

Mise au Point sur le Sepsis



Dr P Bilbault
Pôle Urgences, Réanimations Médicales et CAP
Hôpital de Hautepierre
Strasbourg

Définition

Le « sepsis » ou syndrome septique est le résultat de l'interaction entre:

- le système immunitaire

et

- la présence d'un agent infectieux (et/ou sa toxine) dans l'organisme

Depuis 1992, introduction des termes:

- **SIRS** (Systemic Inflammatory Response Syndrome), 2 signes parmi:
 - température $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$
 - pouls > 90 c/min
 - fréquence respiratoire > 20 c/min
 - leucocytes $> 12\ 000/\text{mm}^3$ ou $< 4\ 000/\text{mm}^3$ ou $> 10\%$ f. immatures
- **Sepsis**: SRIS lié à une infection documentée
- **Sepsis sévère**: une défaillance d'organe
- **Choc septique**: défaillance hémodynamique nécessitant introduction de vasopresseurs

Bone RC, Chest 1992

Définition actualisée

Révision

2001 SCCM/AC

CP/ATS/SIS

Crit Care Med

2003;31:1250-6

puis :

Surviving Sepsis

Campaign,

Intensive Care

Med 2004;

30:536-55

	Définitions
Syndrome de Réponse inflammatoire Systémique (SIRS) (au moins 2 critères)	température > 38,3°C ou < 36°C pouls > 90 c/min fréquence respiratoire > 20 c/min ou PaO ₂ < 32mmHg glycémie > 7,7 mmol/L leucocytes > 12 000/mm ³ ou < 4 000/mm ³ ou > 10% f. immatures altération des fonctions supérieures temps de recoloration capillaire > 2s lactatémie > 2 mmol/L
Sepsis	SIRS et infection identifiée ou présumée
Sepsis grave	Sepsis avec lactates > 4 mmol/L ou Hypotension artérielle (PAS<90mmHg) avant remplissage ou Dysfonction d`organe (une seule suffit): <ul style="list-style-type: none"> •respiratoire: PaO₂/FiO₂ < 300 •rénale: créatininémie > 176 µmol/L •coagulation: INR > 1,5 •hépatique: INR > 4, bilirubine > 34 µmol/L •thrombocytémie: < 100 000/mm³ •fonctions supérieures: CGS < 13
Choc septique	Sepsis grave avec hypotension artérielle malgré un remplissage vasculaire optimal (20-40mL/kg)

