

UNIVERSITE TOULOUSE III - PAUL SABATIER

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2015

2015 TOU3 1048

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

SEPCIALITE MEDECINE GENERALE

Présentée et soutenue publiquement le 2 Juillet 2015

Par DRUOT Alexandre

Né le 06 Janvier 1988

**Prise en charge du sepsis sévère et du choc septique
au service d'accueil des urgences du Centre
Hospitalier de Cahors selon un protocole issu des
recommandations de la « Surviving Sepsis
Campaign » dans les trois premières heures**

Directeur de Thèse : Docteur Mathieu OBERLIN

JURY

Président de jury : Monsieur le Professeur D. LAUQUE

Assesseur : Madame le Professeur S. CHARPENTIER

Assesseur : Monsieur le Professeur S. OUSTRIC

Assesseur : Monsieur le Docteur S. SILVA

Assesseur : Monsieur le Docteur M. OBERLIN

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. CLAUD	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. GOUZI		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU		
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER		
Professeur Honoraire	M. PASCAL		

Professeurs Émérites

Professeur LARROUY	Professeur JL. ADER
Professeur ALBAREDE	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur CONTÉ	Professeur L. LARENG
Professeur MURAT	Professeur F. JOFFRE
Professeur MANELFE	Professeur J. CORBERAND
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D. (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU R. (C.E)	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie
M. MALVAUD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B (C.E)	Biochimie
M. PRADERE B. (C.E)	Chirurgie générale
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch	Hépto-Gastro-Entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GAME X.	Urologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. OLIVOT J-M	Neurologie
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie

P.U.

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H. (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHÉIX B.	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREUEW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
Mme COURBON	Pharmacologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES S.	Réanimation
M. SOLER V.	Ophtalmologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
M. TREINER E.	Immunologie
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. DESPAS F.	Pharmacologie
M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GASQ D.	Physiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET S.	Nutrition
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LAIREZ O.	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE B.	Biostatistique
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme NASR N.	Neurologie
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie

M.C.U.

M. BISMUTH S.	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
Mme ESCOURROU B.	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.
Dr CHICOULAA B.

Dr BISMUTH M
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur D. LAUQUE

Vous avez porté un intérêt particulier à ce travail dès son ébauche. Vous nous avez soutenus et encouragés dans sa réalisation. Vous acceptez d'en être le président.

Veillez recevoir nos remerciements et soyez assuré de notre profonde estime.

A Madame le Professeur S. CHARPENTIER

Vous avez témoigné un intérêt pour ce travail. Votre enseignement et votre regard sur la Médecine d'Urgence sont des exemples. Veuillez recevoir l'expression de notre considération.

A Monsieur le Professeur S. OUSTRIC

Vous avez accepté de siéger à notre jury. Vous nous honorez de votre présence et de votre expérience. Veuillez recevoir l'expression de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur S. SILVA

Vous avez manifesté le plus grand intérêt pour notre travail et avez accepté de le juger. Je vous remercie pour votre enseignement, votre disponibilité et pour m'avoir encadré dans l'exercice de mes fonctions.

Aux Docteurs E. NOEL-SAVINA et M. MAZEROLLES

Pour vos conseils bienveillants au cours de la rédaction de ma thèse et vos enseignements.

Au Docteur M. OBERLIN

Tu as été à l'origine de cette thèse et je te remercie de m'avoir fait partager ce sujet passionnant. J'ai retrouvé dans notre collaboration la rigueur, les connaissances, la finesse de réflexion et la disponibilité qui caractérisent ta pratique professionnelle. Tu m'as fait confiance pour traiter un sujet qui te tenait à cœur.

Sois remercié et reçois l'expression de mon amitié.

A ma compagne, Anne, tu m'as soutenu depuis le début de mes études de Médecine, tu m'as épaulé à chaque épreuve, suivi dans mes déplacements et encouragé dans mon projet professionnel avec toute la générosité qui te caractérise. Merci pour tout.

A mes parents, ce jour marque (enfin !) la fin de longues études. Évidemment, sans vous rien de tout cela n'aurait été possible. Merci pour votre soutien sur tous les plans (quand vous accouriez à Clermont pour m'aider ou quand je revenais me ressourcer dans mon Cantal natal), depuis les révisions de P1 jusqu'à l'internat, un long chemin parcouru...

A mon frère, Jean-Baptiste, pour ta présence, ton soutien et les débriefings en voiture ou autour d'un café.

A ma famille, pour m'avoir encouragé dans mon parcours et fait preuve d'un soutien sans faille.

A mes amis, de toujours, les aurillacois du lycée qui me suivent encore et qui vont pouvoir enfin dire que j'ai fini ; aux clermontois pour le soutien des épreuves de la P1 jusqu'aux bons moments passés pendant l'externat et que nous partageons encore ; et à mes amis de Toulouse pour leur accueil, leur générosité les bons moments et ceux à venir.

A mes beaux-parents, pour leurs encouragements jusqu'au jour de la soutenance.

A tous les médecins, rencontrés au long de mes études grâce à qui j'ai appris mon métier.

« EXISTE-T-IL POUR L'HOMME UN BIEN PLUS PRECIEUX QUE LA SANTE ? »

Socrate

SOMMAIRE

A. REVUE DE LA LITTERATURE	11
1) ETAT DES LIEUX	11
1.1) DEFINITIONS	11
1.2) EPIDEMIOLOGIE ET MORTALITE	12
1.3) MODIFICATION DE L'EPIDEMIOLOGIE ACTUELLE	14
1.4) REPARTITION DES INFECTIONS	15
1.5) LES PIEGES DIAGNOSTIQUES	15
2) LA NECESSITE DE CREER DES RECOMMANDATIONS PRATIQUES : DE L'ETUDE PRINCEPS DE RIVERS AUX RECOMMANDATIONS DE LA SSC DE 2012	16
3) EFFICACITE DES EGDT ET DE LEUR MISE EN PLACE	21
3.1) LES EGDT SONT EFFICACES	21
3.2) LA MISE EN PLACE DES EGDT EST INEGALE	22
3.3) DES PROGRAMMES EDUCATIFS PERMETTENT D'AMELIORER LA COMPLIANCE	24
3.4) UNE MEILLEURE COMPLIANCE PERMET DE DIMINUER LA MORTALITE	25
4) UNE CONSTANTE EVOLUTION DES RECOMMANDATIONS	26
4.1) MESURES INTEGREES DESORMAIS COMME BASES THERAPEUTIQUES	26
4.2) MESURES REMISES EN CAUSE	28
4.3) UNE EVOLUTION VERS UNE PROBABLE DICHOTOMISATION DES ROLES ENTRE URGENTISTES ET REANIMATEURS	30
B. PRISE EN CHARGE DU SEPSIS SEVERE ET DU CHOC SEPTIQUE AU SERVICE D'ACCUEIL DES URGENCES DU CENTRE HOSPITALIER DE CAHORS SELON UN PROTOCOLE ISSU DES RECOMMANDATIONS DE LA SSC DANS LES 3 PREMIERES HEURES	33
1) OBJECTIF	33
2) MATERIEL ET METHODE	33
2.1) TYPE D'ETUDE	33
2.2) PERIODE DE L'ETUDE ET COLLECTION DE DONNEES	34
2.3) CRITERES D'EVALUATION	35
2.4) ANALYSE STATISTIQUE	36
3) RESULTATS	37
3.1) RESULTATS CONCERNANT L'APPLICABILITE DU PROTOCOLE	37
3.1.1) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	37
3.1.2) DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	38
3.1.3) DEMARCHE THERAPEUTIQUE	38
3.2) RESULTATS CONCERNANT LA PERENNITE DU PROTOCOLE (ANNEXE 1. TABLEAU 6)	39
3.2.1) DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	39
3.2.2) DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	40
3.2.3) DEMARCHE THERAPEUTIQUE	40
4) DISCUSSION	41
4.1) INTERPRETATION DES RESULTATS	41
4.2) INTERPRETATION DES RESULTATS SUR LA PERENNITE DU PROTOCOLE	43
4.3) DISCUSSION GENERALE	45
C. CONCLUSION	47

ABREVIATIONS

- **AS** : Aide Soignant
- **AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- **BU** : Bandelette Urinaire
- **CEM** : College of Emergency Medecine
- **CH** : Centre Hospitalier
- **CS** : Choc Septique
- **CRP** : C Reactive Protein
- **EGDT** : Early Goal Directed Therapy
- **EU** : Etats Unis
- **ESICM** : European Society of Intensive Care Medecine
- **EPP** : Evaluation des Pratiques Professionnelles
- **FA** : Fibrillation Auriculaire
- **FiO2** : Fraction inspirée en Oxygène
- **IDE** : Infirmier(e) Diplômé(e) d'Etat
- **NAD** : Noradranéline
- **PA** : Pression Artérielle
- **PaO2** : Pression artérielle en Oxygène
- **PAM** : Pression Artérielle Moyenne
- **PAS** : Pression Artérielle Systolique
- **PVC** : Pression Veineuse Centrale
- **RMM** : Revue de Morbidité et Mortalité
- **SAUV** : Service d'Accueil des Urgences Vitales
- **SCA** : Syndrome Coronarien Aigu
- **ScvO2** : Saturation centrale veineuse en Oxygène
- **SFAR** : Société Française d'Anesthésie et Réanimation
- **SFU** : Signes Fonctionnels Urinaires
- **SIRS** : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
- **SMUR** : Structure Mobile d'Urgence et de Réanimation
- **SS** : Sepsis Sévère
- **SSC** : Surviving Sepsis Campaign
- **SVO2** : Saturation Veineuse en Oxygène
- **TaO2** : Teneur artérielle en Oxygène
- **UHCD** : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée
- **VAC** : Ventilation Assistée Contrôlée

A. Revue de la littérature

1) Etat des lieux

1.1) Définitions

La conférence de consensus internationale de 1992, révisée en 2001, a permis de distinguer différents états septiques selon leur gravité.

Définition des différents stades de sepsis d'après la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) (1) :

Réponse inflammatoire systémique
Température >38,3°C ou <36°C
Pouls > 90 battements par minute (bpm)
Fréquence respiratoire > 20 cycles par minute
Glycémie > 7,7 mmol/L
Leucocytes > 12 000 ou < 4 000 /mm ³ ou > 10% des formes immatures
Altération des fonctions supérieures
Temps de recoloration capillaire > 2 secondes
Lactatémie > 2 mmol/L
Sepsis = réponse inflammatoire systémique et infection présumée ou identifiée
Sepsis sévère = sepsis + lactatémie >4mmol/L ou hypotension artérielle avant remplissage ou dysfonction d'organe (une seule suffit) parmi :
Respiratoire avec PaO ₂ /FiO ₂ <300
Rénale avec créatininémie > 176 micromol/L
Coagulation avec INR > 5
Hépatique avec INR > 4, bilirubine > 78 micromol/L
Thrombocytémie <100 000 /mm ³
Glasgow score inférieur à 13
Choc septique = sepsis sévère + hypotension artérielle malgré un remplissage de 20 à 40 ml/kg

La mortalité du choc septique est élevée. Depuis 10 ans, une baisse progressive de la mortalité a pu être enregistrée grâce à une amélioration des connaissances

physiopathologiques et récemment grâce à une approche innovante de la prise en charge thérapeutique.

La prise en charge initiale de l'état de choc septique est une urgence. Elle doit être globale, reposant sur la reconnaissance clinique et éventuellement biologique de l'état de choc et sur l'importance d'un monitoring adapté permettant la mise en route précoce d'un traitement optimal. Le concept global de protection de la perfusion et de l'oxygénation des organes dans les premières heures est aujourd'hui reconnu comme un élément clef du pronostic.

Le contexte d'urgence et de viabilité tissulaire rappelle clairement celui de l'infarctus du myocarde ou de l'accident vasculaire cérébral. De même, le souhait de cumuler et de coordonner simultanément plusieurs approches thérapeutiques dans un même effort d'optimisation rappelle la mise en route des recommandations pour la prise en charge des infarctus du myocarde à la fin des années 1960. Un groupe international d'experts a ainsi colligé des recommandations qui s'intègrent dans un projet international intitulé « Surviving Sepsis Campaign ». Les recommandations reprennent des innovations thérapeutiques basées sur un monitoring tourné vers la prise en charge globale de l'oxygénation tissulaire et la mise en place de référentiels de soins de réanimation.

La combinaison des thérapeutiques retenues doit se faire dans un contexte global d'optimisation précoce et rapide (au cours des 24 premières heures) appelées par les auteurs anglo-saxons « Early Goal-Directed Therapies » avec un accent tout particulier d'urgence pour les trois premières heures (2).

1.2) Epidémiologie et mortalité

Le sepsis est un problème majeur de santé publique. Cependant son épidémiologie a longtemps été difficile à déterminer du fait de l'absence de définition ou de critères diagnostiques. Il s'agit d'une notion souvent absente des certificats de décès (terme « pneumopathie » utilisé à la place de sepsis sévère à point de départ pulmonaire). (3)

Le taux de mortalité actuel du sepsis sévère est comparable à celui des patients qui présentaient en 1960 un infarctus du myocarde (30%). Actuellement, le taux de mortalité de l'infarctus du myocarde est de 2,7 à 9,6%. Cette réduction de mortalité a été

obtenue par le développement et l'implantation d'interventions salvatrices (stratégies de revascularisation et développement de nouvelles molécules) désormais d'utilisation courante dans tous les services d'urgence à travers le monde. De la même manière que l'infarctus du myocarde, la rapidité et la pertinence des traitements administrés dans les premières heures à un patient présentant un sepsis sévère, a une influence pronostique majeure. Et les premières heures des manifestations cliniques du sepsis sévère se déroulent la plupart du temps dans les services d'accueil des urgences (4).

L'incidence du sepsis sévère dans le monde est de 18 millions de cas par an. On estime que chaque jour, à travers le monde, 20 000 personnes meurent du sepsis sévère. Dans le monde, le sepsis sévère a une mortalité globale de 35% (5). Comparativement, plus de personnes meurent du sepsis sévère que du cancer du poumon ou du colon (4).

Aux Etats-Unis, 390 000 patients se présentent chaque année aux urgences pour sepsis sévère ou choc septique (4).

En Grande Bretagne, le sepsis sévère est responsable de 64 000 décès par an (5). Les données du NARC (National Audit and Research Centre) en Angleterre, montre que le taux de mortalité des patients admis aux soins intensifs est de 39,8% (5).

L'incidence du sepsis sévère a progressé de 8,6% de 1980 à 2001. En France son incidence est passée de 6,3% des admissions en réanimation dans les années 1990 à 14,6% dans les années 2000. Le sepsis sévère pourrait totaliser près de 3% des admissions aux urgences. La mortalité varie de 29% pour le sepsis sévère à 45% pour le choc septique. (4). Contrairement à de nombreuses autres pathologies, le sepsis sévère est l'une des seules dont la mortalité n'a que très peu diminué depuis 30 ans (4).

La mortalité du sepsis sévère est estimée entre 28 et 50%. L'étude SOAP en Europe (de J.L. Vincent et al) décrit une mortalité de 36% (5).

Le sepsis sévère est également une cause majeure de la mortalité intra-hospitalière avec des taux de mortalité avoisinant les 23 à 46% (4).

L'épidémiologie du sepsis sévère est bien connue également des services de réanimation où il est responsable de 15% des admissions (6) et des services d'urgence où il serait responsable de 500 000 admissions par an aux Etats-Unis. (6).

La mortalité dans le sepsis sévère dépend de la sévérité initiale de l'infection, du nombre et de la sévérité des défaillances d'organes, de l'âge et de l'état de santé initial du patient, de la source de l'infection (les infections à Gram positif répondent mieux aux

traitements médicamenteux) et du polymorphisme génique codant pour les éléments du système inflammatoire. (3).

Actuellement, le taux de mortalité du sepsis sévère est six fois plus élevé que celui de l'infarctus du myocarde et quatre fois plus qu'une ischémie aigüe tout organe confondu (5).

1.3) Modification de l'épidémiologie actuelle

On constate, depuis une dizaine d'années, une augmentation de l'incidence annuelle du sepsis sévère. En 20 ans aux Etats-Unis, on note une augmentation des cas de sepsis sévère de 82 cas pour 10 000 personnes (1980) à 240 cas pour 10 000 personnes (2000) par an (7).

De plus, en 15 ans, on remarque que les états septiques sont souvent plus sévères. Dombrovskiy et al (7) ont montré que le pourcentage de cas avec plus d'une défaillance d'organe augmentait continuellement de 1993 à 2003 passant de 25,6% à 43,8%. Dans l'étude « European Sepsis Occurrence in acutely ill Patients », 25% des patients avaient un sepsis déclaré à leur admission aux soins intensifs et 54% d'entre eux étaient en choc (7).

Il existe également un changement important quant à la provenance des patients. Dorénavant, la majorité des patients admis aux soins intensifs pour sepsis sévère ou choc septique proviennent des urgences. Ceci souligne le rôle primordial des médecins urgentistes au début de la prise en charge (7).

Les populations concernées par les états septiques changent également avec des patients plus vieillissants, polypathologiques, immunodéprimés du fait de certains traitements ou pathologies (cancers) (8).

On constate également que le taux de mortalité des états septiques graves de l'adulte reste stable depuis une dizaine d'années (à 30%) malgré, comme nous venons de le voir, une augmentation de l'incidence des états septiques graves et de leur gravité. Ce taux de mortalité est donc probablement resté stable grâce à la mise en place des recommandations de la SSC.

1.4) Répartition des infections

Dans la majorité des cas (50%), le point de départ infectieux est pulmonaire. Dans 20% des cas, il s'agit d'une infection à point de départ digestif. Puis en décroissant, il s'agit d'infections à point de départ urinaire, cutané et osseux. Plusieurs sites de point de départ du sepsis sont concernés dans 10 à 15% des cas. Les infections polymicrobiennes se constatent surtout chez les patients neutropéniques (3).

1.5) Les pièges diagnostiques

- Patients gériatriques présentant souvent des bactériémies sans fièvre. (3).
- Le choc cryptique (période critique dans l'histoire naturelle du sepsis sévère où les tissus peuvent souffrir de l'hypoxie globale sans signe clinique évident). Définie par Rivers, c'est une période clef détectable par la seule augmentation des lactates où l'enjeu majeur est de restaurer par la volémie une bonne oxygénation des tissus périphériques avant la défaillance d'organe irréversible. Prévalence de 10% avec une mortalité associée entre 40 et 60%(3).
- Le retard diagnostique engendré par le diagnostic différentiel entre sepsis sévère à point de départ pulmonaire et pneumopathie entraînant une défaillance cardiaque (5).
- Les patients avec une fréquence cardiaque élevée (FA ...), une polypnée, une hypoxie chronique, une insuffisance d'organe (où l'interprétation des lactates est plus difficile). Les patients hypertendus chez qui la diminution de la PAS est moins perceptible d'emblée (5).

En effet, on constate que les patients présentant des tableaux cliniques plus francs, graves d'emblée ou avec une défaillance d'organes multiples sont pris en charge de manière plus agressive et plus précoce (9).

2) La nécessité de créer des recommandations pratiques : de l'étude princeps de Rivers aux recommandations de la SSC de 2012

Un premier schéma de classification de gravité des différentes infections fut proposé en 1991 par une conférence de consensus issue de l'American College of Chest Physicians et de la SCM (Society of Critical Care Medicine), groupes internationaux en 2001 (3).

