente une source d'erreur non négligeable. Le recueil concernant les délais d'antibiothérapie dépend notamment de l'heure inscrite de manière manuelle au moment de la mise en place de l'antibiothérapie.

Les recueils de données concernant le délai de prise en charge initiale aux urgences, le délai de monitoring de la lactatémie et le délai de transfert en réanimation, sont réalisés à partir de données informatiques, dépendant de l'heure d'enregistrement dans les différents programmes informatiques concernés (CLINICOM, REASSIST). Il existe donc un risque de sur estimation en cas d'enregistrement différé.

Enfin, la sélection de notre population est réalisée à partir du référencement des patients au sein du service de réanimation/USC, et non aux urgences, avec un risque de sous-estimation du nombre de patients en choc septique. Cet élément est à pondérer par l'orientation des patients présentant des signes de choc vers le service de réanimation/USC.

Les éléments de prise en charge évalués, notamment les délais, sont jugés conformes selon les recommandations de la SSC proposées lors de leur mise à jour en 2016. En effet, bien que les dernières recommandations de la SSC aient été proposées en 2018,

la date du début de notre étude est le 1er octobre 2017. Nous avons réalisé l'évaluation de notre population selon les recommandations applicables en 2017.

3. COMPARAISON AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

a) **POPULATION**

L'âge médian de la population étudiée dans notre étude est de 65 ans IQ (54-76), représentée par une majorité d'hommes : 65,6% de la population étudiée. Ces données sont similaires aux valeurs objectivées par l'étude EPISS (2) menée dans 14 services de soins intensifs français sur une population de 1488 patients en choc septique. Cette étude objective une médiane d'âge de 68 ans IQ (58-78) représentée par une majorité d'hommes : 63,9% de la population de EPISS.

Tout comme dans notre étude, la population de patients de l'étude EPISS remplit les critères de choc septique (score SOFA \geq 2, administration de catécholamines, lactatémie initiale \geq 2 mmol/l) :

- Médiane du score SOFA à l'admission à 11 IQ (9-14) dans EPISS vs 8 IQ (6-11) dans notre étude
- 83.9% de la population de l'étude EPISS sous ventilation mécanique invasive vs 52.5% de notre population
- Médiane du nombre de jours d'hospitalisation en soins intensifs dans EPISS à 9 jours IQ (3-19) vs 8 jours IQ (4-15) dans notre étude

- 100% des patients ont bénéficié de la mise en place d'un traitement par catécholamines à la fois dans EPISS et dans notre étude.

La mortalité au sein de la population de l'étude EPISS est plus importante que dans notre étude, avec une mortalité dans le service de soins intensifs de 39,5% vs 19,7% dans notre étude. La mortalité à J28 est de 42% dans l'étude EPISS vs 21,3% dans notre étude. Cette différence peut s'expliquer notamment par le mode d'admission initial depuis les urgences dans notre étude, ce qui n'est pas le cas dans l'étude EPISS.

Dans une étude récente multicentrique s'intéressant à la corticothérapie chez les patients en choc septique, Venkatesh et al objectivent sur une population de 3858 patients, une mortalité à J90 proche de 28% (61), comparable à la mortalité à J90 au sein de notre étude.

Dans une étude de grande ampleur menée sur 25 375 patients aux USA (74% des patients) et en Europe (26% des patients), Levy et al (19) objectivent de manière significative une mortalité moindre lorsque les patients sont admis directement des urgences vers le service de soins intensifs.

Dans ces deux études, les patients en choc septique présentent par ordre de fréquence un foyer infectieux pulmonaire, digestif et urinaire.

Tableau 12 : Incidence du foyer infectieux chez une population de patients en choc septique : comparaison de l'étude EPISS, étude Levy et al (33) à l'étude menée aux urgences du CHB

	Etude EPISS	Etude Levy et al USA	Etude Levy et al Europe	Etude CHB*
Site pulmonaire	48,5%	45.8%	45.2%	26.2%
Site abdominal	17.6%	19.2%	31.9%	22.9%
Site urinaire	9.5%	30.6%	8.6%	26.2%

Cette différence de mortalité peut également s'expliquer par l'origine du foyer infectieux. En effet, dans l'étude EPISS, les patients en choc septique avec foyer infectieux urinaire présentent une mortalité significativement inférieure à J28 : HR=0.65 (0.49-0.85) $p<0.001$. Mayr et al (62) objectivent une mortalité significativement plus élevée chez les patients dont le site infectieux initial est pulmonaire.

Par ailleurs, la fréquence des germes objectivés sur prélèvements positifs dans l'étude EPISS est comparable à la fréquence rencontrée dans notre étude :

- Bacille Gram-négatif en majorité à 48,7% dans l'étude EPISS vs 42,9% dans l'étude au CHB
- Cocci Gram-positif dans EPISS à 35,9% vs 40,8% dans l'étude au CHB.

Pierre Edouard FLOCH

Pour Mayr, une infection à *Pseudomonas* est associée à une mortalité plus importante. L'hypothèse d'une mortalité inférieure dans notre population peut s'expliquer par une incidence du site pulmonaire inférieure (Levy et al : 45% vs 26.2% étude CHB) ainsi que la faible incidence des infections à *Pseudomonas* (3 cas).

b) PRISE EN CHARGE INITIALE

Dans notre étude, le délai médian de prise en charge est de 26 minutes et près de 75% de la population bénéficient d'une prise en charge dans l'heure.

Cependant, seuls 41% des patients reçoivent une antibiothérapie dans les 3 premières heures de la prise en charge, avec un délai médian de 240 minutes IQ (100-390). L'administration dans les 6 premières heures d'un remplissage vasculaire à la posologie de 30 ml/kg de solutés cristalloïdes n'est réalisée que chez 24.6% des patients, avec une posologie médiane de 15 ml/kg IQ (6-27).

Malgré une lactatémie moyenne initiale de 5.7 mmol/l \pm 4 dans notre population, un contrôle de la lactatémie dans les 6 premières heures de la prise en charge n'est réalisé que chez 60,7% des patients.

93,4% des patients bénéficient de la réalisation d'hémocultures aux urgences et un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) est prélevé dans 81,9% des cas.

Dans notre étude, on ne retrouve que 8,2% des patients bénéficiant d'un remplissage vasculaire par solutés cristalloïdes à la posologie minimale de 30 ml/kg et d'un monitoring de la lactatémie sur les 6 premières heures, associés à la mise en place d'une antibiothérapie dans les 3 premières heures.

Levy et al (19) objectivent au sein de leur cohorte la réalisation d'un prélèvement d'hémocultures chez 83,7% des patients aux USA et 64,7% en Europe. Une antibiothérapie est délivrée dans les 3 heures chez 70,8% des patients aux USA et chez 63,9% des patients en Europe. 70% des patients de la cohorte américaine et 72,6% de la cohorte européenne ont bénéficié d'un remplissage par solutés cristalloïdes suivi de la mise en place d'un traitement par vasopresseurs.