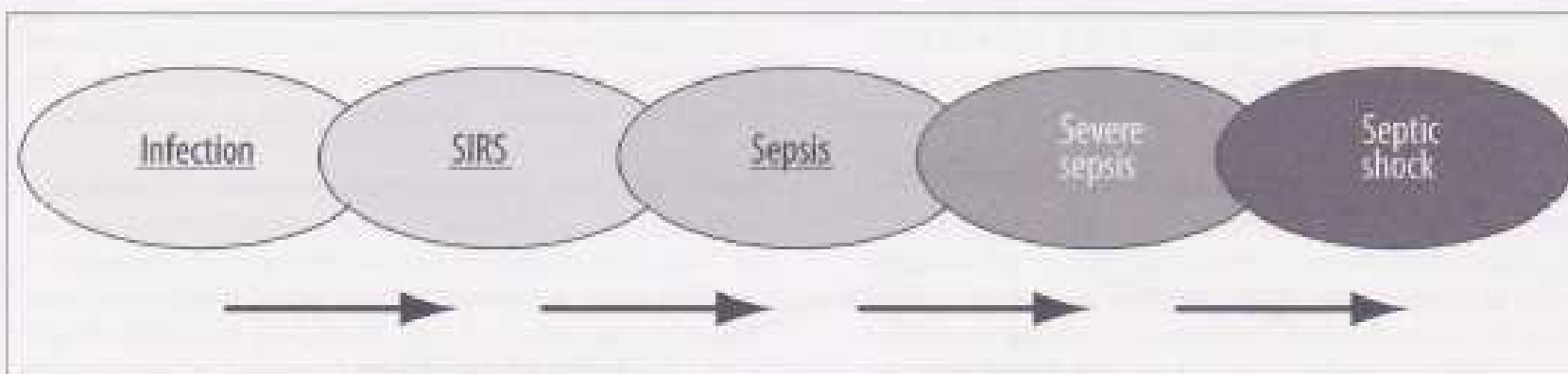
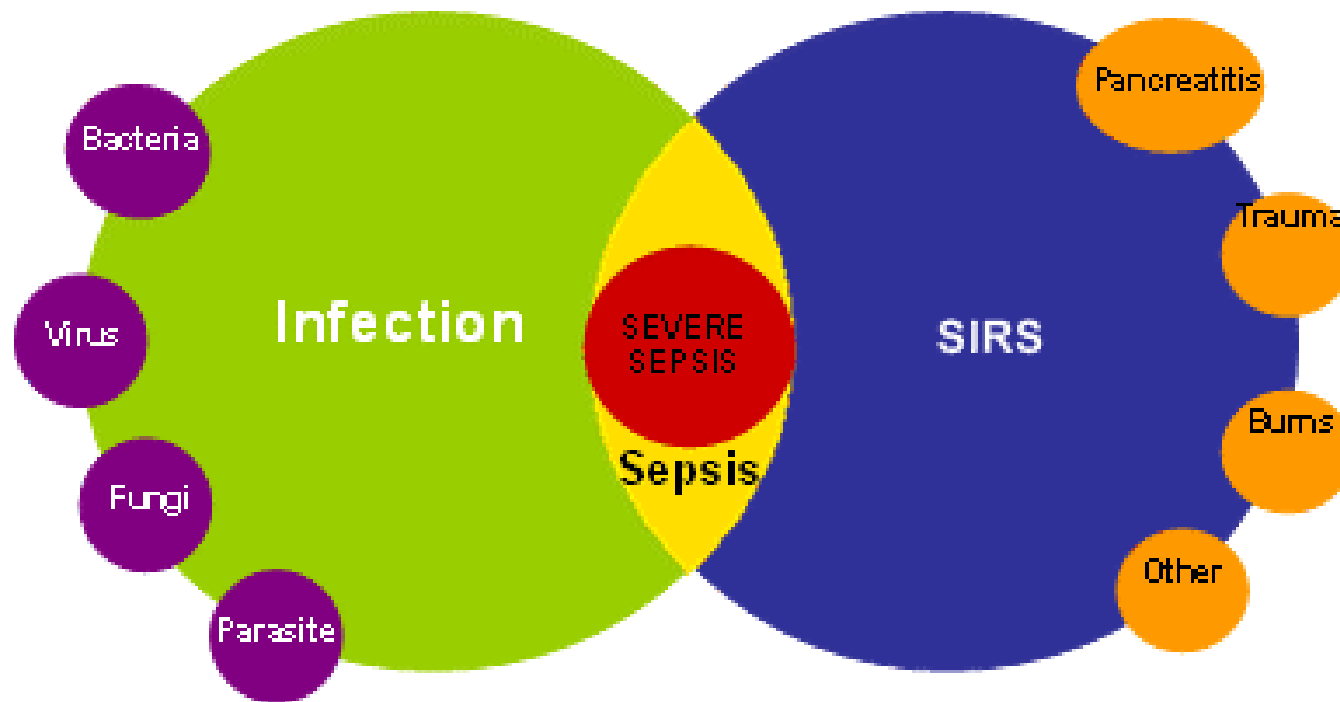


Figure 1. Septic shock represents the end of the spectrum of increasing inflammation and host response to a toxic insult (i.e. infection). An overlap is usually observed during the different steps of the cascade of events leading to the manifestations of septic shock.



Epidémiologie

- En constante augmentation depuis 40 ans
- 50 à 100 cas/100000 habitants/an aux USA

Martin GS, N Engl J Med 2003

- 75000 patients/an en France

Brun-Buisson C, Intensive Care Med 2004

- Mortalité: 9% pour SS à 30-50% lors de CS

Annane D, Lancet 2005

- 11ème cause de mortalité mondiale

Dans les Services d'Urgences:

- Sepsis représente 1 à 3,5% des passages

Shapiro NI, Ann Emerg Med 2006

- ou 4 patients infectés pour 1000 passages

Strehlow MC, Ann Emerg Med 2006

- Temps de passages significativement augmentée/
autres pathologies: 4,7h versus 3,4h

- \approx 50% arrivent par leurs propres moyens (aux USA)

Wang HE, Crit Care Med 2007

Porte d'entrée

● Pulmonaire	40 %
● Hépato-digestive	30 %
● Urinaire	10 %
● Cutanée et méningée	5 %