C'est en 2001 qu'est née la notion de syndrome septique comme un continuum de situations cliniques de gravité et de mortalité accrues (SIRS, sepsis, sepsis sévère puis choc septique) (3).

L'étude fondatrice de Rivers, parue en 2001, est une étude randomisée monocentrique réalisée entre 1997 et 2000 dans le service des urgences de Détroit (EU). Elle compare le devenir de patients se présentant en sepsis sévère ou choc septique traités selon deux protocoles thérapeutiques différents :

- un premier groupe de patients équipés d'emblée de voies centrales et de cathéters artériels avec pour but le transfert le plus précoce en réanimation avec un traitement à visée hémodynamique laissé à la discrétion des médecins.
- un deuxième groupe devant recevoir au sein des urgences, dans les six premières heures, un remplissage vasculaire évalué par la PAM toutes les demi heures, avec recours aux amines si besoin. Après optimisation de la PAM et de la diurèse et après mise en place d'un cathéter artériel, la persistance d'une ScVO₂ mesurée inférieure à 70% permettait la transfusion de culots globulaires ou l'utilisation de dobutamine.

Les Early Goal Directed Therapy (EGDT) étaient nées. En effet, la mortalité à 28 et 60 jours et le nombre de défaillances d'organes étaient diminués de manière significative dans le deuxième groupe. L'objectif de ScVO₂ à 70% était atteint de manière significativement plus fréquente. Il ressort de cette étude qu'un remplissage vasculaire réactif et rapide permet de diminuer le recours secondaire aux amines, d'améliorer le pronostic et qu'un traitement permettant de normaliser au plus tôt la ScVO₂ est associé à une meilleure survie. (10).

Suite au constat du taux de mortalité très élevé du sepsis sévère, de sa prévalence importante et à de nombreuses études, dont l'étude pilote de Rivers, témoignant de l'efficacité d'interventions thérapeutiques codifiées et rapides, une réponse internationale s'est mise en place.

Onze organisations représentant les spécialités de la Médecine d'Urgence, de la Réanimation, de la Maladie Infectieuse et des différentes chirurgies se réunissent en Octobre 2002. Elles forment une collaboration internationale sur la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique : la « Surviving Sepsis Campaign » (SSC), sous la direction de la SCCM (Society of Critical Care Medicine), de l'ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) et de l'ISF (International Sepsis Forum). Le but de cette campagne SSC est d'améliorer le diagnostic, la prise en charge et donc la survie de patients présentant un sepsis sévère. Son but affiché est de réduire la mortalité du sepsis de 25% à l'année 2009 en utilisant un programme d'amélioration des pratiques professionnelles. La SSC met en avant l'importance des services d'urgence dans la chaîne de survie du sepsis de même que l'ACEP (American College of Emergency Physicians) qui souligne le rôle clef du médecin urgentiste (4).

La SSC comprend trois phases successives d'effort.

La phase I correspond à la déclaration de Barcelone qui édifia la SSC au cours du meeting annuel de l'ESICM. En effet, cette société présenta en septembre 2002 une campagne dont le but principal était de réduire la mortalité liée au sepsis : la SSC (4).

La phase II consista à éditer les recommandations de la SSC. Quarante praticiens internationaux se penchèrent sur toute la littérature concernant le sepsis sévère ou le choc septique. Ils éditèrent des recommandations, les « evidence-based guidelines », utilisables par tout clinicien. La phase II commença en juin 2003 et se termina en décembre 2003 après l'approbation unanime des recommandations par tous les spécialistes concernés. Les recommandations furent publiées de manière synchrone dans les revues du Critical Care Medicine et de l'Intensive Care Medicine en 2004. Même si beaucoup de recommandations concernaient les soins intensifs, nombre d'entre elles, fondamentales, notamment sur la prise en charge précoce, concernaient les médecins urgentistes (4).

Ces recommandations introduisirent la notion de « treatment bundles », qui est un groupe d'interventions qui, administrées dans le même temps, seraient plus efficaces

qu'administrées séparément. Les recommandations de la SSC étaient divisées en deux temps principaux : « the sepsis resuscitation bundle » et « the sepsis management bundle ». La première partie, devant être effectuée dans les six premières heures, concerne donc essentiellement les médecins urgentistes ; la deuxième concerne plutôt la prise en charge réanimatoire. (4).

SSC TREATMENT BUNDLES (EMJ 2008 :25 ; 2-3)

Sepsis Resuscitation Bundle : débutées immédiatement et devant être accomplies dans les 6 heures.
- Mesures des lactates
- Hémocultures prélevées avant antibiothérapie
- Depuis l'heure d'accueil, administration d'une antibiothérapie large spectre dans les 3 heures suivant l'admission dans le service d'accueil des urgences ou dans l'heure avant l'orientation vers un service hospitalier ou de soins intensifs
- En cas d'hypotension ou de lactates supérieurs à 4 mmol/L (36 mg/dL) : <ul style="list-style-type: none"> . Remplissage de 30 mL/kg de cristalloïdes ou colloïdes . Amines vasoactives si hypotension ne répondant pas au remplissage pour Pression Artérielle Moyenne à 65 mmHg.
- En cas d'hypotension artérielle malgré un remplissage adapté ou de lactates supérieurs à 4 mmol/L (36mg/dL) : <ul style="list-style-type: none"> . obtenir une PVC > ou = à 8 mmHg . obtenir une ScVO2 > ou = à 70%
Sepsis Management Bundle : débutées immédiatement et devant être accomplies dans les 24 heures.
- Administration de faibles doses de corticoïdes
- Administration de DROTRECOGIN ALFA
- 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 plateau inférieures à 30 cm H2O.

Les « resuscitation bundles », à effectuer dans les six premières heures, se concentrent sur l'identification des patients à haut risque et sur la réalisation d'une réanimation agressive et précoce avec des buts finaux à atteindre. Les trois composants des six premières heures de réanimation sont l'identification précoce, l'administration rapide des antibiotiques après hémocultures et les EGDT. Le but final est de corriger

rapidement l'hypovolémie, l'hypotension et de prévenir la défaillance cardiaque pour lutter précocement contre l'hypoxie tissulaire (4).

Le remplissage précoce semble être la mesure la plus importante à mettre en œuvre ; cependant, l'ensemble des mesures permet une diminution de la mortalité du sepsis sévère. Ainsi, la SSC reconnaît que seule l'éducation des équipes et l'implantation de protocoles dédiés permettra d'obtenir des résultats significativement positifs. C'est le principe de la phase III. La première formation à la SSC et l'édition du premier protocole dédié eu lieu en Angleterre, au Manchester Royal Infirmary, le 13 Juin 2005 (4).

Le service d'accueil des urgences joue un rôle primordial dans la prise en charge de nombreuses pathologies aiguës (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, pathologies traumatiques). Il est donc logique que beaucoup de patients en sepsis se présentent aux urgences. La majorité des patients constituant la base de données de la SSC provient des urgences (60%). De plus, le fait que la rapidité diagnostique et la prise en charge soient des éléments déterminants du pronostic vital place le médecin urgentiste à un poste clef. Les buts de la prise en charge aux urgences résident donc dans l'identification précoce des patients septiques et de la source potentielle d'infection, dans l'administration d'une antibiothérapie probabiliste et d'un support hémodynamique efficace. Toute cette réanimation visant l'optimisation hémodynamique est possible grâce à l'utilisation des EGDT (4).

Les EGDT comprennent les différentes techniques visant à optimiser le patient sur le plan hémodynamique : l'identification rapide du sepsis sévère, le prélèvement des hémocultures et des lactates sanguins, l'administration d'une antibiothérapie, le remplissage vasculaire rapide et de volume adapté et l'utilisation d'amines vasopressives si besoin avec des objectifs de PVC et de ScVO₂. Plusieurs études montrent une diminution significative de la mortalité avec l'emploi de ces EGDT : en moyenne une diminution de la mortalité de 16% plus importante qu'avec n'importe quelle autre thérapeutique utilisée auparavant dans le sepsis sévère (4).

Ainsi, la prise en charge du sepsis sévère aux urgences peut s'avérer complexe avec des objectifs thérapeutiques souvent difficilement évaluables et avec une importance capitale de la réactivité diagnostique et thérapeutique. Les EGDT sont un moyen fiable et efficace pour aider les cliniciens à prendre en charge le sepsis sévère.

Les recommandations de la SSC ont été améliorées au fil des études effectuées avec la parution de mises à jour en 2004 et 2008 où ont été incluses les EGDТ qui sont des recommandations pour une réanimation protocolisée. Suivant ces recommandations, une collaboration avec l'IHI (Institute for Healthcare Improvement) a permis le développement et la sensibilisation aux EGDТ. L'ensemble de ces recommandations doit être effectué dans les 6 heures par le médecin urgentiste suivant la présentation du patient en sepsis sévère. La phase III de la SSC a permis la création d'un protocole de prise en charge dont le but est de délivrer un ensemble de mesures thérapeutiques et de récupérer des mesures sur la compliance aux recommandations et les résultats qui en découlent à travers le monde. De nombreuses expériences ont montré que l'adhésion aux EGDТ améliore le pronostic vital des patients en sepsis. Est alors apparu un nouveau problème : délivrer de manière efficiente l'ensemble des mesures en un temps donné au sein d'un service d'urgence (5).

En 2009, le CEM (College of Emergency Medicine) a publié les standards de la prise en charge du sepsis sévère ou choc septique passant par huit mesures diagnostiques et thérapeutiques devant être effectuées aux urgences dans les quatre premières heures : mesures de la diurèse, des lactates, prélèvement d'hémocultures, pratique d'un monitoring rapproché, administration d'oxygène, d'une antibiothérapie probabiliste par voie veineuse et d'un remplissage efficace (5).

Le « sepsis six » est un concept qui est né en 2010 suite à l'étude de HL Cronshaw and al. Il s'agit d'une allitération mnémotechnique qui a pour but d'améliorer la compliance aux recommandations. Cela comprend six mesures thérapeutiques parmi les huit standards de la CEM qui doivent être réalisées en une heure de temps suite à la présentation du patient aux urgences. Elles comprennent : l'administration d'oxygène, la mesure des lactates, le prélèvement des hémocultures, le remplissage, l'administration d'antibiotiques et la surveillance de la diurèse (5). La seule différence notable, hormis deux interventions manquantes, est le fait de réaliser ces mesures en une heure : le principe de « golden hour » est né.

L'étude de Cronshaw and al est la première d'une grande série ayant pour but de montrer que l'éducation et la sensibilisation au sepsis sévère permettaient d'obtenir une meilleure compliance aux recommandations et donc d'améliorer la morbi-mortalité (5).

C'est une étude rétrospective sur le nombre de diagnostics de sepsis sévère. Ainsi, pour 255 patients en sepsis sévère sur 3 mois, seuls 44 (17%) ont été reconnus comme

tels lors de leur prise en charge et 211 (83%) ont été identifiés a posteriori. Pour les 255, patients seuls 29% ont relevé d'une discussion commune entre urgentistes et réanimateurs pour une admission en soins intensifs. 71% des patients ont été admis en hospitalisation traditionnelle sans considération pour les soins intensifs (5).

Cette étude montre donc, qu'outre la réalisation des recommandations issues de la SSC, désormais admises comme références, il faut qu'elles soient appliquées dans les pratiques courantes et que les acteurs de santé soient sensibilisés à leur existence. De plus, elle souligne l'importance pronostique majeure de la reconnaissance précoce du sepsis sévère et met en évidence quelques points faibles comme la prise en charge dans le temps imparti et la communication entre les services de réanimation et d'urgence (5).

Ainsi, avec notamment la notion de « golden hour » et d'administration des antibiotiques dans la première heure, cette étude a été intégrée dans la nouvelle formulation des recommandations de la SSC en 2012, qui sert de référence actuellement.

3) Efficacité des EGDT et de leur mise en place

3.1) Les EGDT sont efficaces

Beaucoup de centres hospitaliers aux Etats-Unis ont implanté les EGDT au sein de leurs services d'urgence et ont observé une diminution de la mortalité (environ 20%) des états septiques sévères (11).

L'efficacité des EGDT fut récompensée sur le plan international à deux reprises en 2008 et 2009 du prix de l'influente « Joint Commission for Hospital Accreditation » (11).

Par rapport à un groupe standard sans protocole, elles permettent une diminution de la mortalité de 17% et moins de défaillances d'organes (10).

Toutes les EGDT ne font pas l'unanimité comme nous le montre S. Finfer (12) (administration de corticoïdes ou régulation trop intense de la glycémie) mais il montre, tout comme MM Levy (13) que même si elles ne sont pas toutes appliquées, les EGDT permettent quand même une diminution de la mortalité. La mortalité diminue cependant avec le nombre de mesures réalisées.

L'implantation d'un protocole type EGDT dans certains états des États-Unis et l'étude de son impact sur la mortalité des patients en SS ou CS a montré que l'étude de Rivers ne reflétait pas exactement la gravité des patients septiques admis dans les hôpitaux Australiens, Européens ou Nord Américains mais que plus l'état septique du patient était grave plus l'impact pronostique des EGDT était important (10). MM Levy montre cependant qu'elles restent efficaces pour des patients moins graves dans son étude standardisée sur la gravité du tableau septique (13).

Les études évaluant l'intérêt des EGDT avec comparaisons historiques sont nombreuses (14 à 24). Deux études ont inclus un nombre de patients : l'une monocentrique (19) portant sur une période d'implantation des EGDT de cinq ans et l'autre multicentrique (22), portant sur une cohorte post-implantation. Quatre études n'ont pas mis en évidence de gain sur la survie des patients (16, 17, 21, 23) et huit font état d'une réduction significative du risque absolu (entre 5,3 et 24,2%) ou relatif (entre 14,5 et 38%) de décès (14, 15, 18, 19, 20, 22, 24, 25). Rares sont les études à avoir adopté le protocole exact de Rivers (seuil transfusionnel différent, PVC pas toujours prise en compte, type de vasopresseur utilisé, mesure ou non du débit cardiaque, inotropes utilisés de façon inégale, parfois non utilisation de la ScVO₂ ou de la SVO₂). Un quelconque avis définitif sur les EGDT type Rivers est donc difficile à formuler au vu de toutes ces études. Cependant, l'ensemble des études significativement positives fait consensus autour de trois dénominateurs communs :

- l'existence d'un protocole,
- le remplissage précoce et abondant,
- et l'antibiothérapie précoce.

3.2) La mise en place des EGDT est inégale

Après l'implantation des recommandations de la SSC, plusieurs études réalisées au sein de services d'urgence montrent une identification précoce des états septiques graves mais un défaut de compliance vis à vis des mesures de prise en charge :

- En 2007, au Royaume Uni, 19% des services ont un protocole écrit type EGDT et assurent une éducation de leur personnel (26) ; 71% ont entendu parler de la SSC (1), mais seulement 8,5 % envisagent l'adhésion aux recommandations.

- En 2008, à Madrid, l'implantation d'un protocole type EGDT a permis une réduction du délai de diagnostic du sepsis grave, mais n'a que peu amélioré le délai d'administration des antibiotiques (27).
- En 2013, en Ecosse, le STAG (Scottish Trauma Audit Group), a étudié 637 patients présentant un SS ou CS. Cette étude a montré une compliance aux recommandations très faible (administration inconstante d'antibiotiques, défaut de prélèvement des lactates et des hémocultures, défaut de remplissage et faible utilisation des amines) (9).

Jones and al (17) ont rapporté leur expérience de l'implantation d'un protocole type EGDT dans trois services d'urgence (Caroline, Boston, Colorado) et ont constaté que l'adhésion au protocole était incomplète du fait de problèmes logistiques et de personnel. Il semble donc qu'un protocole type EGDT, pour être applicable, doive être adapté au type de recrutement, aux pratiques professionnelles et aux contraintes organisationnelles de la structure. Rappelons que le groupe EGDT, tel qu'il était lorsque Rivers a défini ses recommandations, disposait d'une unité de neuf lits, d'un médecin, de deux internes et de trois infirmières, soit une unité plus proche d'un service de réanimation française que d'un service d'urgence. Une telle organisation n'est pas possible dans les services d'urgence, en France comme dans bon nombre d'autres pays et nécessite plus une inspiration des recommandations de Rivers and al et son adaptation aux services de Médecine d'Urgence (28).

L'absence de conviction de la communauté médicale est souvent citée (17, 26, 29) comme responsable d'une compliance faible (souvent inférieure à 50%) essentiellement liée au caractère monocentrique de l'unique étude prônant l'EGDT.

Aux urgences, des difficultés organisationnelles, logistiques et de personnel s'associent. En effet, l'instauration d'un protocole nécessite la mobilisation de moyens humains importants pour former et éduquer et cela sur une période prolongée afin de maximaliser la compliance. Le turnover fréquent du personnel paramédical et médical complique cette organisation. Le monitoring invasif préconisé (pose de cathéters centraux et artériels, surveillance rapprochée de la PVC et de la ScvO₂) demande du personnel qualifié, de la disponibilité et bon nombre de services d'urgence ne peuvent pas satisfaire à ces exigences.

3.3) Des programmes éducatifs permettent d'améliorer la compliance

Une difficulté majeure de la prise en charge du sepsis sévère dans les services d'urgence, est le temps pour que le patient soit vu par un médecin. Ce temps représente un retard dans la reconnaissance et la prise en charge du sepsis sévère avec des conséquences pronostiques importantes (5). Il paraît donc nécessaire que toute l'équipe des urgences (médicale et paramédicale) soit éduquée et sensibilisée à cette pathologie.

Plusieurs études montrent que la mise en place de programmes éducatifs visant à sensibiliser et à éduquer les personnels médicaux et paramédicaux améliore la compliance aux recommandations :

- Castellanos-Ortega and al ont montré que l'implantation d'un protocole a permis la diminution de la mortalité (passée de 31 à 11,3%) et de la durée moyenne de séjour (7).
- Les résultats de la SSC, qui a étudié 15 022 patients à travers 165 sites dans le monde (Europe, Amérique latine et Etats Unis), ont montré une augmentation de la compliance aux recommandations après deux années d'éducation de 10,9% à 31,3% (2).
- D'autres études montrent qu'un programme éducatif sur un an permet d'augmenter la compliance d'environ 10% (13, 30).

C'est bien souvent aux urgences que la compliance est la plus faible (8), de façon multifactorielle. Cependant, un programme éducatif bien mené permet d'en faire le service le plus attentif d'un hôpital (7).

L'aspect international de la SSC est mis en exergue par des équipes asiatiques qui publient une étude évaluant l'impact de l'implantation des EGDT dans 5 pays d'Asie (Chine, Inde, Corée, Singapour et Taiwan) (WA Sungwon and al) (30). Cette étude pose la question de l'applicabilité ou de l'adaptation des recommandations internationales à des pays en voie de développement ne disposant pas de tous les moyens pour assurer l'ensemble des EGDT. Existe-t-il un bénéfice à créer des protocoles dans ces pays aux pratiques médicales et aux fondements culturels bien différents des nôtres ? Dans ce contexte, une généralisation des EGDT est-elle envisageable ? L'étude vise à évaluer d'une part, l'implantation d'un protocole issu de recommandations plutôt occidentales dans des pays asiatiques et d'autre part, la compliance vis-à-vis de ce protocole. Il s'agit

d'une étude prospective, réalisée dans huit centres hospitaliers au sein de services d'urgence du 1^{er} Juillet 2008 au 1^{er} Décembre 2009, incluant des patients répondant aux critères de sepsis sévère ou choc septique selon les recommandations internationales. Cette étude met surtout en avant qu'à travers un programme éducatif et des efforts de rappel et de sensibilisation, la compliance aux recommandations issues de la SSC a été améliorée en Asie, comme dans les pays occidentaux (31).

