

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année :2020

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Analyse des patients ayant un sepsis dont le score qSOFA était égal à un lors
du triage par l'infirmière d'orientation et d'accueil des urgences du Centre
Hospitalier de Calais**

Présentée et soutenue publiquement le 12/10/2020 à 16H
au Pôle Formation

par Thibault KASTELIK

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric WIEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY

Monsieur le Docteur Jean Marie RENARD

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Frédéric BATTIST

Avertissement

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

Liste des abréviations

CH

Centre Hospitalier

CNIL

Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés,

CRP

Protéine C Réactive

EPP

Etude de Pratique Professionnelle

FR

Fréquence Respiratoire

HTA

Hypertension Artérielle

IOA

Infirmière d'accueil et d'orientation

NEWS 2

National Early Warning Score 2

PAS

Pression artérielle systolique

PCT

Procalcitonine

qSOFA

Quick Sepsis related Organ Failure Assesment

SFMU

Société Française de Médecine d'Urgence

SOFA

Sepsis related Organ Failure Assesment

SSC

Surviving Sepsis Campaign

Table des matières

I. Résumé	11
II. Introduction	13
A. Définition et épidémiologie	13
B. Evolution des définitions	13
C. Contexte	17
III. Matériels et méthodes	19
A. Règles d'éthique	19
B. Caractéristiques de l'étude	19
C. Extraction des données	19
D. Critères de jugement	21
E. Analyse statistique	21
IV. Résultats	23
A. Population sélectionnée	23
B. Critère de jugement principal	24
C. Caractéristiques de la population	24
1. Age et sexe dans la population totale	24
2. Age et sexe dans les groupes non sepsis et sepsis	24
3. Critères d'inclusion	25
4. Comorbidités	26
D. Paramètres du score qSOFA	30
E. Score SOFA	30
F. Critères de jugement secondaires	34
1. Mortalité à 28J	34
2. Variation des biomarqueurs	34
3. Délai d'administration des « thérapeutiques »	35
4. Germes retrouvés dans les différentes cohortes	36
5. Diagnostic final	37
G. Comparaison avec les précédentes études	39
1. Comparaison de la mortalité à 28J	39
2. Comparaison des délais d'administration des thérapeutiques	39
V. Discussion	41
A. Résultats principaux	41
B. Forces et faiblesses de notre étude	41
C. Comparaison avec la littérature	42
1. Données démographiques et comorbidités	42
2. Score qSOFA 1 et gravité	43
3. Score SOFA et diagnostic final	45
4. Délais d'expansion volémique et d'antibiothérapie	47
5. Biomarqueurs	47
6. Perspectives et problématiques soulevées	50
VI. Conclusion	50
VII. Références bibliographiques	52
VIII. Annexes	55

I. Résumé

CONTEXTE Le sepsis est une situation pathologique fréquente devenue un enjeu de santé publique. Aux urgences du Centre Hospitalier de Calais, une campagne de prévention et de prise en charge est développée depuis 2012. Les travaux réalisés dans le cadre de cette campagne montraient une surmortalité des patients présentant un sepsis avec un score initial de gravité (score qSOFA) négatif. Nous étudierons dans ce travail le sepsis parmi les patients ayant un qSOFA égal à 1.

METHODE Les patients majeurs consultant aux urgences pour un motif infectieux et ayant un qSOFA égal à un ont été inclus du 30 janvier au 31 juillet 2020. Parmi cette population deux groupes ont été constitués, un groupe « qSOFA1–sepsis » et un groupe « qSOFA1–non sepsis ». Au sein de ces deux groupes ont été analysés les comorbidités, la mortalité à 28J, les délais d'administration des thérapeutiques, l'orientation diagnostique, des biomarqueurs comme la CRP, la PCT et le lactate. Enfin une comparaison avec les précédentes études a été réalisée.

RESULTATS Notre étude a permis d'analyser 204 cas. L'incidence du sepsis a été estimée à 52.7%. L'analyse de la mortalité dans le groupe « qSOFA1-sepsis » a permis d'établir une mortalité à 12.6%. La mortalité a été estimée à 5.4 % dans le groupe « qSOFA1-non sepsis ». Les comorbidités les plus représentées dans les deux groupes sont l'HTA, le diabète et les maladies respiratoires chroniques. Le délai médian d'antibiothérapie était de 224 minutes dans le groupe « qSOFA1-sepsis ». Dans notre étude, les patients ont 2.2 fois plus de risque de développer un sepsis s'ils ont une CRP supérieure à 39mg/L ainsi que 5.5 fois plus de risque s'ils ont une PCT supérieure à 1.5 ng/mL.

CONCLUSION Notre étude a montré que plus de la moitié des patients ayant un score qSOFA à 1 était en sepsis. Ces patients n'ont pas bénéficié d'une prise en charge

conforme aux recommandations de la SSC, probablement en rapport avec un défaut de dépistage du sepsis. Le calcul systématique du score SOFA pour tout patient présumé infecté dans le service des urgences du Centre Hospitalier de Calais pourrait permettre une amélioration dans le dépistage et donc dans la prise en charge du sepsis.

II. Introduction

A. Définition et épidémiologie

Le sepsis est défini comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital, causée par une réponse dérégulée de l'hôte à une infection (1).

C'est une situation pathologique fréquente, sous-évaluée, sous diagnostiquée et devenu un véritable enjeu de santé publique (2), avec un nombre de cas estimé à 31,5 millions et une mortalité estimée à 5,3 millions de patients par an dans le monde (3). En France la mortalité d'un patient atteint de sepsis avoisine les 27%. A l'instar des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux, une prise en charge précoce est nécessaire et améliore la morbi mortalité (2) (4).

Pour améliorer cette lutte contre la mortalité un organisme de réflexion reliant deux associations caritatives (la Society of Critical Care Medicine (SCCM) et la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)) a été conçu : la Surviving Sepsis Campaign qui fait aujourd'hui référence pour la prise en charge des sepsis.

B. Evolution des définitions

La définition du sepsis a évolué au cours des dernières décennies et repose actuellement sur un consensus mondial (5).

Bone *et al.* définissait dans les années 1990, un état inflammatoire généralisé secondaire à une infection ou non (6). Deux ans plus tard sont apparues, au cours des conférences SEPSIS 1 et 2, les notions de Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS), Sepsis (SRIS avec une infection fortement suspectée ou documentée), Sepsis Sévère (sepsis avec un collapsus cardio vasculaire et une dysfonction d'au moins un organe) et de choc septique (sepsis sévère avec collapsus cardio vasculaire réfractaire nécessitant l'utilisation d'amines vasopressives) (7).

En 2016, la conférence SEPSIS 3 définit le sepsis et distingue deux entités, le sepsis et le choc septique. Le sepsis est alors caractérisé par une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital causée par une réponse immunitaire innée de l'hôte inadaptée (ou dérégulée) en réaction à une infection ; et le choc septique comme un sepsis avec une défaillance circulatoire nécessitant une expansion volémique associée à une mise en place d'amines, avec une lactatémie supérieure à 2 mmol/L associée à un risque de mortalité plus important que le sepsis seul (8).

Dans cette nouvelle définition, l'élément apparaissant comme principal à dépister et à diagnostiquer est la dysfonction d'organe. Cette dysfonction d'organe doit être objectivée par le score SOFA (Sepsis related Organ Failure Assesment). Ce score a été publié en 1996 (9), validé secondairement sur une étude internationale (10), et constitue aujourd'hui la référence pour dépister cette défaillance (3).

Le score SOFA est constitué de 6 items, permettant d'évaluer différents systèmes :

- Le système respiratoire par un rapport de PaO₂/FiO₂,
- Le système de coagulation par le dosage des plaquettes,
- La fonction hépatique par le dosage de la bilirubine,
- Le système cardio vasculaire par la mesure de la pression artérielle moyenne et le niveau de recours aux amines vasopressives,
- La fonction rénale par le dosage de la créatinine et la mesure de la diurèse,
- Le système nerveux central par l'évaluation du score Glasgow.

Chacun de ces items est pondéré de 1 à 4 (Tableau n°1). La somme des différents sous scores donne le score SOFA, son seuil de positivité est à 2, et traduit lorsqu'il est positif une dysfonction d'organe.

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b	
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.
^a Adapted from Vincent et al.²⁷
^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.
^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Tableau 1: Score SOFA, Sequential Organ Failure Assessment (4)

En pratique clinique, le sepsis est donc une dysfonction d'organe (score SOFA ≥ 2) associée à un état clinique suspect d'infection, et le choc septique un sepsis avec une nécessité d'un agent vasopresseur pour parfaire une circulation périphérique associée à une augmentation de la lactatémie > 2 mmol/L (11).

Devant la mortalité élevée des patients atteints de sepsis, une course au dépistage des patients susceptibles de développer un sepsis s'est installée. Un score de prédiction de mortalité utilisé pour caractériser des patients suspects de sepsis a été proposé au cours de la conférence SEPSIS 3 : le score qSOFA (quick Sepsis related Organ Failure Assesment). Il comprend trois items :

- La mesure de la pression artérielle systolique (PAS ≤ 100 mmHg),
- La mesure de la fréquence respiratoire (FR ≥22 cycles par minute),
- L'évaluation d'un trouble de conscience (altération du score de Glasgow, confusion, désorientation).

Chaque item compte un point et le calcul du score qSOFA se fait en additionnant les points. Ce score, dès lors qu'il est supérieur ou égal à deux est qualifié de positif et permet

de prédire une différence de mortalité significative à 28 jours , comme l'a montré l'étude de Freund, publiée dans JAMA en 2017 (24% versus 3%, $p < 0,001$) (12).

A l'issue de cette conférence, un algorithme de prise en charge a été proposé par la Surviving Sepsis Campaign comme décrit dans la figure 1 (5).

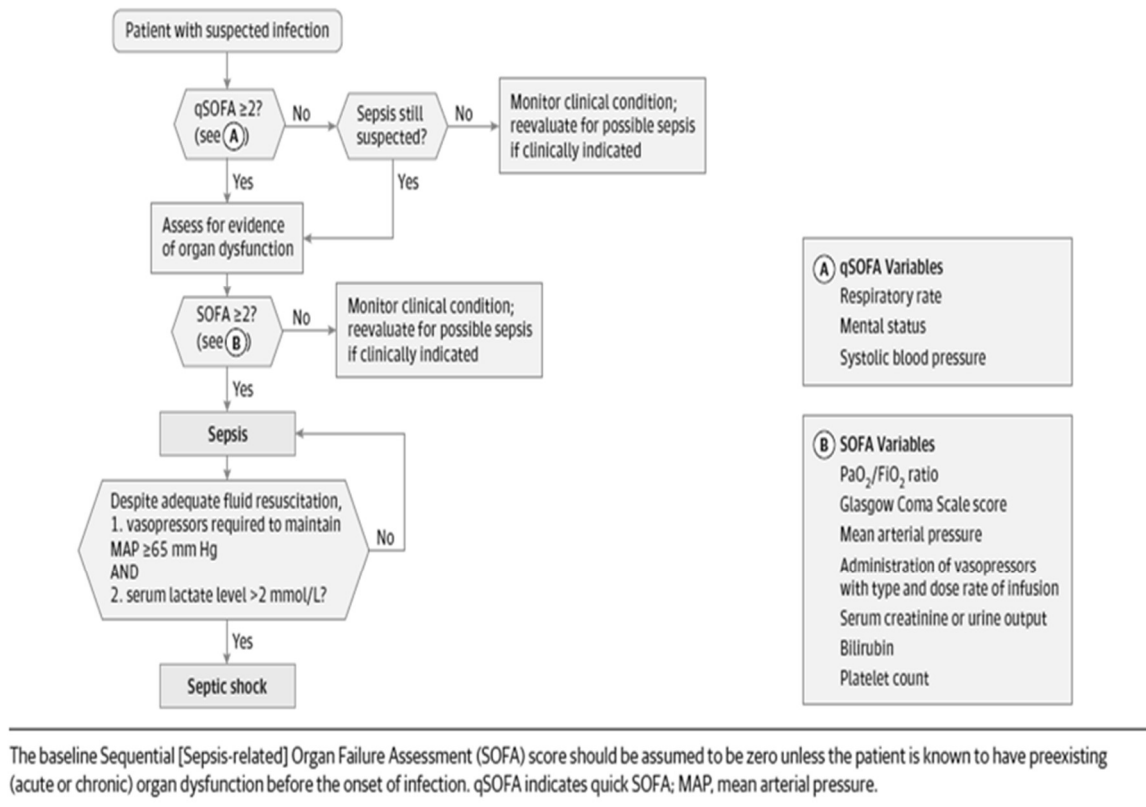


Figure 1: Arbre diagnostique devant un patient suspect d'infection

La prise en charge d'un patient en sepsis est protocolisée par les dernières recommandations de la SSC, qui a repris le concept de la Golden Hour de la prise en charge des polytraumatisés pour l'appliquer à celle du sepsis.

