



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale par

Théophile Gévelot

le 26 novembre 2018

**Evaluation de l'application des recommandations de la
« surviving sepsis campaign 2012 » dans la prise en charge
du sepsis sévère et du choc septique au Service d'Accueil
des Urgences du centre hospitalier d'Epinal.**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bruno Levy

Juges :

Madame le Professeur Marie-Reine Lossier

Monsieur le Docteur, Maître de Conférence, Philippe Guerci

Monsieur le Docteur, Praticien hospitalier, Jean-Marc Lalot

Monsieur le Docteur, Praticien hospitalier, Jean-Dominique Risser



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

Président de l'Université de Lorraine :

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne : Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : /

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUÉL

Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD

Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE – Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU

Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Jacques ROLAND

Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI

Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE

Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François KOHLER

Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD

François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^e sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^e sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Antoine VERGER

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^e sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^e sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4^e sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5^e sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66° Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

A notre Maître et Président du jury, Monsieur le Professeur Bruno Levy,
Professeur des Universités de Réanimation médicale.

Vous me faites le très grand honneur d'accepter de présider cette thèse.
C'est un très grand honneur de pouvoir compter parmi vos élèves. Vos
connaissances scientifiques forcent l'admiration. Recevez à travers ces
quelques mots l'expression de ma profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge de thèse, Madame le Professeur Marie-Reine
Lossier,
Professeur des Universités de Réanimation médicale.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant
généreusement de juger ce travail. J'espère qu'il sera à la hauteur de vos
attentes.

A notre Maître et Juge de thèse, Monsieur le Docteur Philippe Guerci.
Maître de conférences des Universités de Réanimation médicale.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

A notre Maître, Directeur et Juge de thèse, Monsieur le Docteur Jean Marc Lalot,

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail, vous m'avez fait confiance et vous m'avez toujours soutenu. Vos connaissances, votre capacité de travail suscitent ma profonde admiration. J'espère être digne de la confiance que vous m'avez témoignée. Je vous exprime mon immense gratitude.

A notre Maître et Juge de thèse, Monsieur le Docteur Jean-Dominique Risser,

Vous m'avez soutenu dans les moments les plus difficiles. Je travaille à vos côtés toute l'année et je serai fier de pouvoir travailler avec ce nouveau statut qui m'attend.

A tous ceux qui ont contribué à ma formation,

Au Professeur Marc Braun, Doyen de la Faculté de médecine. Je vous remercie de m'avoir reçu en début d'internat afin de discuter de mes hésitations d'orientation. Merci pour votre bienveillance et vos conseils qui m'ont permis de confirmer mes choix.

Au Professeur Bruno Chenuel. Vous m'avez toujours soutenu. Votre force de travail et votre passion sont pour moi un modèle à suivre.

Au Professeur Jean-Pierre Crance. Sans vous je n'aurais jamais été aussi loin dans mon cursus médical.

Au Docteur Tahar Chouied. Je vous remercie pour nos échanges lors de mon stage au SAU de NANCY, pour vos conseils et votre bienveillance.

Au Docteur Marc Lemau de Talancé. Vous m'avez fait confiance et m'avez appris énormément. J'ai encore beaucoup à apprendre à vos côtés. Vous m'avez fait venir au SAU et vous m'avez fait aimer ce métier.

Au Docteur Brigitte Auburtin. J'admire la personne et le médecin que vous êtes. Je vous remercie sincèrement et du fond du cœur pour votre soutien.

Au Docteur Laure Abensur. Merci de votre aide précieuse dans le dernier virage avant la soutenance. Sans vous je n'aurais jamais pu réussir à en être là aujourd'hui. Vous m'avez permis de garder confiance en moi.

A l'ensemble des équipes du Service d'Accueil des Urgences du C.H. Emile Durkheim d'Epinal. Vous faites un travail formidable et je suis ravi d'avoir pu faire partie de votre équipe et d'en faire encore partie. Vous avez renforcé ma volonté de carrière.

A l'ensemble des équipes du Service d'Accueil des Urgences Pédiatriques du CH. Emile Durkheim. J'ai rencontré une formidable équipe et des personnes aussi professionnelles qu'humaines. Merci.

A l'ensemble des équipes du Service de réanimation médicale du CH. Emile Durkheim. Vous êtes géniaux.

A Mme Amandine Weber pour sa patience, sa gentillesse et sans qui ce travail ne serait jamais fini. Vous m'avez fait confiance. Merci

A David, tu m'as soutenu pendant ces dix dernières années, on a beaucoup échangé, tu m'as écouté, tu m'a aidé à choisir mon orientation et à rester moi-même.

A mes proches,

A ma chère épouse, je t'aime de tout mon cœur, tu m'as apporté ton soutien tout au long de ces années et tu m'as supporté malgré les difficultés rencontrées. Tu m'as permis d'être devenu l'homme que je suis aujourd'hui, un homme heureux ...

A ma famille,

A ma mère, pour son amour, son éducation, son soutien tout au long de ces années. Sans toi je n'aurais jamais eu le courage d'aller au bout de ce chemin.

A mon frère et mes deux sœurs, vous m'avez soutenu, vous avez été patients, j'ai été de nombreuses fois absent aussi à certaines périodes importantes pour vous mais mon cœur était avec vous.

A ma grand-mère, merci de ta patience et de ton extrême gentillesse.

A Bernadette, ma tante adorée qui a toujours été là pour moi.

A mes oncles, tantes et toute ma famille pour leur soutien et leur présence pendant toutes ces années.

A Laurence et Gérard mes beaux-parents qui m'ont également beaucoup soutenu. Nos discussions très tardives et longues ont été d'une grande richesse.

A Romain et Gladys merci de tout cœur de votre soutien.

A Samuel et Pauline pour tous ces bons moments passés ensemble.

A mes amis,

A Géraldine et Philippe, vous m'avez soutenu, vous m'avez permis de tenir jusqu'au bout. Nos soirées étaient très importantes pour garder la tête hors de l'eau dans les moments difficiles. Je ne vous oublierai jamais, ma réussite tient en partie à vous.

A Aline et Claude, nos parties de Mario kart m'ont été d'une très grande aide pour décompresser, vous m'avez beaucoup apporté tout au long de ces années.

A Anne et Sylvain, merci de m'avoir aidé et accueilli chez vous dans les moments difficiles. Vos petits plats maison m'ont aidé à mieux réfléchir.

A Stessy, sans toi je n'aurais pas été en médecine, tu m'as offert mon premier livre d'anatomie et depuis je ne le quitte plus. Merci

A Catherine, merci de ton soutien et de n'avoir jamais douté de moi.

A Pascal (Kalou), tu m'as apporté une volonté de réussir, tu m'as appris à ne jamais baisser les bras. Merci

A Jean-Pierre, merci d'avoir été là, nos soirées rigolade m'ont fait beaucoup de bien.

A tous les musiciens de l'Orchestre d'Harmonie de Vandoeuvre, nos soirées musicales ont été une aide précieuse à ma réussite.

A toute l'équipe du Centre d'Expertise Médicale Initiale des Armées de Vandoeuvre, j'ai intégré la réserve militaire et j'en suis ravi car j'ai rencontré de grandes personnes qui m'ont permis de tenir.

Serment

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Liste des abréviations

- Ac : anticorps
- ACCP : american college of chest physicians
- ADCC : antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
- ADN : acide désoxyribonucléique
- Ag : antigène
- ATB : antibiotique
- BB : bêta bloquant
- C3G : céphalosporines de 3ème génération
- CEM : College of Emergency Medicine
- CH : centre hospitalier
- CIVD : coagulation intra vasculaire disséminée
- CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
- COX : cyclooxygénase
- CPP : comité de protection des personnes
- CRP : protéine C réactive
- DAMP : Damaged associated Molecular Patterns
- DIM : département d'information médicale
- EBM : Evidence based Medicine
- EGDT : early goal directed Therapy
- ESICM (European Society of Intensive Care Medicine)
- ETT : échographie trans thoracique
- FC : Fréquence cardiaque
- FiO₂ : Fraction inspirée en oxygène
- FPR : formyl peptide receptors
- FQ : fluoroquinolone
- FR : Fréquence Respiratoire
- HBP : Heparin Binding protein
- HLA : Human Leukocyte antigen
- HSP : Heat shock Protein
- IAO : infirmière d'accueil et d'orientation
- Ig : immunoglobulines
- IL : interleukine
- ISF International Sepsis Forum
- KTA : cathéter artériel
- LATA : limitation et arrêt des thérapeutiques actives
- LB : lymphocyte B
- LT : lymphocyte T
- MBL : Mannan Binding Lectin
- MBP : mannan binding protein
- MR- Pro Adm : MR pro adrenomedullin
- NK : natural Killer
- NO : monoxyde d'azote
- NOS_i : enzyme NO synthétase inducible

- O2 : oxygénothérapie
- PAF : platelet activating factor
- PAM : Pression artérielle moyenne
- PAMP : Pathogen Associated Molecular
- PAS : Pression artérielle systolique
- PAD : pression artérielle diastolique
- PaO2 : pression partielle en oxygène
- PCT : procalcitonine
- PIRO : Prédiposition – Infection – Réponse – Organe
- PNN : polynucléaire neutrophile
- PRR : pattern recognition receptor
- PVC : Pression Veineuse Centrale
- RLO : radicaux libres oxygénés
- SAMR : staphylocoque aureus méticilline résistant
- SAMS : staphylocoque aureus méticilline sensible
- SAT : Saturation en oxygène
- SAU : Service d'accueil des urgences
- SCCM : Society of critical care of medicine
- ScVO2 : saturation centrale veineuse en Oxygène
- SDMV : syndrome de défaillance multi viscérale
- SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë
- SFU : signe fonctionnel urinaire
- SMUR : service mobile d'urgence et réanimation médicale
- SRIS ou SIRS: Syndrome de réponse Inflammatoire Systémique
- SSC : Surviving Sepsis Campaign
- T° : Température
- TA : Tension artérielle
- TLR : toll like receptor
- TNF : Tumor necrosis factor
- TRC : temps de recoloration capillaire
- UHCD : unité d'hospitalisation de courte durée
- USI : Unité de Soins Intensifs
- VAC : Ventilation Assistée Contrôlée
- VVP : Voie Veineuse Centrale

Table des matières

Remerciements	18
Serment	27
Liste des abréviations	28
Table des matières	30
Introduction	31
Physiopathologie du choc septique	33
Evolution des recommandations	39
Matériel et méthode.....	50
Résultats	55
Discussion	70
Conclusion	77
Références	79
Annexe 1- les 23 critères de prise en charge du choc septique de la SSC 2012	83
Annexe 2- Nouvelle définition du sepsis	88
Annexe 3- Critères de sepsis initiaux	89
Annexe 4 – Score de RISSC	90
Annexe 5 - Prise en charge diagnostique et thérapeutique du sepsis grave	91
Annexe 6 - Les marqueurs biologiques du sepsis grave	94
Annexe 7- Physiopathologie	96
Résumé.....	115

Introduction

Le sepsis correspond à une dysfonction d'organes secondaire à une réponse inflammatoire systémique (SIRS) et délétère de l'organisme, aggravant ainsi le pronostic vital. Cette réaction survenant après une infection avérée ou soupçonnée peut, selon les prédispositions intrinsèques ou extrinsèques de l'hôte évoluer de manière non contrôlée vers un sepsis sévère voire un choc septique [1] [2].

Le sepsis sévère correspond à une défaillance tissulaire ou viscérale liée à un sepsis, c'est-à-dire qu'il entraîne une hypoperfusion tissulaire [1]. Les signes d'hypoperfusion tissulaire sont les suivants :

- Respiratoire avec un rapport pression partielle artérielle en oxygène (PaO₂) sur la fraction inspiratoire en oxygène (FiO₂) inférieur à 300
- Rénale avec créatininémie >20mg/l
- Coagulation avec INR >5
- Hépatique avec INR >4, Bilirubine >20mg/l
- Thrombopénie <100G/L
- Neurologique avec score de glasgow inférieur à 13

Le choc septique correspond à un sepsis sévère qui ne répond pas au remplissage vasculaire adapté de 30ml/kg et/ou nécessite un support par amines vasopressives [1].

Le sepsis sévère et le choc septique représentent des enjeux majeurs de santé publique. Leur incidence a augmenté ces vingt-cinq dernières années, en raison de l'évolution des recherches, de l'augmentation de l'utilisation de thérapies immunodépresseuses, de l'augmentation de la fréquence des dispositifs invasifs, de la plus grande efficacité diagnostique et du vieillissement de la population [3] [4].

L'amélioration du pronostic passe par une prise en charge globale et multi disciplinaire. Certaines études ont démontré plus particulièrement l'intérêt d'une collaboration entre médecins urgentistes et réanimateurs [4, 7]. En effet plus de 50% des patients hospitalisés en réanimation proviennent du Service d'accueil des urgences [4][5][6].

L'étude de Wang and al publiée en 2010 [8] montrait la nette diminution de la mortalité intra hospitalière chez les patients hospitalisés en unités de soins intensifs en provenance du service d'accueil des urgences comparativement à ceux venant d'un service d'hospitalisation traditionnelle. Cette diminution de mortalité laisserait supposer une meilleure connaissance de la pathologie et de la prise en charge d'un sepsis grave par les médecins urgentistes.

A l'instar des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux ou encore de l'insuffisance cardiaque aigue, la rapidité et l'efficacité des soins administrés dans les premières heures suivant la propagation du sepsis grave influencent le pronostic évolutif de l'infection et par conséquence la mortalité [7].

En 1995, en France, une enquête menée dans vingt-quatre hôpitaux montrait une incidence globale de sepsis par hospitalisation de 0.6% [9]. Son incidence est passée de 6,3% des admissions en réanimation dans les années 1990 à 8.4% en 1994.

Actuellement la mortalité du sepsis grave à 28 jours varie de 30% pour le sepsis sévère à 45% pour le choc septique [3].

L'étude SOAP [4] réalisée en 2002 était une étude multicentrique observationnelle réalisée dans 198 unités de soins intensifs dans 24 pays européens différents. Les résultats de cette étude montraient, entre autres, un taux de mortalité de 36% et une répartition des sites infectieux prédominants sur respectivement : foyers pulmonaires (64%), digestifs (26%) puis urinaires (12%).

Le taux de mortalité aux alentours de 35% est resté cependant stable et cela grâce à l'élaboration de recommandations sur un mode de « l'evidence based medicine (EBM) » regroupées au sein d'un guide de bonnes pratiques connu depuis 2001 sous l'appellation « Surviving sepsis campaign - SSC » [11].

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'application des recommandations de la SSC dans la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique au service d'accueil des urgences (SAU) du centre hospitalier d'Epinal sur une période d'un an, du 01/01/2015 au 31/12/2015.

Comme il s'agissait d'une étude rétrospective sur l'année 2015 je n'ai pris en considération, pour définir un sepsis grave, que les définitions telles que décrites dans le guide de la SSC 2012.

Physiopathologie du choc septique

Le choc septique correspond à une insuffisance respiratoire cellulaire aigue secondaire à une insuffisance circulatoire aigue. Il est responsable d'un défaut d'extraction de l'O₂ lié à la dysfonction endothéliale entrainant un métabolisme anaérobie et une acidose métabolique lactique.

L'infection par l'agent pathogène produit une réponse inflammatoire, où dans certains cas (selon la prédisposition génétique, comorbidités...), cette réponse sera inadaptée et exagérée étant ainsi responsable de lésions tissulaires pouvant entrainer un syndrome de défaillance multi viscérale.

Une réaction inflammatoire se déroule de la manière suivante (figure 1) :

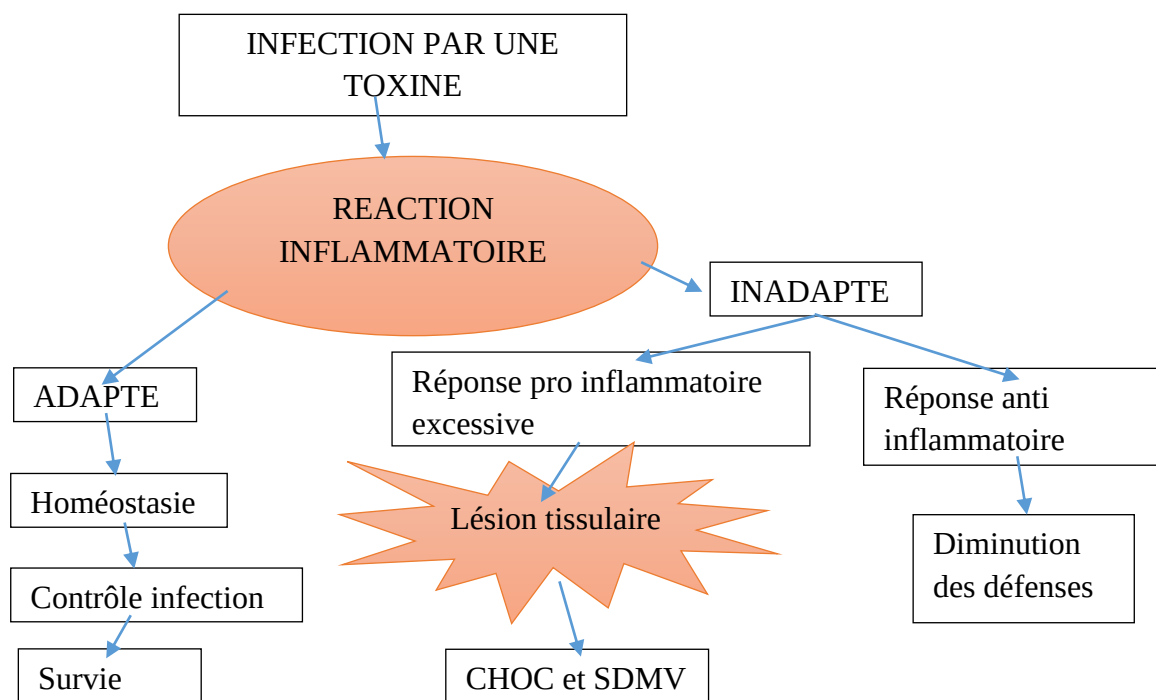


FIGURE 1 – schéma illustrant la réaction inflammatoire

1^{ère} étape : L'infection, la pénétration de l'agent pathogène dans l'organisme entraîne une lésion tissulaire rompant la barrière de la peau et des muqueuses (1^{ère} ligne de défense de l'organisme et intégré au système immunitaire inné).

2^{ème} étape : Le premier contact : L'interaction du microorganisme pathogène avec le système immunitaire se fait :

- Directement avec les cellules sentinelles: par interaction des récepteurs membranaires des phagocytes appelés « Pattern Recognition Receptor » (PRR) avec des motifs antigéniques présents à la surface des microorganismes pathogènes appelés « Pathogen Associated Molecular Patterns » (PAMP)
- Indirectement : lié aux lésions tissulaires induites par l'invasion du micro-organisme libérant des motifs moléculaires appelés « Damaged associated Molecular Patterns » (DAMP). Ces motifs moléculaires seront également reconnus par les PRR. On citera par exemple les protéines HSP « heat shocks proteins » ou les beta defensines.
- On peut également parler des N Formyl Peptide dérivés glycoprotéiques soit d'origine endogène (lésion tissulaire) soit d'origine exogène (pathogène). Ils seront reconnus par des PRR également spécifiques présents sur les cellules phagocytaires appelé FPR « Formyl Peptide Receptors ».

En parallèle de ce premier contact, il y a libération de nombreux médiateurs (kinine, histamine, chemokines...) au niveau du tissu lésé induit par l'agent pathogène, par exemple les mastocytes vont libérer entre autres de l'histamine... Ces médiateurs auront une action secondairement sur l'endothélium vasculaire afin de préparer la phase vasculo exsudative. Il y aura également une activation du complément avec libération de C3b et C5a. Cette phase est à l'origine des signes cardinaux de la réponse inflammatoire.

3^{ème} étape : Phase pré migration : Les médiateurs libérés initialement seront responsables de la réaction vasculo exsudative ayant pour rôle d'apporter un renfort aux cellules sentinelles par le biais d'autres leucocytes. On distingue dans cette phase :

- Une congestion active liée à la vasodilatation des artérioles. D'où la rougeur et la chaleur clinique. C'est le rôle en partie de l'histamine.
- Un œdème inflammatoire lié à l'augmentation de la perméabilité capillaire induit par les médiateurs sus cités. L'œdème est en partie responsable de la tuméfaction clinique mais également du phénomène douloureux lié à la compression nerveuse par l'œdème. Cette douleur est également provoquée par la libération de kinine et de prostaglandines.

4^{ème} étape : Phase de migration selon le gradient de concentration chimio attractants dans un premier temps, les cellules phagocytaires dans un deuxième temps les PNN puis les monocytes et enfin les lymphocytes gagneront le tissu inflammatoire.

5^{ème} étape : Phase d'activation cellulaire avec contact du phagocyte avec le microorganisme selon l'interaction mentionnée ci-dessus (PRR/PAMP) engendrant une activation cellulaire avec de multiples finalités qui sont :

- La phagocytose

- L'activation du promoteur NFκB induisant la synthèse :
 - ⇒ Cytokines pro inflammatoire IL 1 IL6 IL 8 TNF alpha
 - ⇒ Dans le même temps, il y aura production de cytokines anti inflammatoire IL 10, IL 13, TGF B et des inhibiteurs solubles
 - ⇒ Des radicaux libres oxygénés liés au processus de phagocytose et de la NADPH oxydase.
 - ⇒ Des molécules d'adhésion cellulaire (ICAM, VCAM, sélectines...) renforçant l'adhésion et le chimiotactisme des leucocytes.
 - ⇒ Des enzymes :
 - Monoxyde d'azote synthase inductible qui augmentera le taux de NO impliqué dans la genèse du sepsis grave
 - Phospholipase A2 impliquée sous l'impulsion de substrats cytokiniques dans la transformation d'acides gras membranaires en acide arachidonique qui secondairement, servira également de substrat à la cyclooxygénase de type 2 (COX2) permettant ainsi la production d'eicosanoides augmentation le chimiotactisme des cellules immunitaires sur le site inflammatoire (prostaglandines, leucotriène, thromboxanes)

6^{ème} étape : Phase systémique avec production des protéines de la phase aigüe de l'inflammation (CRP, oroso...) lié à l'orage cytokinique.

Cette production ne survient que dans les six heures et permet d'optimiser la réponse immunitaire. Il existe également une fièvre liée aux substances pyrogènes endogènes (TNF alpha, IL1 Béta...) et exogènes.

La production cytokinique aura des effets à la fois locaux mais également systémiques.

Au niveau local, les cytokines stimuleront la libération de molécules d'adhésion pour l'adhésion de polynucléaires neutrophile (PNN) qui arriveront sur le site inflammatoire pour aider les macrophages dans leur lutte contre l'infection.

Les PNN, une fois activés auront des effets bénéfiques en lien avec la destruction des agents pathogènes par phagocytose. Mais dans le choc septique le problème est que cette réponse est exagérée.

7^{ème} étape : Phase d'activation du système adaptatif par présentation des antigènes aux cellules du système immunitaire adaptatif. (annexe 5)

Le profil cytokinique des cellules Th1 plutôt impliqué dans la cytotoxicité exprimeront de l'interféron, du TNF alpha et de l'interleukine 1.

Alors que le profil cytokinique des cellules TH2 plutôt impliqué dans l'immunité humorale en stimulant les lymphocytes B à la production d'anticorps exprimera plutôt des IL 4 ou de l'IL 10. Plus récemment a été découvert qu'au cours du sepsis, il y avait un déséquilibre de la balance TH1 et TH2 en faveur d'une expression plus marquée pour les cellules TH1

8^{ème} étape : Phase d'élimination du pathogène : toute infection induit une réponse de l'hôte à la fois sur la composante pro inflammatoire mais également de manière concomitante une réponse anti inflammatoire.

Le rôle important de l'immunité innée mentionnée ci-dessus a été souligné. Elle est aujourd'hui reconnue. Le rôle des cellules impliquées dans l'immunité innée est de détecter, phagocyter et détruire l'agent infectieux puis enfin de présenter l'antigène pathogène aux cellules du système immunitaire acquis pour optimiser et renforcer le signal immunitaire. Cette activation du système immunitaire acquis se mettra en place entre 3 et 5 jours.

Comme cité ci-dessus, l'activation des PNN entraîne une dysfonction endothéliale en libérant de nombreux médiateurs :

- ⇒ NO impliqué dans le phénomène de fuite capillaire du fait de la vasodilatation induite lié à une surexpression par les cytokines inflammatoires de NOS inductible via la voie de transduction intra cellulaire du promoteur transcriptionnelle NFκB. Le NO peut aussi interagir avec le radical anion superoxyde et fabriquer le peroxynitrite qui est un puissant agent anti oxydant. La surproduction de NO serait sans doute en partie responsable de l'insuffisance circulatoire aigue.
- ⇒ Augmentation des marqueurs d'adhérence (ICAM-1, VCAM-1...) impliqués dans le phénomène de diapédèse leucocytaire qui eux mêmes amplifieront la réaction inflammatoire et l'activation des PNN.
- ⇒ Surexpression du facteur tissulaire lié entraînant ainsi une activation de la coagulation et une diminution sanguine des protéines C, protéine S, antithrombine III et d'inhibiteur du facteur tissulaire. Par le fait, on constate une augmentation de thrombine au niveau local altérant ainsi l'endothélium et étant un point de départ à une complication physiopathologique bien connue : la CIVD.
- ⇒ Production d'eicosanoides (leukotrien B4 qui est un puissant agent chimiotactique et activateurs des PNN)
- ⇒ La production de radicaux libres de l'oxygène :

La production s'effectue par différents mécanismes avec entre autre la dégranulation des polynucléaires neutrophile activés (rôle de la NADPH oxydase) et du fait de l'activation du métabolisme des eicosanoides. Cette agression par les radicaux libres entraîne des lésions de la membrane des cellules de voisinage (endothéliale, ...). La dégradation membranaire produit entre autre du PAF qui est impliqué dans la genèse de l'hypotension et de la dysfonction myocardique

- ⇒ Activation du système du complément soit par le biais de la voie classique (Ac-Ag) soit par le biais de la voie alterne ou la voie des lectines par l'agent pathogène.
- ⇒ Activation du système kalikreine - kinine avec entre autre production de bradykine impliquée dans la douleur et dans le phénomène de vasodilatation et donc par conséquent responsable de l'hypotension

⇒ Action systémique des cytokines :

- Action sur l'axe corticotrope en augmentant la cortisolémie sanguine. Mais, on remarque au cours du sepsis grave une certaine insensibilité des cellules périphériques ne répondant pas ainsi à la hausse du cortisol.
- Action pyrogène (TNF alpha) sur l'hypothalamus provoquant la fièvre
- Action sur le foie en produisant les protéines de la phase aiguë de l'inflammation venant à leur tour renforcer l'aide immunitaire (CRP, oroso...)