Figure 31 : Application des recommandions de la SSC mises à jour 2008 dans l'étude de Levy et Al

(18)

	USA (N=18766)	Europe (N=6609)	p value
Compliance with all applicable elements of sepsis resuscitation bundle	21.6%	18.4%	<0.0001
Serum lactate obtained within 6 h of presentation	70.1%	71.9%	0.005
Blood cultures obtained before broad-spectrum antibiotic administration	83.7%	64.7%	<0.0001
Broad-spectrum antibiotic given within 3 h of admission to emergency department or 1 h of non-emergency department admission	70.8%	63.9%	<0.0001
For hypotension or lactate concentration >4 mmol/L, 20 mg/kg crystalloid fluid bolus delivered followed by vasopressors if needed to maintain MAP ≥65 mm Hg	70.0%	72.6%	0.0001
Compliance with sepsis care measures			

Malgré un meilleur suivi des recommandations en comparaison à notre étude, la mortalité intra hospitalière dans la cohorte de Levy et al, chez les patients transférés des urgences (18), est comparable à la mortalité observée à Boulogne sur Mer à J90 :

- Mortalité intra hospitalière cohorte américaine Levy et al = 24,6%
- Mortalité intra hospitalière cohorte européenne Levy et al = 34,1%
- Mortalité à J90 cohorte CHB = 27.9%

Bien que nous n'ayons pas pris en compte la mortalité intra hospitalière mais la mortalité à J90, nos chiffres sont comparables à ce qu'obtient Levy dans ses cohortes européennes et américaines en termes de mortalité.

Dans une étude de grande ampleur, Seymour et al (6) évaluent l'application des recommandations de la SSC mises à jour en 2016. Sur une cohorte multicentrique de 49 331 patients en sepsis ou choc septique, 82,5% des patients ont bénéficié de l'application de l'ensemble des recommandations dans les 3 premières heures. Elles ont été réalisées dans un délai médian de 1,3 heure IQ (0,65-2,35), avec un délai médian d'administration des antibiotiques de 0.95 heure IR (0,35-1,95). Les patients présentant une hyperlactatémie supérieure à 4 mmol/l ou une pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg ont bénéficié de l'administration d'un remplissage vasculaire par solutés cristalloïdes dans un délai médian de 2,56 heures IR (1,33-4,20).

Bien que seuls 45,3% de la population étudiée par Seymour et al aient des critères de choc septique, la mortalité intra hospitalière objectivée au sein de cette étude est de 22,8%. Ce résultat est à pondérer à une gravité moindre de la population en comparaison

à celle de notre étude. L'hétérogénéité de la population au sein de cette étude doit faire apprécier la mortalité toute population confondue avec retenue.

c) PRONOSTIC

Le remplissage vasculaire dans la prise en charge du patient en choc septique trouve sa logique sur le plan physiopathologique par l'existence d'une vasoplégie et d'un syndrome de fuite capillaire.

Dans son étude princeps en 2001, Rivers objective une diminution significative de la mortalité intra hospitalière (EGDT groupe 30,5% vs 46,5% standard groupe) dans une cohorte de patients en choc septique ayant bénéficié d'un remplissage vasculaire par soluté cristalloïde dans les 6 premières heures (moyenne 4981 ml \pm 2984) associé à une surveillance hémodynamique invasive (pression veineuse centrale, saturation en oxygène veineuse centrale, pression artérielle moyenne). De plus, 92.4% du groupe EGDT ont bénéficié de l'administration d'une antibiothérapie dans les 6 premières heures de la prise en charge initiale.

De ces résultats découlent les recommandations de la SSC visant un diagnostic et une administration des thérapeutiques le plus précocement possible.

Monge Garcia et al observent dans une étude prospective sur une cohorte de 81 patients en choc septique l'effet d'un remplissage de 500 ml de soluté cristalloïde sur 30 minutes (63). Le monitoring proposé tient compte des variations du débit cardiaque mesuré en ETO et des pressions artérielles systolique, diastolique, moyenne et pulsée. Les principaux résultats sont repris dans le tableau ci-dessous.

Figure 32 : Effet d'une expansion volémique sur les paramètres hémodynamiques objectivé de manière invasive (63)

	Before volume expansion	After volume expansion	P value
CO, L/min			
Preload responders	5.5 (4.3–8)	6.3 (4.8–9.1)***	<0.001
Preload non-responders	5.7 (4.1–8.8)	6 (4.1–8.7)	
HR, beats/min			
Preload responders	98 (88–119)	94 (84–114)***	0.957
Preload non-responders	98 (76–109)	94 (72–110)*	
MAP, mmHg			
Preload responders	74 (60–80)	78 (65–90)***	0.025
Preload non-responders	69 (64–81)	72 (67–80)**	
SAP, mmHg			
Preload responders	106 (98–124)	119 (104–143)***	<0.001
Preload non-responders	106 (90–116)	109 (95–120)**	
DAP, mmHg			
Preload responders	54 (46–64)	56 (47–69)**	0.56
Preload non-responders	54 (44–62)	58 (46–64)**	
PP, mmHg			
Preload responders	51 (41–67)	61 (49–79)***	<0.001
Preload non-responders	43 (38–63)	49 (37–65)*	

CO : débit cardiaque

SAP : pression artérielle systolique

HR beats : fréquence cardiaque

DAP : pression artérielle diastolique

MAP : pression artérielle moyenne

PP : pression pulsée

On note une augmentation significative du débit cardiaque, de la pression artérielle moyenne, de la pression artérielle systolique et de la pression pulsée.

Il n'est pas noté de différence significative concernant la pression artérielle diastolique.

Ces données définissent le probable intérêt de l'utilisation des vasopresseurs dans la restauration de la pression artérielle diastolique.

Dans une cohorte prospective randomisée de 310 patients publiée en 2019, Permpikul et al (64) analysent l'impact d'une administration précoce de noradrénaline sur la restauration dans les 6 premières heures (notée échelle de contrôle du choc) :

- d'une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg
- d'une diurèse supérieure à 0.5 ml/kg/h pendant 2 heures consécutives
- d'une diminution de 10% de la lactatémie lors d'un second dosage.

Figure 33 : Impact d'une administration précoce de noradrénaline sur l'échelle de contrôle du choc dans la prise en charge du patient en choc septique (64)

Outcome	Early Norepinephrine (n = 155)	Standard Treatment (n = 155)	Odds Ratio or Relative Risk (95% CI)*	P Value
Primary outcome, n (%)				
Achieved target mABP + tissue perfusion goal by 6 h	118 (76.1)	75 (48.4)	3.4 (2.09–5.53)	<0.001
Achieved target mABP + urine output + lactate clearance >10% by 6 h	48 (31.0)	27 (17.4)	2.13 (1.24–3.64)	0.005
Achieved target mABP + urine output by 6 h	55 (35.5)	38 (24.5)	1.69 (1.04–2.77)	0.04

Bien que cette étude ne montre pas de différence significative de mortalité entre les deux groupes, les patients ayant bénéficié de l'administration précoce de la noradrénaline sont significativement plus nombreux à présenter une restauration de la PAM au-dessus de 65 mmHg, une reprise de diurèse supérieure à 0.5 ml/kg/h pendant 2 heures consécutives et une diminution de la lactatémie au contrôle sanguin dans les 6 premières heures.