3.4) Une meilleure compliance permet de diminuer la mortalité

MM Levy and al montre dans une étude internationale (8) de 30 000 patients que la mortalité diminue avec la compliance aux recommandations issues de la SSC :

- une compliance augmentée de 10% aux mesures diagnostiques permettrait une baisse de la mortalité de 5% et de 3% pour la même compliance aux mesures thérapeutiques
- une diminution de la mortalité de 18% serait possible si toutes les mesures diagnostiques étaient réalisées et une diminution de 14 % pour les mesures thérapeutiques.

Au total, une compliance élevée permettrait une diminution de la mortalité globale de 25%. (8).

L'augmentation de 10% de la compliance aux recommandations permettrait également une diminution de la durée moyenne de séjour et de l'admission aux soins intensifs de 4% (8).

Cette étude (8) met aussi en avant la notion de pérennité :

- la mortalité diminue de 4% pour chaque période de 3 mois qui suit une période de même durée de compliance élevée
- le gain d'expérience permet de diminuer de 7% la mortalité par année successive d'éducation et de formation au sepsis.

Ces chiffres sont corrélés aux résultats de nombreuses autres études qui montrent une diminution de la mortalité avec la compliance aux recommandations (13, 30, 31, 32).

Le taux de mortalité augmente de 8% par heure de retard de traitement de manière globale (5).

4) Une constante évolution des recommandations

4.1) Mesures intégrées désormais comme bases thérapeutiques

- Concernant le délai de prise en charge. Dans une cohorte rétrospective australienne de 4784 patients admis pour une infection entre 2000 et 2003, les patients ont reçu une prise en charge très agressive (cathéter artériel, antibiothérapie précoce dans les 6 premières heures, vasopresseurs) pour un taux de mortalité de 29%, donc plus bas que l'étude de Rivers, ce qui prouve l'efficacité d'une prise en charge précoce et invasive.
- Concernant le remplissage. De nombreuses études ont montré un bénéfice thérapeutique statistiquement très significatif de l'utilisation de remplissages de volume correct de cristalloïdes comme le montre la méta-analyse « wick fluid is better in initial resuscitation of severe sepsis » de Chmika R Mapatuna, dans Intensive Care Medecine de Juin 2012. Dans de nombreuses autres études, le remplissage est rapporté comme le facteur pronostique le plus déterminant (9, 33, 34, 35).
- Concernant l'oxygénothérapie. L'importance primordiale de l'oxygénation systématique des états septiques graves a été approuvée (36).
- Concernant l'antibiothérapie. Un retard dans l'initiation de l'antibiothérapie a été reconnu comme un facteur de risque de mortalité. Ainsi, afin de confirmer qu'il est préférable d'administrer l'antibiothérapie le plus rapidement possible plutôt que dans les 3 heures, R. Ferrer and al (37) ont réalisé une étude rétrospective sur l'administration d'antibiotiques chez 17990 patients. La proportion d'infections nosocomiales diminue significativement si le patient a reçu un antibiotique dans les 3 premières heures et le nombre de défaillances d'organes diminue significativement si le patient a reçu l'antibiotique dans la première heure. Cette étude confirme l'augmentation du taux de mortalité pour chaque heure de retard à la mise en place de l'antibiothérapie (37). Un choix inapproprié de l'antibiothérapie ou une dose inefficace augmentent la mortalité de 10 à 15% (3). Des résultats identiques sont retrouvés dans plusieurs études sur la

diminution significative de la mortalité par l'utilisation précoce d'antibiotiques (38, 39).

- Concernant le prélèvement des hémocultures et des lactates. Dans une étude de 15 775 patients réalisée sur 252 sites différents dans le monde, MM Levy montre que le prélèvement rapide des hémocultures est aussi lié à une diminution significative de la mortalité (13), tout comme le prélèvement des lactates.
- Concernant la communication entre services d'urgence et de réanimation. Souvent une communication insuffisante entre les services d'urgence et les déchoquages est retrouvée dans plusieurs études (5). On note un pronostic très défavorable des patients qui ne requièrent pas les soins intensifs en première intention et qui se dégradent rapidement. Cronshaw and al suggèrent que chaque patient en sepsis sévère doit nécessiter un avis réanimatoire. La mise en place d'une filière de soins entre le SMUR, les urgences et la réanimation est le meilleur garant d'une prise en charge précoce et adaptée, gage d'une mortalité attribuable la plus faible possible (6). Sungwon and al ont montré dans une étude multicentrique de 556 patients que, sur le seul critère de la communication rapide et d'un transfert précoce en réanimation, on observait une diminution de la mortalité de manière significative (31). 70% des patients admis aux soins intensifs pour choc septique proviennent des urgences, ce qui rend nécessaire une bonne communication et des transferts plus rapides ; ceci améliorant bien sur le taux de mortalité (40).

La reconnaissance précoce du sepsis sévère est un défi quotidien pour l'urgentiste. La rapidité du diagnostic et de la prise en charge est un facteur pronostique majeur des sepsis sévères et chocs septiques. La précocité de collaboration avec le service de réanimation doit guider l'organisation de la prise en charge des états septiques sévères dans les services d'urgence. Wang and al ont publié en 2010 (40) une étude qui montre le rôle capital des urgences en comparant, chez des patients de soins intensifs, la prise en charge du patient en choc septique provenant des urgences à celle du patient adressé par un service d'hospitalisation traditionnelle. Les patients provenant des urgences ont une mortalité intra-hospitalière plus faible ce qui laisse suggérer une bonne connaissance de la pathologie et de sa prise en charge par les urgentistes. La

communication et les transferts dans de plus brefs délais vers les services de réanimation sont aussi encouragés (40, 41).

Ainsi, de nombreuses études (42) montrent qu'une prise en charge « agressive » avec une application rapide des EGDT, un contrôle adéquat du point de départ infectieux avec une antibiothérapie appropriée, un soutien hémodynamique et une bonne communication entre urgentistes et réanimateurs sont les clés du succès du traitement de la pathologie septique.

4.2) Mesures remises en cause

Le remplissage guidé par la seule PVC ne fait pas l'unanimité et beaucoup lui préfèrent l'épreuve de remplissage (39) ou les indices dynamiques lorsqu'ils sont applicables (2, 43, 44, 45).

Deux voies veineuses périphériques de bon calibre doivent être mises en place. Une voie veineuse centrale n'a pas d'intérêt au cours de la prise en charge initiale et pourra être posée secondairement dans le service de réanimation (6).

La mise en place précoce d'un cathéter artériel est préconisée dans les recommandations internationales (2) et françaises (1), pour permettre à la fois le monitoring précis de la PAM et les prélèvements sanguins, notamment des lactates. Dans les enquêtes de pratique déjà mentionnées, la mise en place du cathéter artériel pose des problèmes organisationnels. Dans ces circonstances, le dosage des lactates à partir d'un prélèvement veineux ou gazométrique peut probablement remplacer le prélèvement artériel (46, 47). Par ailleurs, la mesure non invasive de pression artérielle (par oscillométrie), de pratique courante, pourrait peut-être remplacer avantageusement la mesure invasive, puisqu'elle permet de détecter avec une précision satisfaisante si le patient a une PAM inférieure ou supérieure à 65 mmHg et de savoir avec une performance excellente si la PAM augmente sensiblement ou non sous l'effet du remplissage vasculaire (48).

L'intérêt du monitoring de la ScvO₂ et de sa normalisation précoce semble basé sur un raisonnement physiopathologique fort comme soutenu par Rivers and al (10). Cependant, la reproductibilité des résultats dans toutes les populations de patients septiques peut être mise en doute ; la forte proportion de patients avec une ScvO₂ inférieure à 70% à la prise en charge n'est pas retrouvée par d'autres. En effet, dans une

étude réalisée à Taiwan, Lin and al ont montré que des EGDT type Rivers sans monitoring de la ScvO₂, peuvent être bénéfiques chez des patients adultes en choc septique (49). Du fait de la différence d'extraction en oxygène des territoires périphériques (rénal, splanchnique) et centraux (myocarde, cérébral), ScvO₂ et SVO₂, bien que corrélées ne sont pas équivalentes. Au cours du choc septique, leurs valeurs évoluent dans 55% des cas seulement dans le même sens. La différence entre SVO₂ et ScvO₂ se majore d'autant que la ScvO₂ s'éloigne de sa valeur thérapeutique cible de 70% (50). Par ailleurs, la valeur cible de 70% n'est peut être pas la valeur optimale à atteindre car au moins une autre étude a prouvé qu'une valeur de 64% pouvait correspondre à une TaO₂ adéquate au cours du choc septique (50). Dans une étude parue en 2008, pour une population de 125 patients admis dans trois services de réanimation hollandais, la ScvO₂ initiale moyenne était de 74% et seuls 6% des patients avaient une ScvO₂ inférieure à 60%. (51). Ainsi, la mesure de la ScvO₂ ne paraît pas primordiale aux urgences pour la prise en charge des sepsis sévères ou chocs septiques pour différentes raisons : on ne peut savoir si une ScvO₂ basse dans les premières heures de prise en charge est une réalité, si le seuil de 70% préconisé est pertinent et si son monitoring apporte un bénéfice par rapport à l'ensemble des autres mesures thérapeutiques guidées par la clinique. En 2010, Jones and al (53) ont montré dans une étude sur 1300 patients qu'un protocole EGDT basé sur le dosage répété des lactates pour monitorer l'hypoperfusion tissulaire n'était pas inférieur à la surveillance de la ScvO₂. Le dosage de référence des lactates est artériel. Cependant, un prélèvement veineux peut être réalisé sachant qu'il surestime la valeur de 0,3 à 0,6 mmol/L. Une valeur des lactates veineux inférieure à 2 mmol/L exclut une élévation des lactates artériels. De récents appareils permettent la lecture des lactates capillaires et semblent prometteurs dans le dépistage des sepsis sévères (6).

L'étude de Rivers and al (10) et l'adoption des EGDT dans les recommandations professionnelles (1, 2) ont permis de sensibiliser la communauté médicale à l'urgence du traitement du sepsis sévère. Le remplissage vasculaire initial, immédiat et abondant, associé à l'antibiothérapie précoce, sont sans doute les éléments bénéfiques qui expliquent l'amélioration de la survie des patients dans certaines études de cohortes. Les autres éléments de l'algorithme des EGDT, la PVC et la ScvO₂ n'ont été adoptés que par une minorité d'équipes, pour des raisons organisationnelles. Le fait que leur utilité ne soit pas affirmée dans les études récentes y concourt certainement également.

4.3) Une évolution vers une probable dichotomisation des rôles entre urgentistes et réanimateurs

L'étude PROCESS (35) réalisée en mai 2014 par DM Yealy and al a voulu étudier la généralisation des EGDT à tous les services d'urgence et si tous les aspects des EGDT étaient nécessaires. Le critère de jugement principal était la mortalité à 60 jours. Les patients étaient moins graves que dans l'étude Rivers (moins de comorbidités, moins âgés). Tous les patients ont reçu un remplissage efficace (20 à 30mL/kg en 15 à 20 minutes). En effet, la prise en charge des patients en sepsis sévère a bien évolué sur les dernières décades : remplissage systématique, administration d'une antibiothérapie précoce, diminution du seuil de transfusion de culots globulaires, stratégies de protection d'organes. Au final, cette étude confirme l'efficacité d'un remplissage précoce et de l'administration précoce d'une antibiothérapie mais ne montre pas d'intérêt pour la mise en place d'un cathéter artériel ou du monitoring de la ScvO2 par une voie centrale (35) à la phase initiale immédiate.

L'étude ARISE de SL Peake (34, 54) and al a étudié l'efficacité des EGDT dans 51 centres d'accueil des urgences (dont la majorité se situe en Australie ou en Nouvelle Zélande). Ils ont inclus les patients se présentant aux urgences dans le cadre d'un sepsis sévère débutant et les ont repartis de manière aléatoire entre deux groupes : celui recevant les EGDT et celui recevant les soins usuels. Le critère de jugement principal était la mortalité à 90 jours. Cette étude remet ainsi en question les EGDT. En réalité, elle ne remet en question qu'une partie des recommandations puisque les patients des deux cohortes recevaient un remplissage et une antibiothérapie précoces (54). Elle met en évidence que certains aspects de la prise en charge initiale comme décrite dans les recommandations de la SSC, comme le monitoring de la ScvO2 et la pose de cathéters artériels, ne modifient pas la mortalité à 28 ou 90 jours mais inclut comme base thérapeutique la reconnaissance rapide, l'admission rapide en soins continus et l'administration dans l'heure d'un remplissage efficace et d'une antibiothérapie probabiliste.

L'étude PROMISE (55), réalisée en Angleterre, a pour but elle aussi de remettre en cause la faisabilité des EGDT. Il s'agit d'une étude réalisée méthodologiquement de la

même manière que l'étude PROCESS avec le même biais de remplissage et d'antibiothérapie réalisée avant randomisation. Elle valide, elle aussi, beaucoup d'aspects de la prise en charge thérapeutique et remet plus en cause les moyens de monitoring.

Suite à ces études polémiques, Wan-Jie Gu and al ont réalisé une méta-analyse (56) pour confronter ces études à celles traitant des mêmes sujets dans la littérature et afin d'évaluer les effets des EGDT sur la mortalité dans le sepsis. Ils ont cherché des études randomisées pour comparer les EGDT et la prise en charge usuelle avec pour critère de jugement principal la mortalité globale. Ils se sont servis de 13 études incluant 2525 patients : 1299 patients dans le groupe EGDT et 1226 dans le groupe contrôle. Cette méta-analyse met en évidence une diminution de 17% de la mortalité grâce à l'utilisation des EGDT versus la prise en charge classique où la prise en charge et le monitoring hémodynamique sont laissés à la discrétion du médecin responsable. L'auteur remarque que les résultats défavorables mis en évidence par les études récentes pourraient être dus finalement à un biais de confusion avec l'intégration rapide, au sein des schémas des études, des principales recommandations issues de la SSC. En effet, cela s'illustre par le fait que dans l'étude PROCESS tous les groupes ont reçu 2 litres de remplissage et 75% des patients ont reçu une antibiothérapie probabiliste avant randomisation. Ainsi, la mortalité dans l'étude PROCESS est inférieure à celle d'études précédentes, ce qui reflète finalement l'efficacité d'une prise en charge précoce et ce d'autant plus que, comme dans l'étude de Rivers, ces patients sont issus des urgences.

Les études ARISE, PROCESS et PROMISE ouvrent de nouvelles pistes quant au remodelage des EGDT non en terme d'exécution mais plus en terme d'objectifs de monitoring et de délai de réalisation (55). Ainsi, toutes les études vont dans le même sens : le bénéfice de la thérapeutique du sepsis sévère est probablement lié à la précocité de l'identification et à la mise en place de thérapeutiques confirmées et efficaces plutôt qu'à des interventions spécifiques.

Un événement fort vient corroborer ces conclusions. En effet, la SSC vient de publier sur son site en Avril 2015 une modification des recommandations dans la prise en charge thérapeutique suite à ces trois études (35, 54, 55), la prise en charge

diagnostique ne différant pas. La SSC préconise toujours de prélever les lactates et les hémocultures, de délivrer une antibiothérapie précoce et un remplissage efficace et d'utiliser la NAD si besoin.

Et, fait nouveau, elle recommande pendant les six premières heures de réévaluer le statut hémodynamique du patient avec les moyens suivants :

- soit la répétition d'un examen clinique détaillé avec les principales constantes (tension artérielle, pouls, marbrures ...)
- soit l'utilisation de deux des quatre méthodes suivantes : mesure de la PVC, de la ScvO₂, utilisation de l'échographie pour évaluer les pressions de remplissage ou utilisation de tests de remplissage (57).

B. Prise en charge du sepsis sévère et du choc septique au service d'accueil des urgences du centre hospitalier de Cahors selon un protocole issu des recommandations de la SSC dans les 3 premières heures

1) Objectif

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'applicabilité et la pérennité d'un protocole issu des recommandations de la Surviving Sepsis Campaign permettant la prise en charge initiale des états septiques graves des patients adultes se présentant aux urgences du centre hospitalier de Cahors.

2) Matériel et méthode

2.1) Type d'étude

Il s'agit d'une évaluation des pratiques professionnelles sous forme d'une étude monocentrique menée au centre hospitalier de Cahors. Elle est ouverte, non randomisée, scindée en deux par la mise en place d'un protocole en Avril 2013 avec une première partie rétrospective et une deuxième partie prospective.

Nous avons étudié la population de patients, adultes, se présentant au service d'accueil des urgences de Cahors pour la prise en charge d'un état septique grave défini par l'association d'une réponse inflammatoire systémique dans le cadre d'une infection présumée ou identifiée et :

- D'une hypotension artérielle avant remplissage
- Ou d'une lactatémie supérieure à 4 mmol/L
- Ou d'une dysfonction d'organe.

Le protocole établi s'inspire directement des recommandations de la SSC (version actualisée de 2012 cf annexe). Nous l'avons établi conjointement avec les infectiologues et les réanimateurs du centre hospitalier et nous avons procédé à sa mise en application en Avril 2013. Nous avons ensuite répertorié tous les cas de patients ayant présenté un sepsis sévère ou un choc septique au service d'accueil des urgences durant l'année précédant la mise en place du protocole et avons étudié la bonne réalisation des différentes mesures existant dans le nouveau protocole. Nous avons suivi la même démarche pour l'année suivant la mise en place de protocole.

Lors de l'instauration du protocole, il y a eu une communication : réunion, présentation aux équipes médicales et paramédicales (IDE et AS) et à tous les internes de l'hôpital susceptibles à prendre des gardes aux urgences.

Pour son maintien, le protocole est présenté à tous les nouveaux internes à chaque semestre ; une EPP avait présenté les premiers résultats vis à vis de la compliance à ce protocole et à chaque RMM le protocole est représenté. Il existe également un affichage du protocole au sein du service des urgences et des versions papier et informatique sont accessibles à tous. Enfin, l'ensemble des praticiens hospitaliers est sensibilisé à ce protocole au cours de réunions de formation de paires « les mardis de l'hôpital ».

2.2) Période de l'étude et collection de données

Nous avons respecté le calendrier suivant :

La première période, avant instauration du protocole, s'étend du 1^{er} Mars 2012 au 15 Mars 2013.

Aux mois de Mars-Avril 2013, s'est déroulée l'instauration du protocole avec sensibilisation et éducation des médecins, internes et personnels paramédicaux du centre hospitalier de Cahors aux recommandations de ce protocole.

La deuxième période de l'étude s'étend du 15 Avril 2013 au 1^{er} Février 2014.

Nous avons inclus au total 58 patients sur ces deux périodes :

- 30 sur la période précédant l'instauration du protocole de prise en charge issu de la Surviving Sepsis Campaign
- 28 sur la période suivant l'instauration du protocole.