Celle-ci préconise de réaliser dans la première heure :

- Un dosage de lactatémie.
- Des prélèvements microbiologiques tels que les hémocultures, un examen cyto bactériologique des urines.

- Une expansion volémique par des solutés de cristalloïdes à hauteur de 30mL/Kg au cours des trois premières heures dès lors qu'une hypoperfusion périphérique est présente.
- L'administration d'une antibiothérapie probabiliste (14) (annexe 1).

C. Contexte

Au Centre Hospitalier de Calais, une sensibilisation au dépistage et à la prise en charge précoce des sepsis est menée depuis 2012 reposant sur plusieurs études de pratiques professionnelles (EPP). La première de ces EPP, menée en 2013, avait montré un défaut majeur de dépistage des patients en sepsis ainsi qu'un défaut d'application des recommandations de la SSC.

La seconde EPP, réalisée par le Dr De Lucca en 2015-2016 avait montré une amélioration de la prise en charge initiale avec 58% des patients dépistés dans les trois premières heures, mais la prise en charge globale restait encore à améliorer (délai d'administration d'antibiothérapie estimé à 4,38H, et un volume de remplissage évalué à 1229,73 +/- 605,03 ml).

Enfin la troisième EPP, réalisée en 2017-2018 par le Dr Pisano évaluait l'impact de la réalisation du score qSOFA par l'Infirmier(ère) Organisateur(trice) de l'Accueil (IOA) sur la prise en charge des patients en sepsis. Ce travail montrait principalement une diminution du taux de mortalité de 5,6% entre les deux études, ainsi qu'une administration plus précoce des thérapeutiques anti-infectieuses.

Lors de ce travail, il avait été constaté une mortalité importante et inattendue dans le groupe des patients moins à risque de gravité, avec 21% de décès à 28J (p=0.009) alors que le qSOFA était négatif.

Devant ce constat alarmant présenté à l'ensemble de l'équipe médicale lors d'une réunion de service, les médecins des urgences ont été fortement incités à réaliser, un

« bilan sepsis » (annexe n°3) afin de disposer de tous les éléments utiles au calcul du score SOFA.

L'objectif de notre étude, est d'évaluer l'incidence des patients en sepsis parmi les patients dont le qSOFA est égal à 1. Nous évaluerons dans un second temps, la qualité de leur prise en charge en étudiant les délais d'expansion volémique et d'antibiothérapie, les caractéristiques des marqueurs de l'inflammation ainsi que du lactate puis la mortalité de ces patients. Enfin une comparaison avec la population des patients dont le qSOFA étaient égal à 1 dans l'EPP du Dr Pisano sera effectuée.

III. Matériels et méthodes

A. Règles d'éthique

La CNIL a approuvé cette étude, le numéro SIREN est 1300235800011 (annexe 2).

B. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective conduite entre le 30 janvier 2020 et 31 Juillet 2020 aux urgences du centre hospitalier de Calais (CHC).

Les critères d'inclusions sont :

- Age ≥ 18 ans.
- Et consultant ou adressé pour un motif de recours compatible avec une infection
 - hyperthermie supérieure à 38°C, hypothermie inférieure ou égale à 35,8°C (prise auriculaire), hyperthermie à domicile (15).
 - Diagnostic d'infection
 - Toux, difficultés respiratoires, brûlures mictionnelles, douleurs abdominales
- Et ayant un qSOFA égal à 1.

Les patients présentant un qSOFA supérieur à 1 n'ont pas été inclus.

Les patients présentant un qSOFA égal à 0 ont été exclus.

Les patients ayant une infection à COVID ont été exclus **(16)**.

C. Extraction des données

Les données ont été extraites à partir d'un registre renseigné par l'infirmière organisatrice de l'accueil (IOA) qui y colligeait le score qSOFA des patients dont le motif

de recours était compatible avec une infection. Le dossier patient informatisé (DPI) CORA du CHC de chaque patient dont le qSOFA était égal à un a été consulté secondairement.

Les données recueillies sont les suivantes :

- âge, le sexe
- Température corporelle
- Comorbidités :
 - o cardiologiques : HTA, insuffisance cardiaque et cardiopathie ischémique
 - o endocrinologique : diabète
 - o respiratoire
 - o rénale : insuffisance rénale chronique, insuffisance rénale chronique terminale
 - o oncologique : processus évolutif avec une thérapeutique immunosuppressive
- Paramètres du score qSOFA
- Paramètres du score SOFA
- Biologie sanguine : CRP, PCT, lactate
- Germes identifiés au cours des prélèvements microbiologiques (hémoculture, ECBU, ECBC, Antigénurie urinaire)
- Prise en charge : délai d'administration des solutés cristalloïdes et de l'antibiothérapie (Ces délais ont été calculés par la différence horaire entre l'heure d'arrivée du patient et l'heure de prescription du médicament)
- Mortalité à 28J via le site internet « avis.deces.com »

Les scores qSOFA et SOFA ont été calculés au moyen d'un calculateur sur le site internet de la société de réanimation de langue française (17)(18).

Dès lors qu'un patient présentait des données manquantes permettant de modifier la

négativité du score SOFA, le patient a été exclu.

Le diagnostic de sepsis a été retenu selon les critères de la SSC, à savoir un patient présentant une suspicion et/ou une infection prouvée bactériologiquement associée à une dysfonction d'organe estimée par le score SOFA supérieur ou égal à deux. Une fois le diagnostic de sepsis retenu, deux groupes : « patients qSOFA1 et sepsis » et « patients qSOFA1 et non sepsis » ont été constitués.

D. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est de déterminer l'incidence du sepsis parmi les patients admis pour un motif infectieux et ayant un score qSOFA égal à 1.

Les critères de jugement secondaires sont :

- Evaluation de la mortalité à 28J : évaluation globale et comparaison entre les deux groupes « qSOFA1 et sepsis » et « qSOFA1 et non sepsis » de la cohorte.
- Comparaison du score SOFA entre les deux groupes « qSOFA1 et sepsis » et « qSOFA1 et non sepsis »
- Comparaison des délais d'antibiothérapie et d'utilisation de solutés type cristalloïdes entre les 2 groupes.
- Comparaison des valeurs des dosages sanguins de la CRP, PCT et Lactate (veineux ou artériel) entre les 2 groupes.
- Comparaison du groupe « patients qSOFA 1 - sepsis » et du groupe « qSOFA négatif et sepsis » de l'EPP du Dr Pisano.

E. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées en partenariat avec un biostatisticien M Machuron.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la

médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée par l'intermédiaire du test de Shapiro-Wilks.

Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage.

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

Si les effectifs étaient suffisants, les variables quantitatives ont été comparées entre les groupes grâce à des tests de Student. En cas de non validité de ces tests (distribution non normale) des tests de Wilcoxon ont été utilisés. En cas de paramètre significatif, la recherche du seuil discriminant optimal a été réalisée grâce à l'algorithme de maximisation de l'Odds Ratio.

Le seuil de significativité a été fixé à 0.05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3.6.2.

IV. Résultats

A. Population sélectionnée

Au total, sur la période du 30/01/2020 au 31/07/2020, 13811 patients ont consulté aux urgences adultes du CH de Calais. Trois cent vingt-neuf d'entre eux se présentaient avec un motif infectieux ou présentaient une hypothermie ou hyperthermie avec un qSOFA négatif, soit 2.4% du nombre de patients ayant consulté sur la période étudiée. Dans ce groupe, 204 patients avaient un qSOFA égal à 1. Les patients présentant une infection à la COVID-19 ont été exclus et ceux ne permettant pas de garantir la négativité du score SOFA par manque de données également (figure 2).

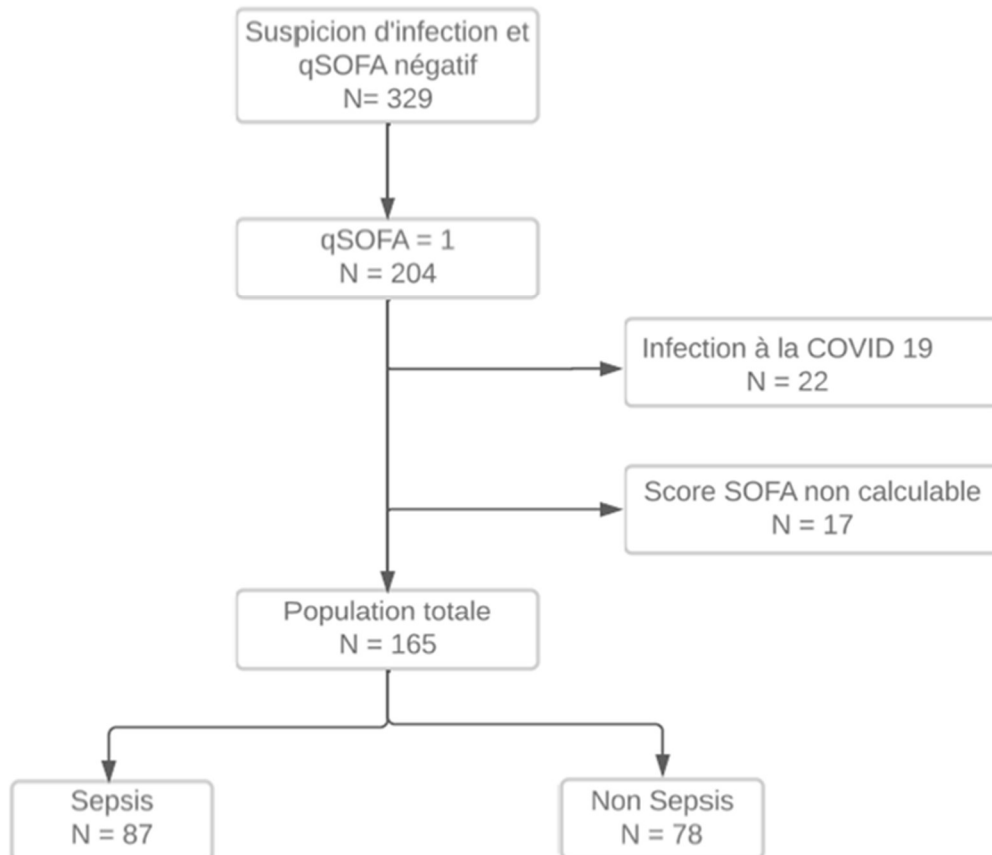


Figure 2: Diagramme de flux

B. Critère de jugement principal

L'incidence des patients présentant un sepsis et dont le qSOFA égal à 1 au cours de la période de recueil était de 52.7% (87 patients avec sepsis sur 165 patients).

L'intervalle de confiance à 95% de cette incidence était de [44.8% - 60.5%].

C. Caractéristiques de la population

Les différents résultats seront présentés de la façon suivante : d'abord un descriptif de la population totale puis un descriptif des deux groupes.

1. Age et sexe dans la population totale

L'âge médian de la population était de 70 ans, il y avait 48.4% de femme et 51.5% d'homme (tableau 2).

Paramètre	Modalité	Total
		N=165
	N	165
	Moyenne ± Ecart-type	65.87 ± 19.28
Âge (en années)	Médiane (Q1;Q3)	70 (53.5;81)
	Minimum ; Maximum	20 ; 101
Sexe	Femme	80 (48.4%)
	Homme	85 (51.5%)

Tableau 2: Caractéristiques démographiques

2. Age et sexe dans les groupes non sepsis et sepsis

Les caractéristiques démographiques comprenant l'âge et le sexe sont représentées dans le tableau 3. Il n'existe pas de différence significative dans les deux groupes.

Paramètre	Modalité	Groupe		pValue
		Groupe Sepsis N = 87	Non-Sepsis N = 78	
Âge (en années)	Moyenne ± Ecart-type	70.25 ± 15.53	61.06 ± 22.05	0.95
	Médiane (Q1;Q3)	73 (63;81)	64.5 (44.25;80.7)	
	Minimum ; Maximum	20 ; 101	20 ; 98	
Sexe	Femme	42 (48.3%)	38 (48.7%)	0.95
	Homme	45 (51.7%)	40 (51.3%)	

Tableau 3: Caractéristiques démographiques au sein des groupes

3. Critères d'inclusion

78.1% de la population totale présentait une hyperthermie à l'admission et 16.3 % présentait une hypothermie.

5.6% de la population totale présentait une hyperthermie au domicile ou était adressé pour un motif infectieux aux urgences du CH de Calais.

Les deux groupes ne présentaient pas de différence significative en regard de l'hyperthermie (pValue=0.76).

4. Comorbidités

Les principales comorbidités sont regroupées dans les figures 3, 4, et 5.