Par ailleurs, Permpikul et al (64) montrent une incidence significativement plus faible d'œdème pulmonaire d'origine cardiogénique (noradrénaline 14.4% vs. 27,7% standard p=0.004) et de trouble du rythme cardiaque (noradrénaline 11% vs. 20% standard p=0.03) dans le groupe ayant reçu le traitement par noradrénaline précocement.

Pierre Edouard FLOCH

Une raison de la durée d'hospitalisation significativement plus longue dans le groupe ayant bénéficié d'un remplissage vasculaire au sein de notre étude peut trouver sa cause dans ces complications non étudiées dans notre cohorte.

Une prise en charge invasive de la sorte semble également nécessiter un transfert rapide en réanimation. Le délai médian de transfert en réanimation/USC dans notre cohorte est de 300 minutes IQ (180-420). Dans le groupe de travail transversal SEPSIS, les experts proposaient en 2005 une prise en charge dans l'heure en service de réanimation en l'absence d'amélioration de la pression artérielle moyenne malgré un remplissage suffisant. Bien que non étudiée dans notre travail, une prise en charge pluridisciplinaire comprenant urgentistes et réanimateurs est une condition indispensable à la bonne prise en charge du patient en choc septique.

Concernant la précocité de l'instauration de l'antibiothérapie, Kumar et al objectivent, sur une cohorte de 2154 patients, une diminution significative de la mortalité corrélée à la précocité de l'antibiothérapie (55)

Figure 33 : Association des incidences cumulées de la mise en place d'une antibiothérapie efficace après le début d'un choc septique et la mortalité (55)

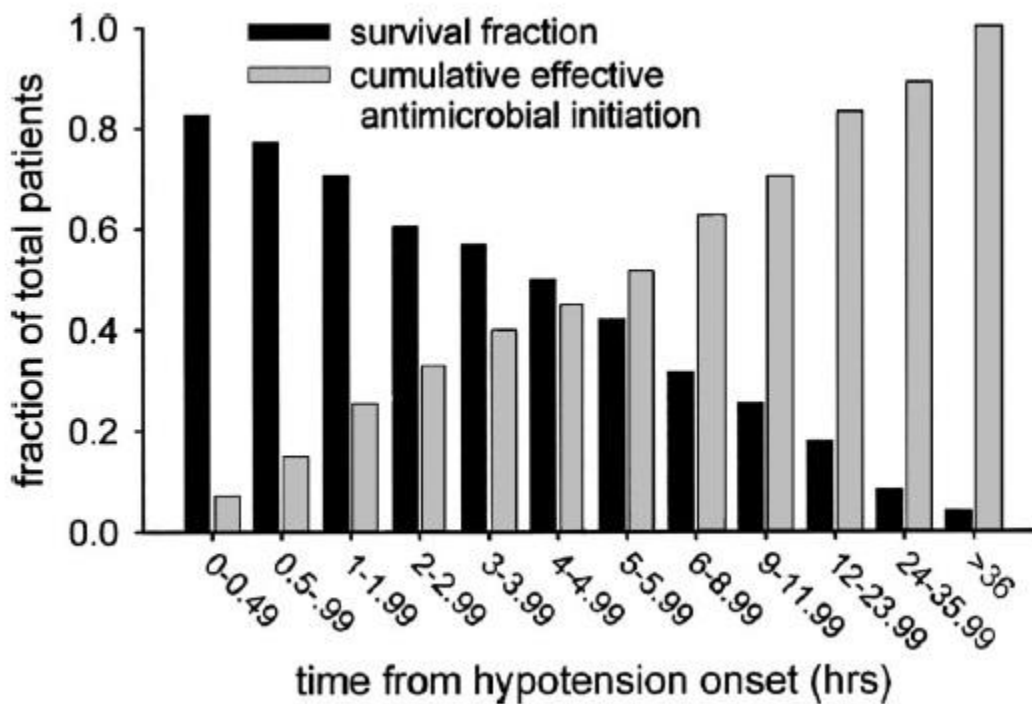
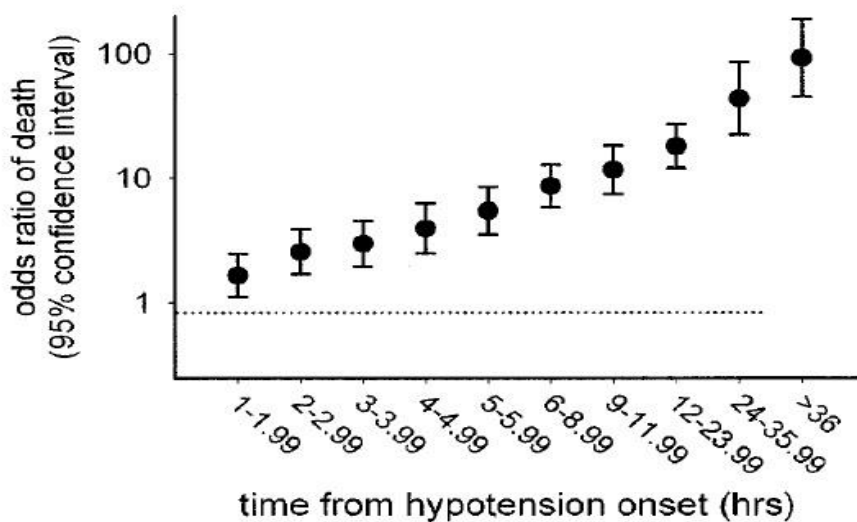


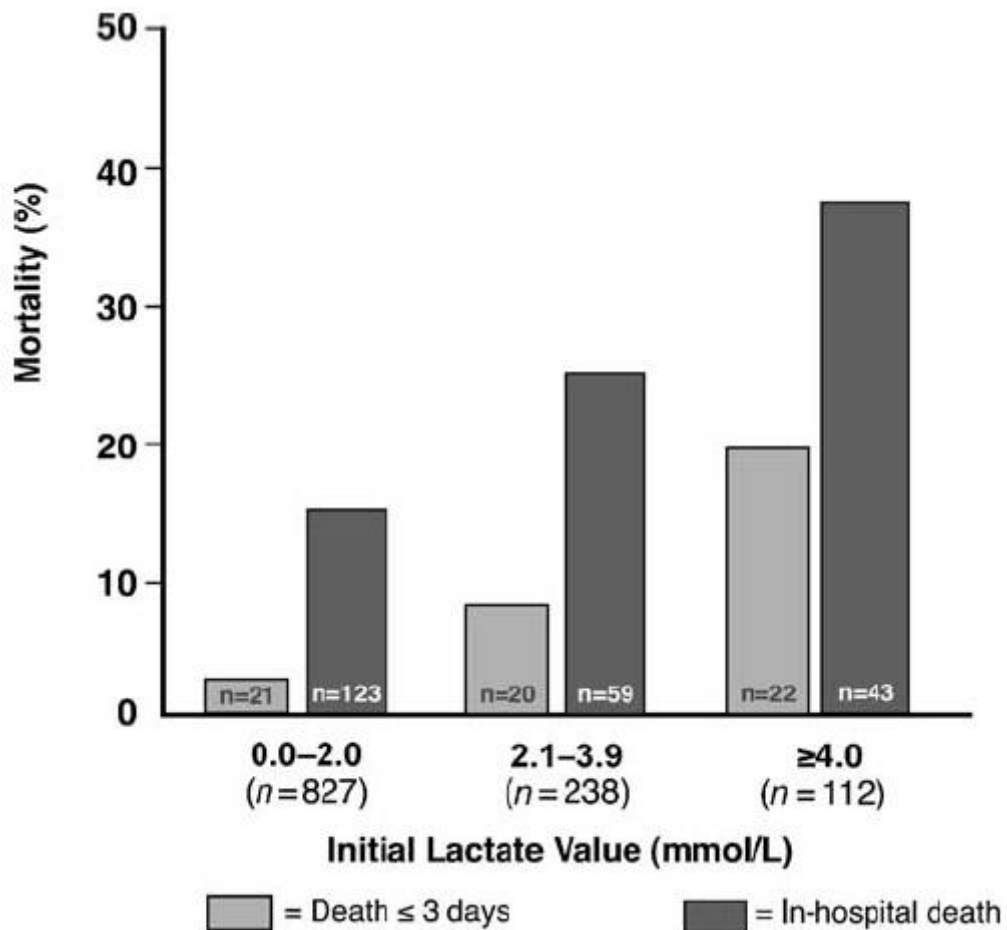
Figure 34 : Augmentation du risque de mortalité en fonction du retard d'initiation de l'antibiothérapie sur une cohorte de patients en choc septique (5)