⇒ Dysfonction multi viscérale liée à une inflammation systémique entraînant :

- Au niveau pulmonaire : une symptomatologie se traduisant par une polypnée liée à l'œdème interstitiel puis alvéolaire ouvrant évoluer vers un SDRA
- Au niveau cardiaque : une symptomatologie se traduisant par une hypotension réfractaire avec élévation de la troponine pouvant ainsi évoluer vers une insuffisance cardiaque aiguë.
- Au niveau rénal : une symptomatologie se traduisant par une oligurie puis anurie pour enfin évoluer vers une insuffisance rénale aiguë
- Au niveau hépatique : des effets se traduisant par une élévation de la bilirubinémie et pouvant évoluer vers une insuffisance hépatique
- Au niveau surrénalien inconstant.
- Au niveau intestinal : des effets jugés responsables de translocation bactérienne auto-entretenant l'activation de la cascade inflammatoire.

⇒ Profil hémodynamique et conséquences macrocirculatoires :

Pour chaque patient, la réponse immunitaire va dépendre à la fois de l'agent pathogène en cause mais également de l'hôte (rôle de la génétique et des comorbidités sous-jacentes).

Dans le choc septique, un agent pathogène va engendrer une réaction inflammatoire inadaptée (SIRS) entraînant d'un point de vue physiopathologique simplifiée et en résumé :

- Une réponse cellulaire médiée par le système inné et secondairement par le système acquis.
- Une réponse vasculaire responsable d'une dysfonction endothéliale (entraînant des anomalies circulatoires sévères, une augmentation de l'adhésion leucocytaire et plaquettaire, l'activation de la coagulation et, in fine, les anomalies de régulation de la perfusion tissulaire)
- Une réponse biochimique par l'orage cytokinique systémique (Il1B et TNF alpha principalement)
- Une production de radicaux libres de l'O₂
- Une Activation du système kalikreine KININE et de la coagulation
- Une Augmentation du PAF, des eicosanoïdes et du monoxyde d'azote (NO).

D'un point de vue épidémiologique, on retient que les agents pathogènes les plus fréquents sont les :

- Bactéries à gram positif présentes dans 30 à 50% des cas (SAMS-20%, SAMR-5 à 11%, Pneumocoque 9-12%)
- Bactéries à gram négatif présentes dans 25 à 30% des cas (E COLI – 9 à 27%, Pseudomonas aeruginosa – 8 à 15%, klebsiella pneumoniae – 2 à 7%)
- Levures dans 3 à 6% des cas

- Parasites dans 1 à 3% des cas
- Virus dans 2 à 4% des cas.

Evolution des recommandations

Conférence de consensus – 1992

L'amélioration de la prise en charge des infections graves a commencé dans les années 1990. Durant ces périodes, plusieurs questions étaient soulevées telles que : pouvait-on parler de sepsis en l'absence d'infection ? Est-ce que le terme de choc pouvait être seulement défini par un critère hémodynamique comme la pression artérielle ?

En raison de ces nombreuses questions, une conférence de consensus sous l'égide de l'American College of Chest Physicians / Society of critical care of medicine (ACCP/SCCM) a eu lieu à Chicago en août 1991. L'objectif était de fournir un cadre pratique et conceptuel afin de définir un ensemble de définitions permettant d'évaluer les patients porteurs d'un sepsis associé ou non à ces complications [12] [13] [14].

D'autres données ont également été traitées au cours de cette conférence tel que le concept de syndrome de défaillance multi viscérale (MODS) ou l'utilisation de score pronostic.

Le concept de syndrome inflammatoire à réponse systémique (SIRS), de sepsis, de sepsis sévère, de syndrome de défaillance multi-viscérale et de choc septique émergeait dans le langage commun [12] (Figure 2).

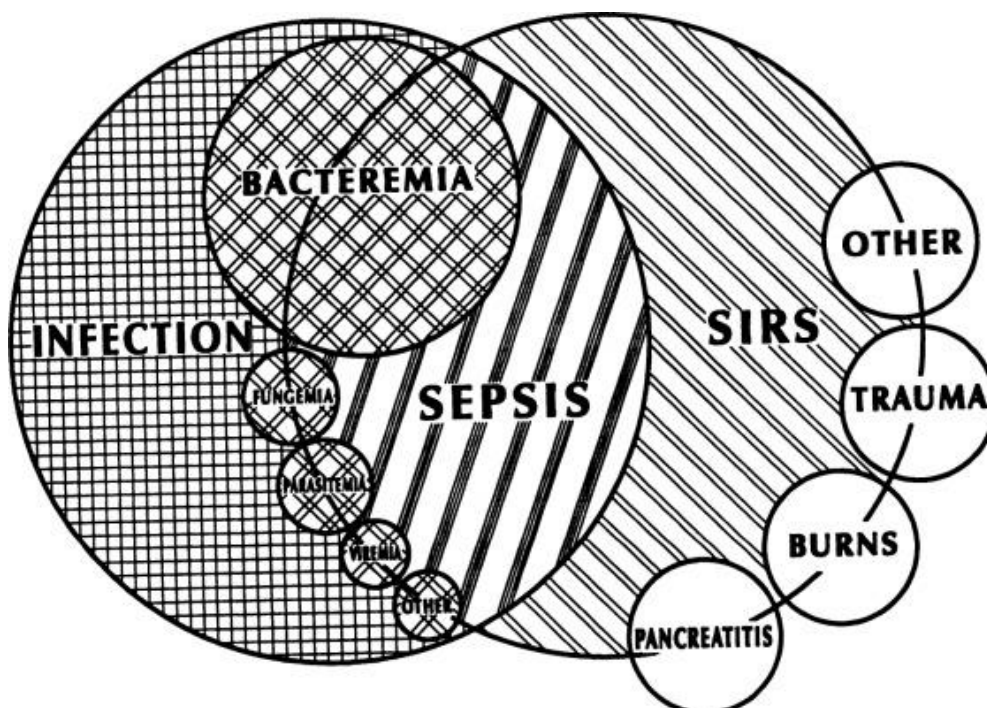


FIGURE 2 – schéma illustrant le continuum entre sepsis, infection et SIRS

La conférence de consensus souligne que le SIRS peut être déclenché non pas uniquement par un processus infectieux mais également par d'autres facteurs (traumatisme, brûlure...) [12].
Ci-dessous quelques définitions issues de cette conférence de consensus et retraduites en français :

- ① Infection : correspond à une réponse inflammatoire adaptée liée à la présence de micro-organismes.
- ② Bactériémie, Virémie, Fongémie, Parasitémie : présence de ces micro-organismes dans le sang.
- ③ SIRS : Présence simultanée d'au moins 2 des paramètres suivants :
 - $T^{\circ} > 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$
 - Fréquence cardiaque > 90 battements par minute
 - Fréquence respiratoire > 20 mouvements par minute ou $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
 - Leucocytes $> 12 \text{ G/l}$ ou $< 4 \text{ G/l}$ ou $> 10\%$ de cellules immatures
- ④ Sepsis : correspond à un SIRS en relation avec une infection.
- ⑤ Sepsis sévère : correspond à un sepsis associé à au moins une dysfonction d'un organe représenté par un ou plusieurs de ces critères :
 - Hypotension
 - hypoperfusion périphérique
 - Encéphalopathie septique
 - Syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA)
 - Oligurie $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$
 - Acidose métabolique inexpliquée
 - Hyperlactacidémie
 - Coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD)
 - Créatinine $> 2 \text{ mg/dl}$
 - Bilirubine $> 2 \text{ mg/dl}$
 - Numération plaquettaire $< 100 \text{ G/L}$
- ⑥ Choc septique : il s'agit d'un sepsis sévère qui ne répond pas au remplissage vasculaire et/ou nécessite un support par amines vasopressives.
- ⑦ Syndrome de défaillance multi viscérale

En 2015, une étude australienne et néo-zélandaise rétrospective comparative [15] incluant 109 663 patients présentant un sepsis sévère avec défaillance d'organe, a montré qu'un patient sur huit n'avait pas les deux critères de SIRS pourtant bien porteur d'un sepsis sévère. Par contre, on constatait que la mortalité augmentait de manière linéaire en fonction du nombre de critères de SIRS. Ces critères en font cependant un bon examen de dépistage. Ces définitions ne permettent pas d'établir un pronostic précis de la réponse de l'hôte à l'infection.

Les critères de SIRS, tels que définis en 1991, souffrent d'un cruel manque de spécificité et d'une sensibilité trop importante.

Conférence commune - SCCM/Esicm/ACCP/ATS/Sis – 2001

Les définitions générales fournies par la conférence de consensus de 1991 ont été largement utilisées dans la pratique ultérieure et ont servis de base à de nombreuses études scientifiques.

En raison des limites de la définition du SIRS et du SEPSIS décrit ci-dessus et par conséquent de l'utilisation abusive du terme « sepsis ». Une 2^{ème} conférence de consensus a été éditée en 2001.

Cette dernière a établi une liste de signes pouvant être présents lors de l'inflammation systémique en réponse à l'infection [16] [17].

Ces signes sont classés sous 4 grandes variables :

- ① Variables générales :
 - Fièvre ($>38.3^{\circ}\text{C}$)
 - Hypothermie ($<36^{\circ}\text{C}$)
 - Fréquence cardiaque $>90/\text{min}$ ou plus de deux dérivations standards au-dessus de la valeur normale par rapport à l'âge
 - Tachypnée
 - Altération de l'état mental
 - Œdème important ou équilibre électrolytique positif ($>20\text{ml/kg}$, sur 24h)
 - Hyperglycémie (Glycémie plasmatique $>140\text{mg/dl}$ ou 7.7mmol/l) en l'absence de diabète.
- ② Variables inflammatoires :
 - Leucocytose (nombre de leucocytes $>12\text{G/L}$)
 - Leucopénie (nombre de leucocytes $<4\text{G/l}$) Nombre normal de leucocytes avec une valeur supérieure à 10% des formes immatures
 - Protéine C-réactive (PCR ou CRP) plus de deux dérivations standards au-dessus de la valeur normale
 - Procalcitonine plasmatique (PCT) plus de deux dérivations standards au-dessus de la valeur normale.
- ③ Variables hémodynamiques : Hypotension artérielle (TAS $<90\text{mmHg}$, PAM $<70\text{mmHg}$ ou une baisse de la TAS $>40\text{mmHg}$ chez les adultes ou moins de deux dérivations standards en dessous de la normale pour l'âge.
- ④ Variables de défaillance viscérale :
 - Hypoxémie artérielle ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{mmHg}$)
 - Oligurie aigue (diurèse $< 0.5\text{ml/kg/h}$ pour au moins deux heures malgré une réanimation liquidienne adéquate)
 - Augmentation de la créatinine $>0.5\text{mg/dl}$
 - Anomalies de la coagulation (INR >1.5 ou temps de thromboplastine partielle activée $>60\text{s}$)

- Iléus
- Thrombopénie (plaquettes <100G/l)
- Hyperbilirubinémie (bilirubine >4mg/dl)

⑤ Variables d'irrigation des tissus :

- Hyperlactatémie (>1mmol/l)
- Diminution de remplissage capillaire ou marbrures

A l'issue de cette conférence de consensus plusieurs conclusions en ont découlé. Les définitions initialement définies par la première conférence de consensus de 1991 ne tiennent pas compte de la classification par gravité des patients et par conséquent ne permettent en aucun cas d'évaluer de manière précise le pronostic vital ainsi que la réponse de l'hôte à l'infection. Certains patients sont plus à risque que d'autres de faire un sepsis grave. L'utilisation de biomarqueurs dans le diagnostic de sepsis était encore prématurée.

Une classification appelée PIRO [17] (tableau 1) a été développée lors de ce rapport de 2001 en rapport au sepsis afin de mieux caractériser le syndrome septique à partir de facteurs prédisposants et de conditions pré-morbides. Ce concept est rudimentaire et actuellement non applicable en pratique car non testé dans la recherche clinique [17].

	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	Nombres 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 microorganisme ou le premier médiateur) impossible si lésions déjà existantes.

TABLEAU 1 - Modèle expérimental PIRO

Ce rapport de 2001 n'apporte pas de nouvelles définitions du sepsis comme décrit en 1991. Ces définitions ne permettent pas de graduer la réponse de l'hôte à l'infection. Au vue de la progression des connaissances physiopathologiques, les signes et symptômes du sepsis sont plus variés que les critères initiaux de 1991.

La conférence de 2001 fournit une base de travail, le modèle PIRO, pour les recherches futures.

Etude PRINCEPS Rivers - 2001

En 2001, l'étude princeps de RIVERS [5] a révolutionné la prise en charge du sepsis. En effet, cette étude randomisée monocentrique comprenant 263 patients réalisée dans les SAU de Détroit comparait le devenir de 2 groupes de patients susceptibles d'être en sepsis sévère et / ou choc septique. Le but étant d'évaluer l'efficacité de l'administration d'un traitement ciblé avant l'admission en USI sur la mortalité. Un premier groupe (groupe EGDT) recevait un remplissage et une antibiothérapie précoce dans les 6 premières heures, l'autre groupe (groupe contrôle) était surtout conditionné par la pose d'un cathéter artériel (Kta), d'une voie veineuse centrale (VVC) et transféré dans les services de réanimation avant tous traitements ciblés [6].

Les « early goal directed Therapy » (EGDT) émergeaient dans le langage commun.

Il en ressort de cette étude une diminution significative ($p=0.009$) du taux de mortalité dans le groupe EGDT soit 30.5% de mortalité contre 46.5% dans le groupe contrôle [6].

Les EGDT visent à optimiser la prise en charge du patient sur le plan hémodynamique et comprennent les éléments suivants :

- Identification rapide du sepsis sévère
- Prélèvement des hémocultures et des lactates sanguins
- Administration d'une antibiothérapie précoce
- Remplissage vasculaire rapide et de volume adapté
- Utilisation d'amines vasopressives si besoin avec des objectifs de PVC et de ScVO₂.

Instauration d'un guide de bonne pratique - 2002

Suite à l'étude RIVERS et devant le taux de mortalité relativement élevé, 11 sociétés savantes se réunissent pour définir la base d'un guide de bonnes pratiques appelé SSC sous la direction de la Society of Critical Care Medicine (SCCM), de l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) et de l'International Sepsis Forum (ISF) [18].

Le but de cette campagne était d'améliorer la prise en charge du patient, de reconnaître précocement les premiers signes d'une infection grave, et ainsi diminuer le risque de mortalité à 25% au lieu de 30% en 5 ans. Cette campagne souligne le rôle clé du médecin urgentiste.

On distingue 3 phases successives d'évolution de ce guide pratique :

- ① La première phase consistait en la présentation de ce guide en septembre 2002.
- ② La 2^{ème} phase ayant eu lieu de juin 2003 à décembre 2003 a permis d'éditer les recommandations basées sur les bases de la médecine factuelle (EBM) divisées en 2 temps principaux :
 - Le premier temps appelé SSC traitement BUNDLES devant être effectuée dans les 6 premières heures et concernait plutôt le rôle du médecin urgentiste [19] :
 - Mesure des lactates
 - Hémocultures prélevées avant toute antibiothérapie
 - Administration d'une antibiothérapie à large spectre dans les 3 heures suivant l'admission dans le service d'accueil des urgences.
 - En cas d'hypotension ou de lactates supérieurs à 4 mmol/L
 - Remplissage de 30 mL/kg de cristalloïdes ou de colloïdes
 - Amines vasoactives si hypotension ne répondant pas au remplissage pour une Pression Artérielle Moyenne (PAM) supérieure à 65 mmHg.
 - En cas d'hypotension artérielle et malgré un remplissage adapté ou une concentration de lactates supérieurs à 4 mmol/L :
 - Obtenir une PVC supérieure ou égale à 8 mmHg
 - Obtenir une ScVO₂ supérieure ou égale à 70%
- Le 2^{ème} temps appelé SSC management bundles concerne plutôt la prise en charge réanimatoire [19]
 - Administration de faibles doses de corticoïdes
 - Glycémie maintenue dans les limites supérieures de la normale mais toujours inférieure à 150 mg/dL (8,3 mmol/L)
 - Pour les patients intubés en VAC, des pressions plateaux inférieures à 30 cm H₂O.

Cependant pour que la phase II de ce guide puisse perdurer et que des résultats soient obtenus, il fut nécessaire d'obtenir la compliance des médecins et de les éduquer à ce protocole, ce fut le rôle de la phase III.

- ③ Phase III : éducation au guide de la SSC et édition du 1^{er} protocole le 13/06/2005 [20].

SEPSIS version 8 – CEM 2009

En 2009 le College of Emergency Medicine (CEM) a publié un rapport dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique du sepsis sévère et du choc septique en passant par 8 mesures standards devant cette fois être effectuées dans les 4 premières heures. A l'issue de ce rapport deux audits ont eu lieu en 2011 et en 2013 [22].

Résumé des mesures standards :

- Mesure de la diurèse
- Mesure des lactates
- Prélèvement d'hémocultures
- Mesures des constantes : température, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, pression artérielle, saturation, glycémie capillaire dans les 15 minutes suivant l'arrivée du patient
- Administration d'O₂ à haut débit
- Antibiothérapie probabiliste administrée idéalement dans l'heure
- Evaluation de l'état du patient par un médecin sénior dans l'heure suivant son arrivée
- Remplissage vasculaire efficace

SEPSIS Version 6 – 2010

En 2010 suite à l'étude de HL Cronshaw et coll de 2009 [21], un nouveau concept a émergé appelé « sepsis 6 ». Il comprenait six mesures thérapeutiques parmi les huit standards de la CEM et introduisait le principe de « la golden hour » c'est-à-dire une prise en charge dans l'heure comme étant une prise en charge améliorant la survie. [22]

Ces mesures comprennent :

- Administration d'O₂
- Mesure des lactates
- Prélèvement des hémocultures
- Remplissage vasculaire
- Administration d'antibiotiques
- Surveillance de la diurèse

Cette étude a été intégrée dans les nouvelles formulations des recommandations de la SSC en 2012 qui sert de référence pour mon étude [1] [2].

L'importance de la compliance aux recommandations de la SSC pour une réduction de la mortalité

Plusieurs études comme l'étude de Cronshaw and al (2009) ont montré l'importance de l'éducation des praticiens dans l'amélioration de la compliance et de ses répercussions dans la diminution de la morbi-mortalité [2].

D'autres études comme L'étude de Castellanos Ortega and al (2010) [23] ou l'étude de MM Levy and al (2012) [11] ont montré qu'un programme éducatif d'une durée d'un an a permis d'améliorer la compliance d'environ 10% et d'observer par conséquent une diminution de la mortalité globale, soit 25% au lieu de 30%. Cette étude a démontré que l'amélioration de la compliance des praticiens aux recommandations a eu pour effet une diminution des durées moyennes de séjours et une baisse de 4% des admissions en USI [23].

Les EGDT ont-ils encore leurs places dans la prise en charge du sepsis grave ?

L'étude princeps RIVERS réalisé en 2001 souffrait de plusieurs biais, il s'agissait d'une étude monocentrique réalisée auprès de médecins expérimentés et compétents dans la prise en charge du sepsis.

Quelques années plus tard, trois grandes études multicentriques sont venues contrer l'étude de RIVERS (tableau 2), il s'agissait de :

- L'étude PROCESS aux USA en 2014 [24] [25]
- L'étude ARISE en Australie en 2014 [26] [27] [28]
- L'étude PROMISE au Royaume Uni en 2015 [29] [30]

Ces trois études remettaient en cause le bénéfice des EGDT définis par RIVERS en 2001. L'explication la plus pertinente serait que les patients de l'étude de RIVERS étaient probablement dans un état plus sévère que ceux inclus dans les études suivantes (patients sous ventilation mécanique, transfusions plus fréquentes...).

En conclusion de ces trois études : l'EGDT n'apporte pas de bénéfice en cas de choc septique de faible sévérité. Le remplissage précoce et l'antibiothérapie précoce sont suffisants. La mesure de la Saturation veineuse centrale en oxygène (ScVO₂) et de la pression veineuse centrale (PVC), ainsi que la pose de KTa et d'une VVC ne montrait pas d'intérêt en termes de survie à la phase initiale immédiate au SAU.

Les recherches futures devraient se concentrer sur la validité de l'utilisation d'approches invasives ou non invasives lors de la présentation initiale des patients à hauts risques.

	Rivers et al	PROCESS	ARISE	PROMISE
Période d'inclusion	1997 - 2000	2008 - 2013	2008 - 2014	2011 - 2014
Nombre de patients (groupe témoin/EGDT)	133/130	902/439	796/792	620/623
Nombre de patients inclus/centre/mois	7,4	0,9	0,5	0,5
ScVO ₂ initiale, % (groupe EGDT)	49	71	73	70
Lactate initial, mEq/l	7	5	4	5
Intervalle de temps entre arrivée et randomisation	Médiane 55min / moyenne 80min	Moyenne 190min	Médiane 168min	Médiane 162min
Ventilation mécanique	43%	14%	9%	?
Transfusions	64%	14%	14%	9%
Obtention de la cible dans le groupe EGDT	99,20%	88,10%	80%	85%
Mortalité (témoin/EGDT)	50% / 33%	19% / 21%	19% / 19%	29% / 29%

TABLEAU 2 - Comparaison de l'étude de Rivers avec les trois études multicentriques

A l'issue de ces trois études la SSC a réactualisé ces recommandations en avril 2015. Ces recommandations ne modifient en rien la prise en charge diagnostique mais fait intervenir une notion nouvelle qui est la réévaluation du statut hémodynamique dans les six premières heures soit par la mesure de la PVC, soit par la mesure de la ScVO₂, soit par l'utilisation de tests de remplissage (ETT, ...).

En 2016, apparaît un nouveau concept modifiant les définitions du sepsis et du choc septique. Ces définitions ont été validées par l'European Society of Intensive Care Medicine et la Society of Medical Care Medicine. Le SEPSIS version 3 est né [31] [32] [33] [34]. La nouvelle définition est visualisable en annexe 2.

Le sepsis correspond alors à une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection, engendrant une dysfonction d'organe. Les termes sepsis sévère et SIRS deviennent inutiles.

Le score SOFA a été proposé par les experts pour identifier les patients qui présentent un sepsis. Pour information le score SOFA reste encore à l'heure actuelle un score de gravité et non un score diagnostique.

Les recommandations de la SSC 2012

Tout patient septique présentant une hypotension et/ ou une augmentation des lactates doit bénéficier d'une réanimation initiale intensive. Dans un premier temps l'urgence est de diagnostiquer l'infection grâce à la réalisation rapide d'hémocultures et ce si possible avant tout traitement antibiotique.

Dans certains cas, il est nécessaire d'avoir recours à l'imagerie pour étayer le diagnostic et optimiser la prise en charge et le traitement antibiotique.

Les hémocultures sont un apport diagnostique étiologique, mais en aucun cas renseignent sur le niveau de gravité, d'où l'importance de la réalisation concomitante des lactates sanguins dans les 3 heures suivant l'admission. L'antibiotique prescrit initialement de manière empirique doit être introduit dans l'heure suivant le diagnostic de choc septique et posséder un spectre d'action élargi.

La vasoplégie induite par l'infection grave entraînant ainsi un déficit volémique nécessite une réanimation liquidienne dans la majorité des cas.

Les différentes recommandations préconisent l'utilisation préférentielle des solutés de type cristalloïdes (NaCl 0.9% ou Ringer lactate). L'objectif est d'administrer dans les 3 heures 30ml/Kg de cristalloïdes.

Si, à la fin de la première heure et après un remplissage dit efficace, la tension reste basse (PAM < 65mmHg), il est recommandé d'utiliser des amines vasopresseurs. Le principal traitement vasopresseur est représenté par la noradrénaline.

Dans certains cas d'évolution défavorable du sepsis, un recours au traitement inotrope peut être nécessaire. La dobutamine est alors le traitement de choix surtout lorsque la ScVO₂ est <70%.

Concernant les autres supports thérapeutiques, le recours à la corticothérapie ne se pose que si la pression artérielle moyenne reste basse malgré un remplissage efficace et un traitement par amines vasopressives.

Des objectifs de surveillance des lactates et de la glycémie ont été proposés afin d'optimiser la prise en charge et la survie des patients.