Les trois principales comorbidités actives dans la population totale et les groupes étaient :

- HTA
- Diabète
- Maladie respiratoire chronique (Asthme, BPCO, Fibrose interstitielle)

Les deux groupes « qSOFA 1 - sepsis » et « qSOFA 1 - non sepsis » ne différaient pas de façon significative sur l'ensemble des comorbidités sauf pour le diabète, où la proportion est de 41.4 % dans le groupe « qSOFA 1 - sepsis » versus 12.8 % dans le groupe « qSOFA 1 - non sepsis » ($p < 0.001$).

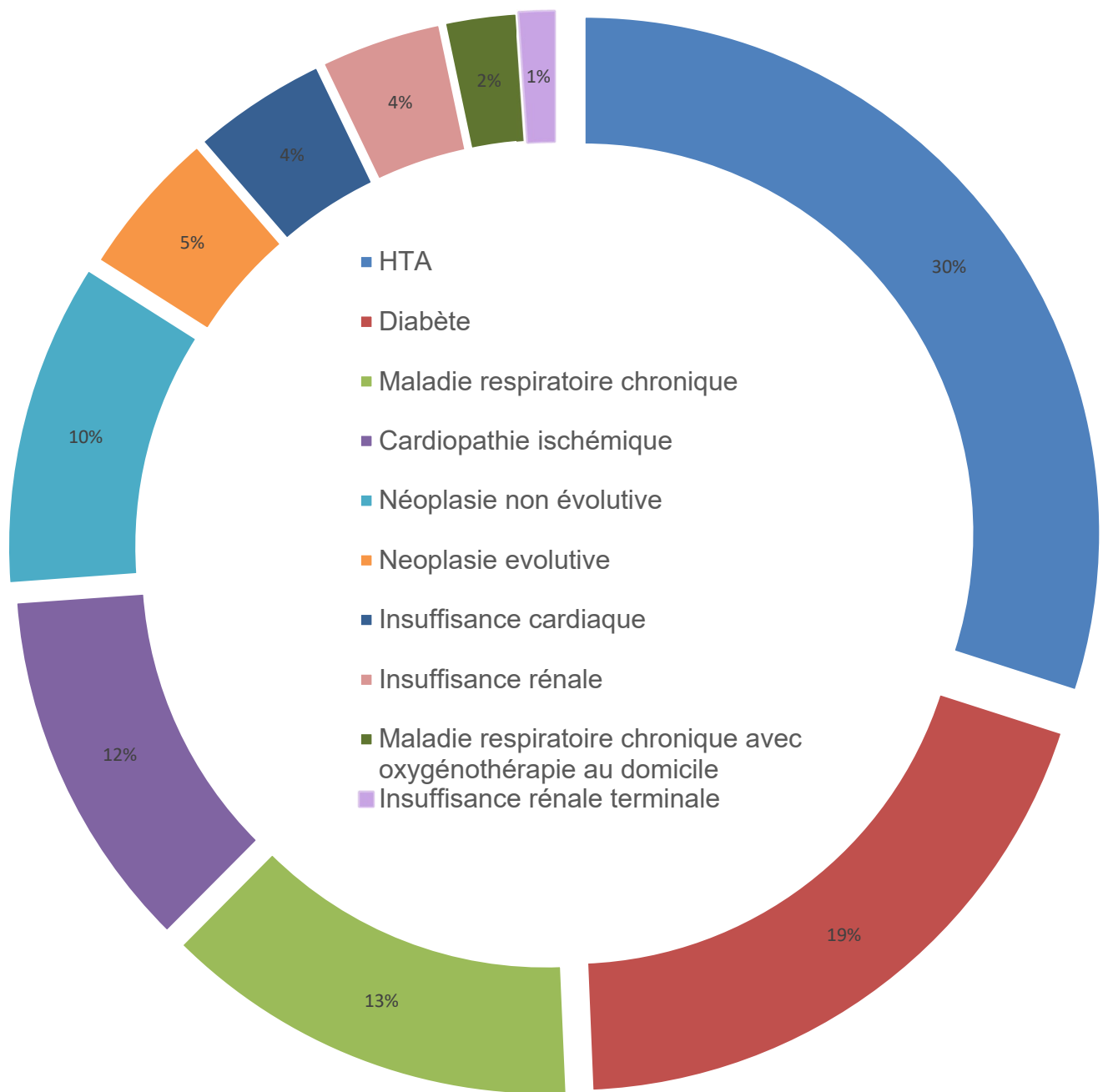


Figure 3: Comorbidités actives, représentations en proportion sur une population totale de 165 individus



Figure 4: Comorbidités actives dans le groupe non sepsis, en proportion, N = 78

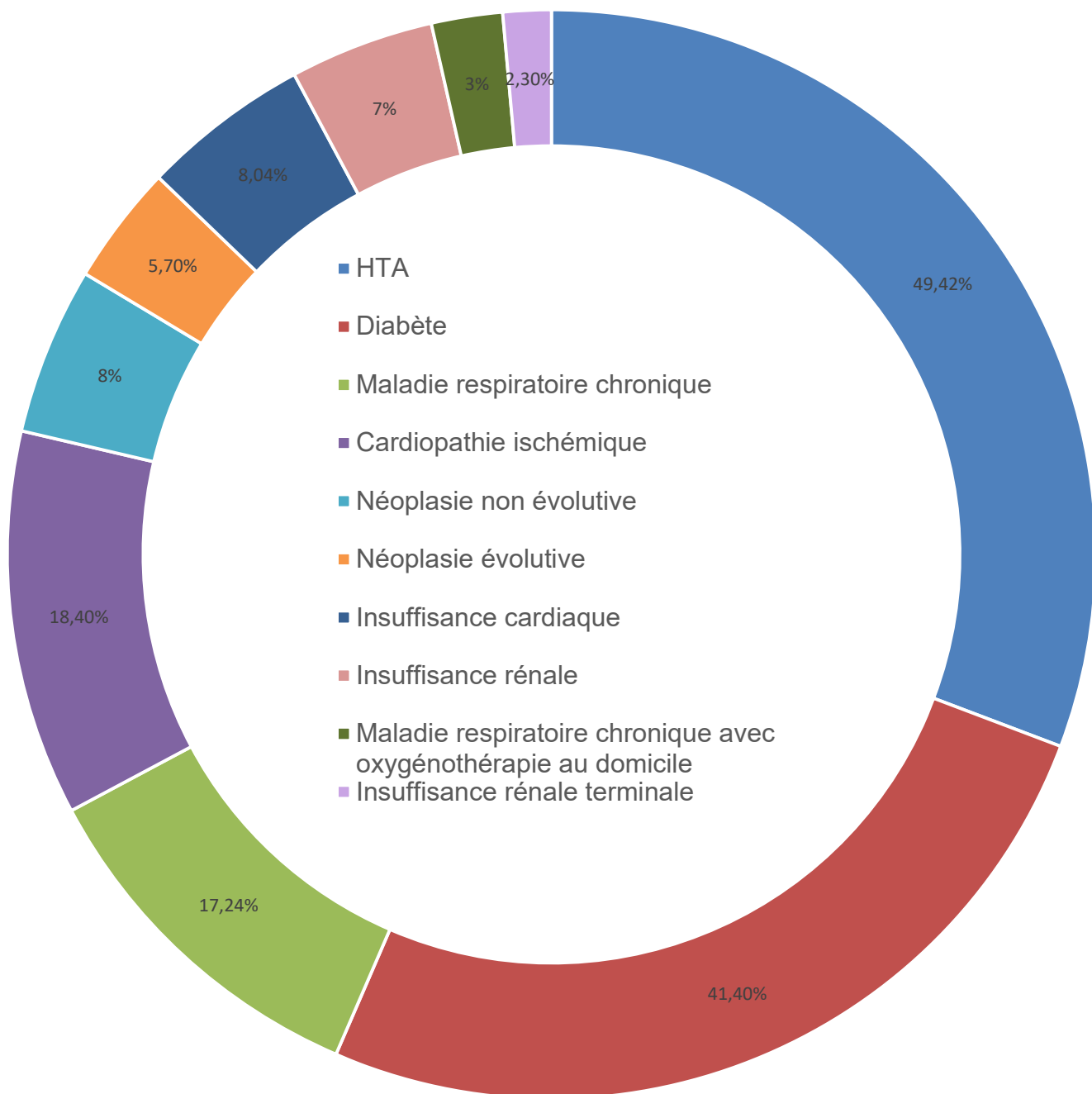


Figure 5: Comorbidités actives dans le groupe sepsis, en proportion, N = 87

D. Paramètres du score qSOFA

L'item du score revenant le plus souvent positif était la fréquence respiratoire sur la population totale (figure 6). C'est également l'item le plus représenté dans chacun des deux groupes.

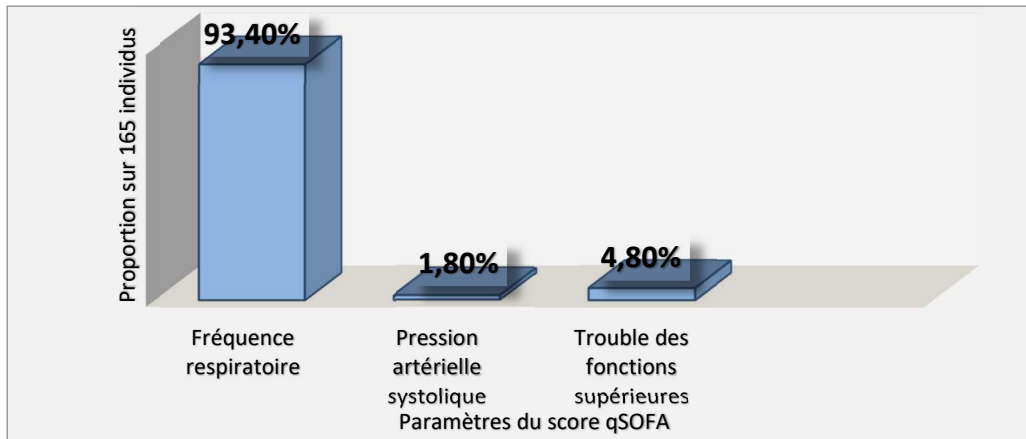


Figure 6: Paramètres du score qSOFA, en proportion, par rapport à la population totale de 165 individus

E. Score SOFA

1. Score SOFA dans la population totale

Le score SOFA avait une médiane à 2 [1 ;3] et s'étendait de 0 à 6.

La figure 7 reprend la distribution de l'ensemble des paramètres de ce score. L'ensemble des données a été classé en fonction de la qualification des différentes classes du score (tableau 1).

Les trois items revenant le plus souvent positifs étaient :

- Le dosage de la bilirubine sanguine.
- Le rapport de PaO₂/FiO₂.
- Le dosage de la créatinémie.

Le rapport de PaO2/FiO2 et le dosage de la bilirubinémie représentaient la majorité des données manquantes.