Dans cette étude, chaque heure de retard à l'initiation d'un traitement antibiotique est associée à une augmentation de la mortalité de 12%, comparée à l'heure précédente.

La lactatémie initiale apparaît comme un facteur pronostic dans le choc septique. Dans une cohorte de 1177 patients en sepsis, Trzeciak et al trouvent une augmentation de la mortalité intra hospitalière en fonction du taux de lactates à la prise en charge initiale. En effet, une lactatémie initiale supérieure à 4 mmol/l est associée à une mortalité intra hospitalière multipliée par 6 (65).

Figure 35 : Mortalité dans les 3 jours et mortalité intra hospitalière en fonction de la lactatémie à la prise en charge initiale (65)



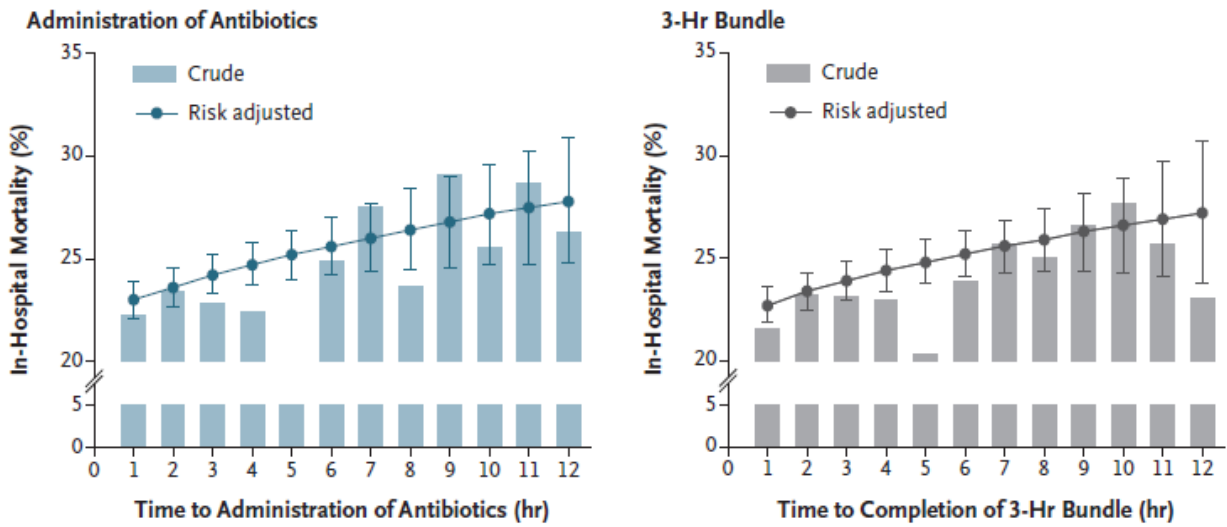
Nguyen et al, sur une cohorte prospective de 111 patients en choc septique, trouvent une clairance de la lactatémie à la 6e heure de prise en charge inférieure chez les patients décédés par rapport aux patients vivants : 38,1% +/- 34,6 vs. 12,0% +/- 51,6 (p=0,005) (66).

En 2018, Masyuk et al analysent l'impact de la lactatémie dans une cohorte de 2191 patients hospitalisés en soins intensifs présentant une hyperlactatémie à l'entrée. Environ 30% de ces patients sont hospitalisés pour choc septique. Les moyennes de lactatémie à l'entrée sont supérieures à 5 mmol/l. On observe une baisse significative de la mortalité chez les patients présentant une décroissance de la lactatémie à la 24e heure de prise en charge. Masyuk et al proposent une limite de cette décroissance à 19% de la lactatémie initiale, objectivant une différence significative de la mortalité intra hospitalière : ($\Delta_{24}\text{Lac} > 19\%$) 15% vs 43% ($\Delta_{24}\text{Lac} \leq 19\%$) OR= 4,11; 95% CI (3,23–5,21); p < 0,001 (67).

Ces études corroborent l'application des « care bundle » dans la prise en charge du patient en choc septique.

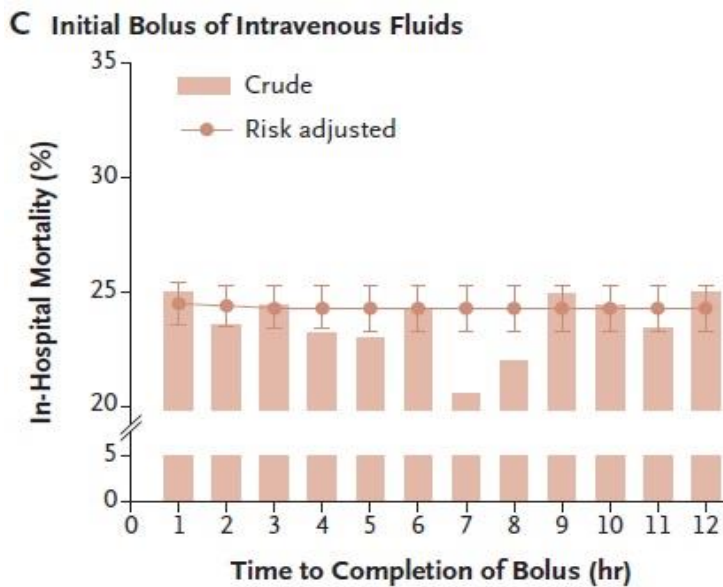
Dans une cohorte de 49 331 patients en sepsis ou choc septique, Seymour et al objectivent un taux d'application des directives de la SSC de 82,5% dans les 3 premières heures de la prise en charge, ainsi qu'un délai d'administration des antibiotiques médian de 0,95 heure IQ (0,35-1,9). Ces deux paramètres sont associés à une baisse significative de la mortalité (6).