- 30% des hémocultures restent stériles

- Prédominance de cocci gram+ (50%), BG- (30%), polymicrobien dans 25%

Annane D, Lancet 2005

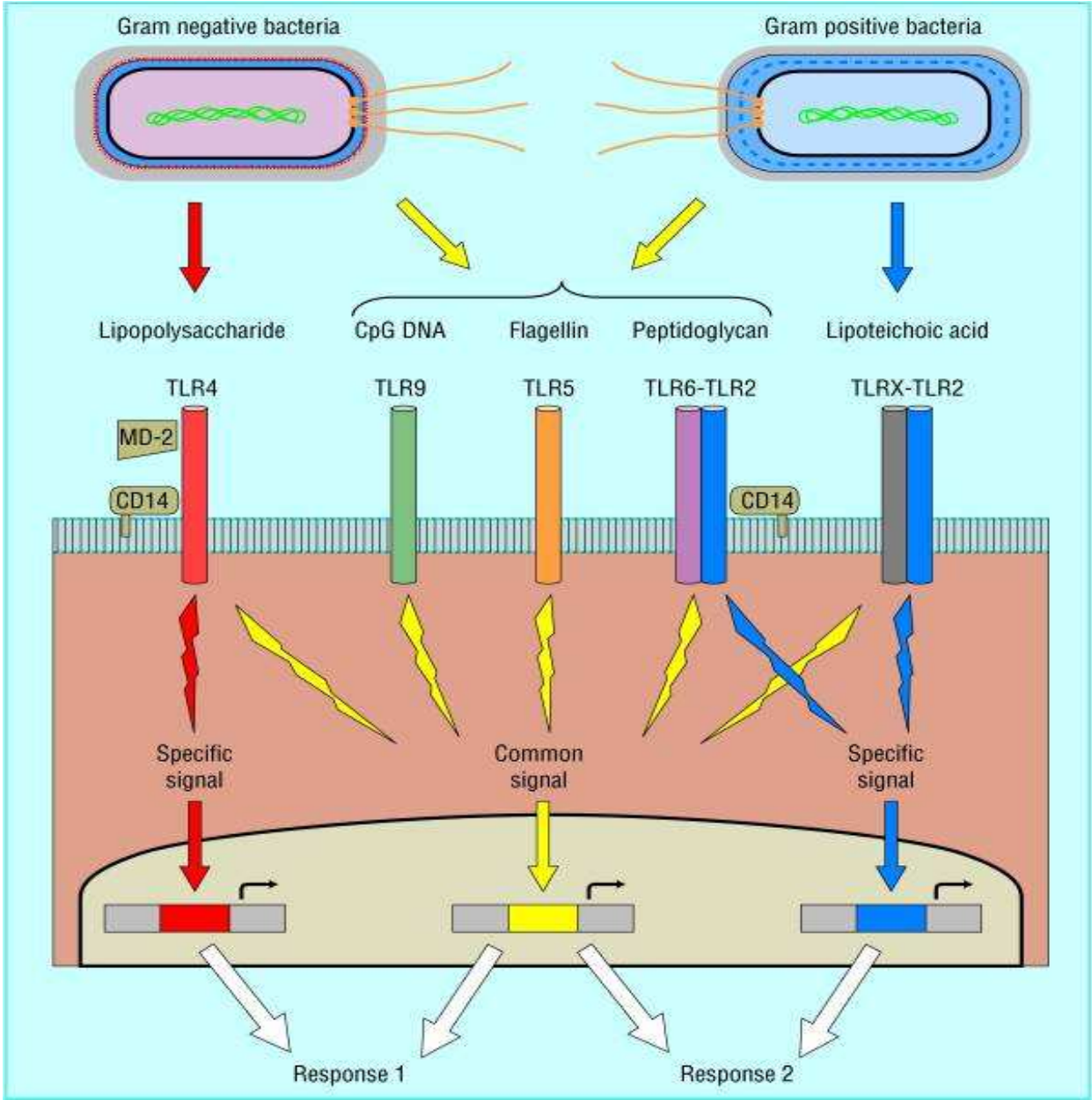
Physiopathologie

5 grandes fonctions

- **Dysfonctionnement immunitaire:**
 - Réaction d'abord pro-inflammatoire puis anti-inflammatoire
- **Réponse au stress:**
 - fièvre, sécrétions de catécholamines, de cortisol, de protéines de la phase aiguë (CRP, HMGB1...)
 - Altération du système nerveux autonome au profit du para-sympathique (pro-inflammatoire)
- **Dysfonction métabolique:**
 - Mauvaise utilisation des nutriments-oxygène: production lactates
- **Altération de la micro-circulation:**
 - ↑↑ perméabilité capillaire, shunt A-V intra-organique
- **Activation de la coagulation:**
 - CIVD, consommation protéine C: micro-thrombi endovasculaire (altération délivrance de l'oxygène au tissu)