2.3) Critères d'évaluation

Le critère de jugement principal est l'évaluation de l'application et du respect d'un protocole permettant le diagnostic et la prise en charge thérapeutique d'un état septique grave aux urgences que nous vérifierons par la réalisation des mesures suivantes :

- Mesure des constantes : température, tension artérielle systolique, saturation en oxygène et fréquence cardiaque
- Mesures biologiques : lactates, glycémie veineuse, leucocytes, CRP
- Mesures cliniques : rechercher une altération des fonctions supérieures et un point de départ digestif, urinaire, respiratoire, osseux ou autre (cutané, cardiaque)
- Mesures diagnostiques : prélèvement d'hémocultures AVANT introduction d'antibiotiques et dans les délais recommandés (<1heure)
- Mesures thérapeutiques : administration d'oxygène, remplissage dans les délais (<1 heure) avec volume et soluté corrects, administration d'antibiotiques dans les délais (<1 heure) et selon protocole, administration de noradrénaline si besoin et dans les délais
- Mesures de surveillance : sondage urinaire (permettant réalisation de BU, ECBU et surveillance de la diurèse)
- Mesures de transfert : transfert en réanimation dans les délais (<3 heures)

Le critère de jugement secondaire est l'étude la pérennité d'un tel protocole, c'est-à-dire la persistance dans le temps de la bonne réalisation des mesures sus-citées. Pour vérifier ce critère de jugement secondaire, nous diviserons la période post introduction du protocole en deux parties (deux périodes de 6 mois, la première allant de Avril 2013 à Aout 2013 et la deuxième allant de Septembre 2013 à Février 2014) et étudierons comment évolue la compliance vis à vis de ces mesures.

Nous étudierons également l'influence de la bonne compliance à ce protocole sur la mortalité, le nombre de patients inclus ne permettant évidemment aucune extrapolation statistique.

Les critères d'inclusion étaient : présentation au service d'accueil des urgences, être une personne d'âge supérieur ou égal à 18 ans, présentation d'un tableau de réponse inflammatoire systémique dans le cadre d'une infection présumée ou identifiée

et d'une hypotension artérielle avant remplissage ou d'une lactatémie supérieure à 4 mmol/L ou d'une dysfonction d'organe.

Les critères d'exclusion étaient : âge inférieur à 18 ans, sepsis simple sans notion d'instabilité hémodynamique ou de choc cryptique, patient en soins palliatifs ou limitation d'actes thérapeutiques actifs décidée rapidement aux urgences.

2.4) Analyse statistique

Cette analyse a pris en compte :

- Comparaison des populations en termes d'âge, de sexe, d'antécédents majeurs et de mode d'admission aux urgences,
- Comparaison des populations en termes de mode de présentation du sepsis et du délai diagnostique de ce dernier,
- Evaluation de l'épidémiologie des points d'appel infectieux,
- Comparaison des mesures des constantes, des mesures cliniques, diagnostiques, biologiques, thérapeutiques, de surveillance et de transfert,
- Evaluation de la mortalité.

Nous avons utilisé pour comparer les données qualitatives binaires sur une population de 60 patients le test du Chi 2 avec un p significatif si inférieur à 0,05.

Pour comparer les données ordinales, nous avons utilisé le test non paramétrique de type Wilcoxon pour une cohorte de 60 patients avec un p significatif si inférieur à 0,05.

Enfin, devant la faible taille de la cohorte (30 patients), l'étude du critère de jugement secondaire ne permet qu'une estimation de la pérennité sans étude statistique fiable réellement effectuable.

3) Résultats

3.1) Résultats concernant l'applicabilité du protocole

3.1.1) Données épidémiologiques

Le protocole a été mis en place en Avril 2013. Du 1^{er} Mars 2012 au 15 Mars 2013, nous avons inclus 30 patients (cohorte 1 avant le protocole). Du 15 Avril 2013 au 1^{er} Février 2014, nous avons inclus 28 patients (cohorte 2 après le protocole). Notre effectif total se porte à 58 patients.

Les données démographiques ne retrouvent pas de différence significative entre les deux populations (Annexe 1. Tableau 1). La moyenne d'âge de la première cohorte est de 75,7 ans et celle de la deuxième cohorte est de 73,3 ans. Le sexe ratio est comparable et les antécédents principaux se répartissent de la même manière entre les deux groupes.

Pour éliminer un facteur confondant, nous avons étudié l'heure d'admission des patients aux urgences en différenciant ceux arrivant la nuit (définie de manière arbitraire entre 20h00 et 8h00) de ceux arrivant la journée (entre 8h00 et 20h00) : une fois de plus, la répartition ne présente pas de différence significative entre les deux cohortes ($p=0,397$).

Nous avons ensuite étudié la répartition des infections. Elles se répartissent de manière semblable au sein des deux cohortes. Le principal point d'appel dans cette étude était abdominal (douleur abdominale retrouvée dans 43% des cas dans la première cohorte et dans 50% des cas dans la deuxième). Viennent ensuite les infections à point de départ respiratoire, urinaire et autres points d'appel (cutané surtout) (Annexe 1. Tableau 2, Figure 1).

Toutes les données concernant les mesures caractérisant les populations (température, fréquence cardiaque, saturation, TAS, glycémie, altération des fonctions supérieures, CRP et leucocytes) ont été reportées dans le Tableau 3 (Annexe 1). On ne retrouve pas de différence significative sur ces résultats.

3.1.2) Démarche diagnostique

Le délai d'apparition du sepsis est équivalent entre les deux groupes ($p=0,331$). Il n'existe pas de différence significative pour le taux de retard au diagnostic entre les deux groupes (27% pour le premier vs 7% pour le deuxième avec $p=0,307$) avec un retard non différent statistiquement lorsqu'il existe ($p=0,128$). Il n'existe pas non plus de différence significative entre les deux groupes pour le délai moyen de diagnostic (1 heure pour le groupe 1 vs 15 minutes pour le groupe 2, $p=0,13$).

Il n'existe pas de différence significative dans la mesure des lactates (67% pour le groupe 1 vs 76% pour le groupe 2 avec $p=0,378$).

Les hémocultures sont prélevées quasiment de manière systématique, avant antibiothérapie et peu de temps après l'apparition du sepsis dans les deux groupes (Annexe 1. Tableau 3).

3.1.3) Démarche thérapeutique

La mise en place du protocole aura surtout permis une meilleure prise en charge thérapeutique. On constate en effet quelques différences significatives.

On observe notamment une augmentation significative de l'administration systématique de l'oxygène ($p=0,0136$) et de la mise en place systématique d'une sonde urinaire ($p=0,0126$).

Le remplissage est débuté dans les délais dans les deux groupes ($p=0,599$) mais effectué de manière significativement meilleure (en terme de soluté de remplissage et de volume administré) dans le deuxième groupe ($p=0,0167$).

L'antibiothérapie est débutée dans l'heure suivant le début du sepsis dans les deux groupes ($p=0,079$). Le protocole guidant le choix de l'antibiotique est respecté dans les deux groupes ($p=0,143$). Cependant, quand il existe un retard à l'administration de l'antibiotique, il est statistiquement plus important dans le premier groupe ($p=0,039$).

Dans le groupe 1, 53% des patients ont répondu au remplissage seul. Les 47% restant nécessitaient l'utilisation de NAD ; cependant, seulement 50% d'entre eux ont reçu des amines. Pour ceux ayant reçu la NAD, le délai moyen d'administration était de 130 minutes et seuls 43% d'entre eux l'ont reçue en moins d'une heure. Dans le groupe 2, 46% des patients ont répondu au remplissage seul. Les 54% restant nécessitaient de la NAD et 80% d'entre eux l'ont reçue. Pour ceux ayant reçu la NAD, la durée moyenne

d'administration était de 30 minutes et 83% d'entre eux l'ont reçue en moins d'une heure. Au total, on note une utilisation significativement meilleure de la NAD dans le groupe 2 par rapport au groupe 1 ($p=0,0057$) mais pas de différence significative dans le délai d'administration ($p=0,18$).

Pour le groupe 1, l'orientation post-urgence se répartissait de la manière suivante : 30% étaient admis à l'UHCD, 43% en réanimation du CH de Cahors, 13% en réanimation externe et 13% dans les services. Les délais d'admission étaient importants : 4 heures 15 en moyenne pour l'UHCD, 7 heures 30 pour la réanimation interne, 6 heures pour la réanimation externe et pour les services. La réanimation a été refusée pour 33% des cas. Pour le groupe 2, l'orientation post-urgence se répartissait de la manière suivante : 3% étaient admis à l'UHCD, 82% en réanimation interne, 14% dans les services et pas de transfert extrahospitalier. Le délai d'admission a diminué pour la réanimation à 3 heures 45 et est resté stable pour les deux autres orientations (5 heures pour l'UHCD et 5 heures 30 pour les services). La réanimation a été refusée pour 14% des cas. En nous intéressant uniquement aux transferts vers la réanimation de l'hôpital, on constate une augmentation significative de ces transferts ($p=0,00167$) et une amélioration significative des délais de transfert ($p=0,035$) pour le groupe 2.

L'échantillon ne nous permet pas d'avoir une puissance suffisante pour interpréter l'impact sur la mortalité cependant on peut noter que :

- dans le premier groupe, la mortalité est de 17%, le décès survient en moyenne à J4 et la réanimation est refusée dans 33% des cas,
- dans le deuxième groupe, la mortalité est de 18%, le décès survient en moyenne à J14 et la réanimation est refusée dans 14% des cas.

3.2) Résultats concernant la pérennité du protocole (Annexe 1. Tableau 6)

3.2.1) Données épidémiologiques

Nous avons divisé la période post protocole en deux parties : une première s'étalant du 15 Avril 2013 au 1^{er} Septembre 2013, comprenant 16 patients, et une deuxième s'étalant du 1^{er} Septembre 2013 au 1^{er} Février 2014, comprenant 12 patients. La faiblesse du nombre de patients au sein de nos cohortes ne nous permet pas

d'effectuer des tests statistiques fiables mais nous permet une première évaluation de la pérennité.

On ne peut donc pas vraiment comparer statistiquement de manière stricte nos populations mais elles semblent globalement similaires, excepté pour l'âge (Annexe 1. Tableau 6).

Il existe une disparité dans la répartition des symptômes (peut être liée à un phénomène saisonnier). En effet, dans le premier groupe, le point de départ infectieux principal est pulmonaire (38%) suivi du point d'appel digestif (25%). Dans le deuxième groupe, le point d'appel principal est digestif (83%).

Les critères hémodynamiques paraissent comparables entre les deux groupes : hyperthermie (94% des patients du groupe 1 vs 41% du groupe 2), tachycardie (69% des patients du groupe 1 vs 83% pour le groupe 2), collapsus tensionnel (autour de 40% pour les deux groupes).

3.2.2) Démarche diagnostique

Le délai d'apparition du sepsis est équivalent dans les deux groupes mais il existe un taux de retard diagnostique supplémentaire dans le groupe 1 (13%), avec un retard moyen de 2,5 heures par rapport au groupe 2 (0%).

Les critères biologiques sont similaires.

Le prélèvement des lactates s'est amélioré entre les deux groupes passant de 62% à 92%. Les hémocultures sont prélevées à chaque fois dans les deux groupes.

3.2.3) Démarche thérapeutique

Dans les deux groupes, le remplissage est réalisé dans les délais. Un volume correct est administré dans 93% des cas dans le groupe 1 et dans 73% des cas dans le groupe 2.

Les antibiotiques sont administrés dans 87% des cas dans les délais dans le groupe 1, avec une administration en moyenne au bout de 35 minutes et en cas de retard, un retard moyen de 2 heures. Ils sont administrés dans 58% des cas dans les délais dans le groupe 2, avec une administration en moyenne au bout de 60 minutes et un retard moyen de 2 heures.

Pour les patients du groupe 1 ayant besoin de NAD, 88% l'ont reçu au bout d'en moyenne 25 minutes avec un respect du délai dans 88% des cas. Pour ceux du groupe 2 qui en avaient besoin, 100% ont reçu la NAD au bout d'en moyenne 25 minutes et avec un respect du délai d'administration dans 92% des cas.

6% des patients du groupe 1 ont été admis à l'UHCD au bout de 5 heures en moyenne, 75% en réanimation interne au bout de 4 heures et 19% au bout de 5 heures 30 dans les services. Aucun patient du groupe 2 n'a été admis à l'UHCD, 92% l'ont été en réanimation au bout de 3 heures et 8% dans les services au bout de 5 heures.

Enfin, on constate que trois patients sont décédés dans les six premiers mois post protocole et deux dans les six mois suivants.

4) Discussion

4.1) Interprétation des résultats

Notre étude ne montre pas de différence de prise en charge en fonction de l'heure d'admission du patient (journée ou nuit) ce qui plaide plutôt pour un protocole facile à appliquer quelle que soit le moment de la journée.

Contrairement à d'autres études, qui retrouvent majoritairement un point de départ pulmonaire, le point d'appel infectieux principal est souvent abdominal.

Parmi les critères hémodynamiques :

- La température n'est pas forcément le meilleur marqueur du sepsis, conformément à la littérature ; elle est supérieure à 38.3°C seulement dans 60% des cas.
- La tachycardie paraît être un meilleur critère diagnostique, présent dans plus de 70% des cas. Il faut ainsi vérifier l'absence de prise de bêtabloquants chez les patients non tachycardes.
- Le collapsus tensionnel n'est présent que dans 40% des cas.
- Au cours de notre étude, nous n'avons pas pu trouver de relevés chiffrant une diurèse horaire supérieure à 0.5ml/kg/heure et nous sommes donc basés sur un critère de surveillance moins précis qu'est la pose de sonde urinaire. On constate, cependant, que le programme éducatif a permis de sensibiliser les équipes des

urgences à la surveillance de la défaillance rénale au cours des états septiques graves (augmentation significative du nombre de patients sondés).

- Une défaillance respiratoire est constatée dans les deux groupes dans environ un tiers des cas. Cependant, l'administration systématique d'oxygène est retrouvée même en l'absence de désaturation, conformément aux recommandations, et de manière significativement plus importante suite à la mise en place du protocole.
- L'altération des fonctions supérieures comme marqueur de défaillance d'organe est retrouvée dans un tiers des cas. Il s'agit d'un marqueur de défaillance passant souvent inaperçu ou mis sur le compte d'autres étiologies mais qui a pourtant, conformément à la littérature, une prévalence non négligeable.

Parmi les critères biologiques, on constate que la mise en place du protocole a permis de sensibiliser le personnel à l'importance du prélèvement des lactates (marqueur peu connu hors contexte réanimatoire).

La CRP reste un marqueur biologique avec une sensibilité élevée et une spécificité correcte (notamment lorsqu'elle est supérieure à 100). L'hyperleucocytose ou la leucopénie sont également de très bons marqueurs biologiques de sepsis.

Les hémocultures étaient prélevées de manière assez rigoureuse avant la mise en place du protocole et notre intervention aura permis de renforcer la tendance.

Comme démontré dans de nombreuses études, la mise en place du protocole nous aura permis d'améliorer notre capacité de diagnostic ainsi que notre rapidité à faire le diagnostic. On constate, en effet, une diminution globale, bien que non significative, du retard au diagnostic et du délai moyen au diagnostic.

Outre l'amélioration diagnostique, comme nous venons de le voir, la mise en place du protocole nous aura surtout permis d'améliorer nos prises en charge de manière significative :

- Augmentation du nombre de remplissages mais surtout très nette amélioration dans la façon de le faire en termes de volume, de choix de soluté et de délai d'administration (44% bien effectués en pré protocole vs 79% en post protocole, $p=0,0167$).
- Amélioration de l'administration probabiliste d'antibiotiques (47% versus 75% $p=0,0790$), diminution significative du temps d'initiation de l'antibiothérapie (diminution du délai moyen d'une heure, celui-ci étant passé de 3h30 à 2h30) et meilleur respect de la probabilité de la bactéricidie des antibiotiques (guidé par

le protocole). On note aussi qu'en cas de retard à l'initiation des antibiotiques l'administration de ces derniers se fait de manière plus rapide en post protocole.

- Familiarisation des équipes médicales et paramédicales à l'utilisation de drogues vasoactives plutôt utilisées en réanimation comme la noradrénaline. En effet, on constate une augmentation significative de son utilisation en post protocole, sa bonne maîtrise étant passée de 50% à 80% ($p=0,0057$). Le délai d'administration de la NAD a été lui aussi amélioré. La mise en place du protocole a permis ainsi l'apprentissage de la bonne manipulation d'une amine primordiale qu'est la NAD dans les états septiques sévères.
- Orientation rapide vers le service de réanimation de l'hôpital améliorée de manière significative ($p=0,00167$) et amélioration significative ($p=0,035$) des délais de transfert (moins deux heures en moyenne). Dans la deuxième cohorte, les patients qui ont été adressés dans les services sont les patients qui ont été refusés de la réanimation. Enfin, on constate que suite à la mise en place du programme éducatif, aucun patient n'a été transféré vers une réanimation extérieure à l'hôpital. La mise en place du protocole a permis une amélioration de la prise en charge diagnostique et thérapeutique au sein du service des urgences de Cahors mais également une optimisation de ce que nous pourrions qualifier de « chaîne du sepsis ».

Tous les urgentistes sont susceptibles de prendre en charge des sepsis sévères ou des chocs septiques, que ce soit au service d'accueil des urgences, en SMUR ou au SAUV. Généralement, le rôle de l'urgentiste comprend, une fois le sepsis sévère ou le choc septique reconnu, le remplissage initial, le monitoring non invasif, l'initiation de l'administration de noradrénaline si besoin et des antibiotiques. La rapidité de l'information du réanimateur de garde et du transfert en réanimation sont les meilleurs garants de l'atteinte des objectifs dans les délais fixés par la SSC.

4.2) Interprétation des résultats sur la pérennité du protocole

Le nombre de patients constituant ces deux nouvelles cohortes est insuffisant pour pouvoir réaliser des tests statistiques fiables mais permet de mettre en évidence

une tendance qui pourra être explorée dans un second temps par la poursuite de l'étude avec comme critère de jugement principal l'évaluation de la pérennité de ce protocole.

Lors de la comparaison des deux groupes dans la période suivant la mise en place du protocole, on note une divergence au niveau des points d'appel infectieux pouvant être liée à un phénomène saisonnier.

Les hémocultures sont prélevées de manière systématique sur les deux périodes avec un respect des conditions de prélèvement. On constate cependant que la mise en place du protocole aura permis d'améliorer le prélèvement des lactates au cours du temps, phénomène qui est retrouvé dans la littérature (8).

Concernant la prise en charge thérapeutique, le remplissage est effectué dans les délais dans les deux groupes. Cependant, on constate qu'il est effectué de manière moins correcte dans le temps, principalement au niveau du volume apporté. On note aussi une diminution de l'administration de l'antibiothérapie probabiliste dans les délais avec le temps. Ces deux défauts de prise en charge thérapeutique sont souvent rapportés par la littérature comme des erreurs fréquemment réalisées en pratique alors qu'il s'agit des deux clefs de voûte de la prise en charge des états septiques sévères et que l'on peut penser qu'il sont deux messages principaux assimilés par tous. Ces résultats soulignent également le besoin d'une stimulation fréquente des équipes à propos de la prise en charge des états septiques sévères et de la répétition de la sensibilisation.

En revanche, on remarque une amélioration de l'utilisation des amines et de leur délai d'administration au cours du temps. Il s'agit probablement d'un effet du programme d'enseignement et de la mise en place du protocole qui ont permis de démocratiser l'utilisation des amines au sein d'un service qui n'en n'a pas l'habitude.