Ces recommandations ont permis une réduction absolue de 15.7% du taux de mortalité à 28 jours, selon une étude multicentrique réalisée dans 8 centres chinois. Il s'agissait d'une étude prospective réalisée sur 314 patients répartis en 2 groupes sur la période de janvier 2005 à janvier 2008 (un groupe EGDT et un groupe traitement conventionnel). [35]

Pour des raisons organisationnelles et suite aux conclusions des études récentes (ARISE, PROCESS et PROMISE) la mesure de la SvO₂ ou de la PVC n'est en pratique que peu utilisée dans les services d'urgences.

La mesure de la SvO₂ n'est pas forcément spécifique d'une baisse du débit cardiaque et ne permet pas à sa seule interprétation de débiter un traitement par dobutamine. Afin de définir une baisse objective du débit cardiaque, un faisceau d'arguments est nécessaire tel que la réalisation d'une échographie cardiaque, la mesure d'indices hémodynamiques par la méthode PICCO.

Le sondage urinaire n'est pas systématique et le recueil des urines n'est pas toujours réalisé. Est souligné également dans ce guide l'importance de la multidisciplinarité, ainsi que la compliance des médecins au protocole défini.

La réalisation des prélèvements micro-bactériologiques avant tout traitement anti microbien, sans retarder cependant sa mise en route, est indispensable. L'antibiothérapie doit idéalement être administrée dans l'heure d'admission du patient septique.

Un des problèmes rencontré est la durée des tests de diagnostics utilisés couramment (biologie, examen direct...). Ces tests sont en général trop longs et peuvent pour certains prendre plus d'une heure. Dans l'avenir des tests de diagnostics rapides comme les réactions en chaine polymérase, la spectrométrie de masse et les techniques des biopuces devraient faire leur apparition.

En termes simplifiés voici le protocole défini à l'issue de cette réflexion de 2012 :

- ① Effectuer dans les trois heures :
 - Mesurer le taux de lactate
 - Effectuer une hémoculture avant d'administrer des antibiotiques
 - Administrer des antibiotiques à large spectre
 - Administrer 30ml/kg de cristalloïde pour l'hypotension ou un taux de lactate > 4mmol/l

② Effectuer dans les six heures :

- Appliquer des vasopresseurs (dans les cas d'hypotension ne répondant pas à la réanimation liquidienne initiale) pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) >65mmHg
- En cas d'hypotension persistante malgré la compensation des pertes liquidiennes (choc septique) ou de lactate initial à 4mmol/l :
 - Mesurer la pression veineuse centrale (PVC)
 - Mesurer la saturation veineuse centrale en oxygène (Scvo2)
- Mesurer à nouveau le taux de lactate si le taux initial était élevé

Les recommandations de la SSC abordent tous les aspects de la prise en charge d'un patient en sepsis sévère ou choc septique. Le système GRADE a été utilisé pour préciser la force des recommandations faites par les experts. Cette recommandation sera citée en annexe 1 avec ses 23 points clés dans la prise en charge du sepsis grave.

Matériel et méthode

Schéma de l'étude

Cette étude est une évaluation des pratiques professionnelles (EPP). Il s'agit d'une étude non interventionnelle. Cette étude est une rétrospective, monocentrique, non randomisée et descriptive. Elle évalue les pratiques professionnelles dans la prise en charge aussi bien diagnostique que thérapeutique des patients admis pour sepsis grave sur une année dans le SAU d'Epinal.

L'objectif principal de cette étude est de décrire les pratiques professionnelles dans la prise en charge du sepsis grave comparativement aux recommandations issues de la SSC de 2012.

Critères d'inclusion

Nous avons inclus l'ensemble des patients de plus de 18 ans se présentant au SAU d'Epinal et pris en charge pour un état septique grave.

Nous définissons un état septique grave par l'association SRIS dans le cadre d'une infection présumée ou identifiée (SEPSIS) auquel s'ajoute un ou plusieurs des éléments suivants :

- Une hypotension artérielle avec PAM <65mmHg avant remplissage
- Un taux de lactates sanguins > 2mmol/L
- Une dysfonction d'organe. Une nécessité de mise sous amines vasopressives

Cette définition se base sur les recommandations de la SSC (version actualisée de 2012) [1] [2].

Critères d'exclusion

Pour notre étude nous avons exclus les patients suivants :

- Patient mineur
- Femmes enceintes
- Patient dont le diagnostic de sortie n'était ni un sepsis sévère ni un choc septique
- Dossiers inexploitable car incomplets
- Les patients ayant eu une limitation thérapeutique dès la prise en charge initiale.

Ethique et autorisations

Aucun recueil de consentement n'a été utilisé pour cette étude. Ce recueil s'est déroulé dans le respect des règles éthiques comme défini par le comité de protection des personnes (CPP). Nous avons obtenu l'autorisation de l'établissement pour extraire les données médicales.

Cette étude ne rentre pas dans le cadre de la loi « Jardé », du fait de son caractère rétrospectif cette dernière ne correspond pas à des recherches impliquant la personne humaine.

Déroulement de la recherche

Les données cliniques et thérapeutiques ont été recueillies au sein du logiciel RESURGENCES©. Avec l'aide du médecin du département d'information médicale, nous avons dans un premier temps extrait la totalité des dossiers de tous les patients admis aux urgences du Centre hospitalier d'Epinal en 2015 afin de constituer notre population initiale. Cette extraction a été réalisée à partir des « mains courantes » informatisée du centre hospitalier d'Epinal.

Des filtres textuels et numériques ont été ensuite appliqués afin d'y extraire notre échantillon selon les critères d'inclusion et d'exclusion définis ci-dessus. Le logiciel utilisé pour la création de ces filtres s'intitulait « Résurgences ».

Nous avons appliqué à notre population de patients admis au SAU dans l'année 2015, un filtre textuel incluant les mots clés suivants : « sepsis » et « choc septique ».

Nous avons utilisé en parallèle un logiciel utilisé en réanimation intitulé « ICIP » afin d'identifier des patients venant du SAU et exclus initialement en raison d'un diagnostic non étiqueté « sepsis ».

Nous avons ensuite ajouté un filtre numérique (âge>18ans). Les informations complémentaires (biologique, bactériologique, épidémiologique...) ont été recherchées sur les différents logiciels patients de l'hôpital. La base a ensuite été épurée de toutes les informations sensibles (nom, prénom, date de naissance...)

Cahier des données

Nous avons recueilli les données suivantes :

① Critères administratifs :

- Sexe : données qualitatives (H pour homme et F pour femme)
- Age : données numériques quantitatives (en années)
- Date et heure d'admission au SAU « jj-mm-aaaa hh-mm »
- Début de prise en charge médicale « jj-mm-aaaa hh-mm »
- Délai de prise en charge entre la prise en charge IOA et l'orientation du malade « jj-hh-mm »
- Provenance des patients : données binaires (1 pour « oui » et 0 pour « non »)
 - Entrée directe (l'IOA suspecte d'emblée un état septique grave)
 - Attente couchée (soit mauvaise orientation IOA initiale soit aggravation du patient secondairement)
 - SMUR – SAMU (détresse vitale à domicile avec prise en charge initiale par le SMUR)
- Orientation du malade (données binaires 1 pour « oui » et 0 pour « non »)
 - Réanimation
 - Service de médecine traditionnelle

- UHCD

② Critères anamnétiques : données binaires (1 pour « oui » et 0 pour « non »)

- Traitement immunosupresseur (corticothérapie, thérapie anticancéreuse, immunosupresseur...)
- Comorbidités : alcool, tabac, diabète, insuffisance d'organe chronique ...
- Traitement freinateur (bêta bloquant et cordarone)

③ Les symptômes initiaux : données binaires (1 pour « oui » et 0 pour « non »). Ces symptômes sont ceux motivant l'arrivée du patient aux urgences.

- Fièvre
- Signes respiratoire (toux, expectorations, dyspnée...)
- Douleur abdominale
- Signes fonctionnels urinaires (brûlure mictionnelle, pollakiurie...)
- Diarrhée ou constipation
- Vomissement
- Signes neurologiques
- Altération de l'état général pour l'évaluation de la tolérance du sepsis

④ Mesure des critères cliniques initiaux :

- Heure de prise des premières constantes (IOA) « jj-mm-aaaa hh-mm ». A défaut si entrée directe du patient en unité de déchocage les premières constantes ont été utilisées.
- Taille en cm
- Poids en kg
- Pression artérielle exprimée en mmHg
- Fréquence cardiaque exprimée en nombre de battements par minute
- Température exprimée en degrés Celcius
- Fréquence respiratoire exprimée en nombre de mouvements par minute
- Dextro exprimé en g/l
- Saturation exprimée en pourcentage et mode ventilatoire par lequel le patient était ventilé (FiO2 et débit en l/min)
- Evaluation de la douleur selon l'échelle numérique simple. Si patient non communicant utilisation de l'échelle algoplus.
- Examen physique initial : marbrures, iléus, GCS...

⑤ Mesures de critères biologiques initiaux : données quantitatives

- Fonction rénale : Urée + Créatinine
- Glycémie
- Plaquettes

- Syndrome inflammatoire (CRP, PCT)
- Recherche de signes biologiques de défaillance multi viscérale (CIVD, insuffisance hépatique ...)
- Gaz du sang initiaux (lactates)

⑥ Critères de sepsis grave selon des recommandations basées sur la SSC (version actualisée en 2012).

- L'heure d'entrée en sepsis grave sera également mentionnée « jj-mm-aaaa hh-mm ».
- Créatinine supérieure à 20mg/l en dehors d'une insuffisance rénale préexistante.
- Thrombopénie inférieure à 100G/l
- Hyperbilirubinémie supérieure à 20mg/l
- Lactatémie supérieure à 2mmol/l
- Trouble de la conscience
- Diurèse < 0.5ml/kg/h
- Pression artérielle systolique <90mmHg et/ou Pression artérielle diastolique <40mmHg et/ou Pression artérielle moyenne <65mmHg.
- Appel ou avis du réanimateur « jj-mm-aaaa hh-mm ».

⑦ Mesures des données microbactériologiques :

- Réalisation d'hémocultures (données binaires 1 pour « oui » et 0 pour « non »)
- Délai de réalisation des hémocultures par rapport à l'entrée (« jj-mm-aaaa hh-mm ».)
- Délai de réalisation des hémocultures par rapport à l'heure de début d'entrée du patient en sepsis grave (« jj-mm-aaaa hh-mm »).

⑧ Mesures des données thérapeutiques :

- Introduction d'antibiotiques (données 1 pour « oui » et 0 pour « non »)
- Nom des antibiotiques (données qualitatives)
- Aminosides (données binaires 1 pour « oui » et 0 pour « non »)
- Délai d'introduction de l'ATB dans l'heure (oui/non) dans les 3 heures (oui/non) et au-delà des 3 heures (oui/non)
- Remplissage vasculaire réalisé aux urgences ou en pré-hospitalier par le SMUR (1 pour « oui » et 0 pour « non »)
- Volume Total en ml de remplissage vasculaire réalisé aux urgences ou en pré-hospitalier
- Date et heure du début du remplissage vasculaire par rapport à l'entrée du patient en sepsis grave.
- Notion d'utilisation ou non de noradrénaline

⑨ Diagnostic final : données binaires 1 pour « oui » et 0 pour « non »

- Sepsis à point de départ pulmonaire
- Sepsis à point de départ urinaire
- Sepsis à point de départ digestif
- Sepsis à point de départ « autres »

⑩ Pronostic des sepsis graves :

- Statut du patient à 48h de prise en charge (décédé : oui /non)

Analyses statistiques

Les statistiques ont été réalisées à l'aide d'un tableur Excel. Nous avons réalisé une étude descriptive des données recueillies à l'aide de valeurs moyennes, de médianes et de pourcentages.

Résultats

Echantillonnage

La période d'inclusion s'est étendue du 1^{er} Janvier 2015 au 31 décembre 2015. Au total, nous avons inclus **73 patients**. 9 patients ont été exclus en raison de données manquantes, de décès précoces au SAU ou de LATA posées.

Sur la période d'inclusion, nous avons recensé 25825 entrées au SAU d'Epinal (Figure 3). Après adjonction de filtres textuels et numériques, nous avons retenu 64 patients de plus de 18 ans en sepsis grave qui venait du SAU.

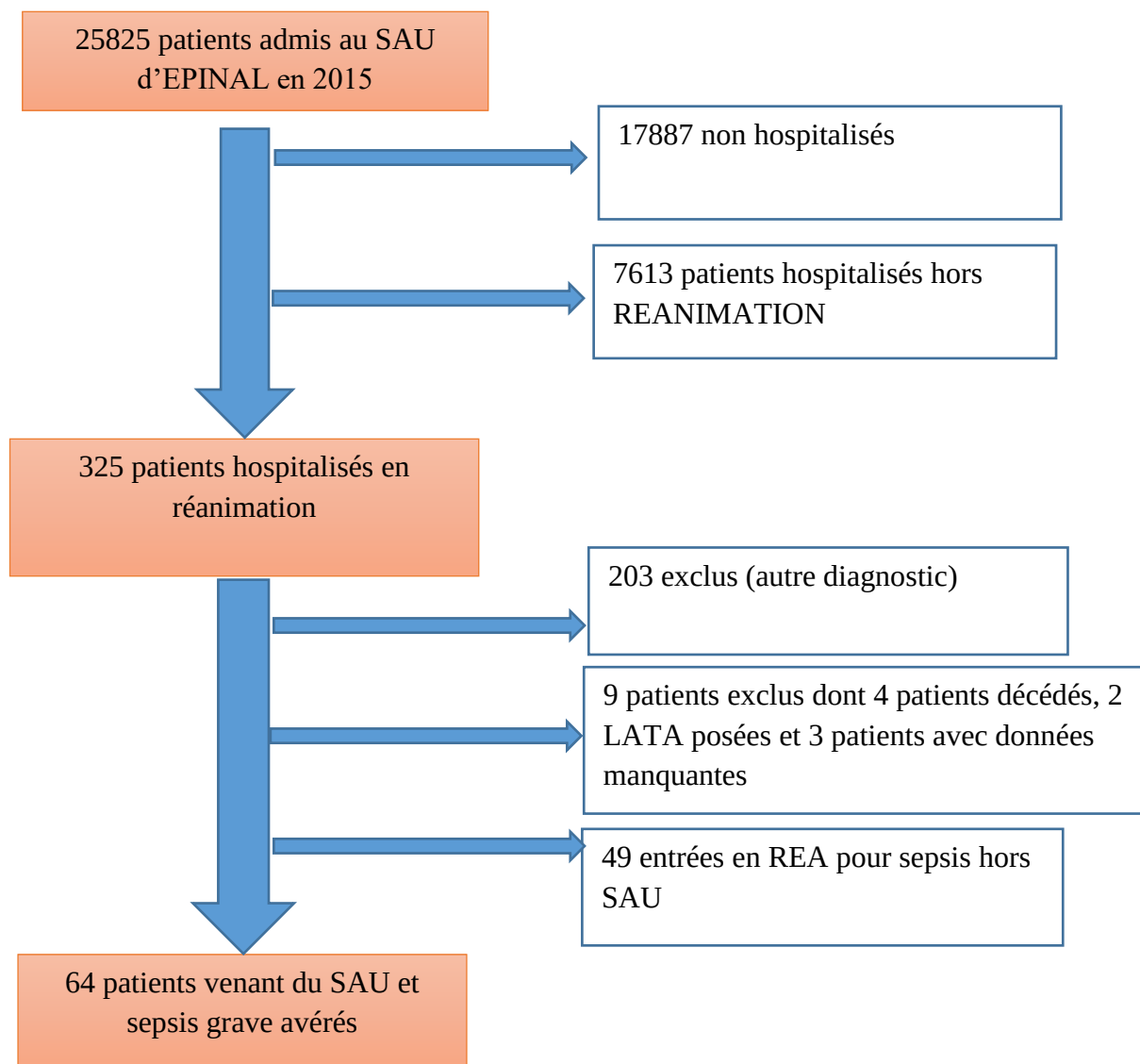


Figure 3 – Flux de l'étude

L'incidence des patients présentant un sepsis grave au SAU et hospitalisé en réanimation était de 0.81%, (64 patients)

Sur le nombre de malades hospitalisés en réanimation (n=325), 34.8 % présentaient un syndrome septique grave (n=113), dont 56.6% (n=64) venait directement du SAU.

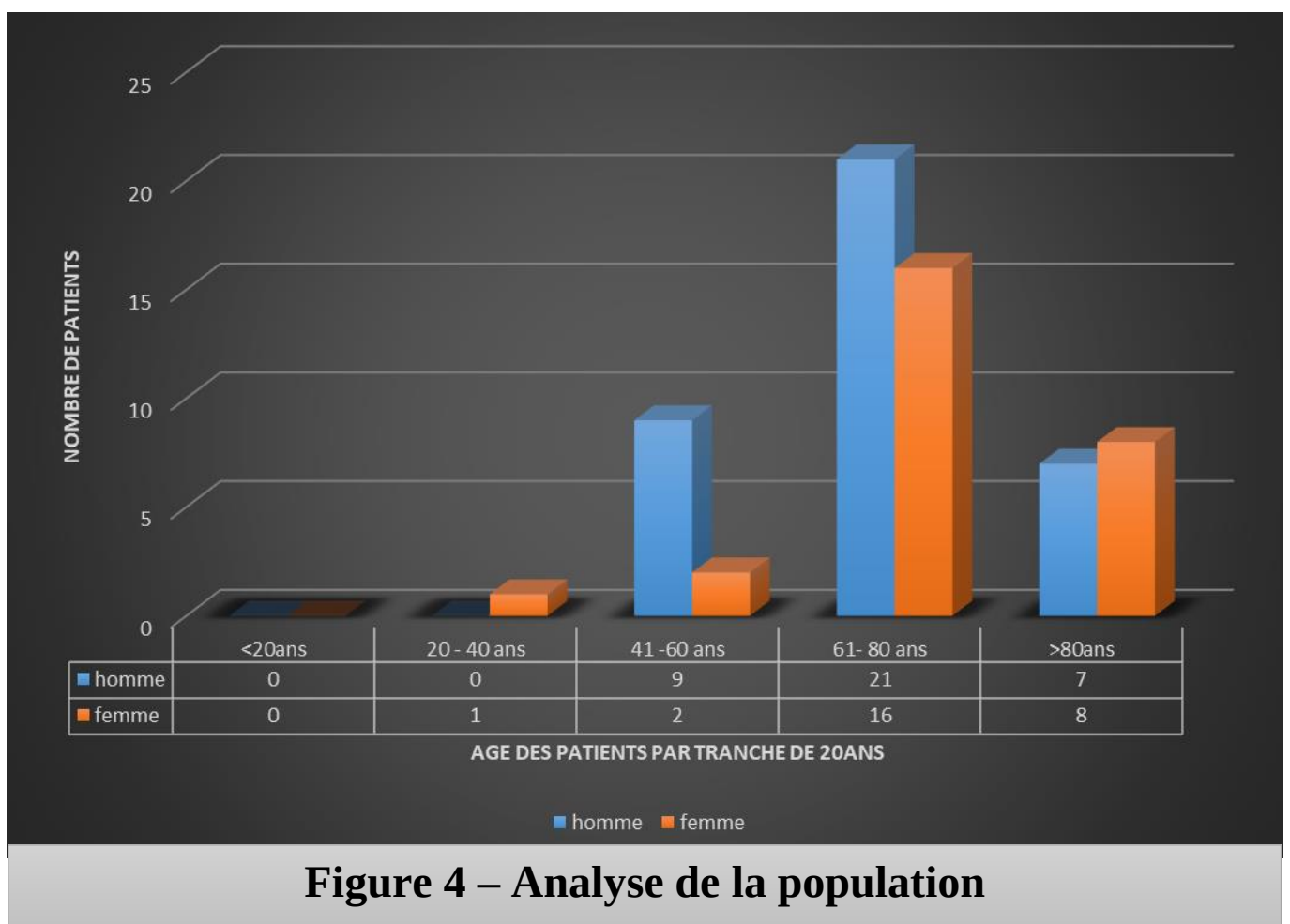
L'incidence des sepsis grave en USI venant du SAU sur l'année 2015 était de 19,7%.

Descriptif de la population

La population finale est composée de 57.8 % d'homme et 42.2 % de femmes (Figure 4).

L'âge médian était de 70.9 ans. Le sexe ratio était de 1.37.

On remarque également que le sexe ratio s'inverse au-delà de 80 ans.



En termes de facteurs de risques et de comorbidités, si on analyse plus finement la population (tableau 3), on constate que 47% des patients avaient des comorbidités cardio vasculaire et 25% étaient diabétiques.

Quant à la provenance des patients, 8% des patients entraient directement par le biais du SMUR, 34% étaient orientés directement au déchoquage par l'IAO et enfin 58% provenaient du secteur d'attente couché.

ANTECEDENTS	
Diabète	25% (n=16)
Néoplasie active	17% (n=11)
Néoplasie ancienne	3% (n=2)
Cardio vasculaire	47% (n=30)
Insuffisance rénale chronique	19% (n=12)
Maladie respiratoire chronique	14% (n=9)
TRAITEMENTS IMMUNO SUPRESSEUR	
Chimiothérapie	3% (n=2)
Corticothérapie	
Autres immunosuppresseurs	
PROVENANCE DES PATIENTS	
SMUR	8% (n=5)
ENTREE DIRECTE NON MEDICALISEE	34% (n=22)
SECTEUR ATTENTE COUCHE	58% (n=37)
PATIENT SOUS BB- / CORDARONE	
	41% (n=26)

Tableau 3 – Analyse fine de la population

Symptômes initiaux (tableau 4, Figure 5) :

Les critères cliniques initiaux sont ceux qui ont motivé la venue du patient au SAU et sont recueillis par l'infirmière d'accueil et d'orientation (IOA). Sur les 64 patients étudiés, une fièvre, définie par une température supérieure à 38,3°C ou inférieure à 36°C, était présente dans 58% des cas (n=37). Le second symptôme le plus présent était une dyspnée rapportée chez 38% des patients (n=24).

SYMPTOMES INITIAUX	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Douleur abdominale	11	17%
Signes urinaires	8	2%
Lombalgie	1	2%
Respiratoire	24	38%
Diarrhée	4	6%
Fièvre >38,3° ou <36°	37	58%
AUTRES	21	33%

Tableau 4 – Symptômes initiaux

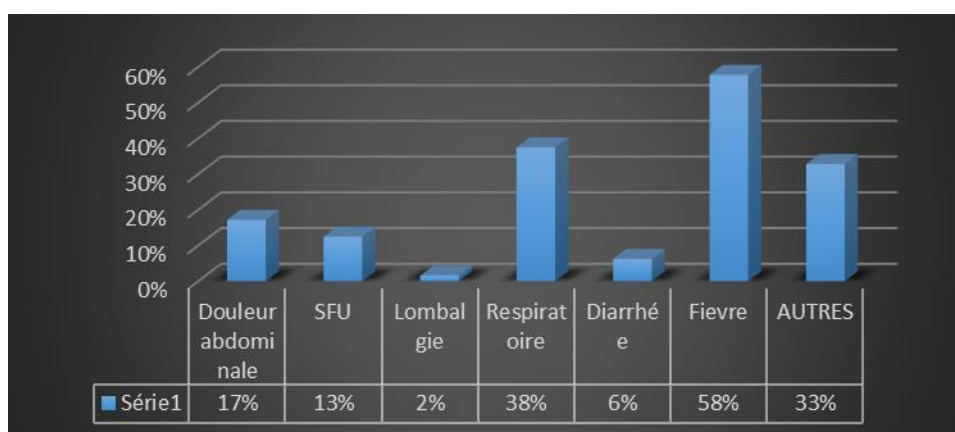


Figure 5 – répartition des symptômes initiaux

Répartition des sites infectieux (Tableau 5, Figure 6) :

La répartition des points d'appel septique dans notre échantillon était de :

- 39,06% pour les foyers pulmonaires
- 26,56% pour les foyers digestifs
- 18,75% pour les foyers urinaires.
- 12,5% pour les autres foyers
- 3,13% d'origine indéterminée

POINT D'APPEL SEPTIQUE	Nombre de patients	Pourcentage de patients
PULMONAIRE	25	39,06%
URINAIRE	12	18,75%
DIGESTIF	17	26,56%
CUTANE	3	4,69%
MATERIEL	1	1,56%
AUTRES	4	6,25%
INDETERMINE	2	3,13%
TOTAL	64	100,00%

Tableau 5 – Répartition des sites infectieux

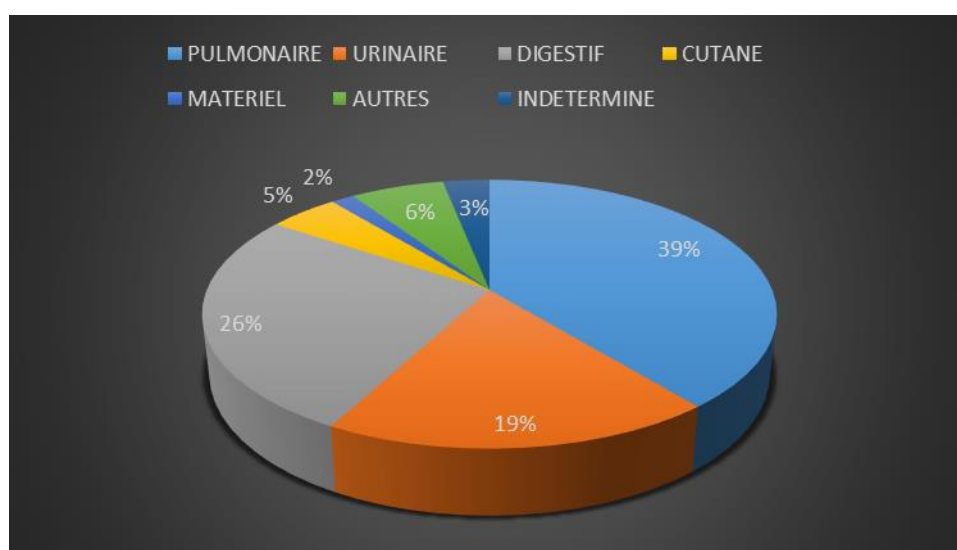


Figure 6 – Répartition des sites infectieux

Recueil des paramètres initiaux dès l'accueil au SAU (Figure 7)

Les paramètres mesurés à l'admission des patients étaient :

- La température
- La fréquence cardiaque
- La pression artérielle
- La saturation
- Le score de Glasgow
- Le dextro
- La fréquence respiratoire

Sur le diagramme suivant nous avons représenté le pourcentage de patients présentant un sepsis, qui avait bénéficiés du recueil de chaque paramètre définis ci-dessus, dès l'admission au SAU.