Figure 36 : Mortalité intra hospitalière en fonction du délai d'instauration de l'antibiothérapie et délai d'application des « 3-hours bundle » (6)



Cependant, comme nous l'avons déjà évoqué, Seymour et al n'observent pas de différence significative de mortalité en fonction du délai d'administration du remplissage vasculaire par solutés cristalloïdes.

Figure 37 : Mortalité intra hospitalière en fonction du délai d'administration du remplissage vasculaire par solutés cristalloïdes (6)

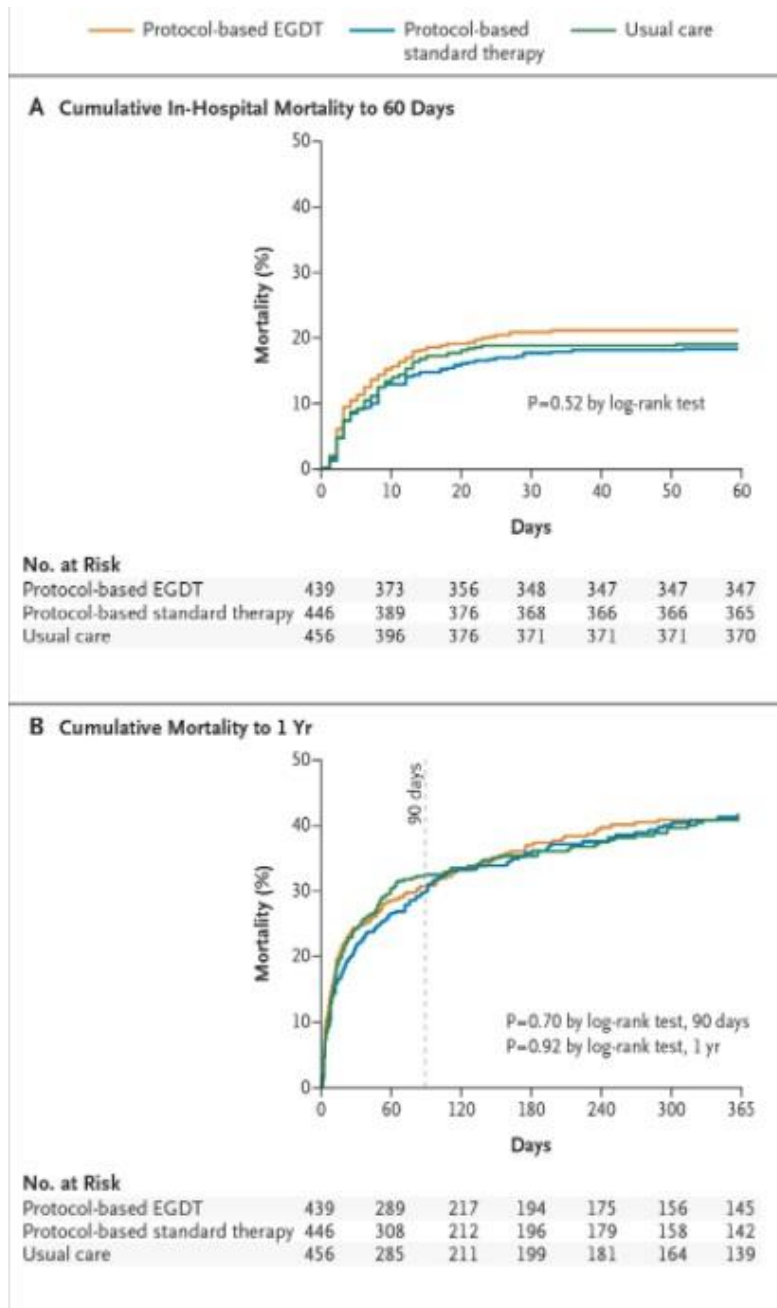


Les études remettant en cause les « care bundle » sont multiples :

- Aux Etats-Unis, l'étude ProCESS (Protocolized Care for Early Septic Shock) (52)
- En Australie, l'étude ARISE (Australasian Resuscitation In Sepsis Evaluation) (53)
- Au Royaume-Uni, l'étude ProMISe (Protocolised Management In Sepsis) (54).

Ces trois études de cohorte prospective multicentrique de grande ampleur n'ont pas démontré de différence significative sur la mortalité lorsque les patients bénéficiaient de l'application des recommandations de la SSC. Ces résultats abondent dans le sens des analyses de notre étude.

Figure 38 : Courbes d'incidence cumulée de la mortalité à 60 jours et 1 an en fonction de la prise en charge dans l'étude ProCESS (Protocolized Care for Early Septic Shock) (52)



En 2018, les recommandations de la SSC préconisent une prise en charge complète dans la première heure. Le faible niveau de preuve des « care bundle » associé aux difficultés d'application aux urgences amène la « Society of Emergency Medicine » (SEM) à émettre des réserves quant à l'application des recommandations dans l'heure (7).

S'appuyant sur les défauts de l'étude de Seymour et al (6) à objectiver une différence significative chez les patients ayant bénéficié d'un remplissage vasculaire et d'un monitoring lactique dans les 6 heures, la SEM pointe du doigt les limites d'une prise en charge standardisée dans l'heure aux urgences. Dans leur article publié en 2016 dans l'« European Journal of Emergency Medicine », Lo et al (68) rappellent le rôle central du médecin urgentiste dans le diagnostic et la prise en charge précoce du patient en sepsis et choc septique. Ce rôle s'applique d'autant plus chez des patients de plus en plus nombreux, non éligibles à une prise en charge en réanimation/USC : âge avancé, comorbidités évoluées.