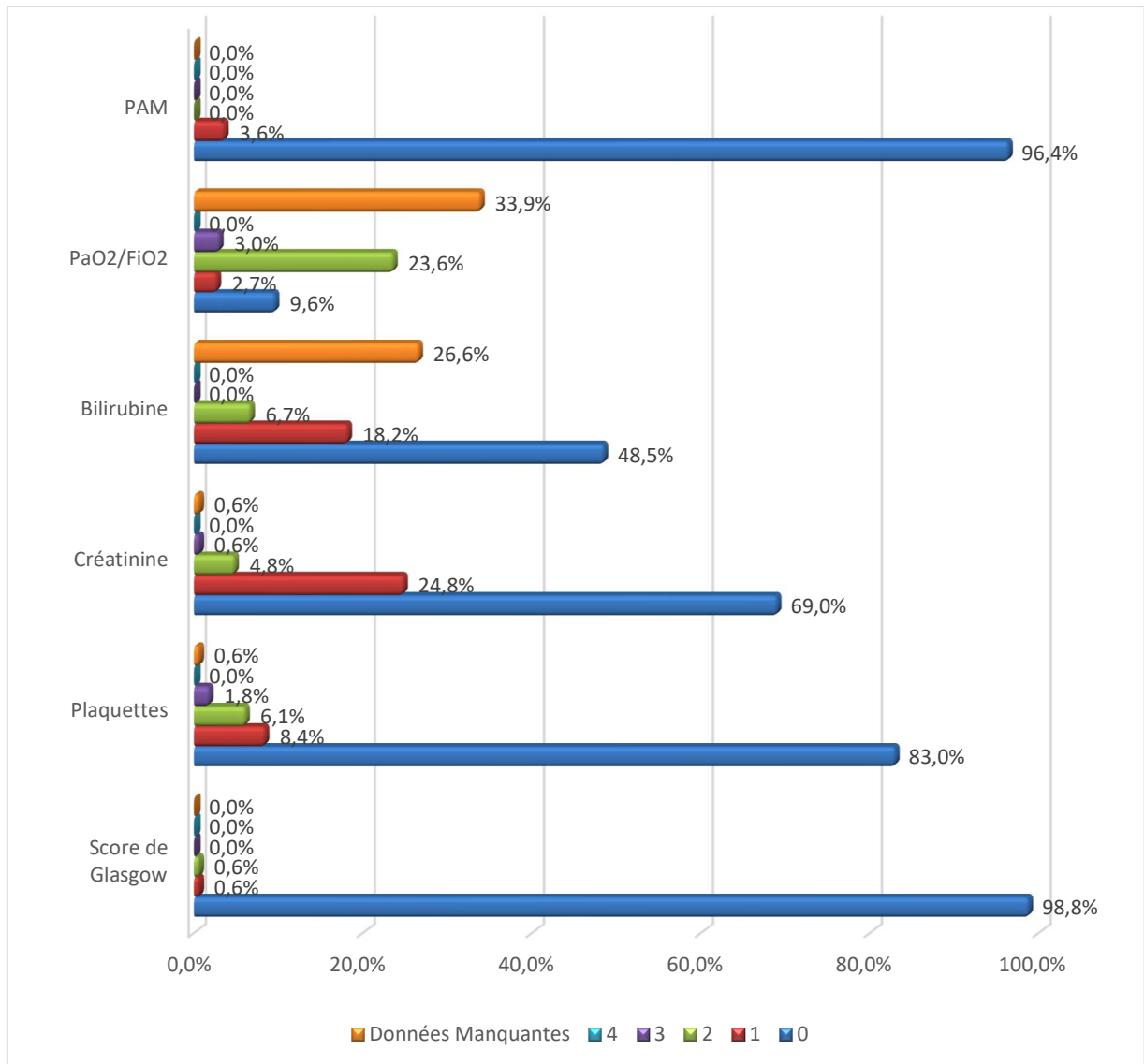


Figure 7: Paramètres du score SOFA, N = 165

1. Score SOFA dans les deux groupes

Dans les groupes « qSOFA 1 - sepsis » et « qSOFA1 – non sepsis » les items « rapport de PaO₂/FiO₂ » et « bilirubinémie » sont les deux items les plus représentés aussi bien en termes de positivité qu'en terme de données manquantes. Les données sont représentées en pourcentage pour chacun des groupes. La distribution des items a été représentée dans les figures 8 et 9.

La distribution de chaque item est similaire dans les deux groupes. L'item « PaO₂/FiO₂ » était le plus représenté puis les items « créatinémie » et « bilirubinémie ». Les proportions de chaque item varient, elles étaient respectivement pour le groupe « qSOFA1-sepsis » et « qSOFA1-nonsepsis » est de 48.2% versus 27.2% pour l'item « PaO₂/FiO₂ », 43.7% versus 15.4% pour l'item « créatinémie », et 37.9% versus 11.5% pour l'item « bilirubinémie ».

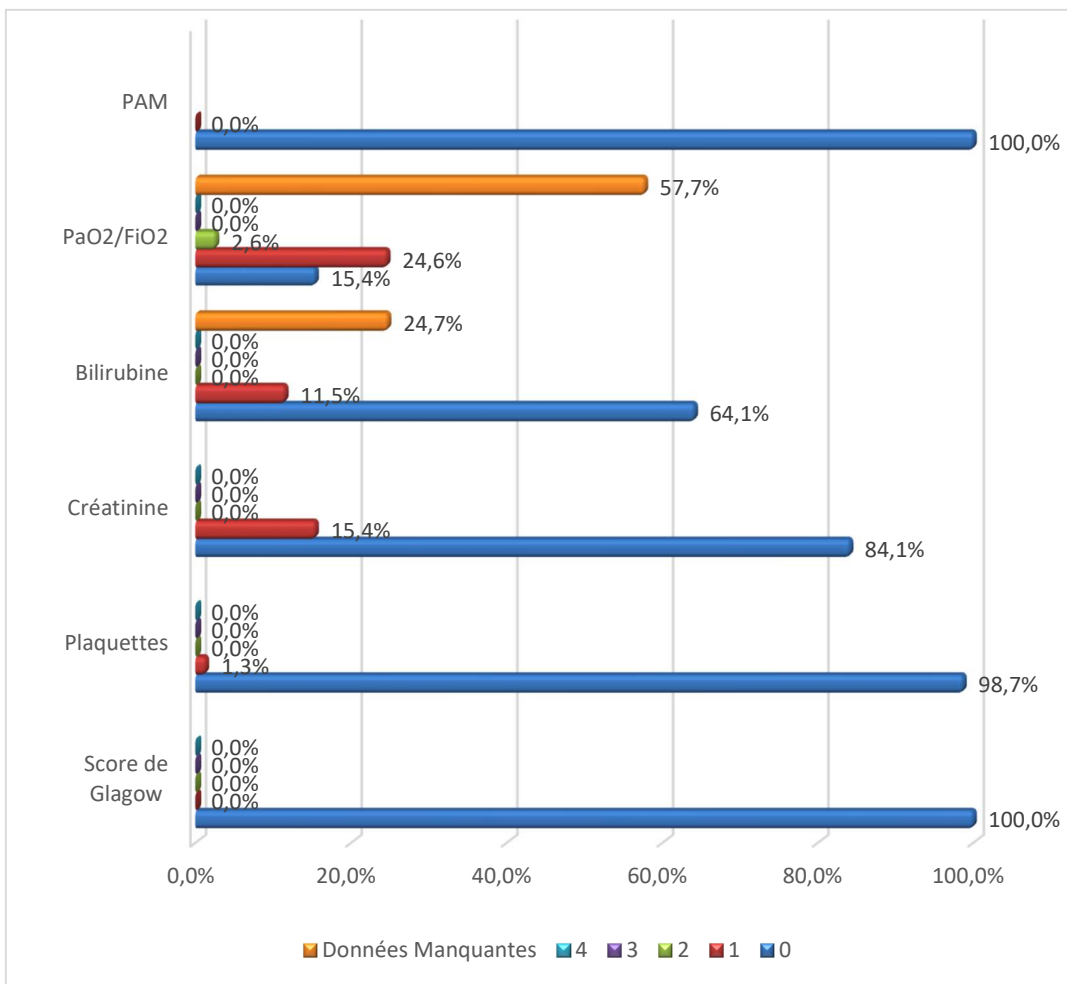


Figure 8 : Paramètres du score SOFA, groupe non sepsis, N = 78

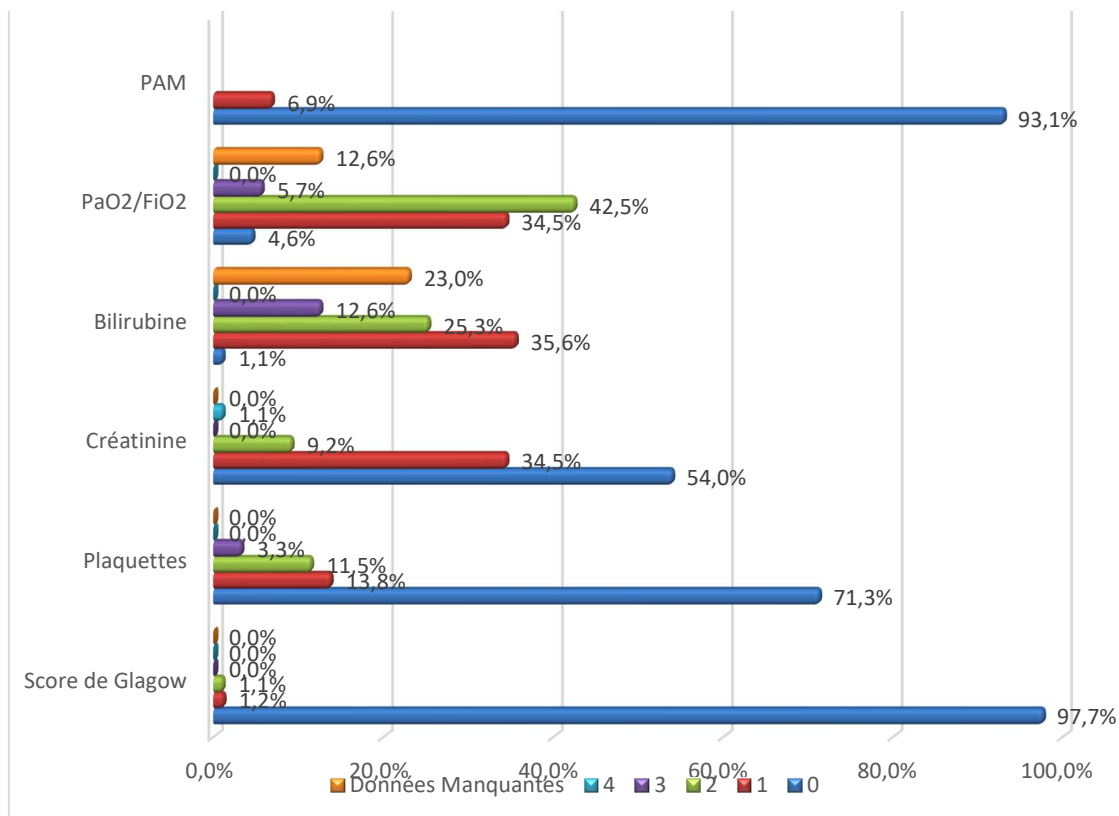


Figure 9 : Paramètres du score SOFA, Groupe Sepsis, N = 87

F. Critères de jugement secondaires

1. Mortalité à 28J

La mortalité à 28J pour la population totale est estimée à 9%.

La mortalité à 28J est plus élevée dans le groupe sepsis, 11 patients sont décédés soit 12.6%. Dans le groupe non sepsis, 4 patients sont décédés soit 5,1%. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0.094$).

2. Variation des biomarqueurs

La différence du dosage du lactate est non significative entre les deux groupes.

Il existe une différence significative entre les deux groupes concernant le dosage de la CRP et le dosage de la PCT. Pour un seuil de CRP à 39 mg/L, il existe un odds ratio à 2.187 (IC 95% [1.148-4.227], pvalue 0.018), c'est-à-dire que pour une personne venant aux urgences du CH Calais répondant aux critères d'inclusion, avec une CRP supérieure à 39 mg/L, il a 2.187 fois plus de risque de développer un sepsis. Pour un seuil de PCT à 1.5 ng/mL, il existe un odds ratio de 5.509 (IC 95% [1.669-25.094], pvalue de 0.011). Il en va de même pour le seuil de la PCT.

Paramètre	Modalité	Sepsis	Pas de sepsis	pvalue
		N=87	N=78	
	N	87	77	
CRP (mg/L)	Données			
	manquantes	0	1	
	Médiane (Q1;Q3)	96 (33.25;203.5)	46.64 (12.7;160)	0.012
	N	59	38	
Lactate (mmol/L)	Données			
	manquantes	28	40	
	Médiane (Q1 ;Q3)	1.7 (1.4 ;2.4)	1.66 (1.15 ;2.12)	0.42
	N	53	38	
PCT (ng/mL)	Données			
	manquantes	34	40	
	Médiane (Q1;Q3)	0.54 (0.18;1.93)	0.29 (0.1;0.74)	0.028

Tableau 4: Distribution des biomarqueurs

3. Délai d'administration des « thérapeutiques »

Dans le groupe « qSOFA1-sepsis », 36% de la population avait reçu des cristaalloïdes, 72% avait reçu une antibiothérapie. Parmi les patients ayant reçu des thérapeutiques, 25% de la population ont eu des cristaalloïdes à 2h13 minutes et une antibiothérapie à 2h48 minutes. La médiane du délai d'antibiothérapie était de 3h48 minutes.

Dans le groupe « qSOFA1-non sepsis », 19% de la population a reçu des cristaalloïdes. Cinquante pour cent des patients du groupe ont bénéficié d'une antibiothérapie. Parmi les patients ayant reçu des thérapeutiques, 25 % du groupe ont eu une expansion volémique à 2h07 minutes et une antibiothérapie à 2h03 minutes. La médiane du délai d'administration d'antibiothérapie était de 6h01 minutes.

Le délai d'administration des solutés cristalloïdes était plus court dans le groupe « qSOFA1–sepsis ». Il n'existait pas de différence significative dans le délai d'administration de l'antibiothérapie (Tableau 5).

Paramètre	Modalité	qSOFA1 -Sepsis N=87	qSOFA1- non sepsis N=78	pvalue
Délai	N	31	15	
d'administration de cristalloïde (en minutes)	Pas d'expansion volémique	56	63	
	Médiane (Q1 ;Q3)	199 (133.5 ;325)	361 (187 ;446.5)	0.049
Délai	N	63	39	
d'administration d'antibiothérapie (en minutes)	Pas d'antibiothérapie	24	39	
	Médiane (Q1 ;Q3)	224 (168 ;318)	271 (183.5 ;401)	0.22

Tableau 5: Délai d'administration des thérapeutiques

4. Germes retrouvés dans les différentes cohortes

Sur l'ensemble de la population, 56.30% des patients n'avait pas de germe identifié et le principal germe retrouvé était *Escherichia coli*.