La mise en place du protocole aura permis d'établir une filière de soins qui reste stable et persiste au cours du temps avec une amélioration des délais de transfert au cours du temps. Cette amélioration des délais de transfert et le fait de privilégier l'orientation vers la réanimation sont aussi soutenus par l'organisation fréquente de RMM et d'exposés autour du protocole.

Ainsi l'analyse des tendances sur cette période fait ressortir un phénomène retrouvé dans plusieurs études : le fait que la compliance aux recommandations du protocole augmente suite à chaque période où la compliance est élevée.

La nuance que l'on peut apporter à cette partie est qu'il est probablement trop tôt pour juger de la pérennité de notre protocole. En effet, plusieurs études (8, 12, 40)

montrent que la compliance augmente progressivement sur deux ans, puis reste stable jusqu'à la quatrième année avant de rediminuer.

L'étude de la pérennité de notre protocole serait d'autant plus intéressante à poursuivre que les études précédemment réalisées n'ont étudié que la pérennité d'éléments que l'on a vu difficiles à mettre en place.

4.3) Discussion générale

La prévalence du sepsis sévère ou choc septique par rapport à la population de Cahors est d'à peu près 1 pour 1000 patients qui se présentent aux urgences, ce qui correspond aux chiffres donnés par la littérature (3, 4, 6).

Le but de notre étude n'était pas de démontrer la validité de mesures dont l'efficacité a été prouvée par de multiples études multicentriques avec de nombreux patients inclus. Nous nous en sommes servis comme gold standard.

Le but de notre étude était de réaliser des « EGDT » adaptées à un service d'urgence de centre hospitalier bien différent de celui de Rivers où ont été éditées les recommandations (neuf lits avec un médecin, deux internes et trois infirmières) et d'observer leur mise en place et leur maintien dans le temps. Nous avons créé ce protocole afin d'affirmer le service d'urgence comme pièce essentielle au sein de la filière de prise en charge du sepsis sévère, notamment car c'est de ce service dont provient la plupart des cas. Nous l'avons édité également pour définir le rôle de chacun entre urgentistes et réanimateurs. A l'image du rôle que nous pouvons jouer lors de la prise en charge des SCA ou des AVC et des interactions que nous sommes amenés à avoir avec les spécialistes cardiologues et neurologues, la prise en charge des états septiques graves nécessite une collaboration étroite avec les réanimateurs.

Notre étude confirme des éléments présents dans la littérature comme le fait que l'élaboration d'un protocole améliore les capacités diagnostiques mais qu'au fil du temps certaines prises en charge thérapeutique sont moins bien effectuées (volume du remplissage, antibiothérapie probabiliste).

A priori, suite à la communication sur le protocole, les médecins du centre hospitalier de Cahors ont été plutôt réceptifs avec une compliance paraissant bonne ; en tout cas supérieure à l'adhésion moyenne déclarée dans les études (50%) (26).

D'après la littérature, les points faibles de la prise en charge restaient l'antibiothérapie (avec une moyenne de compliancance à 55%), ce que nous retrouvons dans notre étude, et l'utilisation des amines (37%) où dans notre cas l'utilisation est meilleure que dans les différentes études (4).

Nous pouvons ainsi penser que la mise en place d'un protocole apporte une certaine réactivité et sensibilité par rapport aux phénomènes septiques graves, qu'elle permet la manipulation d'outils de réanimation et de renforcer des bases thérapeutiques fragiles qui doivent être répétées pour être intégrées.

Nous voulions créer un protocole qui soit facile à mettre en place aux urgences et qui soit également réalisable rapidement. Nous avons donc décidé de ne pas prendre en compte les mesures polémiques : monitoring de la PVC, mesures de la ScvO₂. Nous avons pris l'option de ne pas poser de cathéter artériel aux urgences pour le monitoring de la PAM et des lactates, même si cela est recommandé par les recommandations françaises de la SFAR, afin de privilégier un transfert rapide vers la réanimation. De même, aucune voie centrale n'a été posée aux urgences, la NAD ayant été débutée sur voie veineuse périphérique. Bien entendu, il était compris dans le protocole que, si le temps du transfert et de la prise en charge le permettait, en accord avec nos confrères réanimateurs, nous aurions posé cathéter artériel et voie centrale dans le box du SAUV.

Enfin, de toutes les études publiées, le facteur pronostique principal qui ressort est la rapidité, qu'elle soit diagnostique ou thérapeutique. Notre but était donc de créer un protocole avec des mesures faciles à mettre en place aux urgences ayant prouvé leur significativité et de faire appliquer ce protocole. Les résultats de notre étude semblent donc plutôt favorables.

C. Conclusion

L'étude de Rivers and al (2) et l'adoption des EGDT dans les recommandations professionnelles ont permis de sensibiliser la communauté médicale à l'urgence du diagnostic et du traitement du sepsis sévère et ont placé, en plus de l'évolution des prises en charge médicales, les services d'urgence au cœur de la prise en charge des états septiques graves. Le remplissage vasculaire initial, immédiat et abondant, associé à l'antibiothérapie précoce, sont sans doute les éléments fondamentaux qui expliquent l'amélioration de la survie des patients au travers des études et ont été repris comme bases thérapeutiques dans des études récentes plus polémiques vis-à-vis des autres recommandations. En effet, les autres éléments de l'algorithme de la Surviving Sepsis Campaign, comme la PVC et la ScvO2, n'ont été adoptés que par une minorité d'équipes d'urgentistes, pour des raisons organisationnelles qui tendent à montrer qu'il s'agit plutôt de prises en charge réanimatoires mais aussi pour des raisons conceptuelles qui nécessitent que d'autres études cliniques randomisées soient menées. De plus, de nombreuses études cherchent de nouvelles méthodes de monitoring (comme par exemple la différence de teneur en CO2 entre sang veineux et artériel central (59), l'échographie) des états septiques graves dans l'urgence.

Notre étude aura permis de montrer que la mise en place d'un protocole issu des recommandations de la SSC est possible au sein d'un service d'urgence avec une bonne acceptation des équipes et un maintien dans le temps qui paraît également possible. Notre protocole aura permis de renforcer une attitude diagnostique avec une systématisation de prélèvements à l'impact pronostique important mais surtout d'encren une prise en charge thérapeutique systématique. Ainsi, il aura permis l'amélioration de prises en charge essentielles, la sensibilisation à certaines thérapeutiques réanimatoires et de finaliser une communication entre urgentistes et réanimateurs, le tout aboutissant à la mise en place d'une chaîne de prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et répondant au mieux aux recommandations.

Toulouse le 29.05.15
Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Purpan
J.P. VINEL

Vu le président du jury
Professeur D. LAUQUE
SERVICE DES URGENCES
Place du Docteur Baylac - TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9
N° RPPS : 1000285911

ANNEXE 1 : RESULTATS STATISTIQUES

Tableau 1 : Données démographiques

	COHORTE AVANT PROTOCOLE	COHORTE APRES PROTOCOLE	VALEUR DE p
Age	75,7	73,286	0,782
Pourcentage de femmes	52%	66%	0,335
Antécédents cardiaques	40%	43%	0,314
Antécédents HTA	67%	46%	0,306
Démence	30%	18%	0,776
Antécédents AVC	23%	7%	0,397
Diabète	30%	18%	0,639
Insuffisance rénale chronique	10%	0%	0,999
Immunodépression	3%	25%	0,078
Antibiothérapie récente	30%	25%	0,483

Tableau 2 : Répartition des infections

	COHORTE AVANT PROTOCOLE	COHORTE APRES PROTOCOLE	VALEUR DE p
Douleur Abdominale	43%	50%	0,653
SFU	20%	18%	0,197
Lombalgies	6%	0%	>0,999
Diarrhées	16%	10%	>0,999
Symptomatologie respiratoire	20%	21%	0,748
Autres	16%	21%	0,259

Figure 1 : Répartition des infections

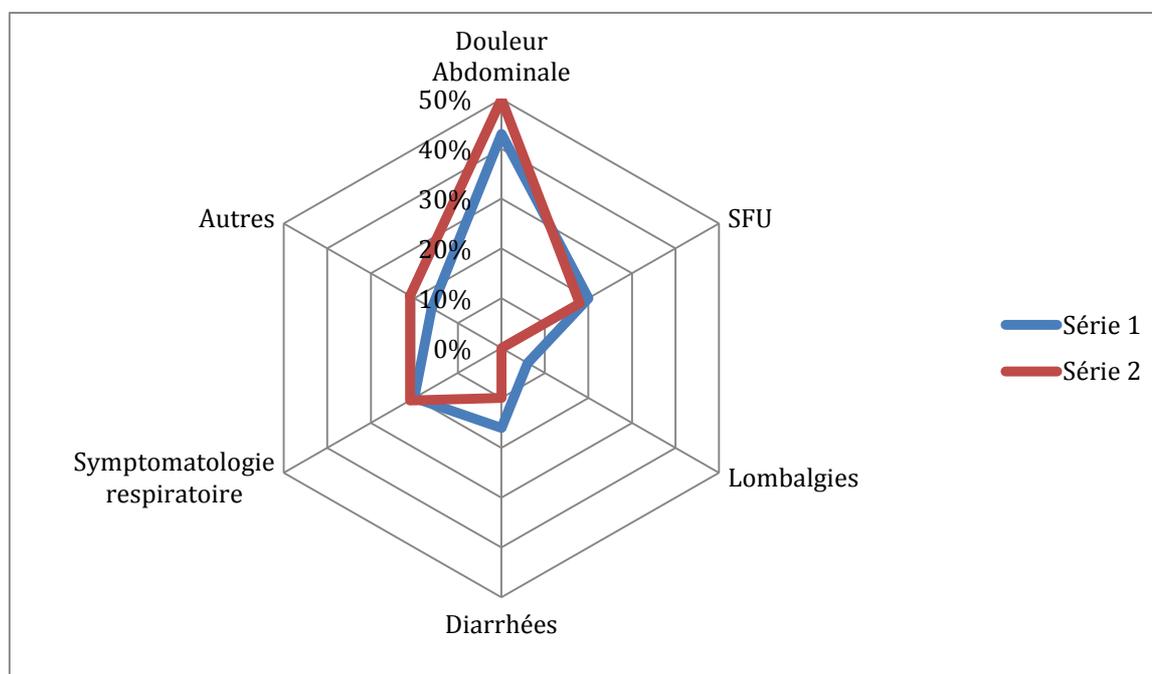


Tableau 3 : Critères hémodynamiques et biologiques des deux populations

	COHORTE AVANT PROTOCOLE	COHORTE APRES PROTOCOLE	VALEUR DE p
Température moyenne (° C)	38	38,6	0,286
T <36,00 (°C)	10%	0%	0,777
T >38,3 (°C)	54%	75%	0,549
FC moyenne (bpm)	93,6	105,8	0,118
Tachycardie (bpm)	63%	75%	0,378
Désaturation <94%	30%	54%	0,139
Hypotension TAS <90 (mmHg)	43%	43%	0,564
Hypoperfusion (lactates >4 mmol/L)	40%	19%	0,108
Hyperglycémie chez non diabétiques	40%	29%	0,649
Altération fonctions supérieures	57%	29%	0,281
CRP moyenne	195,6	233	0,236
CRP >12 (mg/L)	97%	96%	0,845
CRP >100 (mg/L)	57%	80%	0,595
GB moyenne (nb/mm³)	13 174	13 402	0,882
GB <4000 (nb /mm³)	10%	25%	0,338
GB >12000 (nb/mm³)	57%	61%	0,577

Tableau 4 : Critères de démarche diagnostique

	COHORTE AVANT PROTOCOLE	COHORTE APRES PROTOCOLE	VALEUR DE p
Hémocultures prélevées	87%	100%	0,678
Prélevées avant antibiothérapie	96%	93%	0,758
Mesure de lactates	67%	75%	0,378
Délai diagnostique moyen après apparition sepsis	30min	25min	>0,999
Délai diagnostique moyen global	60 min	15 min	0,128

Tableau 5 : Critères de démarche thérapeutique

	COHORTE AVANT PROTOCOLE	COHORTE APRES PROTOCOLE	VALEUR DE p
Oxygénothérapie	50%	83%	0,014*
Sondage urinaire	47%	82%	0,013*
Remplissage dans les délais	84%	93%	0,549
Remplissage réalisé de façon correcte	44%	79%	0,017*
Antibiothérapie dans les délais	47%	75%	0,08
Retard moyen à l'administration de l'antibiothérapie	4h45	2h	0,039*
Respect protocole d'antibiothérapie	57%	78%	0,143
Bonne utilisation de la NAD	50%	82%	0,006*
Orientation vers réanimation hôpital	43%	80%	0,002*
Durée moyenne de transfert en réanimation interne	7h30	3h45	0,014*

Tableau 6 : Evaluation de la pérennité du protocole

	6 PREMIERS MOIS POST PROTOCOLE	6 DERNIERS MOIS POST PROTOCOLE
Moyenne d'âge	79,8	64,6
Plus de 80 ans	44%	17%
70-80 ans	44%	25%
Moins de 70 ans	12%	58%
Hommes	50%	42%
Femmes	50%	58%
Antécédents cardiaques	44%	42%
Antécédents HTA	44%	42%
Démence	25%	8%
Antécédents AVC	13%	0%
Diabète	19%	25%
Insuffisance rénale chronique	0	0
Immunodépression	19%	25%
Antibiothérapie récente	38%	8%
Journée (8h00-20h00)	75%	42%
Nuit (20h00-0h00)	0	25%
Nuit profonde (0h00-8h00)	25%	17%
Heure d'apparition sepsis en moyenne	60 min	30 min
Apparition dans les 3 premières heures	88%	100%
Apparition dès l'admission	56%	83%
Retard au diagnostic	13%	0%
Durée de retard au diagnostic	2,5	0
Douleur Abdominale	25%	83%
SFU	25%	8%
Lombalgies	0%	0%
Diarrhées	13%	8%
Symptomatologie respiratoire	38%	0%
Autres	31%	8%
Température moyenne	39,1	37,9
T <36.00°C	0%	0%
T 36-38°C	0%	41%
T 38-38,3°C	6%	8%
T >38,3°C	94%	41%
FC moyenne	87,6	121,6
Tachycardie	69%	83%

Désaturation < 94%	56%	58%
Hypotension TAS < 90 mmHg	44%	42%
Hypoperfusion (lactates>4 mmol/L)	0%	25%
Hyperglycémie chez non diabétiques	25%	8%
Altération fonctions supérieures	44%	8%
CRP moyenne	215	255
CRP >12 mg/L	94%	100%
CRP >100 mg/L	81%	75%
GB moyenne	12694	13236

	6 PREMIERS MOIS POST PROTOCOLE	6 DERNIERS MOIS POST PROTOCOLE
Hémocultures Prélevées	100%	100%
Avant antibiothérapie	100%	84%
Mesure de lactates	62%	92%
Délai diagnostique moyen après apparition sepsis	Moins 60 min	60 min
Délai diagnostique moyen global	Moins de 60 min	Moins de 60 min

	6 PREMIERS MOIS POST PROTOCOLE	6 DERNIERS MOIS POST PROTOCOLE
Oxygénothérapie	88%	93%
Sondage urinaire	81%	79%
Remplissage dans les délais	94%	92%
Remplissage réalisé de façon correcte	93%	73%
Antibiothérapie dans les délais	87%	58%
Retard moyen à l'administration de l'antibiothérapie	2h	2h
Respect protocole d'antibiothérapie	81%	75%
Bonne utilisation de la NAD	88%	100%
Orientation vers réanimation hôpital	75%	92%
Durée moyenne de transfert en réanimation interne	4h15	3h00

ANNEXE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DU CHOC SEPTIQUE

L'installation d'une dysfonction vasculaire est un événement cardinal dans l'aggravation du tableau clinique, doublant la mortalité. La vasoplégie, l'hyporéactivité vasculaire, l'hypovolémie, parfois associées à une dysfonction myocardique, concourent à la diminution du débit cardiaque et à la dégradation hémodynamique. Une inadéquation entre les apports et les besoins en oxygène s'installe dans les différentes circulations régionales malgré la mise en jeu de mécanismes compensateurs. Sans intervention thérapeutique très précoce, la chute de pression et de débit de perfusion organique conduit soit à un décès rapide, soit à l'installation d'un syndrome de défaillance multi-viscérale, de pathogénie complexe et multifactorielle. (58).

A ce stade, la restauration rapide d'une perfusion organique, d'un débit cardiaque efficace et d'un transport en oxygène adapté aux différents besoins sont les clefs de l'amélioration pronostique.

Ainsi, la rapidité de réaction est très importante car plus la restauration d'une TaO_2 est rapide, avant l'obtention d'une dette cumulée en oxygène critique, plus les chances de rétablir une consommation d'oxygène compatible avec la survie est grande. Il s'agit là du principe de « golden hour », concept duquel sont nées les EGD^T.

Un remplissage vasculaire initial a pour objectif d'augmenter le débit cardiaque et la TaO_2 . S'il est insuffisant, il convient de recourir à des vasopresseurs. Cependant, lorsqu'on parvient à normaliser la diurèse et la pression artérielle, il n'est pas certain que la TaO_2 soit adaptée à l'organisme. En effet, le sepsis sévère ou le choc septique se caractérisent par des besoins élevés en oxygène expliquant qu'un débit cardiaque même élevé (associé à une pression artérielle et une diurèse normales) peut être insuffisant pour couvrir l'ensemble des besoins de l'organisme.

Dans cette situation, une saturation veineuse en oxygène (SvO_2) basse et des lactates augmentés rendent compte d'une inadéquation entre la TaO_2 et les besoins globaux de l'organisme. La saturation en oxygène du sang veineux cave supérieur ($ScvO_2$) pourrait avoir la même signification (2). Cependant, on peut considérer qu'elle n'est pas le reflet exact de la SvO_2 , surtout dans les états septiques.

Physiopathologie

L'état de choc se définit comme une insuffisance respiratoire cellulaire aiguë secondaire à une insuffisance circulatoire aiguë, entraînant une baisse de la délivrance effective en oxygène (O₂) aux tissus, et provoquant une véritable crise énergétique cellulaire. Cette situation, rapidement irréversible, appelée dysoxie, induit au recours à la voie anaérobie. Dans ce contexte, l'utilisation des lactates pour la synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) est inefficace. Il existe une accumulation d'ions H⁺ et de lactates intracellulaires responsable de l'apparition d'une acidose métabolique et d'une hyperlactatémie.

La physiopathologie des états septiques graves reste imparfaitement comprise en raison de la complexité de la réaction inflammatoire induite par l'infection. Néanmoins, peu à peu, le modèle physiopathologique s'est précisé ; récemment, en raison des découvertes portant sur les modifications du système immunitaire, de la microcirculation et du fonctionnement mitochondrial.