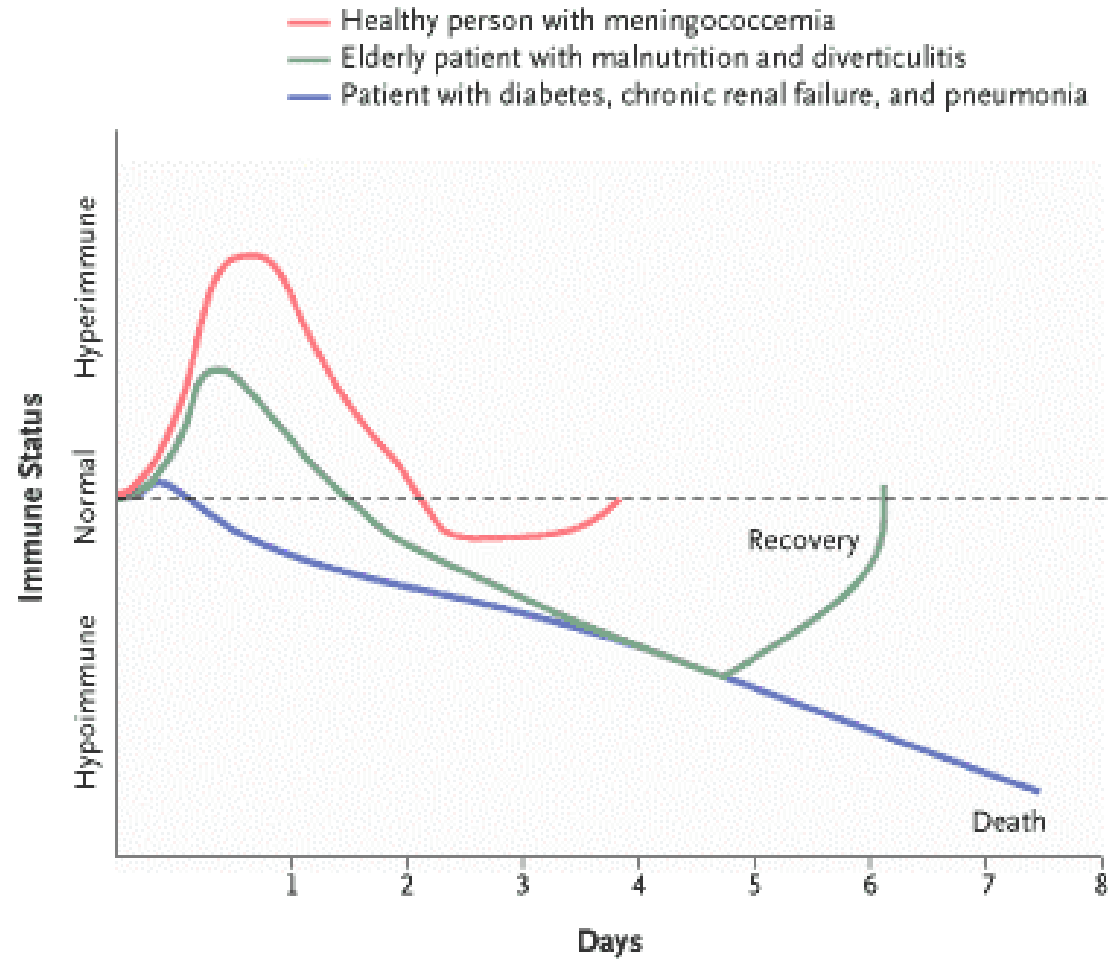
Présentation de l'antigène aux cellules inflammatoires

- Ag= composant de bactérie (paroi, mb, DNA...)
- Reconnaissance cellulaire au niveau des membranes par les Pattern Recognition Receptors: Toll-like receptor, Nod, TREM-1
- Activation de facteurs transcriptionnels nucléaires (NF-kB)
- Synthèses de cytokines/chémokines/proteines de la phase aigüe de l'inflammation