Dans le groupe « qSOFA1–sepsis », 44 patients avaient un germe identifié sur les résultats des prélèvements soit 50% du groupe.

Dans le groupe « qSOFA 1–non sepsis », 30 patients avaient un germe retrouvé sur les résultats des prélèvements soit 38.4% du groupe.

Les germes retrouvés ont été indiqués dans la figure 8.

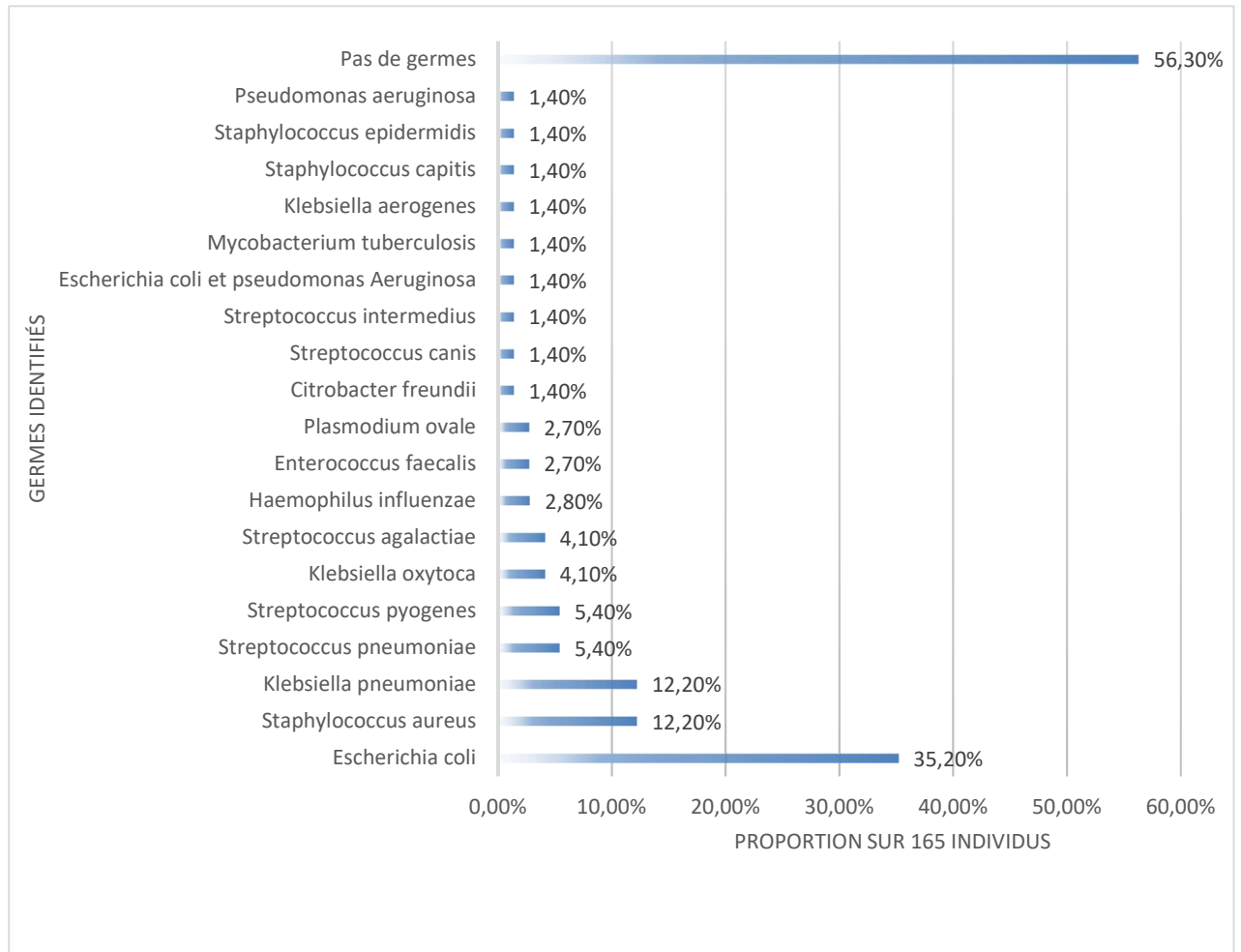


Figure 8: Germes identifiés, sur des prélèvements type hémoculture, ECBU, expectoration.

5. Diagnostic final

Sur l'ensemble de la population totale, les diagnostics ont été regroupés en cinq catégories :

- Diagnostic respiratoire : pneumopathie, Bronchite infectieuse

- Diagnostic urinaire : infection urinaire haute et basse
- Diagnostic abdominal : péritonite, cholécystite, angiocholite, pancréatite
- Diagnostic cutané : dermo hypodermite nécrosante ou non
- Diagnostic autre : endocardite, rhabdomyolyse, absence de diagnostic final

La répartition a été modélisée dans la figure 9.

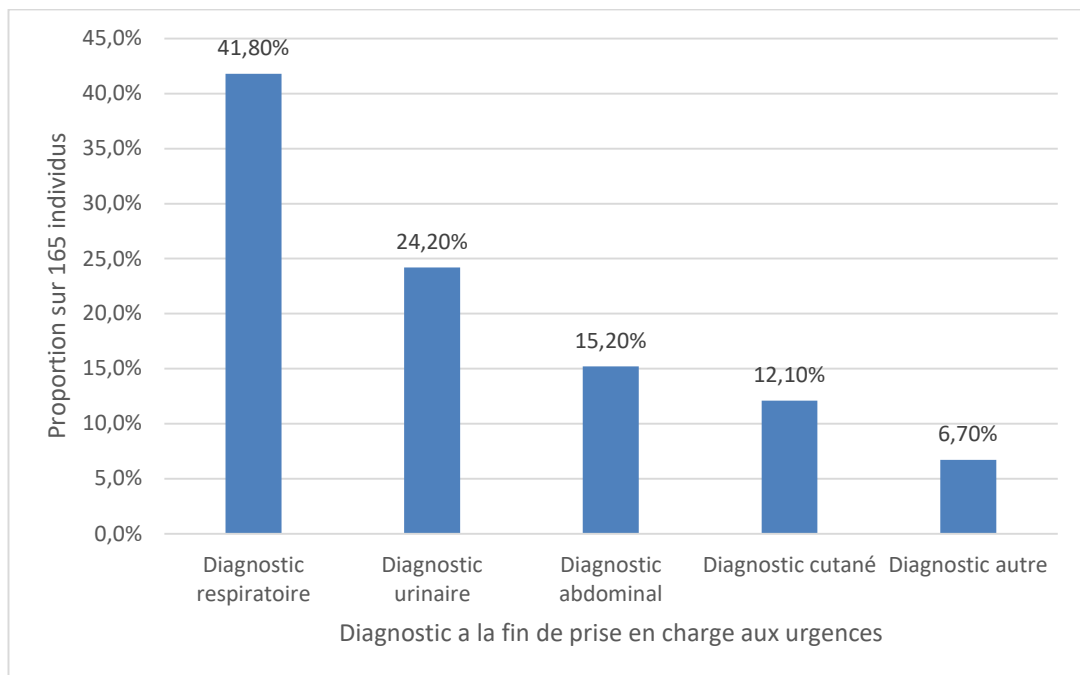


Figure 9: Diagnostics établis à la fin de la prise en charge aux urgences

Dans le groupe « qSOFA1–sepsis », la distribution des diagnostics a été modélisée dans la figure 10. Les trois orientations diagnostics principales étaient l'orientation respiratoire, urinaire et abdominale.

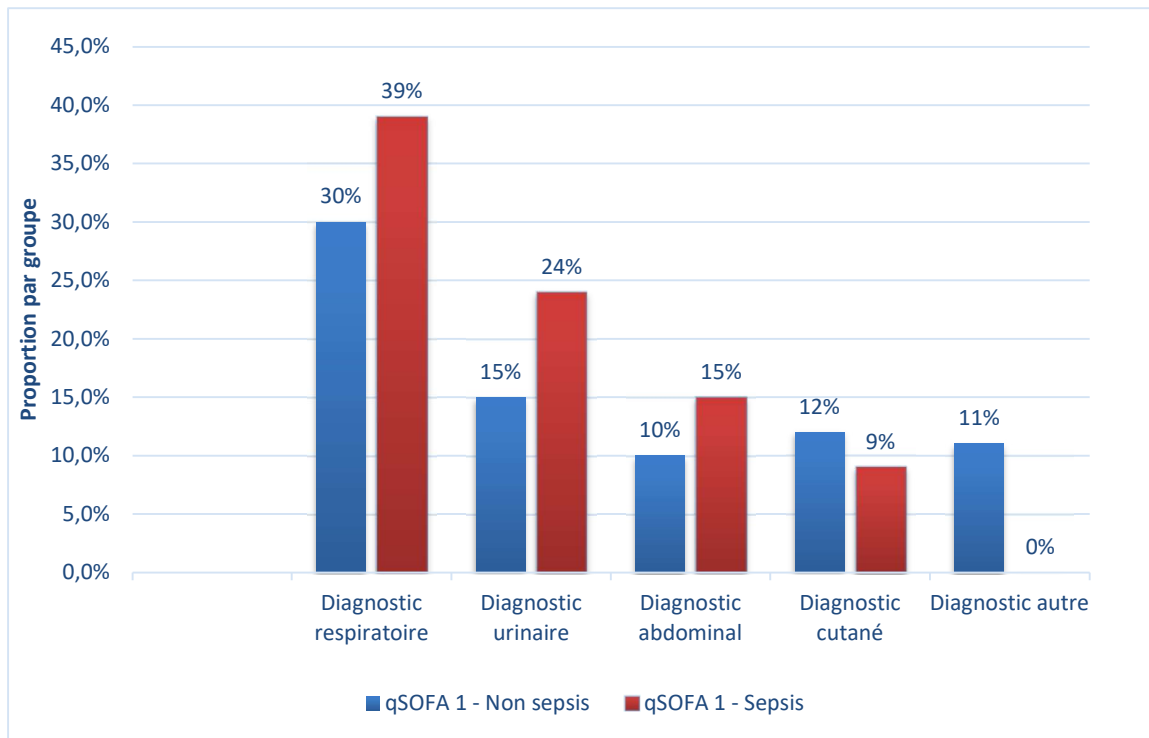


Figure 10: Orientation diagnostique en fonction du groupe

G. Comparaison avec les précédentes études

1. Comparaison de la mortalité à 28J

Les comparaisons effectuées sont présentes dans le tableau 5.

Au cours de la précédente étude de pratique professionnelle de l'année 2017, il y était indiqué que « les patients en sepsis avec un qSOFA égal à un, la mortalité à 28 jours était de 21 % (p=0,009) ».

La mortalité du groupe « qSOFA1-sepsis » est à 12.6%, ce résultat n'est pas significativement différent de la mortalité de cette dernière étude (p = 0.17).

2. Comparaison des délais d'administration des thérapeutiques

Il n'y a pas de différence significative concernant les délais d'administration de l'antibiothérapie (figure 11 et tableau 3).

Dans le groupe « qSOFA1–sepsis » 38 % des patients n'ont pas reçu d'antibiothérapie. Trois patients sur onze sont décédés et n'ont pas reçu d'antibiothérapie initiale.

Faute de données, la comparaison avec le délai d'administration des solutés cristalloïdes n'a pu être effectuée.