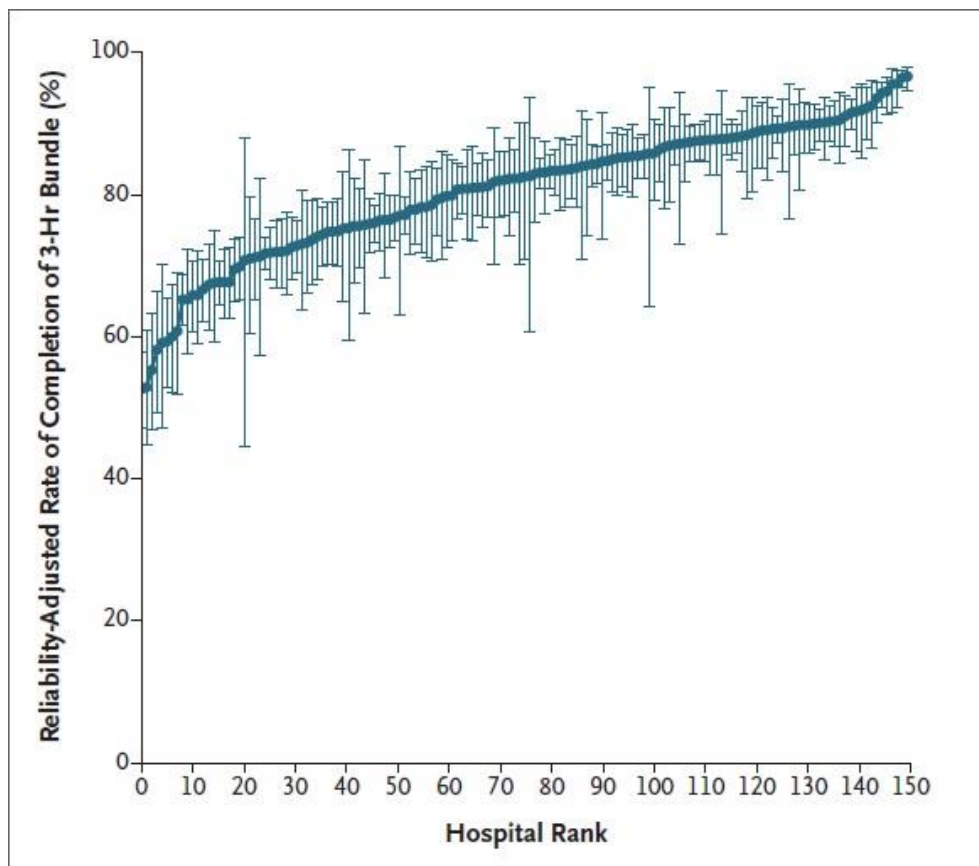
Devant les réserves de la communauté scientifique quant à cette prise en charge systématisée, Seymour et al (69) se sont intéressés aux différences pouvant expliquer l'hétérogénéité des résultats dans l'application des « care bundle ». Dans une analyse rétrospective de 16552 patients, ils décrivent 4 phénotypes (α , β , γ , δ) de patients septiques, dont les caractéristiques et le pronostic sont différents. En effet, alors que les phénotypes α et β représentent respectivement 33% et 27% (α : patients ne présentant pas d'instabilité hémodynamique, β : patients âgés avec plus de maladies chroniques et insuffisance rénale chronique), les taux de mortalité à J28 de ces deux groupes sont de 2% et 5%. Le phénotype γ présente une dysfonction pulmonaire associée à un syndrome inflammatoire marqué avec une mortalité à J28 s'élevant à 24%. Le phénotype δ , représenté par des patients aux défaillances multiples d'organes, voit son pronostic grevé d'une mortalité de 40% à J28, alors qu'il représente 13% des patients de la cohorte. Ces patients semblent répondre aux critères de choc septique tels que nous les avons définis. Ils doivent donc bénéficier d'une prise en charge agressive à la phase initiale. Il s'agit donc d'en améliorer le diagnostic et de surveiller leur évolution à la prise en charge initiale. Dans notre population, la mortalité à J28 est de 21.3%.

4. PISTES D'AMELIORATION

Bien que le délai médian de prise en charge initiale au sein de notre cohorte soit satisfaisant (26 minutes IQ (19-68)), le délai médian d'instauration de l'antibiothérapie est trop long au vu des recommandations de la SSC : 240 minutes IQ (100-390).

Dans l'étude de Seymour et al (6), Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis, la répartition de l'application des « 3-hour care bundle » dans les 149 hôpitaux est variable. Ces «care bundle» comprennent notamment la mise en place de l'antibiothérapie dans les 3 heures.

Figure 39 : Répartition des hôpitaux en fonction de l'application des « 3-hour care bundle »(6)



L'initiation précoce de l'antibiothérapie doit passer par la précocité du diagnostic de choc septique. La réalisation du score SOFA nécessite un bilan biologique exhaustif pouvant être source de retard à l'initiation du traitement antibiotique. Aussi, la formation des équipes médicales et paramédicales doit conduire à l'initiation du traitement sans attendre ces résultats biologiques. Le diagnostic clinique doit permettre une prise en charge adaptée du patient en choc septique.

Il en est de même pour le monitoring hémodynamique dont on relègue trop souvent les éléments d'évaluation clinique au second plan. Ainsi, Hernández et al observent sur une cohorte prospective randomisée de 424 patients en choc septique une mortalité inchangée au cours d'un monitoring lactique (43,4%) en comparaison à un monitoring par la mesure du temps de recoloration cutanée (TRC) (34,9%) HR : 0,75 IC 95 %, (0,55 – 1,02) p = 0,06 (47).

Le volume administré de solutés cristalloïdes dans les 8 premières heures était significativement plus faible dans le groupe TRC par rapport au groupe lactate (2359 +/- 1344 mL vs 2767 +/- 1749 mL, p=0,01).

Le score SOFA à 72 heures de la prise en charge initiale était significativement plus bas dans le groupe TRC par rapport au groupe lactate (TRC 5,6 vs 6,6 lactate p=0,045).

La simplicité de l'examen assure durant l'étude un taux d'adhésion de 85%.

Le taux d'adhésion du contrôle de la lactatémie dans les 6 premières de la prise en charge est inférieure dans notre étude, réalisé chez 60,7% des patients.

Pierre Edouard FLOCH

La réalisation du temps de recoloration cutanée, volontiers oublié à la prise en charge initiale, peut être proposée dans l'algorithme de surveillance du patient en choc septique et pourrait être intégrée aux paramètres de surveillance infirmiers.

Les troubles de la microcirculation sont également appréciés par les marbrures, signes de choc par excellence. Ainsi, Ait-Oufella et al décrivent, au sein d'une cohorte prospective, une baisse de la mortalité à J14 chez les patients présentant une amélioration précoce des marbrures au niveau des genoux, sous la forme d'un score de marbrures (70).

De fait, dans l'optique d'améliorer la célérité de prise en charge et de décision thérapeutique aux urgences, il semble efficient de replacer l'examen clinique et sa pertinence au centre de l'arbre décisionnel de prise en charge du patient en état de choc septique aux urgences.

Damiani et al ont publié une méta-analyse de 50 études observationnelles. Ils objectivent une réduction significative de la mortalité : OR à 0.66; IC 95% (0.61–0.72) par la réalisation de programmes d'amélioration de la performance et une amélioration de l'application des recommandations (56).

Bien que la médiane de remplissage en ml/kg au sein de notre cohorte soit bien inférieure à la recommandation de 30 ml/kg (15 ml/kg IQ (6-27)), les chiffres de mortalité à J28 et J90 sont comparables à la littérature. Il est à noter que l'administration d'amines vasopressives est un critère d'inclusion dans le but de répondre à la définition de l'état de choc. Ce critère d'inclusion induit possiblement un biais de sélection quant aux volumes de remplissage nécessaires.

La SSC recommande un monitoring des variables dynamiques privilégiées aux variables statiques pour l'évaluation hémodynamique. Outre l'examen clinique, l'échographie, que l'on peut considérer comme sa prolongation par son caractère non invasif, sa reproductibilité, son accès facile, quasiment sans délai et directement au chevet du patient, est d'une aide précieuse dans l'évaluation dynamique des paramètres hémodynamiques du patient en état de choc septique aux urgences.