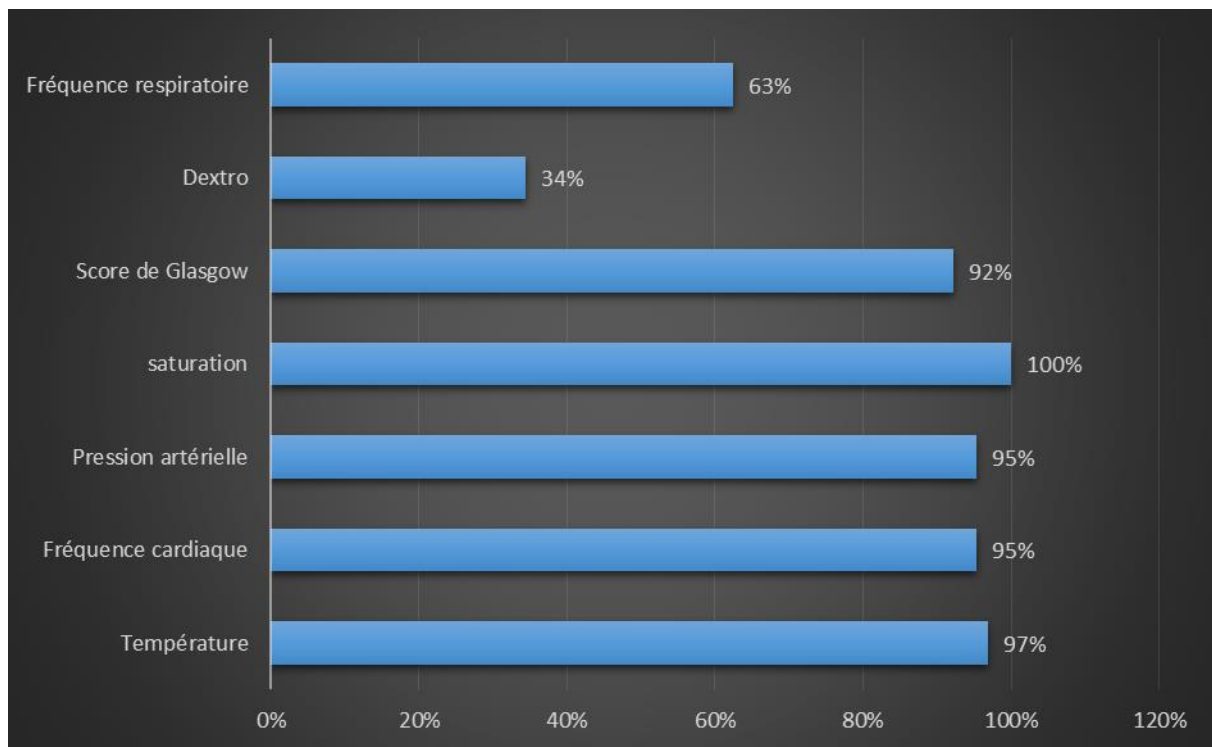


Figure 7 – recueil des constantes IOA

Plus de 95% des patients avaient eu systématiquement une mesure de la pression artérielle, de la température et de la fréquence cardiaque à leur arrivée. La fréquence respiratoire n'était mesurée que chez seulement 63% des patients et le dextro n'était recueilli que chez 34% des patients.

Critère de sepsis initiaux (Les critères utilisés comme référence sont en annexe 3)

36 patients soit 56,3% présentaient un tableau de choc septique selon la définition de la SSC 2012 et 27 patients soit 42.2% présentaient un tableau de sepsis sévère. Les critères de SIRS ont été retrouvés pour 70% (n=45) des patients inclus dans l'étude.

Parmi les patients présentant un SIRS, 20.3% faisaient un sepsis sévère (n=13) sans choc septique et 48.4% (n=31) faisaient un choc septique.

Pour les patients ne présentant pas les critères de SIRS, 73.7% (n=14) faisaient un sepsis sévère et 26.3% (n=5) faisaient un choc septique.

La fièvre initiale

La fièvre comme définie par le guide des recommandations de la SSC de 2012 était présent dans 58% des cas (n=37) (tableau 4).

Le tableau suivant (tableau 7) montre la répartition de la fièvre en fonction de l'âge.

	T° normale	T° >38,3 et <36	TOTAL
Patient de plus de 70ans	23% (n=15)	31% (n=20)	55% (n=35)
Patient de moins de 70ans	19% (n=12)	27% (n=17)	45% (n=29)
TOTAL	42% (n=27)	58% (n=37)	100% (n=64)

Tableau 7 – Répartition de la fièvre selon l'âge

Il ressort de cette analyse que 23% des patients âgés, définis par un âge supérieur à 70 ans, avaient une bactériémie sans fièvre et que 19% des patients de moins de 70 ans présentaient eux aussi une bactériémie sans fièvre.

La fréquence cardiaque initiale

Lors de la prise en charge initiale, 65% des patients avaient une fréquence cardiaque supérieure à 90bpm (n=42) (Tableau 4).

Nous avons représenté l'influence des traitements freinateur sur la fréquence cardiaque (Tableau 8).

	FC<90	FC entre 90 et 110	FC>110	TOTAL
Sous BB et/ou Cordarone	16% (n=10)	11% (n=7)	14% (n=9)	41% (n=26)
pas de traitement	19% (n=12)	20% (n=13)	20% (n=13)	59% (n=38)
TOTAL	34% (n=22)	31% (n=20)	34% (n=22)	100% (n=64)

Tableau 8 – Influence des traitements sur la FC

On retrouve dans notre étude que 41% (n=26) des patients avaient un traitement freinateur (bêta bloquant et/ou amiodarone). Environ 16% des patients sous traitement (n=10) n'étaient pas tachycardes (FC < 90bpm).

La pression artérielle moyenne initiale :

La pression artérielle moyenne, reflet de la perfusion tissulaire a été enregistrée chez les 64 patients de notre étude. La valeur moyenne était de 71mmHg (Figure 8).

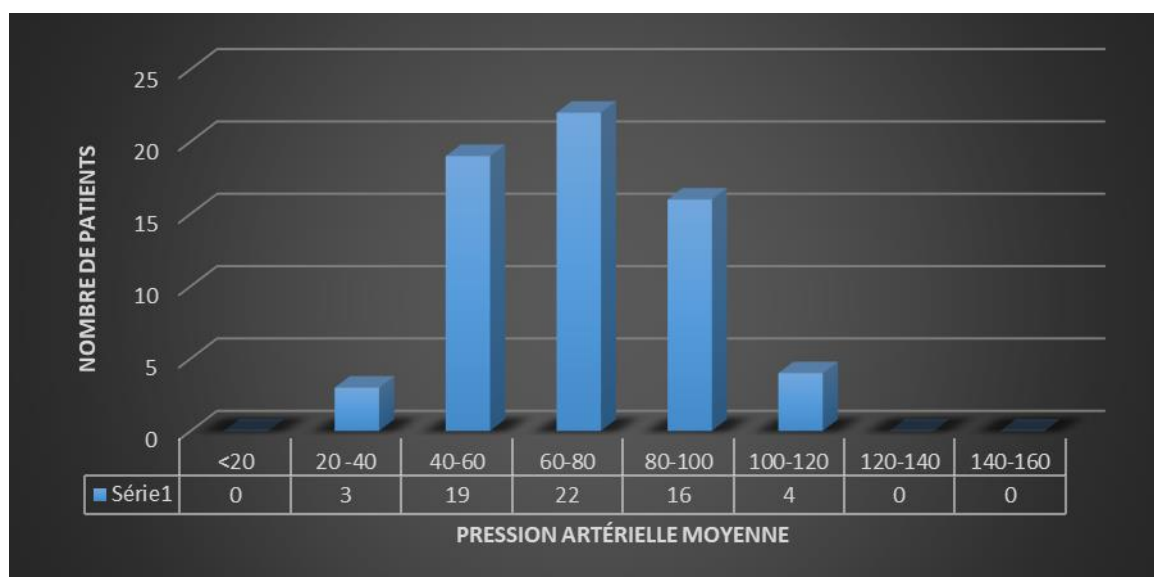


Figure 8 – la pression artérielle moyenne

48% des patients (n=31) présentaient une hypotension artérielle (PAS<90mmHg et/ou PAM <70mmHg) dès leur admission (tableau 4). A l'inverse, 11% des patients (n=7) n'ont jamais présenté d'hypotension au cours de leur passage au SAU.

36% des patients (n=23) ont développé au cours de leur séjour au SAU une hypotension (non présente à l'admission) et 5% (n=3) n'auront pas eu de mesure de la pression artérielle à l'admission.

Critères diagnostiques

Réalisation d'hémocultures (tableau 9)

Les hémocultures ont été prélevées de manière quasi systématique (87%) et avant toute administration d'antibiotiques (ATB).

On peut constater que seulement 48% étaient prélevées dans l'heure et 78% dans les 3 heures.

Le délai moyen de réalisation des hémocultures était de deux heures.

Diagnostic - Hémocultures	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Hémocultures prélevées	56	87%
Hémocultures non prélevées	8	13%

Diagnostic - Hémocultures	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Prélevées dans l'heure	31	48%
Prélevées entre 1 et 3h	19	30%
Prélevées au-delà de 3h	6	9%
Non prélevées	8	13%
TOTAL	64	88%

Tableau 9 – Prise en charge diagnostique (hémocultures)

Dosage des lactates artériels (tableau 10)

Les lactates sanguins ont été prélevés de manière quasi systématique (91% des cas) et 87% étaient effectués dans les 3h (Tableau 8)

Le délai de réalisation moyen du dosage des lactates artériels était de 2h05.

Diagnostic - Lactate	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Lactate prélevé	58	91%
Lactate non prélevé	6	9%

Diagnostic - Lactate	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Prélevé dans les 3h	53	87%
Prélevé au-delà de 3h	2	3%
Non prélevé	6	10%
TOTAL	61	100%

Tableau 10 – Prise en charge diagnostique (Lactates)

Dans le tableau suivant (tableau 11) on a mis en relation la concentration de lactates sanguins avec le profil tensionnel du patient

On remarque la prédominance des patients atteints de sepsis et présentant une hypotension combinée à une concentration de lactates > 4mmol/l (35%).

Viennent ensuite les patients présentant une hypotension seule et lactates normaux (24%)

A noter l'incidence même si relativement faible de patients ne présentant pas d'hypotension mais présentant des lactates > 4mmol/l (5%).

Diagnostic - Relation lactate/TA	TA Normale	PAS<90mmHg ou PAM<65mmhg	TOTAL
Lactate <2mmol/l	3% (n=2)	24% (n=14)	27% (n=16)
Lactate entre 2 et 4 mmol/l	9% (n=5)	24% (n=15)	33% (n=19)
Lactate >4 mmol/l	5% (n=3)	35% (n=20)	40% (n=23)
TOTAL	17% (n=10)	83% (n=49)	100% (n=58)

Tableau 11 – Relation Lactate et profil tensionnel

Antibiothérapie (tableau 12)

Les antibiotiques ont été prescrits dans 81% des cas. Dans 61% des cas, les antibiotiques sont administrés dans les 3h et seulement 27% dans l'heure.

Le délai moyen de prescription des antibiotiques était de 2h07 par rapport à l'heure d'entrée du patient en sepsis grave.

Thérapeutique - Antibiotiques	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Antibiotiques prescrits	52	81%
Antibiotiques non prescrits	12	19%

Thérapeutique - Antibiotiques	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Prescrits dans l'heure	17	27%
Prescrits entre 1 et 3heures	22	34%
Prescrits au-delà de 3heures	13	20%
Non prescrits	12	19%
TOTAL	64	100%

Tableau 12 – Prise en charge thérapeutique (ATB)

Les bêta-lactamines étaient la famille d'antibiotiques la plus prescrite soit 84% des patients dans notre étude (Tableau 13).

L'aminoside a été administré dans 41% des cas mais associé de manière systématique à une bêta lactamine.

Thérapeutique - Antibiotiques	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Glycopeptide	4	6%
Bêta-lactamine	54	84%
Aminoside	26	41%
Fluoroquinolone	3	5%
Macrolide	8	13%

Tableau 13 – Famille d'ATB prescrits

Nous avons également voulu mettre en évidence la relation entre la prescription d'antibiotique associé au profil tensionnel. Nous avons également mis en évidence la prescription plus spécifique des aminosides (Tableau 14).

Thérapeutique - Antibiotiques	Aminosides	Pas d'aminosides	Pas d'ATB	TOTAL
Hypotension initiale dès l'admission	22% (n=14)	20% (n=13)	6% (n=4)	48% (n=31)
Hypotension secondaire	17% (n=11)	14% (n=9)	5% (n=3)	36% (n=23)
profil tensionnel resté normal	2% (n=1)	9% (n=6)	0% (n=0)	11% (n=7)
Pas de mesure de la pression artérielle	0% (n=0)	0% (n=0)	5% (n=3)	5% (n=3)
TOTAL	41% (n=26)	43% (n=28)	16% (n=10)	100% (n=64)

Tableau 14 – Relation ATB et profil tensionnel

On remarque que 16% du total des patients n'ont jamais reçu de dose d'antibiotiques au SAU. Parmi eux, 40% présentaient une hypotension initiale.

Remplissage vasculaire (Tableau 15 et Figure 9)

Le tableau 14 représente la réalisation d'un remplissage vasculaire efficace, on peut remarquer que 41 patients ont eu un remplissage efficace à 30ml/Kg soit 64% du total des patients.

Thérapeutique - Remplissage	Nombre de patients	Pourcentage de patients
Remplissage de 30ml/kg	41	64%
Remplissage non reçu ou insuffisant	5	8%
Non renseigné	18	28%
TOTAL	64	100%

Tableau 15 – Prise en charge thérapeutique (RV)

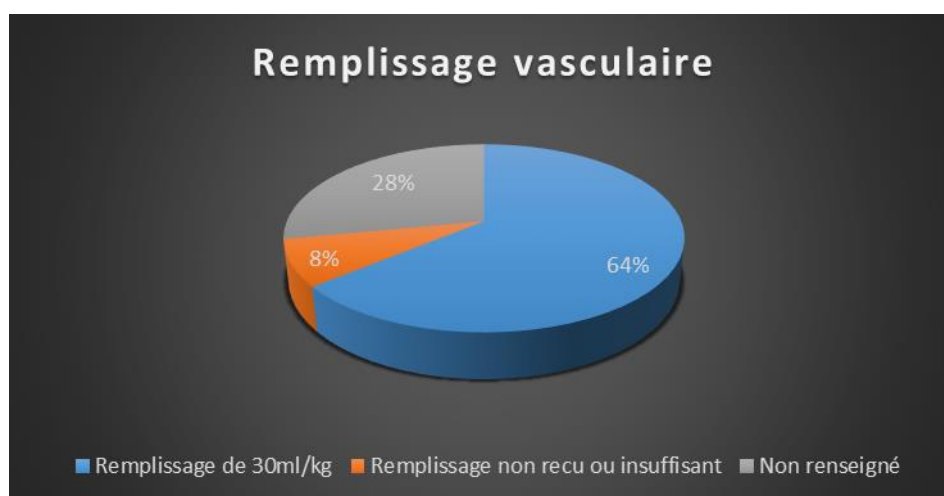


Figure 9 – Prise en charge thérapeutique (RV)

Les cristalloïdes étaient utilisés pour 100% des patients septiques. Le volume moyen administré était de 1807 ml.

Mise sous amines vasopressives (tableau 16)

Lors de leur prise en charge, 26 patients ont reçu des amines vasopressives, soit 40.6%. 25% des patients ont reçu l'association aminosides / Amines (n=16).

Thérapeutique - Antibiotiques	Amines	Pas d'amines	TOTAL
Aminosides	25% (n=16)	15.6% (n=10)	40.6% (n=26)
pas d'aminosides	15.6% (n=10)	43.8% (n=28)	59.4% (n=38)
TOTAL	40.6% (n=26)	59.4% (n=38)	100% (n=64)

Tableau 16 – Prise en charge thérapeutique (Amines)

Avis du réanimateur (Figure 10)

Au cours de la prise en charge des patients au SAU, l'avis du réanimateur par appel téléphonique est sollicité dans 81% des cas (n=52). La durée moyenne de transfert en réanimation est de 6h47min.

Synthèse de la qualité de la prise en charge (figure 10)

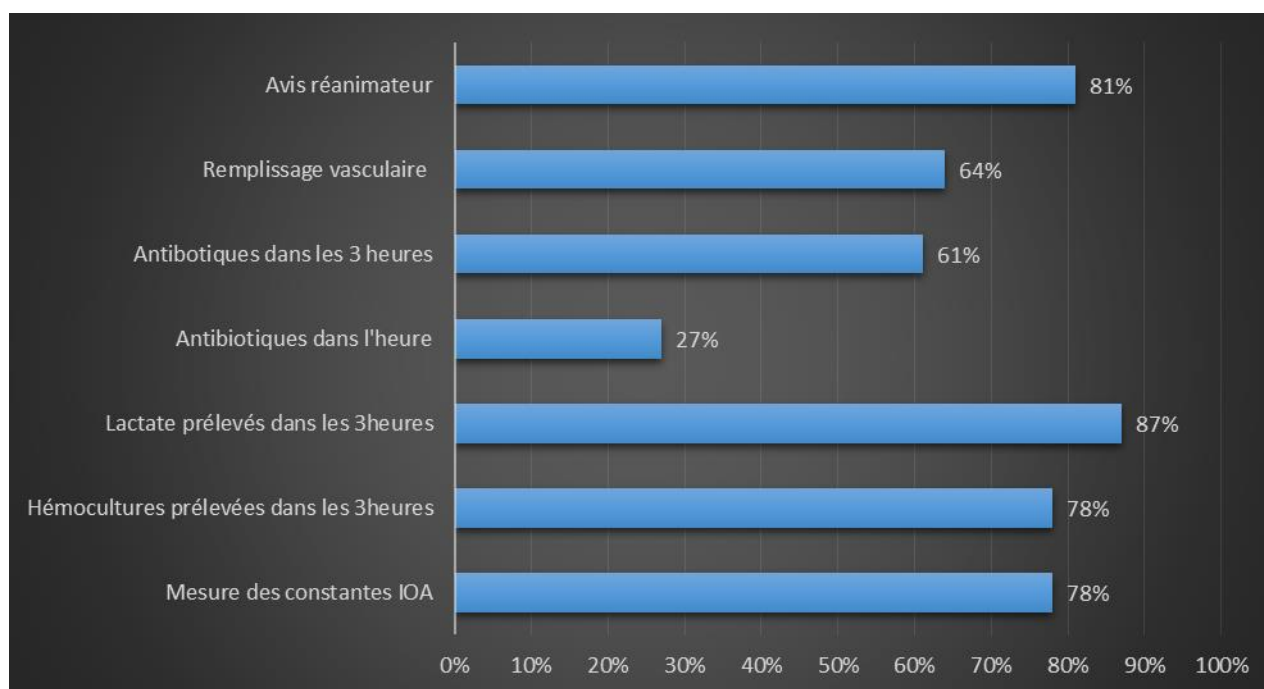


Figure 10 – Synthèse globale de la prise en charge

On constate que les recommandations sont respectées dans 68% des cas.

Orientation des patients (Tableau 17)

A la suite de leur prise en charge initiale au SAU, 81% des patients sont entrés directement en réanimation et 19% sont passés par l'UHCD avant d'aller secondairement en réanimation, soit en attente de place soit parce que le patient était initialement stable.

DEVENIR DES PATIENTS	Nombre de patients	Pourcentage de patients
REANIMATION	52	81%
UHCD	12	19%
TOTAL	64	30%

Tableau 17 –Orientation des patients

Sur le tableau suivant (tableau 18) on a représenté l'évolution du pronostic et la mortalité de fait à J2. La mortalité pour les hommes était de 29.72% et pour les femmes de 29.62%. La moyenne d'âge des patients décédés était de 74.6 ans.

	Décédé à J2	Survie à J2	TOTAL
Homme	17,2% (n=11)	40,6% (n=26)	57,8% (n=37)
Femme	12,5% (n=8)	29,7% (n=19)	42,2% (n=27)
TOTAL	29,7% (n=19)	70,3% (n=45)	100% (n=64)

Tableau 18 – Mortalité à J2

La mortalité pour le sepsis sévère était de 8% et celle du choc septique de 22% soit une mortalité globale de 30% (n=19).

Discussion

Biais et limites

Notre étude présente une faible puissance du fait d'un faible échantillon et de son caractère monocentrique. Nous avons observé des données manquantes trop nombreuses par rapport à l'ensemble des critères de prise en charge, rendant l'évaluation des pratiques professionnelles probablement moins complète.

Nous n'avons pas, dans notre étude, pu relever le moment précis où le diagnostic de sepsis grave a été posé, ce qui aurait été un élément capital pour évaluer la qualité du dépistage précoce. On peut effectivement considérer que lorsqu'une hypotension est détectée et que le remplissage vasculaire du patient est en cours, le diagnostic de sepsis grave soit posé. Il est à noter que certains signes peuvent être absents, retardant alors le diagnostic précoce.

Les diagnostics établis à la sortie du patient dans le dossier médical étaient souvent imprécis, avec le terme « sepsis » manquant et un diagnostic uniquement centré sur la pathologie principale (« pneumopathie » par exemple).

Pour éviter au mieux ce biais et inclure tous les patients septiques sur la période, nous avons utilisé en parallèle le logiciel « ICIP » de réanimation afin de croiser l'ensemble des données.

Comparaison aux données de la littérature

Nous avons comparé nos résultats avec les données de l'étude EPISEPSIS. Il n'existe pas à notre connaissance d'étude plus récente relatant ce type de données épidémiologiques [3]. Cette étude était une cohorte nationale réalisée dans les USI françaises en 2004.

La répartition entre les sexes était similaire dans notre étude à celle de l'étude EPISEPSIS. En effet la population était majoritairement masculine (57% dans notre étude, 66 % pour l'étude EPISEPSIS).

L'âge médian était de 70.9 ans dans notre étude et il était plus élevé que lors de l'étude EPISEPSIS (65ans) du fait du vieillissement de la population, lié à l'augmentation de l'espérance de vie. A noter également que le département des Vosges est le département lorrain le plus âgé selon l'INSEE [42] avec un âge moyen de 45ans. Les personnes de plus de 80ans sont également plus nombreuses dans les Vosges comparativement au reste de la France métropolitaine (6.2 % dans les Vosges, 5.5% pour le reste du pays).

L'étude EPISEPSIS relevait un taux d'incidence de sepsis grave chez 14.6% des patients.

Par comparaison au niveau local l'incidence du sepsis grave sur l'USI du CH EPINAL dans les années 2004 était de 18%. Cette donnée a été fournie par le département d'information médicale de l'hôpital. Les patients d'Epinal sont probablement plus à risque septiques graves du fait de leur âge.

Dans notre étude, l'incidence dans les USI du centre hospitalier d'Epinal était de 19,7% en 2015. 50% des patients hospitalisés en USI venaient du SAU. On peut penser que cette progression de 1.7% par rapport à 2004 soit en lien avec une détection plus précoce du choc septique.

La mortalité à J28 de prise en charge dans notre étude était de 30%. Ce taux de mortalité est resté stable ces dernières années par rapport au reste de la population générale et en comparaison de l'étude EPISEPSIS de 2004. Nous n'avions aucune donnée sur le taux de mortalité en 2004 sur les USI d'EPINAL. Cette stagnation du taux de mortalité résulte de l'augmentation des cas diagnostiqués suite à l'efficacité grandissante des dépistages précoces.

Les infections en cause sont majoritairement comme l'étude EPISEPSIS respiratoires (39% dans notre étude versus 50% pour EPISEPSIS) ou intra abdominales (27% dans notre étude versus 25% pour EPISEPSIS). Les infections urinaires dans notre étude représentent une plus grosse proportion que dans EPISEPSIS (19% versus 5%). On retiendra une augmentation ces dernières années de l'incidence des sepsis grave à point de départ urinaires que l'on pourrait attribuer au vieillissement de la population induisant une augmentation du risque infectieux urinaire lié à des problèmes d'incontinence augmentant ainsi la contamination.

Evaluation des pratiques d'Epinal par rapport aux recommandations de la SSC 2012

Nous avons repris les différents items des recommandations du guide de prise en charge de la SSC 2012 [1] pour discuter nos résultats.

Réanimation initiale :

Seule la pression artérielle moyenne et la concentration de lactates sont utilisées pour identifier un patient en sepsis sévère ou en choc septique.