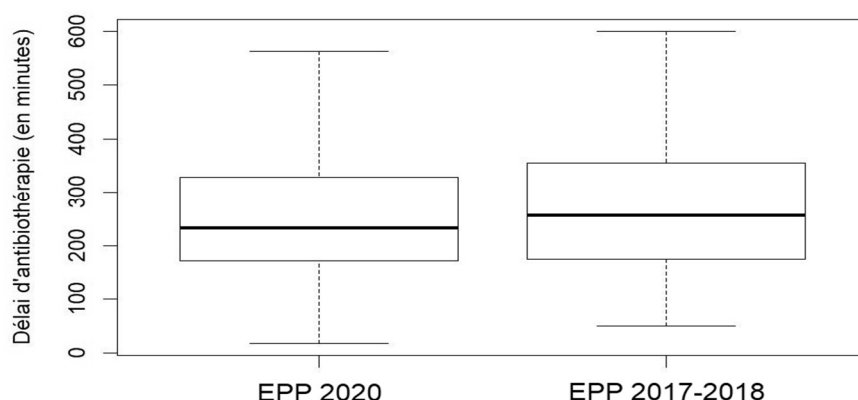


Figure 11: Comparaisons des délais d'antibiothérapie entre l'étude menée par le Dr Pisano et la cohorte qSOFA1-sepsis

Paramètre	Modalité	qSOFA 1 et sepsis	qSOFA 1 et sepsis	pvalue
		N=87	(EPP 2017) N=98	
Délai d'antibiothérapie (En minutes)	N	63	82	0.05
	Pas d'antibiothérapie	24	16	
	Médiane (Q1;Q3)	224 [168 ;318]	255.5 (177.5;353.5)	
Mortalité à 28J	Non	76 (87.4%)	77 (78.6%)	0.17
	Oui	11 (12.6%)	21 (21.4%)	

Tableau 6: Comparaison des délais d'antibiothérapie et de mortalité entre l'EPP de 2017 et celle de 2020

V. Discussion

A. *Résultats principaux*

Notre étude a permis d'analyser 204 cas. L'incidence du sepsis a été estimée à 52.7%. La mortalité dans le groupe « qSOFA1-sepsis » est de 12.6% ce qui est non significativement différent du précédent travail du Dr Pisano. La mortalité dans le groupe « qSOFA1-non sepsis » a été estimée à 5.4 %. Les délais d'administration des thérapeutiques ne sont pas significativement différents dans les deux groupes. Dans notre étude, les patients ont 2.2 fois plus de risque de développer un sepsis s'ils ont une CRP supérieure à 39mg/L ainsi que 5.5 fois plus de risque s'ils ont une PCT supérieure à 1.5 ng/mL.

B. *Forces et faiblesses de notre étude*

1. Forces

L'utilisation du score qSOFA est effective aux urgences du CH Calais depuis 2017, et est inscrite dans un protocole de dépistage du sepsis. Cela en fait une force car l'ensemble des équipes est formé à utiliser ce score. Une nouvelle campagne de sensibilisation a été effectuée avant le lancement de cette étude afin de renforcer cette compétence.

Le diagnostic de sepsis basé sur la définition de la SSC est unique, standardisé et reproductible permettant d'éviter un biais de mesure.

Le calcul des scores qSOFA et SOFA à l'aide de calculateurs proposés par des sites référencés comme celui de la SFMU ou celui de la SRLF, associé au fait d'exclure les patients n'ayant pas les informations complètes quant à l'évaluation du score SOFA et pouvant influencer sur sa positivité, permet d'éviter un biais de classement.

2. Faiblesses

Notre travail est soumis à des biais.

Un biais de sélection est présent car l'IOA a pu omettre de référencer sur le registre le score qSOFA de patients présumés infectés.

Un biais de suivi est présent du fait du retard probable à la parution officielle des informations funéraires.

Un biais d'information peut être cité du fait des nombreuses variables étudiées et de leur inclusion manuelle.

Un biais de données manquantes est présent du fait du caractère du caractère rétrospectif de notre étude.

C. Comparaison avec la littérature

Dans le reste de la discussion, le groupe « qSOFA1-sepsis » sera appelé groupe « sepsis » et le groupe « qSOFA1-non sepsis » sera appelé groupe « non sepsis ».

1. Données démographiques et comorbidités

Les données démographiques diffèrent de celle de la population générale selon le rapport du Ministère de la santé et de la solidarité de 2015, avec 48.3% de sexe masculin (vs 51,5% dans notre étude) et 51,7% de sexe féminin (vs 48,4% dans notre étude). En revanche la médiane d'âge de 70 ans est identique (19).

Les comorbidités de la population cible sont similaires à celle de la population générale, les trois premières comorbidités représentées étant l'HTA, le diabète puis les maladies respiratoires chroniques (asthme et BPCO).

Les deux groupes sepsis et non sepsis ne sont pas comparables en regard du diabète, en effet cette comorbidité est présente de façon plus importante dans le groupe sepsis. Cette différence peut être expliquée par une fragilité du patient diabétique lors de

situations pathogènes. Une étude parue dans la revue SHOCK en 2017, basée sur une revue de littérature, indiquait un lien entre la mortalité et l'hyperglycémie chez les patients diabétiques et ayant un sepsis. Les auteurs imputaient une diminution du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et une diminution de la médiation chimique au cours de la réponse anti infectieuse associée à une altération du glycocalyx permettant une prolifération bactérienne plus importante. Les auteurs préconisaient l'utilisation d'insuline pour cibler une glycémie veineuse entre 0.80 et 1.10 g/L (20). Au cours de notre travail il n'y pas eu de relevé de la glycémie, on ne peut donc pas évaluer l'impact de ce paramètre sur l'évolution des patients ayant un sepsis.

2. Score qSOFA 1 et gravité

Dans les recommandations actuelles, il est préconisé de prendre en charge des patients suspects de sepsis et ayant un score qSOFA supérieur ou égal à deux dans l'heure. Il en est de même pour les patients suspects de sepsis et ayant un qSOFA négatif. Il est fréquent en pratique clinique de détourner le score q SOFA en l'utilisant comme un score de dépistage du sepsis.

Dans notre travail, il a été montré que 52.7% des personnes ayant un score qSOFA égal à un était en sepsis avec une mortalité évaluée à 12.6%. La mortalité n'est pas significativement différente de celle retrouvée dans l'EPP du Dr Pisano. L'absence d'amélioration de la mortalité entre notre étude et l'EPP précédente nous interroge sur l'efficacité de l'incitation à réaliser un bilan sepsis systématique au SAU pour les patients présumés infectés quel que soit leur score q SOFA. Des travaux récents retrouvaient une mortalité de 8% pour les patients ayant un sepsis avec un score qSOFA égal à 1 (JAMA 2018) ; ou encore une mortalité de 7,3% pour les patients ayant un sepsis avec un score qSOFA négatif dans une étude rétrospective Chinoise (21) (22). La surmortalité constatée dans notre étude (12.6%) pourrait s'expliquer par :

- Une erreur dans l'évaluation initiale du score qSOFA.
- Une évolutivité du sepsis : le sepsis est un processus infectieux, il évolue à travers le temps, la gravité de la pathologie aussi, une réévaluation voire un monitoring du score qSOFA semble nécessaire.
- Un retard à l'antibiothérapie avec un délai médian d'administration évalué à 2h48.

En effet, le score qSOFA n'est pas adapté en test de dépistage. Une méta-analyse de 2018 parue dans la revue Critical Care, issue des bases de données Medline, Embase et Cochrane Central Register of Controlled trials, concluait sur une haute spécificité dans la détection du risque de mortalité et de la dysfonction d'organe mais une faible sensibilité quant à l'utilisation comme test de dépistage de sepsis (23).

Dans notre pratique de médecine d'urgence, une étape fondamentale est d'apprécier la gravité d'un patient. La nécessité d'une réévaluation répétée et standardisée par l'ensemble du personnel paramédical et médical de l'état clinique du patient est primordiale. Un monitoring du score qSOFA pour les patients infectés ou présumés infectés selon des délais précis pourrait être intéressant. Au Royaume-Uni, un score standardisé appelé le score National Early Warning Score 2 (NEWS 2) est utilisé pour détecter des dégradations cliniques de pathologies générales comme le sepsis. Il est utilisé par l'ensemble du personnel et selon le score obtenu, une réponse médicale ou paramédicale est indiquée selon un délai horaire. Il repose sur un monitoring fréquent de paramètres standards tels que la fréquence respiratoire, la saturation périphérique en oxygène, la pression artérielle systolique, la fréquence cardiaque, les troubles de conscience et la température corporelle. Le délai horaire de cette réévaluation est dicté selon le score obtenu précédemment. Ce score semble être plus pertinent pour le dépistage et la prédiction de mortalité du sepsis que le score qSOFA (24). En effet une

étude rétrospective au Royaume Uni sur 3 ans parue en 2020 dans J Emerg Med, semble concourir à cette conclusion (25). Une étude complémentaire serait intéressante afin de comparer un monitoring du score qSOFA et du score NEWS 2 chez les patients suspects de sepsis.

3. Score SOFA et diagnostic final

Concernant le score SOFA, dans la population totale, les 3 items revenant le plus souvent positifs sont le rapport PaO₂/FiO₂ dans 63.2% des cas, la créatinémie dans 30.8% des cas, et la bilirubinémie dans 25.4% des cas. Le score des différents items est plus élevé dans le groupe sepsis. Les diagnostics évoqués ont une étiologie respiratoire (pneumopathie, bronchopneumopathie) dans 41.8 % des cas, une étiologie urinaire (infection urinaire haute ou basse) dans 24.2% des cas, une étiologie abdominale (sigmoïdite, diverticulite, angiocholite, cholécystite, péritonite) dans 15.2% des cas.

Cette distribution est similaire à celle décrite dans l'EPP du Dr Pisano (p<0.05) qui retrouvait les pathologies respiratoires dans 51% cas, les pathologies urinaires dans 26% des cas et des pathologies digestives dans 10% des cas.

a) Rapport PaO₂/FiO₂

L'item PaO₂/FiO₂ était positif dans 48.2% des cas dans le groupe sepsis versus 27.2% dans le groupe non sepsis. Ce rapport a été conçu pour évaluer la fonction respiratoire chez des patients ayant une ventilation mécanique, pour lesquels la fraction inspirée en oxygène était choisie. Dans notre travail l'ensemble de la population de cette étude était soit en air ambiant ou soit sous oxygénothérapie par lunette nasale, masque simple ou masque haute concentration. Des estimations de la fraction inspirée en oxygène ont été réalisées selon les recommandations de la SFMU et de la Haute autorité de santé (26), conduisant probablement à une surestimation de la FiO₂ et

donc à une diminution erronée du rapport PaO₂/FiO₂. Une atteinte capillaire pulmonaire pourrait également avoir un rôle dans la positivité de cet item mais serait plus certainement présente pour des patients ayant un sepsis de gravité supérieur (27).

b) Bilirubinémie

L'item bilirubinémie était positif dans 37.9% des cas dans le groupe sepsis versus 11.5% dans le groupe non sepsis. Un travail Européen, paru dans *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, en 2018, décrivait les mécanismes d'hyperbilirubinémie. Les auteurs décrivaient trois phénomènes :

- Une cholestase intra hépatique : l'inflammation systémique provoquerait une hyperactivation du fonctionnement hépatique avec la synthèse de protéines pro inflammatoires au détriment des protéines transporteuses de sels biliaires et de bilirubine. Du fait de cette carence de transporteurs, associée à une hypoxie tissulaire, la bile intrahépatique ne pourrait être évacuée.
- Une hémolyse
- Une dysfonction hépatique secondaire à une hypoxie hépatique ou à une agression directe des hépatocytes.

Ce travail permettrait d'expliquer l'élévation de la bilirubinémie dans de nombreux cas où la pathologie initiale était autre qu'une pathologie hépatique, et le fait que la proportion soit plus importante dans le groupe sepsis (28).

c) Créatinémie

L'item créatinémie était positif dans 43.7% des cas dans le groupe sepsis versus 11.5% dans le groupe non sepsis. Une étude publiée dans la revue *Intensive Care Med* par Bellomo *et al.* en 2017 décrivait les étiologies de l'insuffisance rénale aigue au cours du sepsis dont la principale était l'association d'une déshydratation secondaire à

l'hyperthermie et d'une atteinte de la microcirculation capillaire (29).

Dans les deux groupes de notre étude, l'hyperthermie moyenne était identique à 38.6°C. L'augmentation de la créatinine peut donc s'expliquer soit par l'agression physique de l'organe ou soit par des atteintes microcirculatoires.

4. Délais d'expansion volémique et d'antibiothérapie

Il n'y a pas de différence significative concernant les délais d'administration d'antibiothérapie entre les 2 groupes, avec un délai médian de 224 minutes.

Cette absence de différence s'explique par le fait que les patients en sepsis n'aient pas été identifiés. Il n'existe pas de différence significative entre les délais d'administration d'antibiothérapie dans notre groupe sepsis et celui de la précédente EPP. Ces deux constatations nous interrogent, une fois de plus, sur l'efficacité de l'incitation à la réalisation systématique d'un bilan sepsis.

Le délai d'administration de cristaalloïdes est plus court dans le groupe sepsis que dans le groupe non sepsis. Malheureusement notre travail n'a pas pris en compte les volumes administrés ainsi que leurs débits, nous ne pouvons donc pas distinguer s'il s'agissait de la mise en place d'un garde veine dans le cadre du conditionnement du patient ou d'un véritable remplissage vasculaire. Cette fois-ci, nous sommes étonnés de l'existence d'une différence dans les délais d'administration des cristaalloïdes entre les 2 groupes alors qu'il n'en existait pas pour l'antibiothérapie ; sans que toutefois nous puissions l'expliquer.