Sepsis et réaction inflammatoire

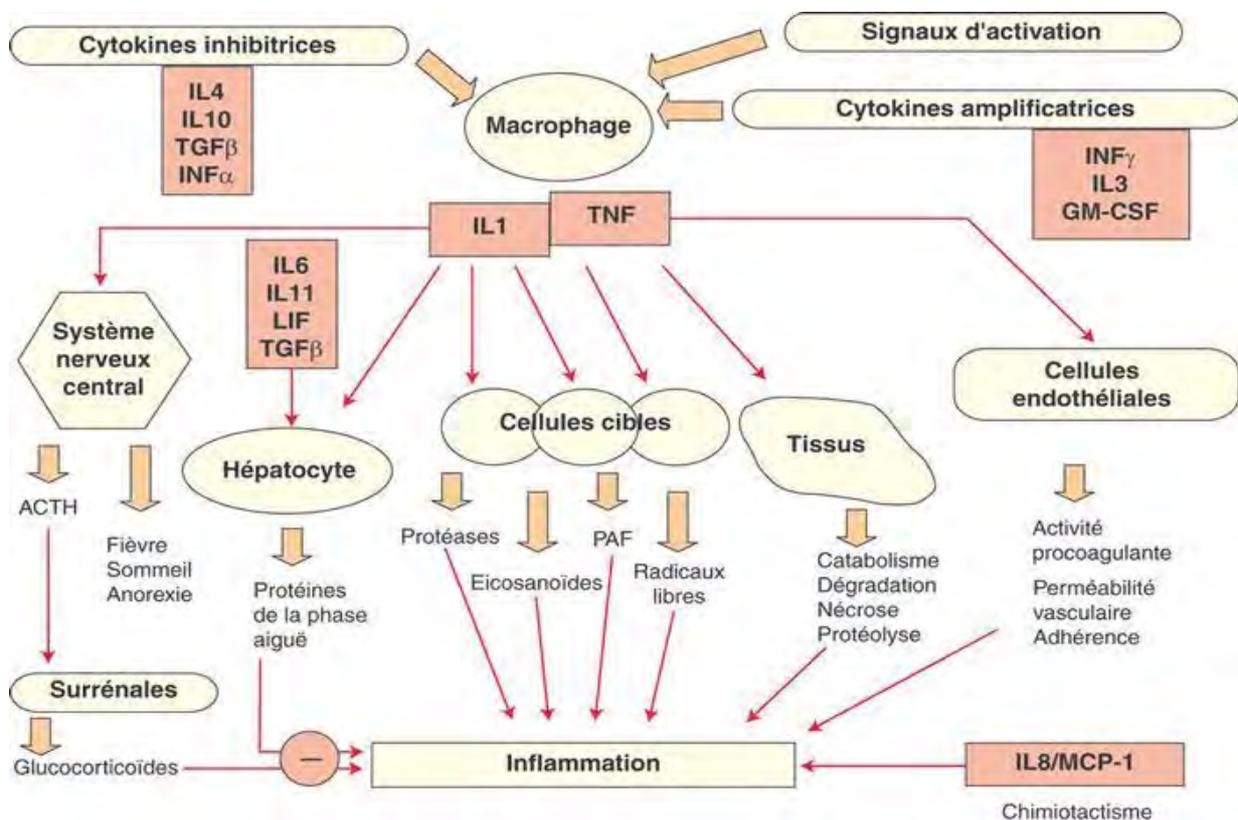
Le sepsis correspond à une dissémination à l'ensemble de l'organisme d'une réaction inflammatoire initiée au niveau du site infecté. Une production massive de cytokines comme le *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF alpha) et l'interleukine (IL) 1 β provoque une réaction inflammatoire généralisée à l'origine des défaillances circulatoire, respiratoire, neurologique, hématologique, hépatique ou rénale qui caractérisent les états septiques graves. À ces effets « endocriniens » des cytokines vont s'ajouter ceux d'autres médiateurs clefs de la réaction inflammatoire et de l'ischémie-reperfusion.

L'initiation de la réaction inflammatoire se fait principalement par deux voies : celle du complément d'une part, après interaction de polysides de surface bactériens avec la *mannane binding lectin* ou du lipopolysaccharide (LPS) bactérien avec la fraction C3 ; et d'autre part, par l'interaction directe des cellules de l'hôte avec des composés bactériens via l'activation de récepteurs *Toll-Like* (*Toll Like Receptors* ou *TLR*). Par exemple, le LPS, composant de la paroi des bactéries à Gram négatif, se combine avec des protéines solubles pour interagir avec le TLR4.

Cette interaction va induire l'activation du facteur transcriptionnel nucléaire kappa B (NF- κ B) dont le rôle est central dans l'induction de la production des protéines de l'inflammation. Des systèmes similaires sont retrouvés pour d'autres structures ou types bactériens, en particulier avec l'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien pour le récepteur TLR9 (58).

Les cytokines, chémokines, les médiateurs lipidiques et les radicaux libres vont avoir des actions de signalisation intercellulaire, d'activation-inhibition cellulaire et des actions directes anti-infectieuses. Les cytokines sont des protéines de faible poids moléculaire ayant des actions paracrines et autocrines. Les cytokines pro-inflammatoires (IL1 et TNF- α) sont sécrétées précocement au cours de la réaction inflammatoire. Elles participent également à l'amplification de la réponse inflammatoire. Les chémokines sont des cytokines de structures proches ayant également en commun leur activité chimiotactique (IL8 pour les neutrophiles, *Monocyte Chemoattractant Protein-1* [MCP-1] pour les monocytes). Elles participent au recrutement cellulaire au niveau du site infecté et à l'amplification de la réaction inflammatoire.

La réponse inflammatoire :



Des médiateurs lipidiques sont également impliqués dans l'inflammation. Les eicosanoïdes (leucotriènes, prostacyclines, prostaglandines et thromboxanes) sont des dérivés de l'acide arachidonique. Produits sous l'influence du TNF-alpha et de l'IL1, ils ont des effets sur le tonus vasculaire, l'agrégation plaquettaire, la perméabilité vasculaire, le chimiotactisme et modulent la réponse inflammatoire. Le *Platelet Activating Factor* (PAF) est également un médiateur lipidique. Produit sous l'action de l'histamine, la thrombine, du leucotriène C4, de l'IL1 ou du TNF-alpha, il participe à l'agrégation plaquettaire, l'hypotension, l'hyperréactivité bronchique et l'hypertension artérielle pulmonaire.

La réaction inflammatoire et les phénomènes locaux d'ischémie-reperfusion s'accompagnent d'une production de radicaux libres. L'anion superoxyde produit par les polynucléaires, les macrophages, les fibroblastes et les cellules endothéliales participe à l'activité antimicrobienne par un effet cytotoxique altérant les protéines et acides gras membranaires.

Le monoxyde d'azote (NO) est produit en grande quantité au cours du sepsis secondairement à la production et à l'activation de la NO synthétase (NOS) inductible. Il est responsable d'une vasodilatation artérielle et d'une résistance à l'action vasoconstrictrice des catécholamines et de l'angiotensine. Il se combine à l'anion superoxyde pour former du peroxyde nitrite, substance hautement oxydante qui participe aux lésions tissulaires.

La réaction inflammatoire favorise également l'activation de la cascade protéique de la coagulation par l'induction de l'expression du facteur tissulaire à la surface des cellules endothéliales et des monocytes et par l'inhibition de la fibrinolyse par activation de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène. Ces modifications initiées par les cytokines, en particulier l'IL6, par l'action procoagulante de la fraction C5 du complément favorisent la thrombose microvasculaire et l'altération de la perfusion tissulaire (58).

La réaction inflammatoire s'associe également à une modulation du système nerveux par l'action pro- ou anti-inflammatoire des neuromédiateurs (substance P, catécholamines, acétylcholine, bradykinine) et du système neuroendocrinien (augmentation de la production des glucocorticoïdes).

Expérimentalement, les deux principaux modèles permettant l'exploration du sepsis et de la réaction inflammatoire qui l'accompagne sont l'induction d'une infection profonde chez l'animal (classiquement péritonite par ligature-ponction cæcale) ou

l'induction d'un choc endotoxinique par injection de LPS. Ces modèles, qui miment le choc septique tant sur le plan des modifications biologiques que cliniques, sont complémentaires. Ils illustrent parfaitement la dualité de la réaction inflammatoire : protectrice vis-à-vis du phénomène infectieux (production des cytokines qui permettent le recrutement et l'activation immunitaire) et délétère vis-à-vis du système cardiocirculatoire (réponse cytokinique systémique, vasoplégie, dépression myocardique, choc). Les souris C3H/HeJ sont ainsi protégées contre la réponse inflammatoire systémique et le choc induit par le LPS grâce à une mutation du récepteur TLR4 ; elles sont en revanche très susceptibles à l'infection.

Modifications hémodynamiques précoces au cours du sepsis

La survenue d'une défaillance circulatoire au cours du sepsis est un événement de mauvais pronostic : la mortalité, qui atteint 20 à 30 % dans le sepsis grave sans choc, passe de 40 à 70 % en cas de choc septique. À la phase aiguë, l'atteinte cardiovasculaire est la défaillance la plus fréquemment retrouvée.

La phase précoce de l'état de choc septique est caractérisée, avant tout remplissage vasculaire, par un état hypokinétique associant une diminution rapide du débit cardiaque, par diminution du retour veineux (notamment splanchnique) et une diminution de la pression artérielle. Une réduction progressive des résistances vasculaires va ensuite aggraver cette baisse de la PA. Cette baisse du débit aboutit à une réduction rapide et brutale de la délivrance en O₂ au niveau tissulaire dont témoignent la diminution de la saturation veineuse centrale en oxygène (ScvO₂) et l'augmentation des lactates sanguins. Une défaillance myocardique associée participe et aggrave l'altération hémodynamique et la défaillance circulatoire. L'hypovolémie initiale des patients fixe clairement le pronostic lorsqu'elle n'est pas rapidement corrigée. Elle présente deux composantes : une réduction du tonus vasculaire à l'origine d'une hypovolémie relative (dilatation du contenant) et une hypovolémie vraie par fuite capillaire et pertes insensibles (diminution du contenu).

L'hypovolémie absolue retrouvée au cours du choc septique peut être expliquée par la majoration des pertes liquidiennes (fièvre, pertes digestives...) mais également par un transfert liquidien vers le secteur interstitiel. La perméabilité vasculaire est

augmentée au cours du choc septique sous l'effet du thromboxane A₂ mais également par une altération endothéliale directe. En effet, on retrouve au cours du choc septique une véritable « lésion endothéliale » dont l'une des causes pourrait être une toxicité directe des cytokines ou des produits microbiens tels que le LPS. Ce dernier peut rapidement induire l'apparition de zones de désendothélialisation, qui persistent ensuite dans le temps. La perméabilité endothéliale touche à la fois la circulation systémique et la circulation pulmonaire comme cela a été démontré dans plusieurs modèles animaux de sepsis, notamment dans le modèle de ligature-ponction cœcale.

Dans les premières heures d'évolution du choc septique, la composante prédominante de la défaillance circulatoire est donc l'hypovolémie, tant relative qu'absolue. Bien que la relaxation vasculaire dépendante de l'endothélium et du flux de perfusion soit diminuée au cours du sepsis par une diminution de la production et de l'activité de la NOS endothéliale constitutive (NOS_e), l'activation de la NOS inducible (NOS_i) va secondairement entraîner une production massive et continue de NO à l'origine d'une vasoplégie et d'une diminution de la réponse vasculaire aux catécholamines. En effet, l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse du NO tel que le N-monométhyl-L-arginine (L-NMMA) au cours du choc septique entraîne une correction de la diminution des résistances vasculaires et de la PA. Néanmoins, l'utilisation du L-NMMA dans un essai thérapeutique clinique d'étude de phase III a dû être interrompue en raison d'une surmortalité dans le groupe traité. Cette surmortalité pourrait être attribuée à l'hypoperfusion secondaire à une vasoconstriction dépassant son objectif dans la mesure où le L-NMMA inhibe la NOS_i mais aussi l'activité résiduelle de la NOS_e déjà compromise par le sepsis. Les résultats favorables de l'utilisation de l'hydrocortisone dans le choc septique, notamment sur la diminution de réponse aux vasoconstricteurs, pourraient ainsi être en partie expliqués par une modulation de la synthèse ou de l'expression de la NOS_i (58).

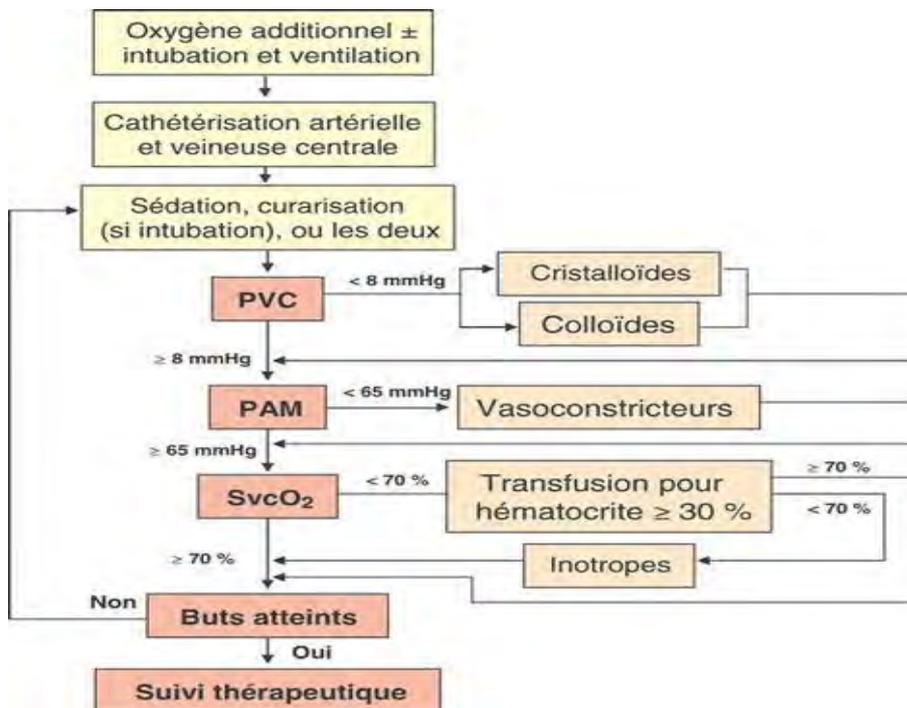
Parallèlement à la défaillance vasculaire, une défaillance myocardique apparaît très précocement au cours du choc septique et régresse habituellement en 5 à 7 jours. Elle est caractérisée par une modification de la sensibilité des protéines contractiles au calcium et de la relaxation du myocarde. Cliniquement, la diminution de la force contractile du myocarde et la dilatation ventriculaire en réponse au remplissage ont été retrouvées par plusieurs auteurs, l'absence de dilatation semblant de mauvais pronostic. Les modifications myocardiques ne semblent pas liées à une ischémie myocardique par

altération de la perfusion tissulaire puisque le débit coronaire est maintenu au cours du choc septique et que l'extraction et la production de lactates myocardiques restent normales. Des anomalies microcirculatoires ne peuvent pas être formellement exclues. Plusieurs types de modifications des myocytes participant à l'altération de leurs propriétés mécaniques ont été retrouvés :

- une altération de la réponse β -adrénergique a été évoquée ; elle semble apparaître tardivement, plusieurs heures après l'apparition du choc ;
- l'hyperproduction de NO au cours du sepsis peut participer à la défaillance myocardique par le biais de la production de peroxy-nitrites qui ont des effets cytotoxiques (membranes, protéines, ADN, mitochondries) ;
- une altération de l'homéostasie calcique est également retrouvée au cours du choc septique ainsi que des modifications du courant calcique transmembranaire.
- Une diminution de la sensibilité des myofilaments au calcium liée à des phosphorylations des protéines semble déterminante. De plus, cette désensibilisation des myofilaments pourrait être à la base de la dilatation ventriculaire aiguë en réponse au remplissage.
- D'autres anomalies pourraient intervenir dans la défaillance myocardique. La respiration mitochondriale pourrait être altérée et l'activation des voies de l'apoptose participerait également à la défaillance contractile.

La défaillance vasculaire et la dysfonction myocardique représentent les éléments déterminants de l'altération de la perfusion tissulaire à la phase précoce du choc septique. Elles sont à l'origine de l'insuffisance circulatoire avec diminution de la saturation veineuse en oxygène (SvO_2) et hyperlactatémie. Rivers and al (1) ont établi un protocole dont la mise en pratique a permis la correction rapide des paramètres macrocirculatoires (PAM, PVC et $ScvO_2$) et l'amélioration du pronostic (diminution de mortalité à 28 jours de 16 %) des patients en choc septique. La correction des objectifs thérapeutiques a permis la correction de l'hypovolémie, de la diminution du tonus vasculaire et de l'insuffisance des apports tissulaires en oxygène (par bas débit ou hémomodilution).

Prise en charge hémodynamique initiale du sepsis sévère d'après Rivers and al



La correction de la défaillance hémodynamique est un élément majeur du pronostic mais ne permet pas la correction de l'ensemble des défaillances d'organes. Il persiste une altération de la perfusion tissulaire par altération de la distribution régionale en l'oxygène et du fonctionnement microcirculatoire.

Au cours du choc septique, plusieurs études ont montré que les organes ne vont pas présenter le même profil de redistribution microvasculaire. Le muscle et l'intestin présentent par exemple une fragilité différente dans le modèle de choc endotoxique. Au niveau musculaire, il n'existe au cours du choc qu'une discrète et transitoire diminution de la perfusion tissulaire sans apparition d'hétérogénéité microcirculatoire ou de shunt fonctionnel. Au niveau de la séreuse digestive, la diminution de perfusion est hétérogène mais récupère progressivement lors de la correction du choc. En revanche, la muqueuse présente une importante et persistante diminution du flux local, insensible au remplissage corrigeant l'hémodynamique systémique. Des shunts fonctionnels sont observés et s'accompagnent d'hypoxie et d'acidose tissulaire. Ainsi, au cours du traitement du choc, malgré la restitution d'un débit sanguin normal global, il peut persister des anomalies microcirculatoires substantielles et des zones d'hypoperfusion et d'hypoxie tissulaires contribuant à l'émergence de la dysfonction d'organe : l'altération endothéliale, l'œdème pariétal vasculaire et l'activation de la

coagulation, les anomalies cellulaires induites par l'agression bactérienne expliquent sans doute en partie la persistance de ces désordres qui ne sont pas retrouvés dans les suites d'un choc d'origine hémorragique, d'intensité et de durée comparables.

La libération massive de NO par la NOSi est à l'origine d'une relaxation diffuse des artérioles empêchant le maintien de la pression de perfusion. Le traitement par corticoïdes a montré son efficacité sur la diminution de la NOSi et sur la restauration de la réponse pressive aux catécholamines. Les altérations endothéliales induites par le sepsis sont à l'origine d'un défaut d'adaptation du débit régional habituellement régulé par la NOsec qui est inhibée au cours du sepsis. On observe ainsi une augmentation du nombre de capillaires non perfusés et donc une augmentation de la distance entre le tissu et le capillaire perfusé le plus proche. Combiné avec l'oedème interstitiel, il en résulte une diminution de la pression partielle locale en O₂.

Parallèlement à ces anomalies rhéologiques, d'autres éléments vont altérer la perfusion régionale. L'activation de la coagulation par l'altération endothéliale et la libération de facteur tissulaire sont à l'origine d'une coagulation intravasculaire disséminée. L'agrégation plaquettaire et l'adhésion leucocytaire sont exacerbées par la réaction inflammatoire. Enfin, la déformabilité des globules rouges est diminuée par le NO. Ces éléments vont accentuer l'altération de la perfusion régionale et ainsi participer aux anomalies de distribution de l'oxygène.