La baisse de la tension artérielle, définie selon les critères de 2001 [16][17], correspond à une PAS < 90mmhg et/ou une PAM < 70mmHg et a été retrouvée dans 84% des cas. 11% des patients ne présentaient pas de baisse significative de la pression artérielle au cours de toute leur durée de prise en charge au SAU, ce qui montre que le choc septique n'est pas toujours lié à une baisse de la pression artérielle. Cet élément pourrait remettre en cause la définition d'un état septique grave établie initialement en 2001 et prouver ses limites diagnostiques.

Le taux de lactates est largement utilisé au SAU D'EPINAL, en effet 91% des patients ont eu un dosage sanguin de lactates.

28% des patients présentaient une hypotension seule avec des lactates normaux. (Comparé aux 49.5% du guide de la SSC 2012). Nous n'avons pas relevé de décès dans cette population de patients.

4.6% des patients avaient des lactates > 4mmol/l mais une tension normale (comparé aux 5.4% du guide de la SSC 2012) et 33% de ces patients sont décédés.

31% des patients avaient à la fois des lactates > 4mmol/l et une hypotension (comparé aux 16.6% du guide de la SSC 2012) et 50% de ces patients sont décédés.

Les lactates sont aujourd'hui considérés comme d'excellents marqueurs d'hypo-perfusion tissulaire et permettent d'apprécier le niveau de gravité de l'état du patient et de mieux appréhender le risque de décès. Ce marqueur est d'autant plus intéressant dans la reconnaissance des chocs dits « cryptiques », c'est-à-dire des véritables chocs septiques sans hypotension artérielle.

En ce qui concerne le dosage des lactates dans les 3 heures après le diagnostic, 87% des prises en charge au CH d'Epinal sont en adéquation avec les recommandations de la SSC 2012.

Pour les 13% de prise en charge en inadéquation avec les recommandations, 50% n'ont pas eu de dosage de lactates malgré une hypotension initiale.

Dépistage du sepsis et amélioration des performances diagnostiques

L'important ici était de dépister précocement les signes de compensation précoce du sepsis grave que sont :

① Les signes Cardio-vasculaires

- Tachycardie réflexe (FC > 120 bpm) retrouvée dans notre étude dans 20% des cas (n=13)
- Marbrures cutanées, extrémités froides et cyanosées, TRC >3s par vasoconstriction réflexe retrouvées dans notre étude pour 18% de nos patients inclus (n=12).

② Les signes respiratoires

- Polypnée (> 20 cycles/min) de compensation de l'acidose lactique retrouvée dans 34% des cas (n=22).

③ Les signes rénaux

- Oligo-anurie (< 0.5 ml/kg/h) par redistribution des flux vers les territoires prioritaires (cerveau, coronaires...). Ici ces données sont incomplètes car le sondage urinaire n'était pas systématique et le recueil d'urine n'a pas toujours été réalisé sur les 64 patients inclus. Seuls 6% des patients ont fait l'objet de données concernant la fonction rénale.

④ Les signes généraux

- Fièvre (défini comme étant > 38.3°C ou < 36°C) : dans notre étude 57% des patients ont présenté de la fièvre. Ce qui montre l'importance du choc « cryptique » plus fréquemment rencontré chez les personnes âgées en raison de l'atrophie cérébrale, en l'occurrence de l'hypothalamus qui ne réagit plus

systématiquement aux substances pyrogènes responsables de la dérégulation du thermostat hypothalamique et donc de la température centrale.

Il est à noter qu'à l'avenir, le modèle PIRO [17] décrit initialement pourrait améliorer le dépistage précoce d'un patient présentant un état septique grave. En effet ce système PIRO prend en compte la notion de prédisposition intrinsèque et extrinsèque du patient à un sepsis grave.

Il est donc primordial de suspecter un sepsis grave en tenant compte de différents facteurs même en cas d'absence d'hypotension artérielle notamment en se référant au dosage du lactate qui a ici toute son importance. Pour rappel 4.6% des patients de notre étude avaient des lactates > 4mmol/ mais un profil tensionnel normal or 33% de ces patients sont décédés.

Diagnostic :

Les hémocultures sont réalisées dans un délai moyen de 2h après le début de la prise en charge.

En ce qui concerne le prélèvement des hémocultures dans les 3h après le diagnostic, 78% des prises en charge au CH d'Epinal sont en adéquation avec les recommandations de la SSC 2012.

La problématique principale liée aux hémocultures est le temps de latence entre le prélèvement et les résultats de l'identification micro-bactériologiques. A l'avenir les hémocultures pourraient être remplacées par d'autres modes d'analyse telle que la spectrométrie de masse, l'utilisation des bio-puces, les techniques de PCR...

Dans 88% des cas, deux trains d'hémocultures ont été réalisés avant tout traitement antibiotique.

Dans les 13% des cas restant, la non réalisation des hémocultures avaient plusieurs origines :

- Soit le patient a été dirigé immédiatement dans le service de réanimation où les hémocultures y ont été effectuées
- Soit le patient a été limité d'un point de vue thérapeutique ou est décédé précocement.
- Soit le patient ne présentait pas de fièvre

Parmi les 8 patients n'ayant pas eu de prélèvements d'hémocultures, 13% étaient apyrétique, et 50% n'ont pas eu de prélèvement malgré la présence de fièvre comme définis par la SSC 2012.

Traitement antimicrobien :

Un retard dans l'administration d'un traitement anti infectieux augmente la mortalité de 7% par heure [38]

En ce qui concerne l'administration des antibiotiques dans les 3h, 61% des prises en charge de patients au CH d'Epinal sont en adéquation avec les recommandations de la SSC 2012.

Réanimation liquidienne :

Dans notre étude 64% des patients ont bénéficié d'un remplissage vasculaire.

En ce qui concerne la réanimation liquidienne, 64% des prises en charge de patients au CH d'Epinal sont en adéquation avec les recommandations de la SSC 2012.

Vasopresseurs :

39% des patients ont reçu de la noradrénaline.

Corticothérapie :

Dans notre étude nous n'avons pas relevé de patient mis sous HSHC au SAU soit parce que le patient n'était pas en choc septique (30% n=19) soit parce que le patient a été admis en service de réanimation.

Pour rappel, l'indication d'un traitement par corticoïde ne se discute que si le patient présente une hypotension ne répondant pas au remplissage et nécessitant l'administration d'une amine vasopressive. L'administration de corticoïde étant surtout réalisée dans les services de réanimation. On ne note pas d'augmentation de mortalité dans les études récentes sur le retard d'administration de corticoides dans le sepsis grave [41].

Contrôle du glucose :

Le contrôle du glucose a été respecté pour 67% des patients. L'objectif de glycémie fixé était inférieur à 180mg/dl. Les prélèvements pris en compte ont été les prélèvements sanguins et non capillaires. Nous n'avons pas de données sur la glycémie pour 12% des patients, en raison de leur orientation précoce en réanimation ou de l'omission de la prescription.

Administration de produits sanguins :

Sur les 64 patients, un seul présentait un taux d'hémoglobine inférieur à 7g/dl, la transfusion de concentrés de globules rouges pour ce patient a été effectuée en réanimation et non dans le service d'urgences.

L'évaluation du risque hémorragique était mal documentée sur la plupart des dossiers. Un patient a présenté une numération plaquettaire inférieure à 10G/l et aurait dû bénéficier d'une transfusion plaquettaire.

Comparaison des recommandations de la SSC 2012 avec les recommandations de 2016 (SEPSIS -3)

Comme cité en introduction nous nous devons de mentionner la nouvelle définition du choc septique paru en 2016.

Notre étude étant une étude rétrospective et s'appuyant sur l'année 2015, nous ne pouvions prendre en considération cette nouvelle définition survenue à posteriori.

Nous pouvons remarquer que 56.3% des patients étaient en choc septique dans notre étude. La nouvelle définition du choc septique aurait évalué ce pourcentage aux environs de 31%.

La concordance diagnostique est retrouvée dans 50% des cas uniquement.

Pour information, concernant les patients décédés, la discordance diagnostique entre les deux définitions, représente un pourcentage élevé : 63% des cas.

En effet dans la nouvelle définition le score SOFA est avant tout un score pronostic et non diagnostique.

Le score SOFA mériterait d'être mis à l'étude afin de vérifier quelle valeur diagnostique il pourrait avoir réellement.

L'idéal serait actuellement de combiner la nouvelle et l'ancienne définition afin de disposer d'un faisceau d'argument permettant de diagnostiquer de manière optimale un choc septique.

Il existe des chocs septiques sans fièvre ainsi que des chocs septiques sans SIRS.

Eléments positifs et négatifs de la prise en charge des sepsis grave dans le service d'accueil des urgences d'Epinal

Eléments positifs de la prise en charge :

1. Détection du sepsis : Les constantes prises par l'IOA sont respectées dans plus de 95% des cas pour ce qui concerne la mesure de la pression artérielle, la fréquence cardiaque et la température.
2. Prise en charge diagnostique : Les hémocultures ont été prélevées dans 88% des cas (n=56) et ce toujours avant de débuter une antibiothérapie. Le dosage des lactates est quasi systématique, environ 91% des patients ont bénéficié de ce dosage (n=58)
3. Prise en charge thérapeutique : 81% des patients ont reçu des antibiotiques. Les solutés choisis étaient adaptés pour 100% des patients ayant reçu un remplissage vasculaire. L'avis du réanimateur était demandé dans 81% des cas.

Eléments négatifs de la prise en charge :

1. Détection du sepsis :

- La fréquence respiratoire était manquante pour 38% des patients de notre étude.
- La mesure de la glycémie capillaire n'était présente que dans 34% des cas.

2. Prise en charge diagnostique : Le nombre d'hémocultures réalisées étaient non renseigné.

3. Prise en charge thérapeutique :

- Le remplissage vasculaire était encore trop peu fréquent car seulement 64% des patients ont reçu un remplissage adapté. Parmi les 56% des patients qui ont fait un choc septique vrai 28% n'ont jamais reçu d'amines.
- Le délai de prise en charge et d'administration des antibiotiques étaient trop souvent non renseignés.
- La posologie des antibiotiques n'a pas été extraite dans mon étude.

Conclusion

Notre objectif principal était de décrire les pratiques professionnelles du SAU d'Epinal comparativement au guide de la SSC de 2012 sur la gestion des patients en sepsis grave.

Nous constatons que nos pratiques professionnelles sont en adéquation avec les recommandations dans deux tiers des cas.

Si l'on considère les recommandations de la SSC 2012, on remarque que seulement 50% des prises en charge de patients sont en accord avec toutes les recommandations : seul un patient sur deux a bénéficié d'un dosage de lactates dans les 3h, d'un prélèvement d'hémocultures dans les 3h, d'une antibiothérapie ciblée dans les 3h, d'un remplissage vasculaire adapté, ainsi que d'un avis réanimateur.

On peut expliquer ce manque d'efficacité pour plusieurs raisons. La première concerne le flux de patients importants au service d'urgence pouvant générer de l'attente est de faire évoluer plus rapidement un patient initialement stable vers un état septique grave.

On note également que le vieillissement de la population dans notre bassin d'action rend également le diagnostic plus difficile en raison de la bactériémie sans fièvre et de la notion de choc cryptique. Le taux de mortalité était cependant comparable à celui de la population générale.

Les points clés de notre étude sont les suivants :

- La fièvre (57%) reste encore un bon élément diagnostique de sepsis bien qu'absente dans 43% des cas.
- L'importance des patients gériatriques de plus de 70 ans pouvant présenter des bactériémies sans fièvre
- A noter qu'il existe cependant des cas de sepsis sans fièvre chez des patients de moins de 70 ans.
- La fréquence cardiaque > 90Bpm (63%) reste un bon marqueur de sepsis mais est influencé par la prise de beta bloquant ou de cordarone le cas échéant (41% soit n=26).
- La pression artérielle ne se trouve diminuée que dans 84% des cas. La diminution de la PAS chez un patient hypertendu est moins perceptible d'emblée. D'où l'importance de bénéficier d'une valeur de tension de référence ce qui n'est pas toujours possible.
- Les lactates sont réalisés de manière quasi systématique dans la prise en charge des sepsis graves et permettent de détecter plus précocement les chocs dit cryptiques.
- Les hémocultures sont également prélevées de manière rigoureuse avant toute antibiothérapie et dans des délais raisonnables
- Les antibiotiques sont toujours prescrits après réalisation d'hémocultures. L'association la plus fréquemment administrée était : beta lactamine et aminoglycoside.
- Le remplissage vasculaire était insuffisamment effectué dans notre étude.
- La CRP et la PCT sont de très bons marqueurs de sepsis mais leur sensibilité trop importante en font des marqueurs plus à visée pronostique que diagnostique.

- La biologie est souvent incomplète sur certains paramètres comme la bilirubine (32,8% n=21) et la crase (18.8% n=12).
- Les patients graves d'emblée sont plus rapidement orientés dans un service de réanimation. On note ici l'importance de l'évaluation du pronostic au SAU ce qui nous permettrait de mieux orienter et surtout d'orienter plus vite nos malades.

Certains scores pronostiques connus de la réanimation existent mais n'ont pas été réellement évalués dans un service d'urgence (APACHE 2, MEDS et RISSC).

Par exemple, le score RISSC permet d'estimer le risque d'aggravation d'un malade septique vers un sepsis grave en réanimation et ne peut être utilisé dans un service d'urgence sans y avoir été étudié préalablement.

Le score RISSC (annexe 3) avait été étudié en 2005 sur une cohorte de patients dans un service de réanimation. Cette étude regroupait 12 variables considérées comme marqueurs pronostics sur la sévérité du sepsis grave.

Le score RISSC abrégé pourrait être utile au SAU dans l'évaluation pronostique d'un patient potentiellement en sepsis grave, mais nécessiterait une étude pratique prospective aux urgences afin d'être validé.

Une reconnaissance plus précoce d'un patient pouvant évoluer en sepsis grave serait appréciable dans nos SAU. Dans ce cas, l'accueil IOA pourrait être amélioré avec intégration à l'accueil du score quick SOFA. Ce score est une version abrégée du score SOFA et surtout ayant l'intérêt d'être utilisable en pratique rapidement. Pour rappel (annexe 2) le score quick SOFA est utile pour le diagnostic du SEPSIS à partir de 2 critères présents mais a surtout un impact plus à visée pronostic. Ce score comprend trois critères diagnostiques (FR > 22, troubles des fonctions supérieures, PAS inférieures ou égales à 100mmHg).

Nous pourrions prioriser les patients selon la règle suivante :

- Si qSOFA = 0 : pas de priorisation
- Si qSOFA = 1 : réévaluation des constantes obligatoire une heure après l'arrivée du patient par l'IOA.
- Si qSOFA = 2 ou 3 : installation immédiate au SAUV

Nous proposons à l'issue de ce travail de thèse, d'établir un protocole standardisé issu des recommandations de la SSC de 2012 et celle de 2016, afin d'optimiser les prises en charges de nos patients. Ce protocole devra être évalué.

Beaucoup d'autres axes d'amélioration sont encore à envisager comme le raccourcissement du délai d'administration des antibiotiques en identifiant mieux un patient en sepsis grave. L'importance de la sensibilisation des praticiens, notamment par le biais de formation continue permettrait en soi d'améliorer la prise en charge.

Références

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012. Crit Care Med 2013; 41:580-637
- [2] Campagne “Surviving Sepsis,” 2013. Guide international pour la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique.
- [3] Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med. 2004; 30(4):580-588.
- [4] Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006; 34(2):344-353.
- [5] PA Nee, EP Rivers : The end of the line for the Surviving Sepsis Campaign, but not for early goal-directed therapy. Emergency Medicine Journal 2011 ; Vol 28 No 1
- [6] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345:1368-77
- [7] MM Levy, A Rhodes, GS Phillips, SR Townsend, CA Schorr, R Beale, T Osborn, S Lemeshow, JD Chiche, A Artigas, RP Dellinger : The Surviving Sepsis Campaign, association between performance metrics and outcomes in a 7,5 years study. Critical Care Medecine 2015 ; 43 : 3-12.
- [8] Wang Z, Schorr C, Hunter K, Dellinger RP. Contrasting treatment and outcomes of septic shock: presentation on hospital floors versus emergency department. Chin Med J (Engl).Déc 2010;123(24):3550-3.
- [9] Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: A multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:617–24.
- [10] Annane D., Aegerter P., Jars-Guincestre M.C., Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003 ; 168 : 165-172
- [11] Levy MM, Artigas A, Phillips G 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 ; 12:919-24
- [12] The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine., 1992. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(16\)38415-X/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)38415-X/fulltext)

- [13] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20(6):864-74
- [14] Members of American College of chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Commitee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992, 20 : 864-874.
- [15] *N Engl J Med*. 2015 Apr 23;372(17):1629-38. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis.
- [16] 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [WWW Document], 2001. URL <http://www.esicm-old.org/upload/file4.pdf> (accessed 10.13.17).
- [17] Boyadjev, I., Martin, C., 2001. Définitions du sepsis (Conférence commune SCCM/Esicm/ACCP/ATS/Sis, 2001) et concept PIRO [WWW Document]. URL <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/422/13-22.pdf> (accessed 10.13.17).
- [18] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858-73
- [19] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. 1 janv 2008;34(1):17-60.
- [20] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327
- [21] HL Crownshaw, R Daniels, A Bleetman, E Jaynes, M Sheils : Impact of the Severe Sepsis Campaign on the recognition and the management of the severe sepsis in emergency department, are we failing ? *Emergency Medecine Journal* 2011 ; 28 : 670-675.
- [22] PA Nee, EP Rivers : The end of the line for the Surviving Sepsis Campaign, but not for early goal-directed therapy. *Emergency Medecine Journal* 2011 ; Vol 28 No 1
- [23] AC Ortega, B Surbervida, LA Garcio-Astudella, MS Hollanda, F Ortiz, MD Rodriguez :Impact of Surviving Sepsis Campaign protocol on hospital lenght of stay and mortality in septic shock patients, results of a 3 years followed up quasi experimental study. *Critical Care Medecine* 2010 ; Vol 38 : No 4.
- [24] PE Marik, R Cavallazzi, T Vasu, A Hinari : Dynamic change in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients. *Critical Care Medecine* 2009 ; 37 : 2642-2647.
- [25] ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Juang DT, et al. A randomized trial of protocolbased care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370(18):1683-93
- [26] SL Pecke, M Bailey, R Bellowa, AA Cameron, A Cross, A Delaney and al : Australasian Resuscitation of Sepsis Evaluation (ARISE), a multiprospective inception cohort study. *Resuscitation* 2008 ; 80 : 811-818.

- [27] SL Peake, A Delaunay, M Bailey, R Bellowo, PA Cameron, DJ Cooper, AM Miggins, AH Oldgate, BD Have, SAR Webb, P Williams : Goal Directed Resuscitation for patients with early septic shock. *New England Journal of Medecine* 2014 ; 371 : 1496-1506.
- [28] The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1496-1506
- [29] PR Mouncey , TM Osborn, GS Power, et al for the ProMISe trial investigators. Trial of early, goal- directed resuscitation for septic shock. *New England Journal of Med* 2015 ; DOI: 10.1056.
- [30] Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al for the ProMISe trial investigators. Trial of early, goaldirected resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; DOI: 10.1056/NEJMoA1500896
- [31] Abraham E. New Definitions for Sepsis and Septic Shock: Continuing Evolution but With Much Still to Be Done. *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):757-9.
- [32] 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):801-10.
- [33] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):762-74
- [34] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):775-87.
- [35] Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province, 2010. [The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: a multi-center, prospective, randomized, controlled study]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 22, 331–334.
- [36] A Gray, K War, F Lees, C Denard, S Dickie, C Mac Guffie. The epidemiology of adults with severe sepsis and septic shock in Scottish emergency departments. *Emerg Med J* 2013. (30):397-401.
- [37] Bourdeaux C, Hadfield J. Comment on Varpula et al.: Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med*. mars 2007;33(3):545; author reply 546.
- [38] Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. août 2014;42(8):1749-55.
- [39] Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med*. Fevr 2010;36(2):222-31.

[40] Nee PA. Critical care in the emergency department: severe sepsis and septic shock. *Emerg Med J EMJ*. sept 2006;23(9):713-7.

[41] AE Jones, I Nathan, NI Shapiro, M Roshon : Implementing Early Goal-Directed Therapy in the emergency setting, challenges and experiences of translating research innovations into the clinical reality in academic and community setting. *Emergency Medicine Journal* 2007 ; 14 : 1072-1078.

[42] Insee 2016

Annexe 1- les 23 critères de prise en charge du choc septique de la SSC 2012

Réanimation initiale

1. Réanimation protocolisée, quantitative pour les patients atteints d'un sepsis provoqué par une hypoperfusion tissulaire (définie dans ce document comme une hypotension persistante après l'épreuve de remplissage initiale ou une concentration de lactate dans le sang ≥ 4 mmol/l). Objectifs au cours des six premières heures de réanimation :
 - a) Pression veineuse centrale 8 à 12 mmHg
 - b) Pression artérielle moyenne (PAM) ≥ 65 mmHg
 - c) Diurèse $\geq 0,5$ ml/kg/h
 - d) Saturation en oxygène dans le système veineux central (veine cave supérieure) ou dans le sang veineux mêlé respectivement de 70 ou 65 % (classe 1C).
2. Chez les patients présentant des taux de lactate élevés chez qui la réanimation vise à normaliser le taux de lactate (classe 2C).

Dépistage du sepsis et amélioration des performances

1. Dépistage systématique des patients gravement malades potentiellement infectés par un sepsis sévère afin de pouvoir commencer plus tôt le traitement (classe 1C).
2. Efforts d'amélioration des performances en milieu hospitalier concernant le sepsis sévère (NC).

Diagnostic

1. Cultures appropriées d'un point de vue clinique avant traitement antimicrobien en l'absence de retard important (> 45 min) dans la prise du ou des antimicrobien(s) (classe 1C). Réaliser au moins deux séries d'hémocultures (flacons aérobie et anaérobie) avant le traitement antimicrobien avec au minimum un prélèvement par voie percutanée et un prélèvement dans chaque dispositif d'accès vasculaire, sauf si ce dernier a été introduit récemment (< 48 h avant) (classe 1C).
2. Recours au test bêta (1-3) D glucane (classe 2B), aux dosages d'antigènes mannanes et d'anticorps anti-mannanes (2C), s'ils sont disponibles et lorsqu'une candidose invasive est définie comme cause de l'infection lors du diagnostic différentiel.
3. Examens radiologiques effectués rapidement afin de confirmer une source potentielle d'infection (NC).

Traitement anti microbien

1. L'administration d'agents antimicrobiens efficaces par voie intraveineuse au cours de la première heure suivant le diagnostic de choc septique (classe 1B) et de sepsis sévère sans choc septique (classe 1C) doit être l'objectif du traitement.
- 2a. Traitement initial empirique anti-infectieux comprenant un ou plusieurs médicaments efficaces contre tous les pathogènes possibles (bactériens et/ou fongiques ou viraux) pénétrant dans les tissus supposés être la source du sepsis à des concentrations suffisantes (classe 1B).
- 2b. Le traitement antimicrobien doit faire l'objet d'une nouvelle évaluation au quotidien pour pouvoir réduire progressivement la dose (classe 1B).
3. Utilisation de faibles taux de procalcitonine ou de biomarqueurs similaires pour aider le clinicien à interrompre le traitement à base d'antibiotiques empiriques pour les patients qui semblaient atteints de sepsis, mais ne présentent pas de nouveaux symptômes d'infections (classe 2C).
- 4a. Polythérapie empirique pour les patients neutropéniques atteints d'un sepsis sévère (classe 2B) et pour les patients chez qui les pathogènes bactériens sont difficiles à traiter et offrent une multirésistance aux médicaments tels que des espèces d'*Acinetobacter* et de *Pseudomonas* (classe 2B). Pour les patients atteints d'infections graves associées à une insuffisance respiratoire et un choc septique, la polythérapie avec un spectre étendu de bêta-lactamines et d'un aminoglycoside ou d'une fluoroquinolone est recommandée pour la bactériémie à *P. aeruginosa* (classe 2B). Association d'une bêta-lactamine et d'un macrolide pour les patients atteints de choc septique dû à des infections bactériémiques à *Streptococcus pneumoniae* (classe 2B).
- 4b. La polythérapie empirique ne doit pas être administrée pendant plus de trois à cinq jours. La réduction progressive de la dose jusqu'à l'obtention du traitement unique le plus approprié doit intervenir dès que le profil de sensibilité est connu (classe 2B).
5. Durée habituelle du traitement comprise entre 7 et 10 jours ; des traitements plus longs peuvent être adaptés aux patients dont la réaction clinique est lente, dont les foyers d'infection ne peuvent pas être drainés, ayant une bactériémie à *S. aureus*, des infections fongiques et virales ou présentant des déficiences immunologiques, notamment une neutropénie (classe 2C).
6. Le traitement antiviral doit être administré le plus tôt possible chez les patients atteints de sepsis sévère ou d'un choc septique d'origine virale (classe 2C).
7. Des agents antimicrobiens ne doivent pas être utilisés chez les patients souffrant d'inflammations graves qui ne sont pas d'origine infectieuse (NC).

Contrôle de la source

1. Diagnostic anatomique précis d'infection nécessitant que la source de contrôle émergente soit recherchée et diagnostiquée ou exclue aussi vite que possible et qu'une intervention soit réalisée afin de contrôler la source dans les 12 premières heures après l'établissement du diagnostic, si possible (classe 1C).
2. Lorsqu'une nécrose péripancréatique infectée est identifiée comme source potentielle d'infection, il est mieux de retarder l'intervention définitive jusqu'à ce que la démarcation adéquate des tissus viables et non viables ait été réalisée (classe 2B).
3. Lorsque le contrôle de la source est nécessaire chez un patient atteint de sepsis sévère, il faut réaliser une intervention efficace associée à l'agression physiologique la plus faible (p. ex. drainage percutané plutôt que chirurgical d'un abcès) (NC).
4. Si les dispositifs d'accès intravasculaire représentent une éventuelle source de sepsis sévère ou de choc septique, leur retrait doit être rapide une fois un autre accès vasculaire trouvé (NC).