5. Biomarqueurs

a) CRP et PCT

Des valeurs seuils ont été calculées, à 39mg/L pour la CRP avec un Odds Ratio à 2.187 ; et à 1,5ng/ml pour la PCT avec un Odds Ratio à 5, 509 (pvalue 0,011). Un travail

récent publié dans EJIFCC en 2017 établissait une corrélation entre le risque de dysfonction d'organe et l'augmentation de la CRP, ainsi qu'avec l'élévation de la PCT (30). Les résultats dans notre travail semblent être concordants avec cette publication.

L'association de ces deux dosages pourrait permettre de mieux grouper les patients à risque de sepsis dès le premier bilan en zone d'accueil et d'orientation des urgences. Cependant devant le faible échantillon et la courte période de recueil, ainsi que devant le cout élevé du dosage de la PCT (tarification CHRU Lille en 2020 estimé à 19.71 euros) et de la CRP (2.16 euros au CHRU Lille), il semble nécessaire de confirmer cette corrélation par une étude de plus grande ampleur avant de généraliser un dosage de la PCT (31).

Une étude plus récente menée par Rello *et al.* liste l'ensemble des biomarqueurs utilisés dans la prise en charge diagnostique du sepsis, et propose d'évaluer un ensemble de biomarqueurs selon les phases de constitution du sepsis, ainsi la PCT et la CRP au moment de l'inflammation, le lactate et la protéine Mr Pro ADM au cours des dysfonctions d'organe (32).

b) Lactate

Il n'existe pas de différence significative concernant la lactatémie entre les deux groupes. Le taux médian de lactatémie retrouvé est de 1.66 mmol/L, avec un résultat comparable sur d'autres études (33). En revanche, il existe beaucoup de données manquantes dans le groupe sepsis, ce résultat est donc à interpréter prudemment. L'ensemble des données manquantes suggère la nécessité d'une nouvelle campagne d'information quant au dosage de la lactatémie dès la première heure chez les patients suspects de sepsis.

Le dosage du lactate permet d'apprécier le métabolisme énergétique cellulaire et de dépister indirectement une souffrance cellulaire par son augmentation (34). Il a un rôle

important dans la prise en charge de patients nécessitant des manœuvres de réanimation (35). L'absence de différence significative dans les deux groupes pourrait s'expliquer d'une part par un nombre important de données manquantes dans les deux groupes mais aussi par des patients ne présentant pas de dysfonction d'organe manifeste. Dans le groupe sepsis, 25% des cas avait une lactatémie supérieure à 2 mmol/L ce qui peut laisser penser que 25% d'entre eux avait une situation pathologique avérée et nécessitait une prise en charge rapide. Cependant dans ce travail nous n'avons pas fait la distinction entre l'origine artérielle ou veineuse de la lactatémie. Nous ne pouvons donc pas affirmer si son augmentation est liée à une hypoxie cellulaire ou simplement au mode de prélèvement.

Un travail récent mené au Centre Hospitalier Universitaire de Nice en 2019, publié dans les annales de médecine d'urgence proposait un seuil de lactatémie veineuse à 2.4 mmol/L en dessous duquel les patients auraient une lactatémie artérielle inférieure à 2 mmol/L (36), seuil au-dessus duquel une expansion volémique devrait être initiée selon les recommandations de la SSC. Une étude multicentrique publiée en 2019 dans la revue JAMA, concluait à une absence de différence significative sur la mortalité à 28J lors de la prise en charge de patients en sepsis avec un monitoring du lactate capillaire versus un monitoring du lactate artériel(37).

Une analyse rétrospective de données issue de the Medical Information Mart for Intensive Care III parue dans le journal LANCET en 2019 met en évidence une diminution de la mortalité à 28J lorsqu'un dosage du lactate est effectué dès la première heure chez des patients atteints de sepsis et dont la lactatémie initiale était supérieure à 2mmol/L (38). Un travail français en 2019 sur une base de données nationale retrouvait une association positive entre la lactatémie préhospitalière et la mortalité à 28J (39).

La réalisation d'un protocole de dépistage avec une mesure du lactate capillaire permettrait un triage plus rapide dès la zone d'accueil et d'orientation des urgences des

patients présumés infectés.

6. Perspectives et problématiques soulevées

Ce travail nous a permis de nous interroger sur plusieurs aspects.

Tout d'abord sur l'efficacité d'une mesure simplement incitative à la réalisation d'un bilan sepsis systématique. En effet, il n'existe pas de différence significative entre notre travail et celui de la précédente EPP concernant la mortalité à 28J et les délais d'administration des antibiotiques. La question de la réalisation d'un bilan sepsis de façon systématique afin de calculer le score SOFA et de doser le lactate pour tout patient présumé infecté se pose, ce qui pourrait faire l'objet d'une évaluation prochaine. Néanmoins ce bilan systématique pourrait être difficile à réaliser dans un contexte d'afflux important de patients présumés infectés, que nous sommes amenés à prendre en charge dans le contexte de pandémie à COVID 19.

Ensuite, concernant la pertinence du score qSOFA dans l'évaluation de la gravité : la mortalité reste très élevée chez les patients ayant un score qSOFA égal à un.

Enfin, le constat du mésusage permanent du score qSOFA comme score de dépistage du sepsis nous incite à le remplacer par le score NEWS 2 qui semble remplir à la fois la fonction de dépistage du sepsis et celle de prédiction de la gravité.

VI. Conclusion

Notre étude a montré que plus de la moitié des patients ayant un score qSOFA à 1 était en sepsis. Or les délais de prise en charge dans l'administration des thérapeutiques

sont importants et ils sont identiques, que les patients présentent un sepsis ou non. Ces résultats suggèrent que le sepsis n'a pas été identifié par le praticien en temps réel. Le calcul systématique du score SOFA pour tout patient présumé infecté dans le service des urgences du Centre Hospitalier de Calais est une piste d'amélioration dans le dépistage du sepsis et donc pour la prise en charge de nos patients.

VII. Références bibliographiques

1. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 | SpringerLink [Internet]. [cité 23 mars 2019].
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*. mars 2017;45(3):486-552.
3. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations | *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* .
4. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 1 mai 2014;370(18):1683-93.
5. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). | *Critical Care Medicine* | JAMA | JAMA Network .
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. juin 1992;101(6):1644-55.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *CHEST*. 1 juin 1992;101(6):1644-55.
9. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1 juill 1996;22(7):707-10.
10. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med*. juill 1999;25(7):686-96.
12. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y-E, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA*. 17 2017;317(3):301-8.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801.
14. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. juin 2018;44(6):925-8.
15. Hyperthermie. E. BONANNI. Disponible sur:
https://www.sfm.ufrpe.com.br/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2018.pdf

15/donnees/pdf/099.pdf

16. Prise en charge de premier recours des patients suspectés de COVID-19 après la levée du confinement [Internet]. Haute Autorité de Santé.
17. QuickSOFA (qSOFA) [Internet]. SRLF. Disponible sur: <https://www.srlf.org/quicksofa-qsofa/>
18. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation [Internet]. Disponible sur: <https://sfar.org/scores/sofa.php>
19. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2020, France – Bilan démographique 2019 | Insee .
20. Trevelin SC, Carlos D, Beretta M, da Silva JS, Cunha FQ. Diabetes Mellitus and Sepsis: A Challenging Association. *Shock*. mars 2017;47(3):276–287.
21. Association of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (qSOFA) Score With Excess Hospital Mortality in Adults With Suspected Infection in Low- and Middle-Income Countries [Internet].
22. Tian H, Zhou J, Weng L, Hu X, Peng J, Wang C, et al. Accuracy of qSOFA for the diagnosis of sepsis-3: a secondary analysis of a population-based cohort study. *J Thorac Dis*. mai 2019;11(5):2034-42.
23. Song J-U, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. déc 2018;22(1):28.
24. National Early Warning Score (NEWS) 2 [Internet]. RCP London. 2017.
25. Sutherland ME, Yarmis SJ, Lemkin DL, Winters ME, Dezman ZDW. National Early Warning Score Is Modestly Predictive of Care Escalation after Emergency Department-to-Floor Admission. *J Emerg Med*. juin 2020;58(6):882-91.
26. rapport_oxygenotherapie.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-01/rapport_oxygenotherapie.pdf
27. Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. janv 2002;282(1):H156-164.
28. Woźnica E, Ingot M, Woźnica R, Łysenko L. Liver dysfunction in sepsis. *Adv Clin Exp Med*. 30 avr 2018;27(4):547-52.
29. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 1 juin 2017;43(6):816-28.
30. Rogić D, Juroš GF, Petrik J, Vrančić AL. Advances and Pitfalls in Using Laboratory Biomarkers for the Diagnosis and Management of Sepsis. *EJIFCC*. 1 mai 2017;28(2):114-21.
31. CHRU Lille - Pôle Biologie Pathologie Génétique.
32. Rello J, Valenzuela-Sánchez F, Ruiz-Rodriguez M, Moyano S. Sepsis: A Review of Advances

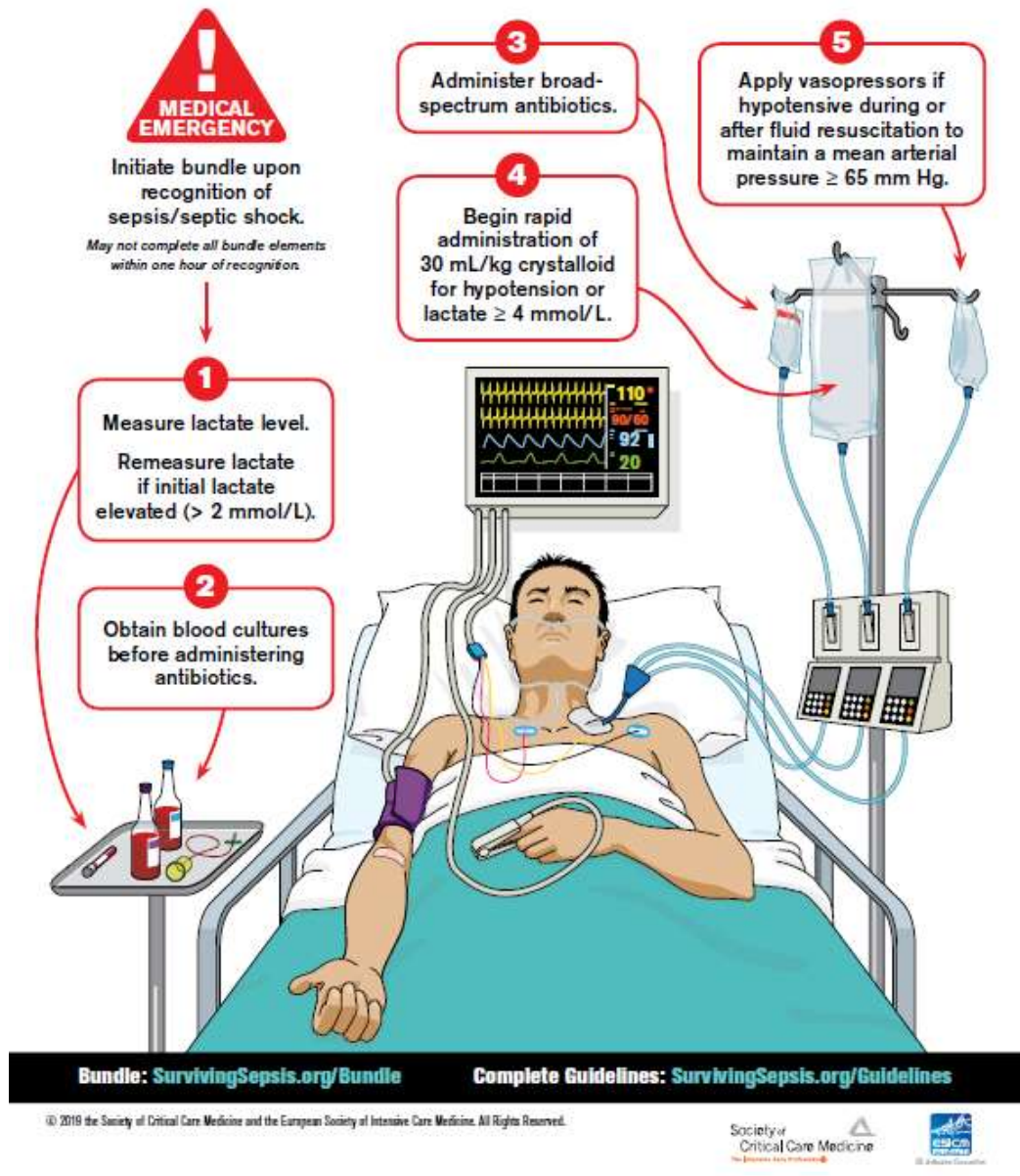
- in Management. Adv Ther. 1 nov 2017;34(11):2393-411.
33. Koyama S, Yamaguchi Y, Gibo K, Nakayama I, Ueda S. Use of prehospital qSOFA in predicting in-hospital mortality in patients with suspected infection: A retrospective cohort study. *Eckle T, éditeur. PLoS ONE.* 7 mai 2019;14(5):e0216560.
 34. Orban J-C, Leverve X, Ichai C. Lactate : le substrat énergétique de demain. *Réanimation.* sept 2010;19(5):384-92.
 35. Bakker J, Postelnicu R, Mukherjee V. Lactate: Where Are We Now? *Crit Care Clin.* janv 2020;36(1):115-24.
 36. Contenti J, Occelli C, Lemoel F, Levraut J. Existe-t-il une plus-value du lactate artériel comparé au lactate veineux dans la prise en charge des patients infectés aux urgences ? - Étude prospective observationnelle portant sur 354 patients. *Ann Fr Med Urgence.* 1 janv 2020;10(1):3-8.
 37. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. 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.* 19 févr 2019;321(7):654-64.
 38. Chen H, Zhao C, Wei Y, Jin J. Early lactate measurement is associated with better outcomes in septic patients with an elevated serum lactate level. *Crit Care.* 11 2019;23(1):351.
 39. Triage pré-hospitalier des états septiques graves : quel apport de la lactatémie mesurée à la phase pré-hospitalière ? 2019.
 40. L'état de santé de la population en France - RAPPORT 2017 - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/recueils-ouvrages-et-rapports/recueils-annuels/l-etat-de-sante-de-la-population/article/l-etat-de-sante-de-la-population-en-france-rapport-2017>
 41. Pierrakos C, Vincent J-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010;14(1):R15.