Modification de fonctionnement cellulaire

Un nouveau champ d'exploration est actuellement l'altération du fonctionnement cellulaire induite par le sepsis. L'activation de la réaction inflammatoire peut être à l'origine d'une activation des voies de l'apoptose, induisant la mort cellulaire indépendamment d'un déficit d'apport en O₂. Le sepsis peut également être à l'origine d'une altération de l'utilisation de l'O₂. Même après restauration de la perfusion tissulaire, il peut donc persister une déviation du métabolisme cellulaire vers un métabolisme dit anaérobie avec production de lactates. Cette anomalie semble le fait d'une altération du fonctionnement mitochondrial se trouvant dans l'incapacité d'assurer la phosphorylation oxydative, principal élément de la production d'ATP. Cette altération mitochondriale pourrait être liée à l'action de dérivés du NO et à l'activation des voies métaboliques intracellulaires de l'apoptose.

ANNEXE 3 : PRINCIPALES ETUDES DE LA REVUE DE LA LITTERATURE

Méta-analyse Wan-Jie and al 2014

- **Type** : Revue de la littérature évaluant les effets des EGDT sur la mortalité dans le sepsis.
- **Critère de jugement principal** : mortalité globale.
- **Population** : 13 études englobant 2525 patients.
- **Objectif** : Reprendre les études concernant les EGDT, se concentrer sur la rapidité d'initiation du protocole et évaluer leurs effets sur la mortalité.
- **Schéma** : 1299 patients dans le groupe EGDT et 1226 dans le groupe contrôle
- **Résultats** : Diminution de 17% de la mortalité grâce à l'utilisation des EGDT versus la prise en charge classique. Les résultats défavorables mis en évidence par les études récentes sont dus à une intégration au sein des schémas de prise en charge des principales recommandations issues de la SSC. Efficacité d'une prise en charge précoce pour des patients issus des urgences.
- **Conclusion** : Une prise en charge rapide améliore le pronostic mais les objectifs guidant celle-ci ne sont pas tout à fait bien définis.

Etude PROMISE Mouncey and al en 2015

- **Type** : Etude prospective randomisée
- **Critère de jugement principal** : mortalité à 90 jours
- **Objectif** : Etude de l'efficacité des EGDT dans 56 centres d'accueil des urgences en Angleterre.
- **Population** : 1260 patients, 630 pour EGDT et 630 pour soins usuels
- **Schéma** : Répartition aléatoire entre groupe EGDT et groupe soins usuels.
- **Résultats** : Pas de différence en terme de mortalité à 90 jours. Plus d'utilisation de solutés de remplissage, de drogues vasoactives et durées d'hospitalisation plus longues pour le groupe EGDT.
- **Conclusion** : Il s'agissait d'une remise en question des EGDT mais tous les patients ont reçu un remplissage et une antibiothérapie probabiliste avant randomisation. Il s'agit plus d'une étude qui remet en cause les paramètres de monitoring.

Etude ARISE SL Peake and al en 2014

- **Type** : Etude prospective randomisée
- **Critère de jugement principal** : mortalité à 90 jours
- **Objectif** : Etude de l'efficacité des EGDT dans 51 centres d'accueil des urgences (dont la majorité se situe en Australie ou en Nouvelle Zélande).

- **Population** : Patients se présentant aux urgences dans le cadre d'un sepsis sévère débutant. 1588 patients, 792 dans le groupe EGDT et 796 dans le groupe soins usuels.
- **Période** : 5 octobre 2008 au 23 avril 2014
- **Schéma** : Répartition aléatoire entre groupe EGDT et groupe soins usuels. Critères d'inclusion : hypotension, hypotension réfractaire, hypoperfusion évaluée par les lactates et symptomatologie infectieuse. Tous recevaient au moins 1000 mL de remplissage et une antibiothérapie dans les deux heures avant randomisation. Pour la cohorte des soins usuels, la prise en charge thérapeutique était déterminée par l'équipe soignante, pas de mise en place de cathéter artériel. La cohorte EGDT recevait des soins selon un protocole unifié entre les différents centres avec mise en place d'un cathéter artériel et d'une voie centrale une heure après randomisation.
- **Résultats** : Patients similaires démographiquement, se sont présentés en même temps aux urgences, même nombre avec tableau d'hypotension ou d'hypoperfusion, ont reçu le même remplissage, ont reçu les antibiotiques dans le même temps avec deux sources principales d'infections similaires (urinaire et respiratoire). Plus d'admission directement en soins continus dans la cohorte EGDT et plus d'utilisation de catécholamines. 90% des patients du groupe EGDT ont eu une voie centrale dans l'heure et 61% dans le groupe traitements usuels au bout de 1,2 heures mais sans monitoring de la ScvO₂. Le volume de remplissage dans le groupe EGDT était légèrement supérieur sur les 6 premières heures (1964 mL versus 1713 mL). Pas de différence entre les deux groupes pour la mortalité à 90 jours et sur les critères secondaires (mortalité jusqu'à 90 jours, après admission aux soins intensifs, jusqu'à 28 jours ; durée de séjour dans n'importe quel service, de ventilation mécanique, de support hémodynamique, de limitation thérapeutique et d'événements indésirables).
- **Conclusion** : Les auteurs voulaient remettre en question les EGDT. En réalité, l'étude ne remet en question qu'une partie des recommandations puisque les patients des deux cohortes reçoivent un remplissage et une antibiothérapie précoces. Elle met en évidence que certains aspects de la prise en charge initiale décrits dans les recommandations de la SSC, comme le monitoring de la ScvO₂ et la pose de cathéters artériels, ne modifient pas la mortalité à 28 ou 90 jours. Elle inclut comme base thérapeutique la reconnaissance rapide, l'admission rapide en soins continus et l'administration dans l'heure d'un remplissage efficace et d'une antibiothérapie probabiliste.

Etude PROCESS DM Yealy and al en Mai 2014

- **Type** : Etude prospective randomisée.
- **Objectif** : Etude de la nécessité des EGDT dans les services d'urgence classiques de 31 hôpitaux américains
- **Critère de jugement principal** : mortalité à 60 jours.
- **Période** : Mars 2008 à Mai 2013
- **Schéma** : Répartition en trois groupes : cohorte des EGDT, cohorte de thérapies protocolisées ajustées sur l'hémodynamique et cohorte des soins usuels.
- **Population** : 1341 patients ayant une hypotension réfractaire ou une élévation des lactates. 439 pour le protocole EGDT, 446 pour les thérapies protocolisées et 456 pour les soins usuels.

- **Résultats** : Vasopresseurs et antibiotiques à la discrétion des médecins. Thérapeutiques protocolisées moins agressives (pas de cathéter, pas de VVC mais deux voies périphériques de bon calibre) avec un remplissage basé sur la PAM. Bonne compliance aux deux protocoles (équipes spécialisées dans la prise en charge du sepsis dans les deux premières cohortes), pas de retard à la mise en place du cathéter artériel ou de la voie centrale dans le groupe EGDT. ScvO2 non monitorée dans les deux autres groupes et cathéter artériel mis en place dans 50% des cas dans le groupe thérapies protocolisées mais avec retard. Pas de différence entre les trois cohortes en termes de mortalité, de défaillances d'organes, d'admission aux soins intensifs et de durée d'hospitalisation. Utilisation plus importante de remplissages et d'amines vasoactives dans les groupes protocolisés. Tous les patients ont reçu un remplissage efficace (20 à 30mL/kg en 15 à 20 minutes).
- **Conclusion** : Les auteurs concluent à une absence de différence de mortalité entre les trois groupes cependant tous ont reçu remplissage précoce et administration précoce d'une antibiothérapie. Pas d'intérêt pour la mise en place d'un cathéter artériel ou du monitoring de la ScvO2 par une voie centrale.

Etude de ARH Van Zanten and al en 2013

- **Type** : Etude prospective multicentrique.
- **Période** : Juillet 2009 à Janvier 2013.
- **Objectif** : Evaluer l'impact de l'adhésion aux EGDT sur la mortalité intra-hospitalière dans 82 centres de soins intensifs en Hollande.
- **Critère de jugement principal** : Mortalité propre à chaque cas de sepsis sévère ou de choc septique en ajustant selon la gravité du cas.
- **Schéma** : Prise en compte de la gravité du tableau septique à l'inclusion du patient. Ils ont comparé des hôpitaux participant à un programme de mise en place des EGDT avec ceux ne participant pas à un tel programme.
- **Résultats** : 8387 patients admis dans 52 centres de soins participants et 8031 dans les centres non participants. Les résultats étaient ajustés selon l'âge, le sexe, les modalités d'admission, la sévérité du tableau initial et la localisation du sepsis. La réduction absolue de mortalité en faveur de la cohorte des centres participants était de 5,8% sur 3,5 ans par rapport à la cohorte des hôpitaux ne participant pas au programme. En effet, cette dernière cohorte n'a pas vu sa mortalité diminuer avec le temps. L'adhésion individuelle à 80% aux EGDT diminue la mortalité relative de 15% et absolue de 5%.
- **Conclusion** : L'implantation d'un programme de prise en charge des états septiques graves et l'adhésion à un tel programme diminue la mortalité intra-hospitalière.

Etude de MM Levy and al 2012

- **Type** : Etude prospective multicentrique
- **Objectif** : Déterminer le rapport entre la compliance aux recommandations SSC 2004 et la mortalité.

- **Schéma** : Inclusion de patients présentant un état septique grave et évaluation d'un programme éducatif en donnant accès à un site internet permettant de résumer les protocoles et les critères d'inclusion.
- **Période** : 1^{er} Janvier 2005 au 30 Juin 2012 en Europe, aux Etats-Unis et en Amérique Latine.
- **Population** : 29 470 patients
- **Résultats** : Une compliance totale aux recommandations a été retrouvée dans 102 sites (46,8%) pour les mesures diagnostiques et dans 103 sites (47,2%) pour les mesures thérapeutiques. La meilleure compliance a été retrouvée aux Etats-Unis. La compliance à 2 ans était plus élevée (67,2% pour les mesures diagnostiques et 64,3% pour les thérapeutiques). La majorité des diagnostics d'état septique grave sont faits aux urgences (55,8%) tous services confondus. Cependant, c'est aux urgences que le taux de compliance est le plus faible. Ils constatent une augmentation de l'hospitalisation en soins intensifs et de la durée d'hospitalisation avec la faible compliance aux recommandations. La mortalité est inférieure dans les groupes à forte compliance (29%) par rapport à ceux de faible compliance (38,6%). La mortalité diminue de 0,7% avec l'adhésion aux recommandations toutes les périodes de 3 mois pendant 2 ans, puis il y a un plateau de 2 à 4 ans puis elle réaugmente légèrement au delà de 4 ans avec une baisse de la compliance. La mortalité diminue de 4% à chaque période de 3 mois qui suit une autre période identique de compliance aux recommandations, une compliance augmentée de 10% aux mesures diagnostiques permet une diminution de la mortalité de 5% et une augmentation de compliance de 10% aux mesures thérapeutiques permet une baisse de 3%. La mortalité diminue de 18% si toutes les mesures diagnostiques sont effectuées et de 14% si les mesures thérapeutiques sont réalisées. L'admission aux soins intensifs et la durée moyenne d'hospitalisation diminuent de 4% à chaque fois que 10% des mesures sont bien réalisées.
- **Conclusion** : Cette étude, sur une période de 7,5, ans montre qu'une compliance élevée à des mesures de prise en charge permet une diminution de la mortalité globale de 25%.

Etude de Ron Daniels and al en 2010

- **Type** : Etude prospective observationnelle
- **Période** : sur un an sur 500 lits hospitaliers
- **Objectif** : Evaluer la compliance à un protocole suite à un programme éducatif
- **Population** : 567 patients inclus
- **Résultats** : La compliance mesurée avant formation est de 19% et un an après de 31,3%. Une augmentation de compliance aux recommandations de 12% correspond à une diminution de mortalité de 18%.
- **Conclusion** : La formation des équipes des services d'urgence permet une meilleure délivrance des recommandations et donc une baisse de la mortalité.

Etude de MM Levy and al en 2010

- **Type** : Large série prospective
- **Objectif** : Etudier l'impact des EGDT sur la prise en charge des états septiques.
- **Schéma** : Ils ont créé un programme de sensibilisation aux recommandations fondamentales de la SSC, les « evidence-based guidelines ».
- **Population** : 15 775 patients inclus sur 252 sites différents dans la base de données de la SSC.
- **Résultats** : La compliance aux recommandations a augmenté de manière linéaire sur les deux ans passant de 10,9% dans le premier quart de l'étude à 31,3% dans le deuxième quart. La mortalité a diminué passant de 37% au début à 30,8% dans le dernier quart. De manière générale, la mortalité a diminué le temps de la campagne en moyenne de 0,8% par quart (3 mois).
- **Conclusion** : L'utilisation d'un programme de sensibilisation permet de changer le comportement des soignants face à la pathologie du sepsis et augmente la compliance.

Etude de Castellanos-Ortega and al en 2010

- **Type** : Etude prospective avec un groupe post intervention (sur 3 années consécutives) et un groupe témoin
- **Objectif** : Etude de la compliance à un protocole établi à l'hôpital et des conséquences de sa mise en place sur les patients de soins intensifs (en terme de mortalité, de durée moyenne de séjour, de complications).
- **Population** : 444 patients sur 30 lits de soins intensifs en Espagne. 348 patients inclus dans le groupe post intervention et 96 dans le groupe témoin.
- **Schéma** : Programme d'éducation (conférence, lecture, réunion) mis en place pendant 3 mois. La prise en charge (lactates, hémocultures, remplissage...) aux urgences devait être accomplie en 3 heures.
- **Résultats** : La compliance aux recommandations dépend de l'endroit d'où provient le patient (urgences, service médical, service chirurgical) ; la meilleure compliance étant celle des urgences. L'implantation d'un protocole a permis la diminution de la mortalité et de la durée moyenne de séjour. Après le programme d'éducation, la compliance aux recommandations est passée de 1% à 11,3%.
- **Conclusion** : Avec la gravité du patient qui augmente, la mortalité réduit encore plus si les EGDT sont bien appliquées. Cette étude montre aussi un changement important sur 3 ans : au début les patients admis aux soins intensifs provenaient majoritairement des services alors que à la fin ils provenaient surtout des urgences. Il n'est pas nécessaire d'accomplir toutes les recommandations pour obtenir de bons résultats, mais le bénéfice pronostique dépend quand même du nombre de mesures accomplies dans le temps imparti sachant que la mortalité diminue avec le nombre de mesures réalisées.

ANNEXE 4 : RECOMMANDATIONS SSC 2012 (POUR PRISE EN CHARGE INITIALE)

Diagnostic criteria for sepsis

Infection, documented or suspected, and some of the following:

General variables

Fever (≥ 38.3 °C)

Hypothermia (core temperature ≤ 36 °C)

Heart rate ≥ 90 min⁻¹ or more than two SD above the normal value for age

Tachypnea

Altered mental status

Significant edema or positive fluid balance (≥ 20 mL/kg over 24 h)

Hyperglycemia (plasma glucose ≥ 140 mg/dL or 7.7 mmol/L) in the absence of diabetes

Inflammatory variables

Leukocytosis (WBC count $\geq 12,000$ IL-1)

Leukopenia (WBC count $\leq 4,000$ IL-1)

Normal WBC count with greater than 10 % immature forms

Plasma C-reactive protein more than two SD above the normal value
Plasma procalcitonin more than two SD above the normal value

Hemodynamic variables

Arterial hypotension (SBP ≤ 90 mmHg, MAP ≤ 70 mmHg, or an SBP decrease ≥ 40 mmHg in adults or less than two SD below normal for age)

Organ dysfunction variables

Arterial hypoxemia (PaO₂/FiO₂ ≤ 300)

Acute oliguria (urine output ≤ 0.5 mL kg⁻¹ h⁻¹ for at least 2 h despite adequate fluid resuscitation)
Creatinine increase ≥ 0.5 mg/dL or 44.2 μ mol/L

Coagulation abnormalities (INR ≥ 1.5 or aPTT ≥ 60 s)

Ileus (absent bowel sounds)

Thrombocytopenia (platelet count $\leq 100,000$ IL-1)

Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin ≥ 4 mg/dL or 70 μ mol/L)

Tissue perfusion variables

Hyperlactatemia (≥ 1 mmol/L)

Decreased capillary refill or mottling

Recommendations: initial resuscitation and infection issues

A. Initial resuscitation

1. Protocolized, quantitative resuscitation of patients with sepsis-induced tissue hypoperfusion (defined in this document as hypotension persisting after initial fluid challenge or blood lactate concentration ≥ 4 mmol/L). Goals during the first 6 h of resuscitation:

- (a) Central venous pressure 8–12 mmHg
- (b) Mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mmHg
- (c) Urine output ≥ 0.5 mL kg⁻¹ h⁻¹

(d) Central venous (superior vena cava) or mixed venous oxygen saturation 70 or 65 %, respectively (grade 1C)

2. In patients with elevated lactate levels targeting resuscitation to normalize lactate as rapidly as possible (grade 2C)

B. Screening for sepsis and performance improvement

1. Routine screening of potentially infected seriously ill patients for severe sepsis to allow earlier implementation of therapy (grade 1C)

2. Hospital-based performance improvement efforts in severe sepsis (UG)

C. Diagnosis

1. Cultures as clinically appropriate before antimicrobial therapy if no significant delay ([45 min) in the start of antimicrobial(s) (grade 1C). At least 2 sets of blood cultures (both aerobic and anaerobic bottles) be obtained before antimicrobial therapy with at least 1 drawn percutaneously and 1 drawn through each vascular access device, unless the device was recently (<48 h) inserted (grade 1C)

2. Use of the 1,3 b-D-glucan assay (grade 2B), mannan and anti-mannan antibody assays (2C), if available and invasive candidiasis is in differential diagnosis of cause of infection.