Prévention des infections

- 1a. La décontamination orale et digestive sélective doit être utilisée et analysée comme méthode visant à réduire l'incidence de la pneumonie sous ventilation assistée. Cette mesure de prévention des infections peut ensuite être instaurée dans des établissements de soins et des régions dans lesquels cette méthode s'avère efficace (classe 2B).
- 1b. Le gluconate de chlorhexidine par voie orale doit être utilisé comme forme de décontamination oropharyngée pour réduire le risque de pneumonie sous ventilation assistée chez les patients atteints de sepsis sévère en soins intensifs (classe 2B).

Réanimation liquidienne en cas de sepsis sévère :

1. Cristalloïdes choisies comme liquide initial dans la réanimation relative au sepsis sévère et au choc septique (classe 1B).
2. Contre l'utilisation de l'hydroxyéthylcellulose pour la réanimation liquidienne en cas de sepsis sévère et de choc septique (classe 1B).
3. Albumine dans la réanimation liquidienne en cas de sepsis sévère et de choc septique lorsque les patients nécessitent des quantités substantielles de cristalloïdes (classe 2C).
4. Réanimation liquidienne pour les patients souffrant d'hypoperfusion liée à un sepsis avec une suspicion d'hypovolémie pour atteindre un minimum de 30 ml/kg de cristalloïdes (un équivalent de l'albumine peut être utilisé partiellement). Une administration plus rapide et des quantités de fluides plus importantes peuvent être nécessaires pour certains patients (classe 1C).
5. La technique de stimulation par les fluides s'applique lorsque l'administration de fluides est maintenue jusqu'à ce qu'il y ait une amélioration hémodynamique basée sur des variables dynamiques (par exemple, un changement de la tension différentielle, une variation du volume d'éjection systolique) ou statiques (par exemple, la pression artérielle, la fréquence cardiaque) (NC).

Vasopresseurs :

1. Traitement vasopresseur initial pour cibler une pression artérielle moyenne (PAM) de 65 mmHg (classe 1C).
2. Noradrénaline comme choix initial de vasopresseur (classe 1B).
3. De l'épinéphrine (ajoutée à et potentiellement substituée à la norépinéphrine) lorsqu'un agent supplémentaire est nécessaire pour maintenir une pression sanguine adéquate (classe 2B).
4. De la vasopressine 0,03 unité/minute peut être ajoutée à la norépinéphrine (NE) afin d'augmenter la tension artérielle moyenne ou de diminuer le dosage NE (NC).
5. La vasopressine à faible dose n'est pas recommandée en tant que vasopresseur initial unique pour le traitement de l'hypotension liée au sepsis et des doses de vasopressine supérieures à 0,03-0,04 unité/minute doivent être réservées pour la thérapie de rattrapage (impossibilité d'atteindre une tension artérielle moyenne adéquate avec d'autres agents vasopresseurs) (NC).
6. La dopamine est à utiliser comme agent vasopresseur alternatif à la norépinéphrine uniquement chez des patients soigneusement sélectionnés (par exemple, les patients présentant un risque faible de tachyarythmie et de bradycardie absolue ou relative) (classe 2C).
7. La phényléphrine est déconseillée pour le traitement du choc septique, sauf dans des circonstances (a) où la norépinéphrine est associée à des arythmies graves, (b) où le rythme cardiaque est connu pour être élevé et la pression artérielle constamment basse ou (c) comme thérapie de rattrapage lorsqu'elle est combinée à des médicaments inotropes/vasopresseurs et que la vasopressine à faible dose n'a pas permis d'atteindre l'objectif de tension artérielle moyenne (classe 1C).
8. Il est déconseillé d'utiliser une faible dose de dopamine pour la protection rénale (classe 1A).
9. Tous les patients nécessitant des vasopresseurs ont un cathéter artériel placé dès que possible si les ressources sont disponibles (NC).

Thérapie inotrope

1. Un essai qui consiste à administrer une perfusion de dobutamine jusqu'à 20 microgrammes/kg/min ou à ajouter celle-ci aux vasopresseurs (le cas échéant) doit être réalisé en présence (a) de défaillance myocardique comme cela est suggéré par des pressions de remplissage cardiaque élevées et un rythme cardiaque faible ou (b) de signes continus d'hypoperfusion, même si un volume intravasculaire et une tension artérielle moyenne adéquats sont atteints (classe 1C).
2. Ne pas avoir recours à une stratégie pour augmenter l'indice cardiaque à des niveaux anormaux prédéterminés (classe 1B).

Corticostéroïdes

1. Ne pas avoir recours à l'hydrocortisone par intraveineuse pour le traitement des patients adultes présentant un choc septique si la réanimation liquidienne et le traitement vasopresseur permettent de restaurer la stabilité hémodynamique (voir les objectifs de la réanimation initiale). Lorsque cela n'est pas possible, nous suggérons l'utilisation de l'hydrocortisone par intraveineuse uniquement à une dose de 200 mg par jour (classe 2C).
2. Ne pas avoir recours à un test de stimulation d'hormone corticotrope pour identifier les adultes présentant un choc septique qui devraient recevoir l'hydrocortisone (classe 2B).
3. Chez les patients traités dont la dose d'hydrocortisone a été diminuée quand les vasopresseurs ne sont plus nécessaires (classe 2D).
4. Les corticostéroïdes ne doivent pas être administrés pour le traitement du sepsis en l'absence de choc (classe 1D).
5. L'utilisation d'un débit continu est recommandée quand l'hydrocortisone est administrée (classe 2D).

Administration de produits sanguin :

1. Une fois l'hypoperfusion des tissus résolue et en l'absence de circonstances atténuantes, comme une ischémie myocardique, une hypoxémie sévère, une hémorragie aiguë ou une cardiopathie ischémique, nous recommandons d'effectuer une transfusion de globules rouges seulement lorsque la concentration d'hémoglobines baisse à un niveau $< 7,0$ g/dl pour cibler une concentration d'hémoglobine de 7,0 à 9,0 g/dl chez l'adulte (classe 1B).
2. Ne pas utiliser d'érythropoïétine comme traitement spécifique de l'anémie associée à un sepsis sévère (classe 1B).
3. Le plasma frais congelé ne doit pas être utilisé pour corriger les anomalies de coagulation de laboratoire en l'absence de saignements ou lorsqu'aucune procédure invasive n'est prévue (classe 2D).
4. Ne pas utiliser l'antithrombine pour le traitement du sepsis sévère ou du choc septique (classe 1B).
5. Chez les patients présentant un sepsis sévère, administrez les plaquettes de façon prophylactique lorsque les numérations sont $< 10\,000/\text{mm}^3$ ($10 \times 10^9/\text{l}$) en l'absence d'hémorragie apparente. Nous recommandons la transfusion plaquettaire prophylactique lorsque les numérations sont $< 20\,000/\text{mm}^3$ ($20 \times 10^9/\text{l}$) si le patient encourt un risque important d'hémorragie. Des numérations de plaquettes plus élevées ($\geq 50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$)) sont conseillées en cas d'hémorragie active, d'opérations chirurgicales ou de procédures invasives (classe 2D).

Anticorps

1. Ne pas utiliser d'anticorps par voie intraveineuse chez les patients adultes atteints de sepsis sévère ou de choc septique (classe 2B).

Sélénium

1. Ne pas utiliser de sélénium par voie intraveineuse dans le traitement du sepsis sévère (classe 2C).

Protéine C Activée :

Un historique de l'évolution des recommandations de la campagne SAS concernant la PCArh (désormais indisponible) est fourni.

Ventilation en cas de SDRA

1. Ciblez un volume respiratoire de 6 ml/kg de poids corporel estimé chez les patients atteints du SDRA lié à un sepsis (classe 1A par rapport à 12 ml/kg).
2. Les pressions de plateau doivent être mesurées chez les patients atteints du SDRA et l'objectif initial de limite supérieure pour les pressions de plateau dans un poumon gonflé passivement doit être ≤ 30 cm H₂O (classe 1B).
3. De la pression positive en fin d'expiration (PEEP) doit être appliquée pour éviter un affaissement des alvéoles en fin d'expiration (atelectotrauma) (classe 1B).
4. Des stratégies basées sur des niveaux supérieurs plutôt qu'inférieurs de PEEP doivent être utilisées pour les patients atteints du SDRA modéré ou sévère lié à un sepsis (classe 2C).
5. Des manœuvres de recrutement doivent être utilisées chez les patients souffrant de sepsis avec hypoxémie réfractaire sévère (classe 2C).
6. Le décubitus ventral doit être utilisé chez les patients atteints du SDRA lié à un sepsis avec un ratio $Pao_2/Fio_2 \leq 100$ mmHg dans les établissements expérimentés avec de telles pratiques (classe 2B).
7. La tête de lit des patients sous ventilation mécanique souffrant de sepsis doit être maintenue surélevée de 30 à 45 degrés pour limiter les risques d'aspiration et pour empêcher qu'ils ne développent une pneumonie sous ventilation assistée (classe 1B).
8. Cette ventilation non invasive par masque (VNI) doit être utilisée chez une minorité de patients atteints du SDRA lié à un sepsis chez laquelle les avantages d'une VNI ont été soigneusement étudiés et sont considérés comme supérieurs aux risques encourus (classe 2B).
9. Un protocole de sevrage doit être mis en place et les patients sous ventilation mécanique souffrant de sepsis sévère doivent effectuer des essais de ventilation spontanée régulièrement pour évaluer la possibilité d'interrompre la ventilation mécanique lorsqu'ils satisfont aux critères suivants : a) réactivité ; b) stabilité sur le plan hémodynamique (sans agents vasopresseurs) ; c) aucune nouvelle maladie potentiellement grave ; d) faibles besoins en ventilation et pression en fin d'expiration ; et e) faibles besoins en Fio_2 qui peuvent être satisfaits en toute sécurité par un masque facial ou une canule nasale. Si l'essai de ventilation spontanée est réussi, l'extubation doit être envisagée (classe 1A).
10. Contre l'utilisation systématique du cathéter artériel pulmonaire pour les patients atteints du SDRA lié à un sepsis (classe 1A).
11. Une stratégie de remplissage conservatrice plutôt que libérale doit être utilisée chez les patients que l'on sait atteints du SDRA lié à un sepsis et qui ne présentent pas d'hypoperfusion tissulaire (classe 1C).
12. En l'absence d'indications spécifiques telles que des bronchospasmes, ne pas utiliser d'antagonistes des récepteurs bêta 2 pour le traitement du SDRA lié à un sepsis (classe 1B).

Sédation, analgésie, et blocage neuro musculaire dans le cadre du sepsis

1. La sédation continue ou intermittente doit être réduite le plus possible chez les patients souffrant de sepsis et sous ventilation mécanique, tout en ciblant des points de fin de titration spécifiques (classe 1B).
2. Les agents bloquants neuromusculaires (ABNM) doivent être évités si possible chez les patients atteints de sepsis *sans SDRA* en raison du risque de blocage neuromusculaire prolongé qui peut intervenir après leur arrêt. Dans le cas de patients nécessitant la prise d'agents bloquants neurovasculaires continue, l'utilisation intermittente de bolus intraveineux préconisée ou la perfusion permanente avec surveillance par train de quatre de la profondeur de l'obstruction est recommandée (classe 1C).
3. Une brève prise d'ABNM inférieure à 48 heures pour les patients *dans la* première phase du SDRA lié à un sepsis et avec un ratio $Pao_2/Fio_2 < 150$ mmHg (classe 2C).

Contrôle du Glucose

1. Une approche protocolaire de la gestion de la glycémie doit être utilisée chez les patients en soins intensifs atteints de sepsis sévère et commençant un dosage d'insuline lorsque 2 niveaux de glycémie consécutifs sont > 180 mg/dl. Cette approche protocolaire doit cibler une glycémie supérieure ≤ 180 mg/dl, plutôt qu'une glycémie supérieure ≤ 110 mg/dl (classe 1A).
2. Les valeurs de glycémie doivent être contrôlées toutes les une à deux heures jusqu'à ce que les valeurs de glycémie et les taux de perfusion d'insuline soient stables, et toutes les quatre heures par la suite (classe 1C).
3. Les taux de glycémie obtenus par analyse hors laboratoire du sang capillaire doivent être interprétés avec prudence, car ce type de mesures peut produire des estimations inexactes concernant les valeurs de glycémie du sang artériel ou de glycémie plasmatique (NC : non classé).

Traitement de la substitution rénale

1. Les traitements de substitution rénale continus et l'hémodialyse intermittente ont des effets équivalents chez les patients souffrant de sepsis sévère et de défaillance rénale aiguë (classe 2B).
2. Utilisez des traitements continus pour faciliter la gestion de l'équilibre électrolytique chez les patients atteints de sepsis et instables sur le plan hémodynamique (classe 2D).

Traitement au bicarbonate

1. Ne pas utiliser de traitement au bicarbonate de sodium dans le but d'améliorer l'hémodynamique ou de réduire les besoins en vasopresseurs chez les patients atteints d'acidémie lactique liée à une hypoperfusion avec un $\text{pH} \geq 7,15$ (classe 2B).

Prophylaxie de la TVP

1. Les patients atteints de sepsis sévère doivent recevoir quotidiennement la pharmacoprophylaxie contre la thromboembolie veineuse (TEV) (classe 1B). Pour cela, une héparine à bas poids moléculaire sous-cutanée (HBPM) quotidienne est recommandée (classe 1B par rapport à l'HNF deux fois par jour, classe 2C par rapport à l'HNF trois fois par jour). Si la suppression de la créatinine est $< 30 \text{ ml/min}$, utilisez de la daltéparine (classe 1A) ou une autre forme d'HBPM ayant un faible degré de métabolisme rénal (classe 2C) ou de l'HNF (classe 1A).
2. Les patients atteints de sepsis sévère doivent être traités avec une combinaison de traitement pharmacologique et de dispositifs de compression pneumatique intermittente lorsque cela est possible (classe 2C).
3. Les patients atteints de sepsis concernés par une contre-indication à l'utilisation de l'héparine (par exemple, une thrombocytopénie, une coagulopathie sévère, une hémorragie active ou une hémorragie intracérébrale récente) ne doivent pas recevoir de pharmacoprophylaxie (classe 1B), mais un traitement prophylactique par voie mécanique, comme des bas de contention graduée ou des dispositifs de compression intermittente (classe 2C), sauf en cas de contre-indication. Lorsque le risque diminue, commencez une pharmacoprophylaxie (classe 2C).

Prophylaxie de l'ulcération liée au stress

1. La prophylaxie de l'ulcère lié au stress utilisant un H₂-bloquant ou un inhibiteur de la pompe à protons doit être dispensée aux patients présentant un choc septique/un sepsis sévère avec facteurs de risque hémorragique (classe 1B).
2. Lorsque la prophylaxie de l'ulcère lié au stress est utilisée, privilégiez les inhibiteurs de la pompe à protons par rapport aux H₂-bloquants (classe 2D).
3. Les patients sans facteurs de risque ne reçoivent pas de prophylaxie (classe 2B).

Nutrition

1. Utilisez une alimentation par voie orale ou entérale (si nécessaire), selon la tolérance, plutôt qu'un jeûne complet ou un ravitaillement en glucose uniquement par voie intraveineuse, durant les premières 48 heures après un diagnostic de sepsis ou de choc septique sévère (classe 2C).
2. Évitez une alimentation obligatoire complète au niveau calorique pendant la première semaine, nous recommandons plutôt une alimentation légère (par exemple, jusqu'à 500 kcal par jour), avec une progression basée sur le rythme toléré (classe 2B).
3. Utilisez du glucose par voie intraveineuse et une nutrition entérale, plutôt qu'une nutrition parentérale totale (NPT) seule ou une nutrition parentérale en conjonction avec une alimentation entérale, durant les sept premiers jours après un diagnostic de sepsis ou de choc septique sévère (classe 2B).
4. Utilisez une nutrition sans supplémentation immunomodulatrice particulière, plutôt qu'une nutrition fournissant une supplémentation de ce type chez les patients atteints de sepsis sévère (classe 2C).

Etablissement d'objectif de soin

1. Abordez les objectifs de soins et de pronostic avec les patients et leur famille (classe 1B).
2. Intégrez les objectifs de soins au traitement et à la planification des soins de fin de vie, en utilisant les principes de soins palliatifs, le cas échéant (classe 1B).
3. Abordez les objectifs de soins dès que possible, mais pas plus de 72 heures après l'admission en soins intensifs (classe 2C).

Annexe 2- Nouvelle définition du sepsis

Nouvelles définitions du sepsis

Plusieurs articles publiés dans le [numéro du 23 février 2016 du JAMA](#)

[Consensus sepsis et choc septique \(gratuit\)](#) – [évaluation des critères clinique du sepsis](#) – [définition et critères du choc septique](#)

Ces nouvelles définitions sont issues d'un groupe de travail de la « Society of Critical Care Medicine » et de la « European Society of Intensive Care Medicine ». Le processus a comporté une analyse de la littérature, la rédaction de critères sur la base d'une méthode delphi, une analyse « big data » de bases de données hospitalières. Le draft a ensuite été diffusé à de multiples sociétés savantes pour commentaires et approbation.

Les définitions précédentes dataient de 2001, et maintenaient les concepts de sepsis, sepsis grave et choc septique proposés depuis Bone en 1991, reposant largement sur le niveau d'inflammation et une hypothèse de continuum entre les 3 concepts. Les nouvelles définitions du sepsis sont basées sur la dysfonction d'organe et le niveau de mortalité observé.

Sepsis : Il est maintenant défini comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causé par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Il n'y a plus de distinguo sepsis/sepsis grave.

Il est aussi proposé une définition opérationnelle, pratique.

Augmentation du score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) d'au moins 2 points lié à l'infection

La mortalité hospitalière est estimée autour de 10%, justifiant d'une prise en charge adaptée rapide.

Le SOFA basal est supposé être à zéro en l'absence de dysfonction d'organe, aigue ou chronique, préexistante.

Des critères simplifiés, utilisables hors réanimation, sont proposés en dépistage de patients pouvant avoir un sepsis:

- Pression artérielle systolique ≤ 100 mm Hg
- Fréquence respiratoire ≥ 22 /mn
- Confusion

La présence de 2 critères quick SOFA (qSOFA) identifie des patients risquant d'avoir un mauvais pronostic et justifiant d'un monitoring accru, et/ou d'un traitement spécifique et/ou de prendre un avis en réanimation.

Choc septique : sous groupe du sepsis avec anomalies importantes circulatoires et métabolique et une mortalité d'environ 40%.

Il est défini par l'association de :

- Sepsis
- Besoin de drogues vasopressives pour maintenir une PAM ≥ 65 mm Hg
- Lactates > 2 mmol/l (18mg/dl) malgré un remplissage adéquat

Ces nouvelles définitions ont l'avantage supplémentaire de la simplicité. Un autre avantage est de supprimer la confusion, fréquente en pratique courante, entre sepsis et sepsis grave. Le SOFA est utilisé en routine en réanimation, et pour les services informatisés, facilement calculé automatiquement. Il devient par contre plus difficile, hors réanimation, de diagnostiquer un choc septique. Le quick SOFA est immédiatement accessible et très intuitif. A l'échelon individuel, il doit probablement être tempéré par l'état basal du patient (TA habituelle et confusion préexistante).

Calcul du score SOFA	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
PaO ₂ /FiO ₂	>400	301-400	201-300	101-200 et VA	≤ 100 et VA
Plaquettes $\times 10^3/\text{mm}^3$	>150	101-150	51-100	21-50	≤ 20
Bilirubine, mg/L (mmol/L)	<12 (<20)	12-19 (20-32)	20-59 (33-101)	60-119 (102-204)	>120 (>204)
Hypotension	PAM ≥ 70 mmHG	PAM < 70 mmHG	Dopamine ≤ 5 ou dobutamine (toute dose)	Dopa > 5 ou adrénaline $\leq 0,1$ ou noradré $\leq 0,1$	Dopamine > 15 ou adr $> 0,1$ ou noradré $> 0,1$
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Créatinine, mg/L ($\mu\text{mol/L}$) ou diurèse	<12 (<110)	12-19 (110-170)	20-34 (171-299)	35-49 (300-440) ou $<500\text{mL/j}$	>50 (>440) ou $<200\text{mL/j}$

VA : ventilation assistée. PAM : pression artérielle moyenne [estimée par $(\text{PAS} + 2 \times \text{PAD}) / 3$]. Amines : dose en $\gamma/\text{kg}/\text{mn}$

Annexe 3- Critères de sepsis initiaux

Variables générales	
Fièvre (> 38,3 °C)	42% (n=27)
Hypothermie (température de base < 36 °C)	16% (n=10)
Fréquence cardiaque > 90/min-1	65% (n=42)
Tachypnée	34% (n=22)
Altération de l'état mental	9% (n=6)
Œdème important ou équilibre électrolytique positif	17,2% (n=12)
Hyperglycémie (> 140 mg/dl) en l'absence de diabète	25% (n=16)
Variables inflammatoires	
Leucocytose (nombre de leucocytes > 12 000 µl-1)	48% (n=31)
Leucopénie (nombre de leucocytes < 4 000 µl-1)	9% (n=6)
Protéine C-réactive plasmatique >10mg/l	86% (n=55)
Procalcitonine plasmatique	39% (n=25)
Variables hémodynamiques	
Hypotension artérielle (TAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg)	48% (n=31)
Variables de défaillance viscérale	
Hypoxémie artérielle (Pao2/Fio2 < 300)	NC
Oligurie aiguë (diurèse < 0,5 ml/kg/h)	NC
créatinine > 5mg/l	75% (n=48)
Anomalies de la coagulation	NC
Iléus (bruits intestinaux absents)	NC
Thrombocytopénie (nombre de plaquettes < 100 000 µl-1)	14% (n=9)
Hyperbilirubinémie	44% (n=28)
Variables d'irrigation des tissus	
Hyperlactatémie (> 1 mmol/l)	81% (n=58)
Diminution de remplissage capillaire ou marbrure	19% (n=12)

Tableau 4 – Critères de sepsis définis selon la SSC 2012

Annexe 4 – Score de RISSC

<i>Variable</i>	<i>Nombre de points</i>	
	Score complet	Score abrégé*
Température > 38,2°C	5	5
Fc > 120 b.min ⁻¹	3	3
PAS < 110 mm Hg	4	4
Ventilation mécanique**	6,5	6,5
Plaquettes < 150.10 ⁹ .L ⁻¹	4	4
Natrémie >145 mEq.L ⁻¹	4	4
Bilirubinémie > 30 µMol.L ⁻¹	3	3
Bactériémie Primaire	6	-
Pneumonie	4	3,5
Péritonite	4	4
Infection à Cocci Gram positif (Staph. Doré)	2,5	-
Infection à Gram négatif aérobie (acinet., pseudomonas)	3	-

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

** variable de substitution : fréquence respiratoire (ventilation spontanée) ≥ 30 c.min⁻¹.

Annexe 5 - Prise en charge diagnostique et thérapeutique du sepsis grave

1. Traitement anti infectieux :

La mise en route d'un traitement antibiotique aux urgences est le point clé de la prise en charge. En effet tout sepsis grave doit bénéficier d'une antibiothérapie rapide et forte mais avec une désescalade thérapeutique secondaire [38].

Il faut retenir que chaque heure perdue augmente de 7.6% la mortalité [38].

Un choix inapproprié d'une antibiothérapie ou d'une insuffisance de posologie augmentent également la mortalité [40].

La bi thérapie est préconisée.

Selon le foyer suspecté on retiendra :

- Pour les foyers pulmonaires : C3G + Macrolide ou FQ
- Pour les foyers digestifs : C3G + FLAGYL
- Pour les foyers urinaires : C3G + Aminoside
- Pour la fasciite nécrosante : Pipéraciline / Tazocilline + Gentamicine
- Pour les méningites : C3G
- Pour les patients présentant des facteurs de risque de BLSE : CARbapénèmes (meropénème ou imipénème) associées à des aminosides
- Pour les patients neutropéniques : bêta lactamine à large spectre comme la Ceftazidine ou pipéraciline/Tazocilline + aminoside

Il n'y a aucune indication à un traitement fongique aux urgences

2. Remplissage vasculaire

Il doit être précoce et rapide une fois le sepsis grave diagnostiqué par une PAM <65mmHg et/ou une PAD <40mmHg.

Il est important également de comprendre que les lactates supérieurs à 4mmol/l sont associé à un risque accru de mortalité et nécessitent de débiter un remplissage précoce quelque soit le profil tensionnel et en dehors de tous facteur confondants pouvant élever la lactatémie (épilepsie, hypoxémie profonde chez les insuffisants respiratoires aigus ...)

Il sera effectué avec des cristalloïdes à la posologie de 30ml/kg/h de poids efficace pour un objectif de PAM >65mmHg. Il s'agit d'un facteur pronostique très important [34][35]. Classiquement on a pour habitude d'utiliser la règle des 2 – 4 – 2 soit 2litres dans la première heure, puis 4 litres de H1 à H6 puis 2 litres de H6 à H24.

3. Les hémocultures :

Les hémocultures doivent être prélevées sans délai avant toute antibiothérapie. Il est recommandé de prélever 2 hémocultures dans l'heure mais également de prélever une hémoculture sur chaque abord vasculaire mis en place depuis plus de 48h.