La réalisation d'une échocardiographie par voie trans thoracique comme outil de prédiction de la réponse au remplissage vasculaire semble plus pertinente que le dosage de la lactatémie, qui est un reflet de la qualité hémodynamique globale. Elle permet d'apprécier l'efficacité des thérapeutiques engagées à visée hémodynamique et d'en prédire certains effets secondaires. Elle nécessite cependant un apprentissage pour être tout à fait opérante au quotidien dans les mains du praticien, ce qui semble être le principal facteur limitant de son utilisation en routine.

IV. CONCLUSION

Le choc septique représente à l'heure actuelle un enjeu de santé publique, de par son incidence croissante et sa mortalité élevée.

Notre étude évalue la prise en charge du patient en choc septique au SAU du Centre Hospitalier de Boulogne sur Mer dans le but d'en améliorer le pronostic. Malgré des résultats satisfaisants dans le délai de prise en charge initiale (26 minutes IQ (19- 68)) et le taux de réalisation des prélèvements bactériologiques (93,4% de prélèvements d'hémocultures, 81,9% d'ECBU), on observe un délai d'administration des antibiotiques long au regard des recommandations. Seuls 41% des patients en bénéficient dans les trois premières heures avec un délai médian d'instauration de l'antibiothérapie de 240 minutes IQ (100-390). Par ailleurs, la posologie de la réanimation liquidienne à la phase initiale (médiane 15 ml/kg IQ (6-27)) est très inférieure aux recommandations proposées par la SSC en 2016.

La mortalité au sein de notre cohorte est cependant comparable à la littérature internationale, mais plus d'un quart (27,9%) des patients sont décédés à J90. Il conviendrait de tenter d'améliorer la prise en charge de cette pathologie au pronostic sévère.

L'optimisation de la prise en charge du patient en choc septique doit passer par la sensibilisation et/ou la formation des équipes médicales et paramédicales. Elle doit permettre, sans s'affranchir des valeurs biologiques (score SOFA, lactatémie), une reconnaissance plus précoce des signes d'alerte, et ce dès l'accueil par l'infirmière d'accueil et d'orientation. Des outils de tri du patient septique seront à développer au sein

de l'accueil des urgences afin d'optimiser la reconnaissance du sepsis grave et d'orienter la prise en charge dans les meilleurs délais.

L'évaluation clinique (pression artérielle moyenne, temps de recoloration cutanée, marbrures) doit permettre l'identification de la gravité du tableau septique et s'intégrer dans les paramètres de surveillance du patient septique au même titre que les constantes usuelles.

L'échographie cardiaque à visée hémodynamique doit être à la main du clinicien qui prend en charge le patient pour affiner les décisions et monitorer les thérapeutiques engagées.

Reconnaître les patients en choc septique doit permettre une prise en charge précoce, pouvant notamment faire intervenir urgentiste, réanimateur et infectiologue en équipe afin d'optimiser au mieux la prise en charge initiale de ces patients instables.

On observe, au travers des recommandations de la SSC, qu'une standardisation de la prise en charge n'est pas pertinente. Cependant, celles-ci peuvent servir de trame et sont adaptées par le clinicien pour favoriser l'efficacité de la prise en charge.

Cette prise en charge spécifique se doit d'être pluridisciplinaire, faisant intervenir les expériences de chacun : urgentistes, infectiologues et réanimateurs. L'organisation d'une filière « sepsis » pourrait le permettre dans les meilleurs délais.

Professeur Eric WIEL
SAMU REGIONAL DE LILLE
POLE DE L'URGENCE
C.H.R.U.
59037 LILLE CEDEX



Bibliographie

1. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word “sepsis”. Intensive Care Med. 2006 Nov 27;32(12):2077.
2. Quenot JP, Binquet C, Kara F. et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. Crit Care. 2013;17(2):R65.
3. Jawad I, Luksic I, Rafnsson S. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. J Glob Health. 2012;2(1).
4. Institut Pasteur. (page consultée le 26/03/20). Sepsis/septicémie.
<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sepsis-septicemie>
5. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006 Jun;34(6):1589– 1596.
6. Seymour C, Gesten F, Prescott H et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. N Engl J Med. 2017 Jun 08; 376(23):2235-2244.
7. Freund Y, Khoury A, Möckel M et al. European Society of Emergency Medicine position paper on the 1-hour sepsis bundle of the Surviving Sepsis Campaign: expression of concern. European Journal of Emergency Medicine. 2018 Aug;26(4):232–233
8. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. Crit Care Med. 2007;35(5):1284-1289.

9. Vincent JL, Jones G, David S et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019 Dec; 23(1):196.
10. Seymour C, Rea T, Kahn J. et al. Severe Sepsis in Pre-Hospital Emergency Care Analysis of Incidence, Care, and Outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Dec 15; 186(12): 1264–1271.
11. Vincent JL, Jones G, David S et al. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019 Dec; 23(1):196.
12. Brun-Buisson C. Épidémiologie des états septiques graves. *La Presse Médicale*. 2006 Mar ;35(3):513–520.
13. Quenot JP, Pavon A, Fournel I et al. Septic shock in adult in France: 20 years of epidemiological data. *Réanimation*. 2015;24:303–309.
14. Mayr F, Yende S, Angus D. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014 Jan;5(1):4–11.
15. Kumar G, Kumar N, Taneja A et al. Nationwide Trends of Severe Sepsis in the 21st Century (2000–2007). *Chest*. 2011 Nov;140(5):1223–1231.
16. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(7):1303-10.
17. Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
18. Medscape. (page consultée le 15/04/20). Septic Shock.
<http://misc.medscape.com/pi/iphone/medscapeapp/html/A168402-business.html>

19. Levy MM, Artigas A, Phillips GS et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012 Dec;12(12):919-24.
20. Vincent JL. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA.* 2009 Dec 02;302(21):2323.
21. Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003 Apr 17;348(16):1546-54.
22. Institut Français de l'éducation. (page consultée le 26/03/20). Médiateurs de la réponse immunitaire. <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/immunité-innée-barrières-naturelles-et-réaction-inflammatoire/les-médiateurs-de-l2019inflammation>
23. Inserm. (page consultée le 15/04/20). Toxines bactériennes : facteurs de virulence et outils de biologie cellulaire. http://ipubliinserm.inist.fr/bitstream/handle/10608/1993/MS_2001_6-7_691.pdf
24. Tesnière A, Pène F, Mira J et al. Immunité innée et sepsis : quand le danger vient de l'intérieur. *Réanimation.* 2008;17(4):379-386.
25. Poussardin C, Meziani F, Helms J. Coagulopathie et sepsis. *Anesthésie & Réanimation.* 2019;5(4):322-326.
26. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003 Jan 9;348(2):138-50.
27. Liaudet L, Soriano FG, Szabo C. Biology of nitric oxide signaling. *Crit Care Med.* 2000;28:37-52.
28. Levy B, Collin S, Sennoun N et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock : From bench to bedside. *Intensive Care Med.* 2010 Dec;36(12):2019-29.

29. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2001 Aug 23;345(8):588-95.
30. Marx G, Vangerow B, Burczyk C et al. Evaluation of noninvasive determinants for capillary leakage syndrome in septic shock patients. *Intensive Care Medicine*. 2000;26(9):1252–1258.
31. Blockchoc. (page consultée le 15/04/20). Cardiomyopathie septique. <http://blockchoc.org/2016/11/cardiomyopathie-septique/>
32. Ben-Hamouda N, Haesler L, Liaudet L. Hyperlactatémie et acidose lactique chez le patient critique. *Rev Med Suisse*. 2013;9:2335-2340.
33. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*. 1999;354:505-508.
34. Thomas L. Germs. *N Engl J Med*. 1972 Sep 14;287(11):553–5.
35. Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit Care Med*. 2000;28(1):232–235.
36. Vincent JL. Procalcitonin: the marker of sepsis?. *Crit Care Med*. 2000;28(4):1226–1228
37. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2012 Jun;10(6):701–706.
38. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. 1992;101(6):1644–1655.

39. Marshall JC. SIRS and MODS: What is their relevance to the science and practice of intensive care?. *Shock*. 2000;14:586–589.
40. Levy M, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*. 2003;31(4):1250–1256
41. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med*. 2006;32:421–27.
42. Lai NA, Kruger P. The predictive ability of a weighted systemic inflammatory response syndrome score for microbiologically confirmed-infection in hospitalised patients with suspected sepsis. *Crit Care Resusc*. 2011;13:146–50.
43. Vincent JL, Opal S, Marshall JC et al. Sepsis definitions: time for change. *The Lancet*. 2013;381(9868):774–775.
44. Singer M, Deutschman C, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–810.
45. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F et al. Working Group on “Sepsis-Related Problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793-1800.
46. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ 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.
47. Hernández G, Gustavo A Ospina-Tascón, Lucas Petri Damiani et al (2019) Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum

Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(7):654-664.

48. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(19), 1368–1377.
49. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy et al. Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine*. 2017;45(3), 486–552.
50. Dellinger R, Levy M, Carlet et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Medicine*. 2008 Jan;34(1):17–60.
51. Butler J. The Surviving Sepsis Campaign and the emergency department. *Emergency Medicine Journal*. 2008;25(1).
52. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *New England journal of medicine*. 2014 May 1; 370(18):1683-93.
53. Peake SL, Delaney A, Bailey M et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2014 Oct 16;371(16):1496-506.
54. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2015 Apr 2;372(14):1301-11.
55. Kumar A, Roberts D, Wood K et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*. 2006 Jun;34(6):1589-96.

56. Damiani E, Donati A, Serafini G et al: Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. 2015 May 6;10(5).
57. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR et al. Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Crit Care Med. 2010;38:367–374.
58. Mitchell M, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. Crit Care Med. 2015;43:3–12.
59. Dellinger R, Levy M, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. Intensive Care Medicine. 2012;39(2),165–228.
60. Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine. (page consultée le 17/09/2020). Initial Resuscitation for Sepsis and Septic Shock.
<https://www.sccm.org/getattachment/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Adult-Patients/Surviving-Sepsis-Campaign-Hour-1-Bundle.pdf?lang=en-US&fbclid=IwAR1cRnoIvIOBVJCC6LB9IjyAPue0aLsVrA0GSURZvrpmpz4ABeuPQhsA78U>
61. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. N Engl J Med. 2018;378(9):797–808.
62. Mayr F, Yende S, Angus D. Epidemiology of severe sepsis. Virulence. 2014 Jan;5(1):4–11.
63. Monge García MI, Guijo González P, Gracia Romero M et Al. Effects of fluid administration on arterial load in septic shock patients. Intensive Care Medicine. 2015 Jun 11;41(7):1247–1255.

64. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T et al. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER) : A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 May 1;199(9):1097-1105.
65. Trzeciak S, Dellinger P, Chansky M et al. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Medicine*. 2007 Jun;33(6):970–977.
66. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1637–1642.
67. Masyuk M, Wernly B, Lichtenauer M et al. Prognostic relevance of serum lactate kinetics in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2019 Jan;45:55–61.
68. Lo R, Brabrand M, Kurland L et al. Sepsis – where are the emergency physicians? *Eur J Emerg Med*. 2016 Jun;23(3):159.
69. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019 May 28;321(20):2003-2017.
70. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle P et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Medicine*. 2011;37(5):801–80

AUTEUR : Nom : FLOCH

Prénom : Pierre-Edouard

Date de soutenance : 7 octobre 2020

Titre de la thèse : Evaluation de la prise en charge initiale du patient en choc septique aux urgences du Centre Hospitalier de Boulogne sur Mer

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : médecine générale

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

Mots-clés : choc septique, urgences

Résumé :

Contexte: le choc septique, d'incidence croissante, est grevé d'une mortalité importante. Il constitue un problème de santé publique majeur. Dans le but d'améliorer sa prise en charge et son pronostic, la Surviving Sepsis Campaign (SSC) propose depuis 2004 des recommandations de bonnes pratiques remises à jour régulièrement. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'application de ces recommandations à la phase initiale du choc septique aux urgences du Centre Hospitalier de Boulogne sur Mer (CHB).

Méthode: Notre étude est rétrospective, observationnelle, descriptive, sous la forme d'une évaluation des pratiques professionnelles. L'inclusion se borne aux patients de plus de 18 ans, en choc septique (SOFA ≥ 2 , lactates ≥ 2 mmol/l, administration de vasopresseurs dans les 24 premières heures) admis aux urgences du CHB entre le 1^{er} octobre 2017 et le 1^{er} novembre 2019. Le critère d'évaluation principal est la mortalité à J90 en fonction de l'application des recommandations de la SSC. Les critères d'évaluation secondaires sont la durée d'hospitalisation en réanimation/USC et l'aggravation du score SOFA à 72h.

Résultats: Nous avons analysé 61 patients. Un remplissage vasculaire par 30 ml/kg est réalisé chez 15 patients (24.6%) : médiane 15 ml/kg IQ (6-27). Le délai d'administration des antibiotiques est inférieur à 3 heures pour 25 patients (41%) : médiane 240 minutes IQ (100-390). 37 patients (60,7%) ont un contrôle des lactates dans les 6 premières heures de la prise en charge. 5 patients (8,2%) répondent à l'ensemble des critères évalués. La mortalité à J90 de notre population est de 27,9% sans différence significative objectivée selon l'application ou non des recommandations. Nous n'avons pas montré de différence significative sur l'aggravation du score SOFA à 72h en fonction de l'application de ces recommandations. La durée médiane d'hospitalisation en réanimation/USC est de 8 jours IQ (4-15). L'analyse ajustée selon l'âge et le SOFA H0 du remplissage vasculaire objective une durée d'hospitalisation plus longue dans le groupe ayant bénéficié d'un remplissage vasculaire de 30 ml/kg dans les 6 premières heures : HR=0.544 IC 95% (0.30-0.98) p=0,043.

Conclusion: Le taux d'adhésion des recommandations de bonnes pratiques doit être amélioré dans la prise en charge du choc septique. La formation des équipes médicales et paramédicales doit permettre un diagnostic et une prise en charge thérapeutique plus précoces dans l'espoir d'améliorer le pronostic.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric WIEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur SAAD NSEIR

Monsieur le Professeur ERIC KIPNIS

Monsieur le Professeur ALAIN DUHAMEL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur DAVID PATIN