VIII. Annexes

Hour-1 Bundle

Initial Resuscitation for Sepsis and Septic Shock

Surviving Sepsis Campaign



Annexe 1: Guide de prise en charge des patients septiques

RÉCÉPISSÉ DÉCLARATION DE CONFORMITÉ

Délégué à la protection des données (DPO) Jean-Luc TESSIER

Responsable administrative Yasmine GUEMRA

La délivrance de ce récépissé atteste que votre traitement est conforme à la réglementation applicable à la protection des données personnelles. Vous pouvez désormais mettre en œuvre votre traitement dans le strict respect des mesures qui ont été élaborées avec le DPO et qui figurent sur votre déclaration.

Toute modification doit être signalée dans les plus brefs délais: dpo@univ-lille.fr

Responsable du traitement

Nom : Université de Lille	SIREN: 13 00 23583 00011
Adresse : 42 rue Paul Duez 59000 LILLE	Code NAF: 8542Z Tél. : +33 (0) 3 62 26 90 00

Traitement déclaré

Intitulé : Etude pratique professionnelle au sein des urgences du Centre Hospitalier de Calais, proportion du SOFA score positif lorsque le SOFA est égal à un, lors de la prise en charge des patients suspects de sepsis
Référence Registre DPO : 2019-167
Responsable scientifique/ Chargé de la mise en œuvre: M. le Dr F. BATTIST/ M. Thibault KASTELIK

Fait à Lille,

Jean-Luc TESSIER

Le 5 février 2020

Délégué à la Protection des Données



Annexe 2: Récépissé de déclaration de conformité à la CNIL

Bilan SEPSIS

Bilan sanguin:

NFS : Numération Formule Sanguine

GUIC : Glycémie, urée, Ionogramme Na K Cl, Créatinine

Bilan de coagulation : TP, INR

Bilan Hépatique : ASAT, ALAT, GGT, PAL, Bilirubine totale et libre

CRP

PCT

Gazométrie artérielle avec Lactate

Annexe 3: Bilan Sepsis aux urgences du CH Calais

	Moins de 25 ans			25 à 64 ans			65 ans ou plus		
	H	F	Total	H	F	Total	H	F	Total
Asthme	9,0	9,3	9,1	6,7	8,6	7,7	11,2	12,0	11,6
Bronchite chronique, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou emphysème	2,1	4,7	3,4	3,7	4,8	4,3	10,2	10,7	10,5
Infarctus du myocarde				0,9	0,3	0,6	4,1	2,4	3,2
Maladies des artères coronaires, angine de poitrine ou angor	0,3		0,1	1,3	0,5	0,9	8,6	4,4	6,3
Hypertension artérielle	0,9	0,1	0,5	9,9	10,5	10,2	34,9	35,2	35,0
Accident vasculaire cérébral ou attaque cérébrale	0,1	0,2	0,1	0,4	0,4	0,4	3,4	3,3	3,4
Arthrose hors colonne vertébrale	0,1	0,5	0,3	10,1	17,4	13,9	39,3	57,8	49,5
Lombalgie ou autre atteinte chronique du dos	9,2	16,5	12,9	29,3	31,1	30,2	35,1	40,6	38,1
Cervicalgie ou autre atteinte cervicale chronique	2,5	9,0	5,8	11,7	19,2	15,6	16,5	27,4	22,5
Diabète	2,1	4,6	3,4	7,0	8,9	8,0	22,1	17,9	19,8
Allergie	14,3	16,0	15,2	11,5	16,9	14,3	9,6	15,7	13,0
Cirrhose du foie				0,1	0,0	0,1	0,4	0,4	0,4
Incontinence urinaire, fuites urinaires ou problème de contrôle de la vessie	0,5	1,7	1,1	1,5	4,8	3,2	11,7	16,8	14,5
Problèmes rénaux	0,4	0,5	0,5	1,8	1,5	1,7	3,9	4,1	4,0
Dépression	2,2	3,1	2,7	4,4	8,0	6,3	3,3	9,3	6,6
Autre maladie chronique	3,0	3,7	3,4	7,7	10,8	9,3	14,9	18,0	16,6
Aucune pathologie ou problème de santé déclaré	67,7	58,4	63,0	41,2	36,3	38,6	14,1	11,7	12,8

* Proportion de personnes ayant répondu oui à la question : « Au cours des 12 derniers mois, avez-vous eu une de ces maladies ou problèmes de santé ? »

Champ • France métropolitaine, population âgée de 15 ans et plus en ménage ordinaire.

Source • EHIS-ESPS 2014 (DREES-IRDES).

Annexe 4: Principales causes de morbidité déclarées en 2014 (40)

NEWS key		FULL NAME												
0 1 2 3		DATE OF BIRTH						DATE OF ADMISSION						
	DATE TIME													DATE TIME
A+B Respirations <small>Breaths/min</small>	≥25													≥25
	21-24													21-24
	18-20													18-20
	15-17													15-17
	12-14													12-14
	9-11													9-11
≤8													≤8	
A+B SpO ₂ Scale 1 <small>Oxygen saturation (%)</small>	≥96													≥96
	94-95													94-95
	92-93													92-93
	≤91													≤91
SpO₂ Scale 2' <small>Oxygen saturation (%)</small> Use Scale 2 if target range is 88-92%, eg in hypercapnic respiratory failure <small>NOTE: use Scale 2 under the direction of a qualified clinician</small>	≥97 on O ₂													≥97 on O ₂
	95-96 on O ₂													95-96 on O ₂
	93-94 on O ₂													93-94 on O ₂
	≥93 on air													≥93 on air
	88-92													88-92
	86-87													86-87
Air or oxygen?	A=Air													A=Air
	O ₂ L/min													O ₂ L/min
	Device													Device
C Blood pressure <small>mmHg</small> Score uses systolic BP only	≥220													≥220
	201-219													201-219
	181-200													181-200
	161-180													161-180
	141-160													141-160
	121-140													121-140
	111-120													111-120
	101-110													101-110
	91-100													91-100
	81-90													81-90
	71-80													71-80
	61-70													61-70
51-60													51-60	
≤50													≤50	
C Pulse <small>Beats/min</small>	≥131													≥131
	121-130													121-130
	111-120													111-120
	101-110													101-110
	91-100													91-100
	81-90													81-90
	71-80													71-80
	61-70													61-70
	51-60													51-60
	41-50													41-50
31-40													31-40	
≤30													≤30	
D Consciousness <small>Score for NEWS</small> Greatest of confusion, the score if drowsy	Alert													Alert
	Confusion													Confusion
	V													V
	P													P
E Temperature <small>°C</small>	≥39.1°													≥39.1°
	38.1-39.0°													38.1-39.0°
	37.1-38.0°													37.1-38.0°
	36.1-37.0°													36.1-37.0°
	35.1-36.0°													35.1-36.0°
≤35.0°													≤35.0°	
NEWS TOTAL														TOTAL
Monitoring frequency														Monitoring
Escalation of care Y/N														Escalation
Initials														Initials

NEWS score	Frequency of monitoring	Clinical response
0	Minimum 12 hourly	<ul style="list-style-type: none"> Continue routine NEWS monitoring
Total 1–4	Minimum 4–6 hourly	<ul style="list-style-type: none"> Inform registered nurse, who must assess the patient Registered nurse decides whether increased frequency of monitoring and/or escalation of care is required
3 in single parameter	Minimum 1 hourly	<ul style="list-style-type: none"> Registered nurse to inform medical team caring for the patient, who will review and decide whether escalation of care is necessary
Total 5 or more Urgent response threshold	Minimum 1 hourly	<ul style="list-style-type: none"> Registered nurse to immediately inform the medical team caring for the patient Registered nurse to request urgent assessment by a clinician or team with core competencies in the care of acutely ill patients Provide clinical care in an environment with monitoring facilities
Total 7 or more Emergency response threshold	Continuous monitoring of vital signs	<ul style="list-style-type: none"> Registered nurse to immediately inform the medical team caring for the patient – this should be at least at specialist registrar level Emergency assessment by a team with critical care competencies, including practitioner(s) with advanced airway management skills Consider transfer of care to a level 2 or 3 clinical care facility, ie higher-dependency unit or ICU Clinical care in an environment with monitoring facilities

Annexe 6 : Réponse médicale en fonction du score NEWS 2

AUTEUR : Nom : KASTELIK

Prénom : Thibault

Date de soutenance : 12/10/2020

Titre de la thèse : Analyse des patients ayant un sepsis dont le score qSOFA était égal à un lors du triage par l'infirmière d'orientation et d'accueil des urgences du Centre Hospitalier de Calais

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Doctorat en médecine

DES + spécialité : DES de Médecine d'urgence

Mots-clés : Sepsis/ qSOFA négatif /Urgences / Mortalité

Résumé :

CONTEXTE Le sepsis est une situation pathologique fréquente devenue un enjeu de santé publique. Aux urgences du Centre Hospitalier de Calais, une campagne de prévention et de prise en charge est développée depuis 2012. Les travaux réalisés dans le cadre de cette campagne montraient une surmortalité des patients présentant un sepsis avec un score initial de gravité (score qSOFA) négatif. Un protocole de prise en charge sur les patients suspects de sepsis ayant un score qSOFA à 1 a été instauré. Nous étudierons dans ce travail le sepsis parmi les patients ayant un qSOFA égal à 1.

METHODE Les patients majeurs consultant aux urgences pour un motif infectieux et ayant un qSOFA égal à un ont été inclus du 31 janvier au 31 juillet 2020. Parmi cette population deux groupes ont été constitués, un groupe « qSOFA1-sepsis » et « qSOFA1-non sepsis ». Au sein de ces deux groupes ont été analysés les comorbidités, la mortalité à 28J, les délais d'administration des thérapeutiques, l'orientation diagnostique, des biomarqueurs comme la CRP, PCT et lactate et une comparaison avec les précédentes études.

RESULTATS Notre étude a permis d'analyser 204 cas. L'incidence du sepsis a été estimée à 52.7%. L'analyse de la mortalité dans le groupe « qSOFA1-sepsis » a permis d'établir une mortalité à 12.6% ce qui est non significativement différent du précédent travail du Dr Pisano. La mortalité a été estimée à 5.4 % dans le groupe « qSOFA1-non sepsis ». Dans notre étude, les patients ont 2.2 fois plus de risque de développer un sepsis s'ils ont une CRP supérieure à 39mg/L ainsi que 5.5 fois plus de risque s'ils ont une PCT supérieure à 1.5 ng/mL.

CONCLUSION Notre étude a montré que plus de la moitié des patients ayant un score qSOFA à 1 était en sepsis. Or les délais de prise en charge dans l'administration des thérapeutiques sont importants et ils ne diffèrent pas entre les patients présentant un sepsis ou non ; ce qui suggère que le sepsis n'ait pas été identifié par le praticien en temps réel. Le calcul systématique du score SOFA pour tout patient présumé infecté dans le service d'urgence du Centre Hospitalier de Calais est une piste d'amélioration dans le dépistage du sepsis.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric WIEL

Assesseurs : Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY
Monsieur le Docteur Jean Marie RENARD

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Frédéric BATTIST