Il est important de savoir également qu'un prélèvement rapide est aussi lié à une diminution significative de la mortalité comme le démontre l'étude de MM. Levy datant de 2010 [39]. En effet un retard d'identification de la souche pathogène responsable peut entraîner une antibiothérapie inadaptée et générer des souches résistantes voire le décès du patient.

4. La biologie :

Elle doit être la plus complète possible et comprendre au minimum :

- NFS + plaquettes
- Sodium et potassium
- Bilirubine
- Lactate
- Une fonction rénale et hépatique
- Un bilan de coagulation

En effet, l'objectif de ce bilan est à la fois de rechercher une souffrance cellulaire par le dosage des lactates mais également de rechercher des complications d'organes attendus dans l'histoire naturelle d'un sepsis grave.

5. Amines vasopressives

Le but étant de maintenir une PAM correspondant grossièrement à la perfusion tissulaire >65mmhg

La noradrénaline a été la seule validée dans cette indication. Elle est indiquée si l'objectif tensionnel n'est pas obtenu avec le remplissage vasculaire efficace. Il est conseillé de la débiter immédiatement lorsque la PAD est <40mmHg. Des études récentes prouvent que l'utilisation d'amines précocement dans l'évolution du choc septique améliore grandement le pronostic.

6. Place de la corticothérapie aux urgences

Conseillée si la réponse au remplissage vasculaire et aux amines sont insuffisantes. Il n'est plus nécessaire de réaliser un test au synacthène au préalable. Une posologie de 200mg/ j est indiquée.

7. Nouvelles thérapeutiques envisageables :

- Anti médiateurs pro inflammatoire (anti IL 2...)
- Anticorps anti TNF
- Protéine C activée humaine
- Anti CD14/TLR

Il ne sera pas détaillé les nouvelles thérapeutiques adjuvantes au remplissage initial vasculaire, à l'antibiothérapie précoce et aux amines vasopresseive. Des études scientifiques sont en cours.

Annexe 6 - Les marqueurs biologiques du sepsis grave

A. CRP

Il s'agit d'une protéine de la phase aigüe de l'inflammation produite en réponse à une stimulation hépatique cytokinique (TNF alpha et IL1 et IL6)

Sa demie vie est >24h.

Son pic de sécrétion se situe aux alentours de 36 à 48h. Cette protéine a un rôle d'opsonine et optimise l'activation du complément et du système immunitaire acquis.

Il s'agit d'un marqueur très sensible et avec une spécificité correcte. Ce marqueur très sensible en fait un bon marqueur de dépistage d'une inflammation mais ne peut préjuger du caractère infectieux de cette inflammation.

La CRP peut être utilisée comme marqueur pronostic. Elle est utilisée dans les services de réanimation pour évaluer la réponse aux antibiotiques.

Une baisse de la CRP à J4 témoignerait d'un bon pronostic global.

Ce marqueur du fait de sa demie vie longue (>24h) en fait un mauvais marqueur de suivi et de diagnostic de réinfection.

Il est également important de comprendre que du fait d'une synthèse hépatique ce marqueur peut être diminué chez les patients sous traitement immunosuppresseur et en cas d'insuffisance hépatique.

B. PCT

Hormone précurseur de la calcitonine et sécrétée par les cellules C thyroïdiennes. Sa synthèse est largement augmentée en présence d'une infection bactérienne.

Le rôle de la PCT est mal connu mais aurait un rôle chimiotactique envers les monocytes et d'induction de la NOS.

La demi-vie est plus courte et possède un pic à H8

Ce qui en fait marqueur plus spécifique d'une infection bactérienne.

C. Avenir :

a. *MR-Pro ADM*

Produit par la cellule endothéliale lors du sepsis grave. Le taux est inversement proportionnel à la PAD et serait peut-être le signal de souffrance endothéliale. Pour information ce marqueur a prouvé son intérêt comme marqueur d'insuffisance cardiaque.

b. *HBP*

Il s'agit d'une protéine produite au cours du syndrome inflammatoire et lors de la dégranulation des PNN et induisant une augmentation de la perméabilité vasculaire et une augmentation du chimiotactique des monocytes. Il s'agit d'un marqueur sensible mais non spécifique d'infection, car un patient poly traumatisé peut avoir une augmentation de ce marqueur. Ce qui veut dire que le marqueur HBP est un bon marqueur de choc mais pas forcément choc septique.

c. *Récepteurs des selectines*

Après activation et adhésion des PNN avec l'endothélium par le biais de leur selectine, les récepteurs se détacheront de leur membrane et se retrouveront dans le sang et seront dosables.

d. *suPAR* : non détaillé

e. *sCD25* : non détaillé

Annexe 7- Physiopathologie

I. Généralités :

L'organisme humain déclenche des réponses locales et générales à différents microbes traversant la barrière épithéliale et les tissus sous-jacents générant ainsi une inflammation. On parle communément d'infection.

L'infection désigne l'invasion d'un organisme vivant par des germes, plus précisément des micro-organismes pathogènes, comme des bactéries, des virus, des champignons ou encore des parasites. Le terme pathogène désigne ce qui est susceptible d'entraîner une maladie.

Dans les pays industrialisés son incidence est en diminution du fait du développement de la recherche thérapeutique (chimiothérapie anti infectieuse) et de meilleures conditions hygiéno diététiques.

La meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'infection a conduit à une révision des terminologies en 1991 puis 2001 lors des conférences de consensus.

On parle actuellement de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), de sepsis, de sepsis sévère et de choc septique.

Ces stades de gravité forment un continuum de pronostic croissant.

La fièvre, l'hypothermie, hyperleucocytose, la leucopénie, la polypnée et la tachycardie sont des signes majeurs de la réponse systémique à l'infection appelée plus communément SRIS. L'étiologie d'un SRIS comme défini plus haut peut être aussi bien infectieuse que non infectieuse (brûlure, traumatisme...).

On parle de Sepsis lorsqu'une infection présumée donne des signes non plus locaux mais également à distance du site infectieux.

Le sepsis peut être dû à n'importe quelle classe de micro-organismes.

Un microorganisme est un organisme vivant invisible à l'œil nu qui ne peut être observé qu'à l'aide d'un microscope.

On distingue plusieurs familles de microorganismes pathogènes dont on différencie les virus, les bactéries, les champignons et les parasites.

Il faut également que l'homme possède une flore microbienne commensale à l'homme et non pathogène. Elle ne devient pathogène que s'il y a un déséquilibre homéostatique du système immunitaire.

Nous allons dans un premier temps revenir sur les bases du système immunitaire important dans le maintien de l'homéostasie du corps humain.

Puis nous verrons par la suite la cascade inflammatoire induit par une infection et l'action des différents médiateurs impliqués.

Nous verrons également plus spécifiquement la physiopathologie du choc septique.

Nous verrons enfin de manière très brève les différents marqueurs biologiques de l'infection et leur apport en médecine d'urgence.

II. Bases physiologiques du système immunitaire :

A. Généralités :

Nous sommes colonisés en tout temps par différents pathogènes mais sans pourtant être malade. Pourquoi ?

Le corps humain possède deux systèmes immunitaires intrinsèques agissant selon l'intensité de l'agression à la fois individuellement mais également de façon coordonnée pour assurer la résistance à l'agent pathogène et donc prévenir la maladie afin que celle-ci ne se généralise pas. Le concept d'immunité émerge.

On distingue respectivement le système de défense innée naturel (ou non spécifique) et le système de défense adaptative (ou spécifique).

Il y a 3 niveaux de défense incontournables étroitement liés :

- 1^{ère} ligne intégrée au système immunitaire inné qui correspond à la peau et aux muqueuses (respiratoire, digestive...)
- 2^{ème} ligne intégrée également au système immunitaire inné qui intervient en cas de rupture de la 1^{ère} ligne en mettant en jeu différents médiateurs de l'inflammation.
- 3^{ème} et dernière ligne intégrée au système adaptatif qui génère une réponse spécifique au microorganisme adapté et prolongé.

Le système immunitaire est un système fonctionnel constitué à la fois d'organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus) et secondaires (ganglions lymphatiques et rate) mais également de nombreuses molécules diverses ayant un rôle de messagers entre les 2 systèmes immunitaires :

- Cytokines (Interleukines, TNF alpha, chimiokines, interférons)
- Médiateurs lipidiques (eicosanoïdes type leucotriènes, prostaglandines...)
- Protéines anti microbiennes (défensines, protéines de la phase aigüe inflammatoire...)

Toutes ces molécules travaillent de concert pour accomplir une même fonction « la lutte contre l'infection ».

A noter, l'importance pour le système immunitaire, de savoir reconnaître ce qui est propre à l'individu d'un point de vue moléculaire : « le soi », et savoir le discriminer de ce qui ne lui appartient pas : « le non soi ».

La reconnaissance par le système immunitaire d'une structure n'appartenant pas au « soi » entraînera une séquence de réactions biochimique et cellulaire initiant ainsi la réponse inflammatoire.

B. Le système immunitaire inné :

1. Généralités :

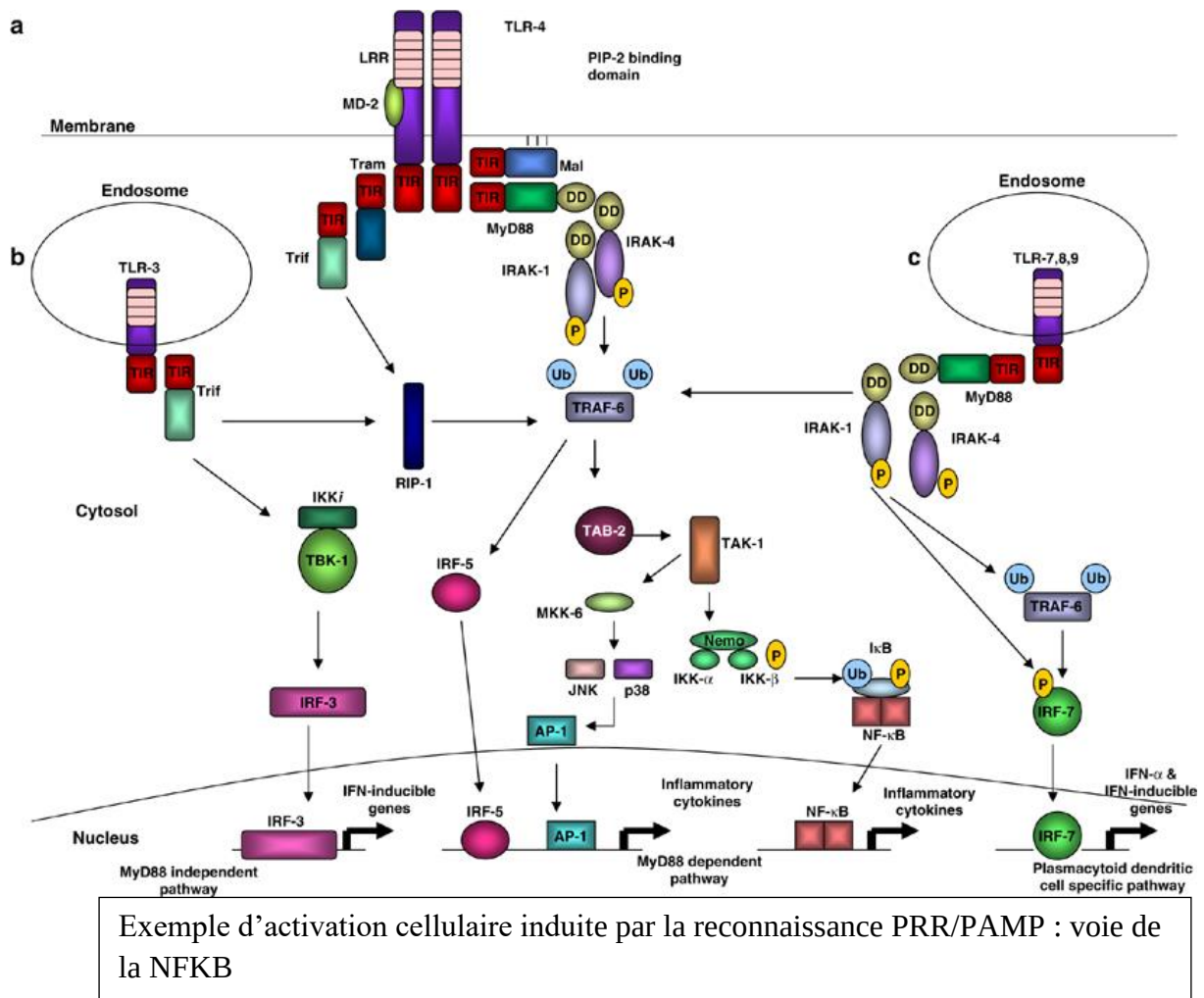
Nous disposons de ce système de défense dès la naissance ce qui nous permet de réduire la charge de travail du système adaptatif en empêchant l'entrée dans le corps trop massive de microorganismes et son invasion systémique. Ce système n'agit en ne tenant pas compte du microorganisme qu'elle combat. Elle est donc non spécifique.

L'interaction du microorganisme pathogène avec le système immunitaire se fait :

- Directement : par interaction des récepteurs membranaires des phagocytes appelé PRR « Pattern Recognition Receptor » avec des motifs antigéniques présents à la surface des microorganismes pathogènes appelé PAMP « Pathogen Associated Molecular Patterns ».
- Indirectement : lié aux lésions tissulaires induites par l'invasion du micro-organisme libérant des motifs moléculaires appelé DAMP « Damaged associated Molecular Patterns ». Ces motifs moléculaires seront également reconnus par les PRR. On citera, par exemple, les protéines HSP « heat shocks proteins » ou les beta defensines.
- On peut également parler des N Formyl Peptide dérivé glycoprotéique soit d'origine endogène (lésion tissulaire) soit d'origine exogène (pathogène). Ils seront reconnus par des PRR également spécifique présent sur les cellules phagocytaires appelé FPR « Formyl Peptide Receptors ».

Ce premier contact avec le système immunitaire sera responsable d'une activation de la phagocytose et déclenchera l'activation cellulaire :

- Activation entre autres du facteur de transcription NFκB impliqué dans la transcription de gène codant les médiateurs de l'inflammation que l'on verra par la suite.
- Libérations d'amines vasoactives : kinine, histamine, sérotonine...



Outre le fait que l'agent pathogène peut soit activé directement ou indirectement le système immunitaire par le biais des PRR.

Nous citerons également la possibilité qu'à un agent pathogène d'activer le système du complément par le biais de 2 voies distinctes que l'on détaillera par la suite et que l'on citera simplement :

- Voie des lectines
- Voie alterne

Cette activation du complément permettra de libérer des protéines impliquées dans le chimiotactisme et dans l'opsonisation.

2. 1^{ère} ligne de défense : la peau et les muqueuses

La première ligne est constituée par la peau et les muqueuses ayant des fonctions mécaniques (barrière physique) et chimiques également par la sécrétions d'acide par les muqueuses permettant d'inhiber en partie du moins la croissance bactérienne. Par exemple, les sécrétions gastriques composées d'acide chlorhydrique ont un effet bactéricide.

3. 2^{ème} ligne de défense : Phagocytes et phagocytose

La deuxième ligne met en jeu différents médiateurs tels que les cellules NK, les protéines anti microbiennes, les phagocytes et la fièvre. Du système inné débute l'initiation d'un processus physiopathologique appelé réponse inflammatoire.

① Les phagocytes :

a. Généralités :

Ce sont des cellules ayant des fonctions à la fois bactéricides mais également de réparation des tissus. Elles sont capables d'infiltrer les tissus (principe de la diapédèse). Ces cellules sont dotées d'un pouvoir de phagocytose. Il s'agit de cellules se déplaçant très rapidement sur le lieu de l'inflammation.

Leurs migrations tissulaires sont dépendantes d'un gradient de concentration de molécules chimio attractantes émises soit par l'agent pathogène soit induites par celui-ci :

- Dérivé de l'agent pathogène : les protéines bactériennes, les N-formyl-peptides
- Soit lié aux lésions cellulaires induites par l'agent pathogène : dérivés lipidiques comme le PAF « platelet activating factor » ou leucotriène B4.
- Soit en réponse aux cytokines pro inflammatoires induit par l'activation de la voie NFκB suite au premier contact.
- Soit lié à l'activation du complément (C5a)

On distingue plusieurs formes de phagocytes :

- Phagocytes spécialisés comprenant les polynucléaires neutrophiles, les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques et les mastocytes.
- Autres phagocytes : cellules épithéliales endothéliales, fibroblastes ...

Les Macrophages tissulaires prennent origine d'une cellule souche myéloïde qui en se différenciant deviendra un monocyte sanguin. Ce dernier lorsqu'il sera en présence d'un signal inflammatoire et sous l'effet du gradient de concentration chimio attractants pénétrera dans le tissu agressé et se transformera en macro phagocyte.

Les granulocytes neutrophiles sont les leucocytes les plus abondants et deviennent phagocytaires lorsqu'ils pénètrent dans le tissu et rencontrent l'agent infectieux.

b. La phagocytose :

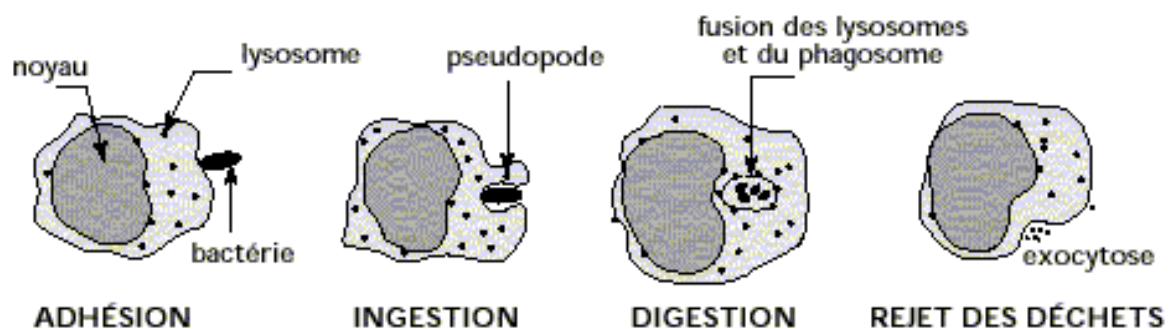
Le processus de phagocytose a été décrit pour la première fois par Metchnikoff en 1883.

Il faut bien comprendre qu'il y a à la fois des cellules phagocytaires sentinelles dans les tissus et d'autres dans les vaisseaux n'attendant qu'un signal pour être attirées sur le site de l'inflammation.

On distingue plusieurs étapes à la migration des cellules qui sont :

- Selon le gradient de concentration chimio attractants dans un premier temps, les cellules phagocytaires dans un premier temps les PNN puis les monocytes et enfin les lymphocytes gagneront le tissu inflammatoire.
- Dans le même temps, expression de molécules adhésives à la surface de l'endothélium vasculaire (sélectine E et P, ligands endothéliaux pour intégrines phagocytaires : ICAM-1). Cette expression est dépendante des cytokines inflammatoires produites à l'issue du premier contact immunitaire.
- Puis, lorsque les cellules phagocytaires s'approchent du tissu se produit 2 étapes successives :
 - 1^{ère} étape : Capture et Rolling (rôle des sélectines endothéliales qui interagiront avec un ligand phagocytaire : sialyl lewis X, PSGL-1) entraînant une activation des intégrines des phagocytes circulants.
 - 2^{ème} étape : interaction forte affinité par le biais des intégrines phagocytaires avec leurs ligands endothéliale (ICAM)
- Arrêt et adhérence
 - Se produit ensuite un mécanisme de diapédèse leucocytaire :
 - 1^{ère} étape : Crawling « reptation »
 - 2^{ème} étape : Diapédèse trans-endothéliale
 - Migration interstitielle dans le tissu infecté par un microorganisme.

- Puis contact du phagocyte avec le microorganisme selon l'interaction mentionnée ci-dessus (PRR/PAMP) engendrant une activation cellulaire avec de multiples finalités comme la phagocytose, ce processus est décrit succinctement ci-dessous :
- Phase d'adhésion de l'agent pathogène à la cellule (phagocyte) possible que si la signature glucidique de l'agent pathogène est reconnue par le phagocyte. Rôle de l'interaction PRR/PAMP.
- Phase d'ingestion : Formation d'un phagosome puis Fusion du phagosome avec un lysosome formant un phagolysosome



- Phase de digestion : Destruction des particules pathogènes grâce à l'action des enzymes lysosomiales provenant de l'action d'une enzyme appelé la NADPH oxydase. Le but de cette enzyme est de produire des espèces réactives de l'oxygène afin d'augmenter l'activité protéase du phagolysosome. On distingue chez l'homme l'enzyme NOX 2. Cet enzyme en cas de mutation génétique est responsable d'une maladie héréditaire appelée granulomatose septique héréditaire.
- Phase d'expulsion des résidus pathogènes.

Malheureusement, ce processus de phagocytose a des lacunes. Par exemple le pneumocoque doté d'une capsule externe empêche la phase d'adhésion de se faire. Le bacille de KOCH (agent de la tuberculose) empêche lui la phase d'ingestion soit plus particulièrement la fusion du lysosome avec le phagosome.

Un processus d'opsonisation permet d'améliorer la sensibilité de l'adhésion des agents pathogènes aux cellules phagocytaires en fixant des protéines du complément et/ ou des anticorps fabriqués et/ou protéines de la phase aigüe comme la CRP contre les composants glucidiques de l'agent pathogène.

② Les Cellules tueuses naturelles ou cellules NK :

Ce sont des cellules faisant parti du groupe des lymphocytes. Ces cellules sont peu sélectives à la différence des autres lymphocytes. Elles n'ont pas de pouvoir phagocytaire mais éliminent l'agent pathogène par contact direct et en la détruisant par apoptose (notion de cytotoxicité naturelle ou de cytotoxicité induit par les anticorps – ADCC). Elles interviennent également dans la réaction inflammatoire par le biais de la sécrétion de nombreux marqueurs cytokiniques (TNF alpha, Interféron gamma, chimiokine...). L'interféron alpha ainsi que l'IL 2 et 12 activent les lymphocytes NK et stimulent l'activité cytotoxique des cellules NK. A priori, ces cellules semblent s'attaquer préférentiellement aux cellules infectées par les virus ou cellules tumorales.

③ Les protéines anti microbiennes :

Elles permettent d'accentuer les défenses innées de l'organisme. On distingue principalement les interférons, les protéines du complément et la protéine C Réactive.

⇒ INTERFERONS : rôle en inhibant la réplication virale. L'interféron alpha est sécrété par de nombreuses cellules et possède des effets antiviraux et active les cellules NK.
L'interféron gamma a un rôle très important car sécrété par les lymphocytes et permet d'activer les macrophages, de stimuler la synthèse et l'expression d'un grand nombre de protéines du CMH des classes I et II.

⇒ DEFENSINES : peptides anti microbien sécrétés par les PNN se fixant sur la membrane des agents pathogènes et provoquant leurs lyses (issus des granules primaires)

⇒ COMPLEMENT : il s'agit d'un système complexe comprenant une vingtaine de protéines synthétisées par le foie et présentes dans le plasma et les liquides extra cellulaires. Ces protéines interagissent en cascades les unes avec les autres.
Il comprend les protéines ou facteurs C1 à C9, les facteurs B, D et P (properdine) ainsi que quelques protéines régulatrices.

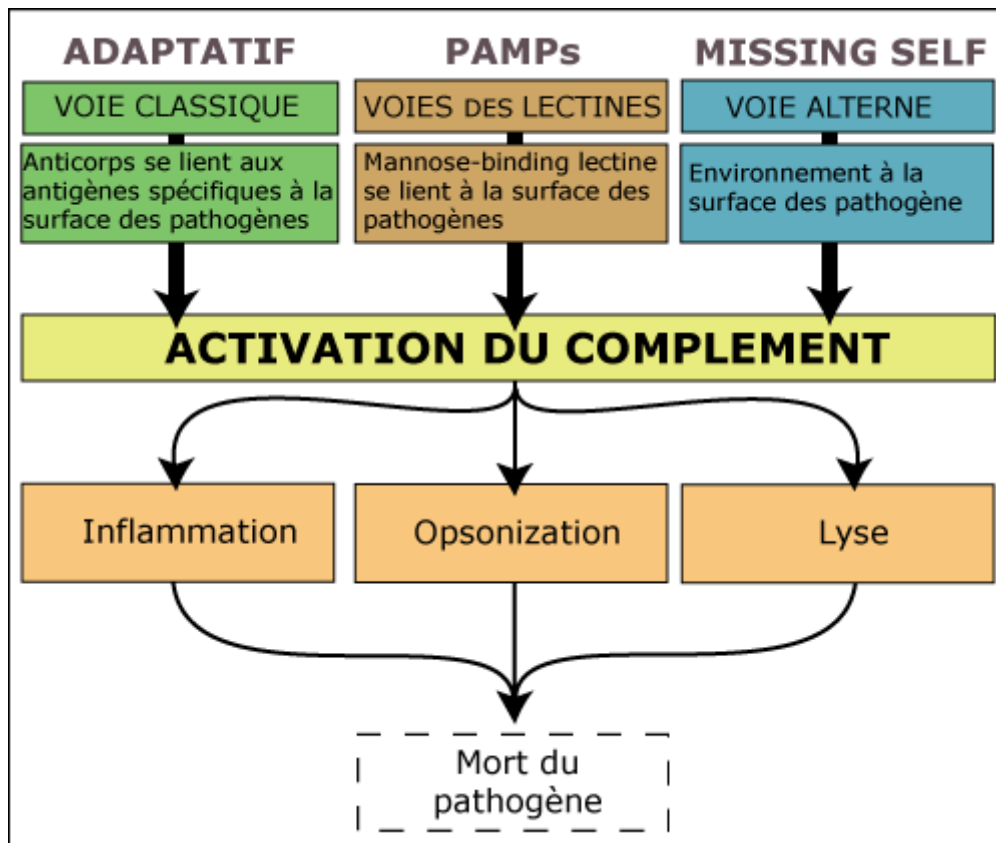
Le but de l'activation du complément est d'activer la réaction inflammatoire, mais également, de favoriser le processus de phagocytose pour les pathogènes les plus virulents qui résistent à la phagocytose classique.