3. Imaging studies performed promptly to confirm a potential source of infection (UG)

D. Antimicrobial therapy

1. Administration of effective intravenous antimicrobials within the first hour of recognition of septic shock (grade 1B) and severe sepsis without septic shock (grade 1C) as the goal of therapy

2a. Initial empiric anti-infective therapy of one or more drugs that have activity against all likely pathogens (bacterial and/or fungal or viral) and that penetrate in adequate concentrations into tissues presumed to be the source of sepsis (grade 1B)

2b. Antimicrobial regimen should be reassessed daily for potential deescalation (grade 1B)

3. Use of low procalcitonin levels or similar biomarkers to assist the clinician in the discontinuation of empiric antibiotics in patients who initially appeared septic, but have no subsequent evidence of infection (grade 2C)

4a. Combination empirical therapy for neutropenic patients with severe sepsis (grade 2B) and for patients with difficult to treat multidrug-resistant bacterial pathogens such as *Acinetobacter* and *Pseudomonas* spp. (grade 2B). For patients with severe infections associated with respiratory failure and septic shock, combination therapy with an extended spectrum beta-lactam and either an aminoglycoside or a fluoroquinolone is for *P. aeruginosa* bacteremia (grade 2B). A combination of beta-lactam and macrolide for patients with septic shock from bacteremic *Streptococcus pneumoniae* infections (grade 2B)

4b. Empiric combination therapy should not be administered for more than 3–5 days. De-escalation to the most appropriate single therapy should be performed as soon as the susceptibility profile is known (grade 2B)

5. Duration of therapy typically 7–10 days; longer courses may be appropriate in patients who have a slow clinical response, undrainable foci of infection, bacteremia with *S. aureus*; some fungal and viral infections or immunologic deficiencies, including neutropenia (grade 2C)

6. Antiviral therapy initiated as early as possible in patients with severe sepsis or septic shock of viral origin (grade 2C)

7. Antimicrobial agents should not be used in patients with severe inflammatory states determined to be of noninfectious cause (UG)

E. Source control

1. A specific anatomical diagnosis of infection requiring consideration for emergent source control be sought and diagnosed or excluded as rapidly as possible, and intervention be undertaken for source control within the first 12 h after the diagnosis is made, if feasible (grade 1C)

2. When infected peripancreatic necrosis is identified as a potential source of infection, definitive intervention is best delayed until adequate demarcation of viable and nonviable tissues has occurred (grade 2B)
3. When source control in a severely septic patient is required, the effective intervention associated with the least physiologic insult should be used (e.g., percutaneous rather than surgical drainage of an abscess) (UG)
4. If intravascular access devices are a possible source of severe sepsis or septic shock, they should be removed promptly after other vascular access has been established (UG)

F. Infection prevention

- 1a. Selective oral decontamination and selective digestive decontamination should be introduced and investigated as a method to reduce the incidence of ventilator-associated pneumonia; This infection control measure can then be instituted in health care settings and regions where this methodology is found to be effective (grade 2B)
- 1b. Oral chlorhexidine gluconate be used as a form of oropharyngeal decontamination to reduce the risk of ventilator-associated pneumonia in ICU patients with severe sepsis (grade 2B)

Recommendations: hemodynamic support and adjunctive therapy

G. Fluid therapy of severe sepsis

1. Crystalloids as the initial fluid of choice in the resuscitation of severe sepsis and septic shock (grade 1B).
2. Against the use of hydroxyethyl starches for fluid resuscitation of severe sepsis and septic shock (grade 1B).
3. Albumin in the fluid resuscitation of severe sepsis and septic shock when patients require substantial amounts of crystalloids (grade 2C).
4. Initial fluid challenge in patients with sepsis-induced tissue hypoperfusion with suspicion of hypovolemia to achieve a minimum of 30 mL/kg of crystalloids (a portion of this may be albumin equivalent). More rapid administration and greater amounts of fluid may be needed in some patients (grade 1C).
5. Fluid challenge technique be applied wherein fluid administration is continued as long as there is hemodynamic improvement either based on dynamic (e.g., change in pulse pressure, stroke volume variation) or static (eg, arterial pressure, heart rate) variables (UG).

H. Vasopressors

1. Vasopressor therapy initially to target a mean arterial pressure (MAP) of 65 mm Hg (grade 1C).
2. Norepinephrine as the first choice vasopressor (grade 1B).
3. Epinephrine (added to and potentially substituted for norepinephrine) when an additional agent is needed to maintain adequate blood pressure (grade 2B).
4. Vasopressin 0.03 units/minute can be added to norepinephrine (NE) with intent of either raising MAP or decreasing NE dosage (UG).
5. Low dose vasopressin is not recommended as the single initial vasopressor for treatment of sepsis-induced hypotension and vasopressin doses higher than 0.03-0.04 units/minute should be reserved for salvage therapy (failure to achieve adequate MAP with other vasopressor agents) (UG).
6. Dopamine as an alternative vasopressor agent to norepinephrine only in highly selected patients (eg, patients with low risk of tachyarrhythmias and absolute or relative bradycardia) (grade 2C).

7. Phenylephrine is not recommended in the treatment of septic shock except in circumstances where (a) norepinephrine is associated with serious arrhythmias, (b) cardiac output is known to be high and blood pressure persistently low or (c) as salvage therapy when combined inotrope/vasopressor drugs and low dose vasopressin have failed to achieve MAP target (grade 1C).
8. Low-dose dopamine should not be used for renal protection (grade 1A).
9. All patients requiring vasopressors have an arterial catheter placed as soon as practical if resources are available (UG).

I. Inotropic therapy

1. A trial of dobutamine infusion up to 20 micrograms/kg/min be administered or added to vasopressor (if in use) in the presence of (a) myocardial dysfunction as suggested by elevated cardiac filling pressures and low cardiac output, or (b) ongoing signs of hypoperfusion, despite achieving adequate intravascular volume and adequate MAP (grade 1C).
2. Not using a strategy to increase cardiac index to predetermined supranormal levels (grade 1B).

J. Corticosteroids

1. Not using intravenous hydrocortisone to treat adult septic shock patients if adequate fluid resuscitation and vasopressor therapy are able to restore hemodynamic stability (see goals for Initial Resuscitation). In case this is not achievable, we suggest intravenous hydrocortisone alone at a dose of 200 mg per day (grade 2C).
2. Not using the ACTH stimulation test to identify adults with septic shock who should receive hydrocortisone (grade 2B).
3. In treated patients hydrocortisone tapered when vasopressors are no longer required (grade 2D).
4. Corticosteroids not be administered for the treatment of sepsis in the absence of shock (grade 1D).
5. When hydrocortisone is given, use continuous flow (grade 2D).

BIBLIOGRAPHIE

- 1- T Pottecher, S Calvat, H Dupont, J Durand, R Gauzit, P Gerbeaux, S Jaber, M Jourdain, A de Lassence, C Lejus, E Lher, F Plouvier, S Renolleau : Prise en charge hémodynamique du sepsis sévère. *Recommandations SFAR SRLF 2006*.
- 2- RP Dellinger, MM Levy, A Rhodes, D Annane, H Gerlach, SM Opal, JE Sevransky, CL Sprung, IS Douglas, R Jaeschke, TM Osborn, ME Nunnally, SR Townsend, K Reinhart, RM Kleinpell, DC Angus, CS Deutschman, FR Machado, GD Rubenfeld, S Webb, RJ Beale, JL Vincent, R Moreno : Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Medicine 2013 ; 39 : 165-228*.
- 3- PA Nee : Critical Care in the Emergency department, severe sepsis and septic shock. *Emergency Medicine Journal 2005 ; 22 : 713-717*.
- 4- J Butler : The Surviving Sepsis Campaign and the emergency department. *Emergency Medicine Journal 2008 ; Vol 25 : No 1*
- 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- P Le Conte, E Montassier, G Potel, E Batard : Severe Sepsis in adults in Emergency department. *Annales Françaises de Médecine d'Urgence 2014 ; 4 : 242-248*.
- 7- AC Ortega, B Surbervida, LA Garcio-Astudella, MS Hollanda, F Ortiz, MD Rodriguez : Impact of Surviving Sepsis Campaign protocol on hospital length of stay and mortality in septic shock patients, results of a 3 years followed up quasi experimental study. *Critical Care Medicine 2010 ; Vol 38 : No 4*.
- 8- 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 Medicine 2015 ; 43 : 3-12*.
- 9- 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. *Emergency Medicine Journal 2013 ; 30 : 397-401*.
- 10- EP Rivers, B N Guyen, S Haustad, J Ressler, A Muzzin, B Knoblich et al : Early Goal-Directed therapy in the treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine 2001 ; 345 : 1368-1377*.
- 11- 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 Medicine Journal 2011 ; 28 : 670-675*.

- 12-S Finfer : The Surviving Sepsis Campaign : robust evaluation and high quality primary research is still needed. *Critical Care Medecine 2010* ; Vol 38 : No 2.
- 13-MM Levy, RP Dellinger, SR Townsend, WT Linde-Zwirble, JC Marshall, J Brian, C Shorr, A Artigas, G Ramsay, R Beale, MM Parker, M Gerlach, K Reinhart, E Silva : The Sepsis Severe Campaign : results of an international guidelines performance improvement program targeting severe sepsis. *Critical Care Medecine 2010* ; Vol 38 : No 2.
- 14-F Sebat, D Johnson, A Musthafa, M Watnik, S Moore, K Henry, et al : A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients. *Chest 2005* ; 127 : 1729-1743.
- 15-ST Micek, N Roubinian, T Heuring, M Bode, J Williams, C Harrisson et al : Before-after study of a standardised hospital order set for the manangement of septic shock. *Critical Care Medecine 2006* ; 34 : 2707-713.
- 16-NR Orford, C Faulkner, W Flintoff, D Eddey, J Lamb-Jenkins, M Henry, et al : implementation and outcomes of a severe sepsis protocol in an Australian tertiary hospital. *Critical Care Resuscitation 2008* ; 10 : 217-224.
- 17-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 Medecine Journal 2007* ; 14 : 1072-1078.
- 18-DT Huang, G Clermont, TT Dromsizov, DC Angus : Implementation of Early Goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medecine 2007* ; 35 : 2090-2100.
- 19-F Sebat, AA Mustafa, D Johnson, AA Kramer, D Shoffner, Eliason M et al : Effect of a rapid response system for patients in shock on time to treatment and mortality during 5 years. *Critical Care Medecine 2007* ; 35 : 2568-2575.
- 20-MA Pukarish, MR Marchik, JA Kline, MT Steuerwald, AE Jones. One year mortality of patientes treated with an emergency department-based early goal-directed therapy protcol for severe sepsis and septic shock, a before and after stufy. *Critical Care Medecine 2009* ; 13 : R167.
- 21-A Focht, AE Jones, TJ Lowe : Early Goal-Directed therapy : Improving mortality and morbidity of sepsis in the emergency department. *Jt Comm J Qual Patient SAF 2009* ; 35 : 186-191.
- 22-R Ferrer, A Artigas, M Levy, J Blanco, G Gonzales-Diaz, J Garnacho-Montero et al : Improvement in process of care and outcome after a multicenter Severe Sepsis Educationnal Program in Spain. *JAMA 2008* ; 229 : 2294-2303.

- 23-NI Shapiro, MD Howell, D Tamlor, D Lahey, L Ngo, J Duras et al : Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Critical Care Medecine* 2006 ; 34 : 1025-1032.
- 24-AA El Solh, ME Akinnusi, LN Alsawalha, LA Pineda : Outcomes of septic shock in older adults after implementation of the sepsis « bundles ». *J Am Geratric Soc* 2008 ; 56 : 272-278.
- 25-R Castro, T Regnerio, H Agunie, OP Uamos, A Bruhn, Buggedo G et al : An evidence based resuscitation algorithm applied from the emergency room to the ICU improves survival of Severe Septic Shcok. *Minerva Anesthesial* 2008 ; 74 : 223-241.
- 26-N Sivayoham : Management of severe sepsis and septic shock in the emergency department, a survey of current practice in emergency departments in England. *Emergency Medecine Journal* 2007 ; 24 : 422.
- 27-LN Bladwin, SA Smith, V Fender, S Gisky, J Fraser : An audit of compliance with sepsis resuscitation care bundle in patients admitted to emergency department with severe sepsis or septic shock. *Int Emergency Nurses* 2008 ; 16 : 250-256.
- 28-BCH Ho, Bellowo R, F MGain, D Jones, D Nada, L Wan et al : The incidence and outcomes of septic shock patients in the absence of Early Goal therapy. *Critical Care Medecine* 2006 ; 10 : R80.
- 29-DJ Carlbom, GD Rubenfeld : Barriers to implementating protocol-bases sepsis resuscitation in the emergency department, results of a national survey. *Critical Care Medecine* 2009 ; 11 : 1-9.
- 30-R Daniels, T Nutbean, G Mac Namara, C Galvin : The Sepsis Six and the Severe Sepsis Resuscitation bundle : a prospective observationnal cohort study. *Emergency Medecine Journal* 2011 ; 28 : 507-512.
- 31-NA Sungwon, WS Kuan, C Huan-Li, P Shrikhande, S Ray, M Balech, M Mahadevan, HB N Guyen : Implementation of EGDT in and the SSC resuscitation bundle in Asia. *International Journal for Quality in health Care* 2012 ; Vol 24 : No 5 : 452-462.
- 32-ARH Van Zanten, S Brinkman, MS Arbens, A Albu-Hanna, MM Levy, NF De Keiser : Guidelines bundles adherence and mortality in severe sepsis and septic shock. *Critical Care Medecine* 2014 ; 42 : 1890-1898.
- 33-M Varpula, S Karlsson R Vokonene, E Petillau : Mixed veinous oxygen saturation cannot be estimated by central veinous oxygen saturation in Septic Shcok. *Intensive Care Medecine* 2006 ; 32 : 1336-1343.
- 34-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.

- 35-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.
- 36-CM Dunham, JH Siegel, L Weireter, M Fabian, S Goodazzi, P Guadawpi et al : Oxygen debit and metabolic acidemia as quantative predictors of the mortality and the severity of the ischemic insult. *Critical Care* 1991 ; 19 : 231-243.
- 37-R Ferrer, IM Loeches, RP Dellinger, G Phillips, TM Osborn, S Towsend, A Artigas, C Schorr, MM Levy : Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour : results from a guidelines based performance program. *Critical Care Medecine* 2014 ; 42 : 1749-1755.
- 38-HB N Guyen, SW Corbett, SR Banta, RT Clarck, S Hayes and al : Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Critical Care Medecine* 2007 ; 35 : 1-8.
- 39-JL Vincent, MH Weil : Fluid Challenge revisited. *Critical Care Medecine* 2006 ; 34 : 1333-1337.
- 40-Z Wang, C Schorr, K Hunter, RP Dellinger : Contrasting treatment and outcomes of septic shock, presentation on hospital floors versus emergency department. *Clinical Medecine Journal* 2010 ; 123 : 3550-3553.
- 41-MC Intyre, P Herbert, D Fergusson, D Cooks, A Aziz : A survey of canadian intensivists' resuscitation practices in early septic shock. *Critical Care Medecine* 2007 ; 1-9.
- 42-A Mathonnet, I Runge, T Boulain : Nine years after the Early Goal-Directed Therapy. *Réanimation* 2010 ; 19 : 154-162
- 43-DM Yealy, JA Kellum, DT Huang, AE Barnate, LA Weissfeld, F Pike, T Teindrup, HE Wang, PC Hou, F Lovvechio, MR Filkin : A randomised trial of protocol based care for early septic shock. *New England Journal of Medecine* 2014 ; 370 : 1683-1693.
- 44-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.
- 45-X Mamet, M Riezo, D Osman, N Angnel, C Richard, M Puisy and al : Paddive leg raising predicts fluid responsiveness in critically ill. *Critical Care Medecine* 2006 ; 34 : 1402-1407.
- 46-C Saint Etienne, F Reminiac, M Benzekri, D Lefevre, DY Aye, C Fleury, T Boulain : Lactates veineux, lactates artériels, interchangeable ? *Réanimation* 2009 ; 18 : S152.

- 47-M Rady, EP Rivers, R Nowak : Resuscitation of the critically ill in the emergency department, responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation and lactates. *Emergency Medicine Journal* 1996 ; 14 : 218-225.
- 48-K Lakhal, S Ehrman, I Runge, A Legros, PF Dequin, E Mercier and al : Tracking hypotension and dynamic changes in arterial blood pressure with brachial cuff measurements. *Anesthesia Analgesia* 2009 ; 109 : 404-501.
- 49-SM Lin, CD Huang, HC Lin, CY Liu, CM Wang, HP Kuo : A modified Goal-Directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock, a randomised controlled trial. *Shock* 2006 ; 26 : 551-557.
- 50-A Perner, N Haase, JO Wiis, A Delauney : Central Venous Oxygen saturation for the diagnosis of low cardiac output in septic shock patients. *Acta Anesthesiol Scand* 2010 ; 54 : 98-102.
- 51-PA Van Beest, JJ Mafstra, MJ Schultz, EC Boerma, PE Sprank, MA Kuper : The incidence of low venous oxygen saturation and admission to the Intensive Care Unit, a multi-center observational study in the Netherlands. *Critical Care Medicine* 2008 ; 12 : R33.
- 52-T Boulain, C Richard, JL Tebou : Mesure de la saturation en oxygène du sang veineux mêlé. *Oxygénation tissulaire-Paris-Masson* 1995 : 75-87.
- 53-AE Jones, NI Shapiro, S Tazeciak, RC Arnold, HA Clarmont, JA Kline : Lactates clearance versus central venous oxygen saturation as goal of early sepsis therapy, a randomised clinical trial. *JAMA* 2010 ; 303 : 739-746.
- 54-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 Medicine* 2014 ; 371 : 1496-1506.
- 55-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.
- 56-GU Wan Fi, F Wang, J Beker, L Tang, JC Liu : The effect of Goal Directed therapy on mortality in patient with sepsis, earlier is better : a meta-analysis of randomised controlled trials. *Critical Care Medicine* 2014 ; 18 : 570.
- 57-http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/SSC_Bundle.pdf
- 58-E Wiel, O Jonlin, P Petillots, G Lebuffe, B Vallet : Etat septique aigu, choc septique. *Encyclopédie Médical, Médecine d'Urgence* 2012 ; 25-090-A-10.
- 59-F Vallée, B Vallet, J Parraquette, A Mari, S Silva, K Samii, O Fourcade, M Genestal : Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock. *Intensive Care Med.* 2008 ; 34(12):2218-25.

Nom : DRUOT

Prénom : Alexandre

Prise en charge du sepsis sévère et du choc septique au service d'accueil des urgences du centre hospitalier de Cahors selon un protocole issu des recommandations de la « Surviving Severe Campaign » dans les 3 premières heures

Toulouse, le 2 juillet 2015

Contexte : La « Surviving Sepsis Campaign » a édité des recommandations, les EGDT, 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, en se basant sur une étude réalisée dans un service de soins intensifs.

Objectif : Sachant que la majorité des sepsis sévères et chocs septiques se présentent dans un premier temps aux urgences, nous avons voulu évaluer l'applicabilité et la pérennité d'un protocole issu de ces recommandations à un service d'urgences.

Design : Etude prospective monocentrique à type d'évaluation des pratiques professionnelles. Nous avons créé un protocole en Avril 2013. Nous avons inclus, en pré-protocole 30 patients de Mars 2012 à Avril 2013 et 28 patients en post-protocole de Avril 2013 à Février 2014.

Résultats : Pas d'amélioration du délai diagnostique, du prélèvement des hémocultures et des lactates. Amélioration significative de l'administration d'oxygène, de la surveillance de la diurèse, de la bonne réalisation des remplissages et de la bonne utilisation de noradrénaline. Diminution significative de l'importance du retard d'administration d'antibiotiques et amélioration des transferts en réanimation.

Conclusion : Un protocole simple utilisant les EGDT validées en excluant celles qui font polémiques est applicable aux urgences.

The taking care of severe sepsis or septic shock in the emergency department of Cahors hospital according to the guidelines of the Severe Sepsis Campaign in the first three hours.

Background : The Surviving Sepsis Campaign published guidelines based on a reanimatory study, the EGDT, for the taking care of severe sepsis in adults, disease which is as important in death-rate and in morbidity as the myocardial infarction.

Purpose : Knowing that most of severe sepsis or septic shock appears for the first time in the emergency department, we wanted to assess applicability and sustainability of guidelines adjusted to those emergency departments.

Design : Prospective study to evaluate the professional practices. We created guidelines in April 2013. We included, before the guidelines took place, 30 patients from March 2012 to April 2013 and 28 patients after guidelines from April 2013 to February 2014.

Results : We do not improve diagnosis time, lactates or blood samples measurement. But we do improve oxygen delivery, the supervision of urine output, the fluids challenge and drugs handling. We significantly reduced the delay to deliver antibiotics and improve assignment to intensive care unit.

Conclusion : Guidelines using updated EGDT are applicable to emergency departments.

Discipline administrative : Médecine d'urgence

Mots clés : sepsis sévère – choc septique – EGDT – Surviving Sepsis Campaign.

Université Toulouse III – 118 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 – France

Directeur de Thèse : Docteur Mathieu OBERLIN.