On distingue 3 grandes voies d'activation de ce système :

- Voie classique : activée par la fixation de la protéine C1q soit directement sur l'agent pathogène, soit sur une opsonine (CRP, complexe immunitaire Ac-Ag).

- Voie d'urgence alterne activée par la fixation de la protéine C3b à la surface de l'agent pathogène. Le facteur C3 activé sera par la suite stabilisé par les facteurs B, D et P.

- Voie des lectines (MBP ou MBL ou voie du mannose) : activée par la fixation de la protéine MBP aux niveaux de résidus glucidiques présents à la surface de l'agent pathogène.



Le but de ces 3 voies est d'agir sur le facteur C3 pour le cliver grâce à l'enzyme C3 convertase en 2 fragments protéiques : C3a et C3b.

Le C3a favorisera l'inflammation en stimulant la libération d'histamine et en augmentant la perméabilité capillaire et en augmentant le chimiotactisme des phagocytes.

Le C3b optimisera la phagocytose en agissant comme opsonine.

Le C3b se fixera également avec C5 pour activer l'enzyme C5 convertase clivant ainsi 2 fragments : C5a et C5b.

C5a aura un rôle chimio attractant et également histamino libérateur.

C5b qui dans certains cas par exemple dans les infections bactériennes en se liant avec d'autres protéines du complément (C6- C7 C8 C9) formeront ainsi un complexe d'attaque membranaires. Ce dernier une fois activé s'insinuera dans les membranes cellulaires afin de stimuler la lyse cellulaire.

⇒ La CRP :

Décrit initialement dans les années 30 sur une cohorte de patients atteints de pneumopathie. Il s'agit d'une protéine cyclique pentamérique de la phase aigüe de l'inflammation. Sa synthèse

a principalement lieu dans le foie. Sa sécrétion a une certaine latence car se produit seulement dans les 6h après la stimulation par les cytokines pro inflammatoires. Le pic d'augmentation se situe aux alentours de 36 à 48h. Le rôle de la CRP reste encore non connu entièrement. Ce que l'on sait c'est que la CRP stimule la synthèse des cytokines anti inflammatoires, active la voie classique du complément et surtout stimule la phagocytose. Cependant ce marqueur est très sensible et peu spécifique. La demie vie est longue plus de 24h ce qui en fait un mauvais marqueur évolutif et de suivi du sepsis. La décroissance de la CRP est conditionnée également par la fonction rénale.

⇒ La PCT : Non conditionnée par la fonction rénale, sécrétion précoce à 4h puis pic à 8h, demi vie plus courte, meilleur marqueur d'évolution du sepsis. Répond au TNF alpha. Reste quand même peu spécifique.

④ La fièvre :

La température de l'organisme est régulée par des neurones au niveau d'une région du cerveau appelé Hypothalamus. Sous l'effet de substances appelées pyrogènes, secrétées par les phagocytes en contact avec un agent pathogène. On distingue des pyrogènes endogènes (interleukines, interférons, TNF alpha) et les pyrogènes exogènes (bactérie virus et champignons). L'augmentation de la température centrale n'est pas sans conséquences car cette dernière est en partie responsable d'une altération du métabolisme cellulaire lorsque la fièvre est très élevée $>40^{\circ}$.

Faut-il traiter systématiquement la fièvre car la fièvre n'est qu'une réponse à l'inflammation et donc au bon fonctionnement du système immunitaire. Il est donc retenu de traiter que les fièvres mal tolérées ou $>40^{\circ}$.

⑤ Réponse inflammatoire :

Le syndrome inflammatoire est une réponse de l'organisme à une agression polymorphe (traumatisme, brûlure, infection...).

La réaction inflammatoire est un processus physiologique, immédiat et transitoire qui a pour principal rôle de limiter la propagation des agents pathogènes aux autres tissus.

Elle fait partie intégrante du système d'homéostasie du corps humain et peut se retrouver limitée chez les patients immunodéprimés.

Lorsque la barrière de la peau est franchie, les cellules sentinelles de l'immunité détectent les corps étrangers. Ces cellules (phagocytes spécialisés) possèdent à leur surface des motifs antigeniques permettant d'identifier le corps étranger et d'initier le syndrome inflammatoire. Ces motifs de reconnaissance antigénique sont appelés les PRR « Pattern recognition receptor ». Ces motifs PRR reconnaissent une signature antigénique appelé PAMPS « Pathogen Associated Molecular Patterns ».

D'un point de vue clinique, il est facile de reconnaître un syndrome inflammatoire aigu par la présence de 4 signes cardinaux : rougeur, chaleur, tuméfaction et douleur. Mais par quel mécanisme physiopathologique cela s'explique 'il ?

On va résumer de manière assez simple en 8 étapes :

- 1^{ère} étape : L'infection
 - Pénétration de l'agent pathogène dans l'organisme entraînant une lésion tissulaire rompant la barrière de la peau et des muqueuses.
- 2^{ème} étape : Le premier contact
 - L'interaction du microorganisme pathogène avec le système immunitaire se fait :
 - Directement avec les cellules sentinelles: par interaction des récepteurs membranaires des phagocytes appelé PRR « Pattern Recognition Receptor » avec des motifs antigéniques présent à la surface des microorganismes pathogène appelé PAMP « Pathogen Associated Molecular Patterns ».
 - Indirectement : lié aux lésions tissulaires induites par l'invasion du micro-organisme libérant des motifs moléculaires appelés DAMP « Damaged associated Molecular Patterns ». Ces motifs moléculaires seront également reconnu par les PRR. On citera par exemple les protéines HSP « heat shocks proteins » ou les beta défensines.
 - On peut également parler des N Formyl Peptide dérivés glycoprotéiques soit d'origine endogène (lésion tissulaire) soit d'origine exogène (pathogène). Ils seront reconnus par des PRR également spécifiques présents sur les cellules phagocytaires appelé FPR « Formyl Peptide Receptors ».
 - En parallèle de ce premier contact, il y a libération de nombreux médiateurs (kinine, histamine, chemokines...) au niveau du tissu lésé induit par l'agent pathogène, par exemple les mastocytes vont libérer entre autres de l'histamine... Ces médiateurs auront une action secondairement sur l'endothélium vasculaire afin de préparer la phase vasculo exsudative. Comme dit plus haut on aura également une activation du complément avec libération de C3b et C5a.
- 3^{ème} étape : Phase pré migration
 - Les médiateurs libérés initialement seront responsables de la réaction vasculo exsudative ayant pour rôle d'apporter un renfort aux cellules sentinelles par le biais d'autres leucocytes. On distingue dans cette phase :
 - Une congestion active lié à la vasodilatation des artérioles. D'où la rougeur et la chaleur clinique. C'est le rôle en partie de l'histamine.

- Un Œdème inflammatoire lié à l'augmentation de la perméabilité capillaire induit par les médiateurs sus cité. L'œdème est en partie responsable de la tuméfaction clinique mais également du phénomène douloureux lié à la compression nerveuse par l'œdème. Cette douleur est également provoquée par la libération de kinine et de prostaglandines.

➤ 4^{ème} étape : Phase de migration

- Selon le gradient de concentration chimio attractants dans un premier temps, les cellules phagocytaires dans un premier temps les PNN puis les monocytes et enfin les lymphocytes gagneront le tissu inflammatoire. Mécanisme développé ci-dessus.

➤ 5^{ème} étape : Phase d'activation cellulaire

- Puis contact du phagocyte avec le microorganisme selon l'interaction mentionnée ci-dessus (PRR/PAMP) engendrant une activation cellulaire avec de multiples finalités qui sont :
 - La phagocytose
 - L'activation du promoteur NFκB induisant la synthèse :
 - ⇒ Cytokines pro inflammatoire IL 1 IL6 IL 8 TNF alpha
 - ⇒ Dans le même temps, il y aura production de cytokines anti inflammatoires IL 10, IL 13, TGF B et des inhibiteurs solubles
 - ⇒ Des radicaux libres oxygénés liés au processus de phagocytose et de la NADPH oxydase.
 - ⇒ Des molécules d'adhésion cellulaire (ICAM, VCAM, sélectines...) renforçant l'adhésion et le chimiotactisme des leucocytes.
 - ⇒ Des enzymes :
 - Monoxyde d'azote synthase inductible qui augmentera le taux de NO impliqué dans la genèse du sepsis grave
 - Phospholipase A2 impliquée sous l'impulsion de substrats cytokiniques de transformation d'acides gras membranaires en acide arachidonique qui secondairement ce dernier servira également de substrat à la cyclooxygénase de type 2 (COX2) permettant ainsi la production eicosanoïdes augmentant le chimiotactisme des cellules immunitaires sur le site inflammatoire (prostaglandines, leucotriène, thromboxanes)

➤ 6^{ème} étape : Phase systémique

- Production des protéines de la phase aigüe de l'inflammation (CRP, oroso...) lié à l'orage cytokinique. Production ne survenant que dans les 6h et permettant d'optimiser la réponse immunitaire.
- Fièvre liée aux substances pyrogènes endogènes (TNF alpha, IL1 Béta...) et exogènes.

➤ 7^{ème} étape : Phase d'activation du système adaptatif

Présentation des antigènes aux cellules du système immunitaire adaptatif. (Cf partie sur l'immunité adaptative)

➤ 8^{ème} étape : Phase d'élimination du pathogène

C. Le système immunitaire adaptatif :

Une fois que l'agent pathogène initial a réussi à résister face aux défenses naturelles non spécifiques (immunité innée), l'immunité adaptative prend part au combat dans la lutte contre l'infection. Ce combat a lieu principalement dans les tissus lymphoïdes et en particulier dans la rate et les ganglions.

Je ne ferai volontairement pas de rappel sur les tissus lymphoïdes.

Les fondements de l'immunité spécifique adaptative ont été découverts fin 19^{ème} siècle quand les chercheurs ont démontré que des animaux ayant survécu à une grave infection bactérienne possédaient dans leur sang des facteurs de protection appelés aujourd'hui anticorps.

Au milieu du XX^{ème} siècle, des chercheurs se sont aperçus que les anticorps à eux seuls ne suffisaient pas pour une immunité parfaite. A ce stade, les scientifiques ont admis l'existence de 2 branches : l'immunité humorale et l'immunité cellulaire.

1. Antigènes :

Pour rappel, la réponse immunitaire innée est induite par un signal émis suite à l'interaction spécifique entre des récepteurs du soi appelés PRR (pour « *Pattern Recognition Receptors* ») et des molécules du non-soi appelées PAMP (pour « *Pathogen Associated Molecular Patterns* ») présents au niveau des microorganismes qu'ils soient pathogènes ou non.

Les PRR de manière générale ont tous un rôle d'action de la réponse inflammatoire et d'activation de la phagocytose. On distingue 3 catégories de PRR avec des fonctions différentes.

① Les PRR solubles

Ces récepteurs portés par les cellules de l'immunité ont plus un rôle d'opsonine.

On peut citer par exemples :

- Les protéines MBP
- Les protéines CRP
- Les protéines LBP
- Les composants du complément

② Les PRR membranaires :

Ce sont les récepteurs les plus représentés dans sur les cellules de l'immunité innée.

On peut citer par exemples :

- Les récepteurs MMR « macrophage mannose receptor »
- Les récepteurs du complément
- Les récepteurs TLR « toll like receptor » ubiquitaire

③ Les PRR cytoplasmiques :

Ce sont les récepteurs impliqués plus dans la reconnaissance de virus ou bactéries intracellulaires. On peut citer par exemple :

- Les récepteurs NLR reconnaissant presque exclusivement que des antigènes bactériens.
- Les récepteurs RLR reconnaissant essentiellement que des antigènes viraux

Parmi les PAMP, on trouve des composants des parois bactériennes (lipopolysaccharides, peptidoglycanes) et des flagelles (flagelline), des mannanes de champignons, des acides nucléiques bactériens et viraux.

Notre système immunitaire reconnaît les antigènes comme étranger à notre organisme et les cible pour déclencher une cascade de réactions spécifiques.

On distingue différents types d'antigènes qu'ils soient synthétiques ou naturels.

Ces antigènes ont par exemple une implication en pratique courante comme par exemple l'antigène carcino embryonnaire marqueur du cancer du côlon, l'alpha foeto protéine pour le cancer de foie, l'antigène prostatique (PSA) pour le cancer de la prostate.

L'antigène complet présente deux propriétés fonctionnelles importantes qui sont l'immunogénicité et la réactivité.

L'immunogénicité correspond à la capacité qu'a un antigène de stimuler le système immunitaire. La réactivité est plutôt la capacité qu'a un antigène d'interagir avec le système immunitaire.

La reconnaissance des antigènes intervient à deux niveaux de la réaction inflammatoire :

- 1^{er} niveau lors du premier contact entre le système immunitaire inné et l'agent pathogène
- 2^{ème} niveau : lorsque le système immunitaire inné est dépassé, les cellules présentatrices d'antigènes exposent à leurs surfaces par l'intermédiaire de protéines du CMH l'antigène aux lymphocytes.

Il faut bien comprendre que la structure d'un antigène est complexe et nous n'aborderons pas le détail structural dans cet exposé. Ce qu'il faut comprendre c'est que seulement une partie de l'antigène appelé déterminant antigénique ou épitope est immunogène. Il peut y avoir un ou plusieurs déterminants antigéniques.

La surface de nos cellules humaines est parsemée d'une variété d'autoantigènes. C'est-à-dire des antigènes appartenant au soi donc non étranger pour notre organisme mais fortement pour

l'organisme d'une autre personne. Ce qui est à la base des réactions indésirables (réaction du greffon contre l'hôte, incidents transfusionnels).

Parmi ces nombreuses molécules de surface, on distingue une classe particulière que sont les protéines du CMH ou système HLA ; Il existe un nombre très important de protéines du CMH. On distingue deux types de CMH.

Les CMH de classe I se rencontrent presque sur toutes les cellules de l'organisme alors que les CMH de classe II se retrouvent uniquement sur certaines cellules immunitaires.

Le rôle de ses protéines du CMH est de présenter dans son sillon central un antigène pour activer et mobiliser les réactions de défenses adaptatives.

2. Les cellules du système adaptatif :

① Généralités :

On distingue trois types cellulaires que sont :

- Les lymphocytes B responsables de l'immunité humorale par la sécrétion d'anticorps
- Les lymphocytes T responsables de l'immunité cellulaire (cinq fois plus abondants que les Lymphocytes B)
- Les cellules présentatrices d'antigènes.

② Cellules présentatrices d'antigène

Leur principale fonction est de digérer les antigènes dans leur phagolysosome puis de présenter l'antigène porté par des molécules protéines du CMH à la surface des cellules.

On passe ainsi d'une réponse immunitaire non spécifique à une réponse immunitaire spécifique.

Les différentes cellules ayant cette fonction de présentation de l'antigène sont les cellules dendritiques, les macrophages, les lymphocytes B.

Les cellules dendritiques présentent principalement des peptides antigéniques viraux.

Les macrophages présentent eux aussi bien des peptides viraux comme bactériens. Les lymphocytes B eux présentent surtout des antigènes solubles (toxines).

Ces différentes cellules sont positionnées de manière stratégique dans l'organisme (tissus conjonctifs, organes lymphoïdes ...) et sont considérées comme cellules sentinelles et ont donc une certaine tendance à rester immobiles.

Ces cellules présentent donc l'antigène au lymphocyte T et active cette dernière cellule afin de libérer différents médiateurs indispensables à la réaction immunitaire et à l'élimination du pathogène.

③ Lymphocytes :

Dans la moelle osseuse les lymphocytes proviennent de la différenciation des hémocytoblastes (comme toutes les cellules sanguines).

Durant leur vie fœtale, les lymphocytes matures et héritent de 2 compétences :

- Immunocompétence (capacité de reconnaître les molécules du CMH présentes à la surface des cellules présentatrice d'antigènes)
- Auto tolérance (le fait de ne pas attaquer et détruire les cellules du soi, notion d'auto antigène)

La maturation des lymphocytes s'effectue dans les organes lymphoïdes primaires

Les lymphocytes B mûrissent dans la moelle osseuse alors que les lymphocytes T mûrissent dans le thymus.

Un lymphocyte non encore en contact avec un antigène est appelé lymphocyte naïf et se retrouve principalement dans les nœuds lymphatiques, la rate et autres organes lymphoïdes secondaires.

Une fois le contact antigène lymphocyte effectué, ces cellules achèvent leur différenciation en lymphocytes effecteurs et circulent librement dans le sang. Ces cellules sont soumises lorsque cela est nécessaire à une attraction vers le site infecté (rôle des signaux de guidage exprimé par les cellules endothéliales, CAM)

Il faut bien comprendre que lorsqu'un lymphocyte B ou T devient immunocompétent il n'exprimera qu'un récepteur unique (TcR et BcR). Ce récepteur unique reconnaît un antigène spécifique. Les récepteurs des Lymphocytes B correspondent à des anticorps membranaires alors que ceux des lymphocytes T appartiennent à des molécules issues de la même superfamille de gène.

Je ne rentrerai pas dans le détail de la sélection positive et négative des lymphocytes. En terme simple la sélection positive permet à l'organisme de ne garder que les lymphocytes capables de reconnaître les protéines du CMH. La sélection négative éliminera toutes cellules reconnaissant les autos antigènes.

Ce qui est important de comprendre c'est que ce ne sont pas les antigènes qui déterminent notre population lymphocytaire mais plutôt la somme des connaissances acquises par nos gènes sur les différents pathogènes susceptibles d'être en contact avec nous dans notre environnement.

Par des mécanismes de recombinaison somatique, c'est-à-dire le réarrangement des segments d'ADN on obtient une diversité dans les récepteurs antigéniques. Il faut savoir que seulement une partie malheureusement sera active au cours de la vie d'un individu. Ce qui veut dire que notre organisme n'est pas à l'heure actuelle en capacité de se défendre complètement contre la myriade de pathogènes.

a. Lymphocyte B :

Un lymphocyte B intervient dans la réaction immunitaire dite humorale. Une fois ce lymphocyte activé son but est de se transformer dans un premier temps en plasmocyte avec

une durée de vie courte (4 à 5j) mais un potentiel de production d'anticorps important (environ plus de 2000molécules par seconde). Dans un 2^{ème} temps, il y a également production de cellules B mémoire avec une durée de vie beaucoup plus longue et interviendront dans la réaction immunitaire secondaire (c'est-à-dire lors de l'exposition ultérieure au même antigène)

Ce mécanisme d'immunité humorale et de mémoire est à la base des vaccinations.

b. Anticorps :

On les nomme également immunoglobulines. Ils constituent la fraction des protéines sériques appelées gammaglobulines.

Produits et sécrétés par les lymphocytes B, ils interviennent dans la réaction immunitaire à médiation humorale.

On ne rentrera pas dans le détail structurel des Ig. En simplifié chaque anticorps possède une structure de base composée de 4 chaînes polypeptidiques relié par des ponts dissulfures. Deux sont plus longues et constituent les chaînes lourdes et les deux autres plus courtes appelés chaînes légères. Chaque chaîne comprend des régions variables et des régions constantes. Les régions constantes sont donc identiques quel que soit l'anticorps.

On distingue 5 classes d'immunoglobulines ; IgG, IgA, IgM, IgE, IgD.

Chaque classe assure des rôles biologiques différents.

Les IgM sont la première classe d'anticorps produit par le plasmocyte. Cet anticorps réagit fortement avec le complément.

Les IgA dits sécrétoires sont surtout rencontrés dans les muqueuses et leur sécrétion.

Les IgD sont toujours liés à la surface des lymphocytes B et agissent comme récepteurs antigéniques (BcR)

Les IgG sont les plus abondants dans le plasma et ont la capacité unique de passage placentaire (rôle important car transmet l'immunité passive au fœtus) / les IgG ont également la capacité de fixer le complément.

Les IgE ne sont que peu présents dans le plasma et ne se retrouvent que dans certaines pathologies (allergie)

Le mécanisme d'action en termes simplifiés des anticorps est simple. Ils n'ont en aucun cas la possibilité de détruire les antigènes mais ne peuvent qu'optimiser la destruction en stimulant soit le système du complément (voie classique) soit la voie de la phagocytose.

c. Lymphocyte T

Les anticorps bien qu'incroyablement spécifiques et surtout très diversifiés ne suffisent pas pour obtenir une immunité complète. En effet, les microorganismes intra cellulaires échappent à ce mécanisme de défense immunitaire.

Émerge ainsi le principe de la réaction immunitaire à médiation cellulaire. Les médiateurs de cette immunité sont représentés par les lymphocytes T

On distingue 2 types de lymphocytes :

- Lymphocyte T4 ou CD4
- Lymphocyte T8 ou CD8
- Lymphocyte T régulateur

Une fois ces cellules activées les lymphocytes T4 deviennent lymphocyte auxiliaire (Th) et les lymphocytes T8 deviennent lymphocyte T Cytotoxique.

Les lymphocytes T ont besoin de la présentation d'un antigène à la surface des protéines du CMH

L'activation des lymphocytes T se déroule en deux étapes :

- Liaison à l'antigène
- Co stimulation

① Liaison à l'antigène :

Les lymphocytes T CD4 ne reconnaissent que les peptides antigéniques présentés par les CPA portant le marqueur de surface CMH 2

Les lymphocytes CD8 ne reconnaissent que les marqueurs CMH 1.

C'est le principe de restriction du CMH.

Une fois le TcR fixé à l'antigène présenté par le CMH présent sur la membrane de la CPA, le lymphocyte est activé mais fonctionne encore au ralenti d'où l'importance d'une costimulation.

② Costimulation :

Une fois le lymphocyte T activé, il a besoin d'une Co stimulation avant de proliférer. On cite par exemple le rôle des protéines B7 porté par les CPA qui ont un rôle de Co stimulation très puissant en se fixant sur le CD28 (récepteur présent à la surface des lymphocytes T)

Cette Co stimulation permet d'activer les mécanismes de signalisation intracellulaire avec production de cytokines.

Le lymphocyte Th contribue à la fois à l'immunité humorale par le biais d'une libération de l'IL4 (cellule Th2) mais également joue un rôle dans l'immunité à médiation cellulaire par le biais de l'IL 2 et de l'IL 12 (Th1)

A titre d'exemple je citerai l'interleukine 1 et 2 libérées par les CPA ce qui permet au lymphocyte T de se différencier et proliférer.

La principale substance sécrétée par les cellules Th1 cytotoxique est l'interféron, l'interleukine 1 et le TNF alpha, qui stimule la phagocytose, favorise la destruction intracellulaire des micro-organismes, facilite la présentation de l'antigène aux cellules T et participe à la réaction inflammatoire.

Les cellules Th2 ont plus un profil de sécrétion type Il4 et Il 10

Résumé

Titre : Evaluation de l'application des recommandations de la « surviving sepsis campaign 2012 » dans la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique au Service d'Accueil des Urgences du centre hospitalier d'Epinal.

Title : Evaluation of the application of the "surviving sepsis campaign 2012" recommendations in the management of severe sepsis and septic shock at the Hospital Emergency Department at Epinal Hospital.

Contexte : La « Surviving Sepsis Campaign » a édité des recommandations, les « early goal directed Therapy » pour la prise en charge des états septiques graves de l'adulte, pathologie dont la prévalence et la morbi-mortalité est équivalente à celle de l'infarctus du myocarde.

Objectif : L'objectif principal de ce travail est d'évaluer les pratiques professionnelles du Service d'Accueil des Urgences d'Epinal par rapport aux recommandations de la « surviving sepsis campaign » de 2012.

Patients et méthode : Etude rétrospective monocentrique de type d'évaluation des pratiques professionnelles au service d'accueil des urgences d'Epinal. 64 patients ont été inclus sur la période entre janvier et décembre 2015.

Résultats : Les patients présentant un sepsis sévère et/ou un état de chocs septiques ont représenté 19% des patients se présentant aux Urgences. L'âge médian était de 70.9 ans et la population était majoritairement masculine (57.8%). Le taux de mortalité dans les unités de soins intensifs des patients venant du Service d'Accueil des Urgences était de 30%.

Les portes d'entrées principales étaient : pulmonaires (39%), abdominales (25%) et urinaires (19%). L'adéquation aux recommandations est totale pour la moitié des patients. Le défaut de prise en charge portait sur la prescription d'antibiotique dans des délais inférieurs à trois heures pour 61% des patients, sur le délai d'hospitalisation en secteur d'unité de soin intensif (6h47), sur le défaut d'apport d'un support vasopresseur pour 39%.

Conclusion : Un protocole de prise en charge du sepsis et/ou du choc septique au Service d'Accueil des Urgences d'Epinal est indispensable à promouvoir dans l'objectif de réduire la mortalité et d'améliorer les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques.

Discipline administrative : Médecine générale novembre 2018

Mots clés : sepsis sévère – choc septique – Early goal directed therapy – Surviving Sepsis Campaign.

Université NANCY – Foret de Haye – 54500 Vandoeuvre les Nancy – France