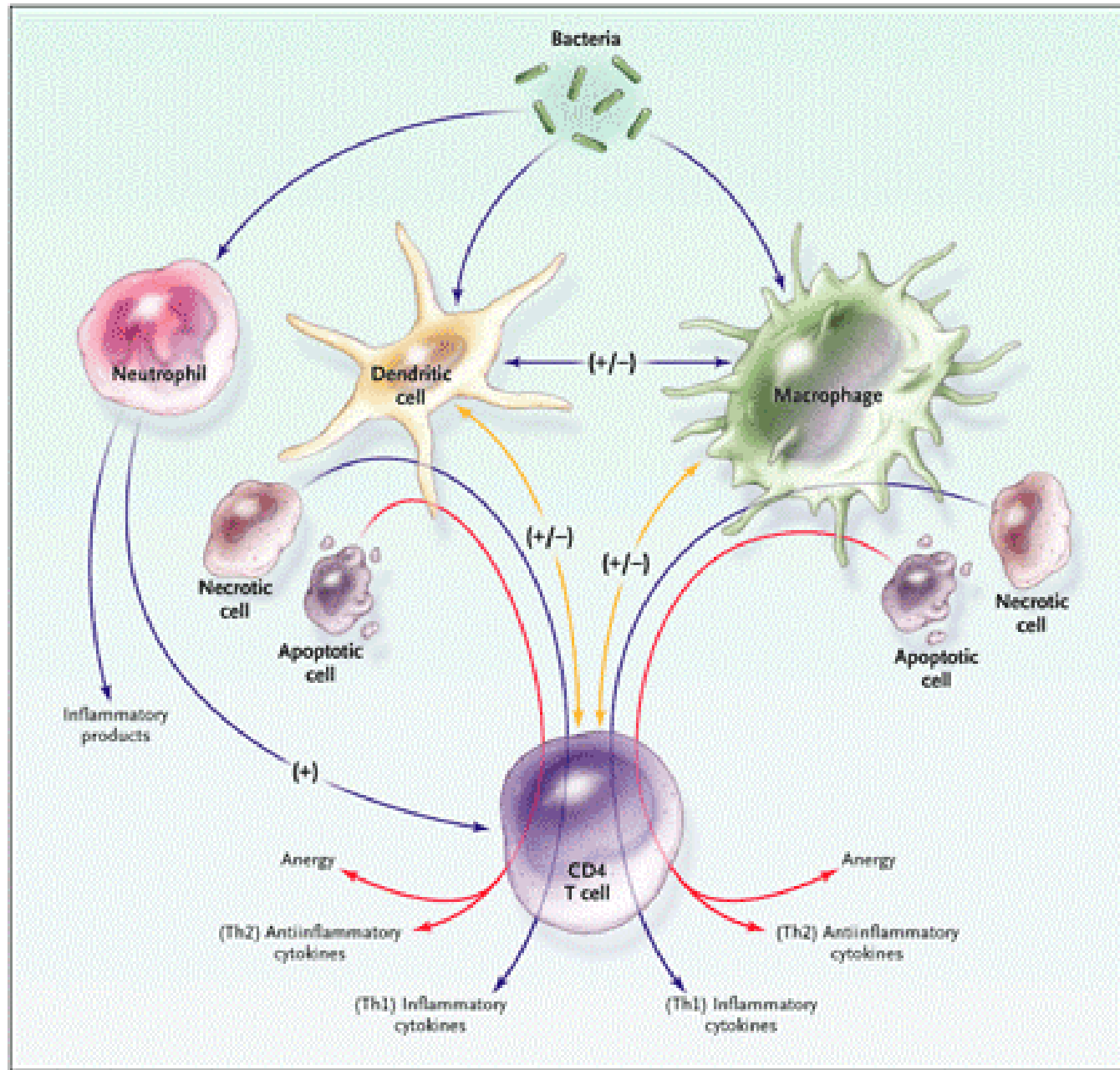
Bochud J, BMJ 2003

Dysfonctionnement immunitaire



Les cellules impliquées

- Les leucocytes sanguins: lymphocytes et polynucl.N
 - S'activent (par cytokines)
 - Se fixent sur des récepteurs endothéliaux (intégrines)
 - Migrent vers le foyer infectieux
 - Action cytotoxique (effet bactéricide des PNN par les protéases, ROS...)
- Les cellules tissulaires
 - Les macrophages
 - Les cellules dendritiques



Hotchkiss RJ, NEJM 2003

Cytokines: signaux de liaisons

- Médiateurs: pro ou anti-inflammatoires
 - Pro-inflammatoires:
 - MIF
 - TNF
 - IL-1,2,6,8,17
 - HMGB1...
 - Anti-inflammatoires:
 - IL-10,4,13
 - IFN-G
 - TGF...
- \Rightarrow mais aucun, isolément, n'est discriminant

Cellules tissulaires

L'endothélium vasculaire

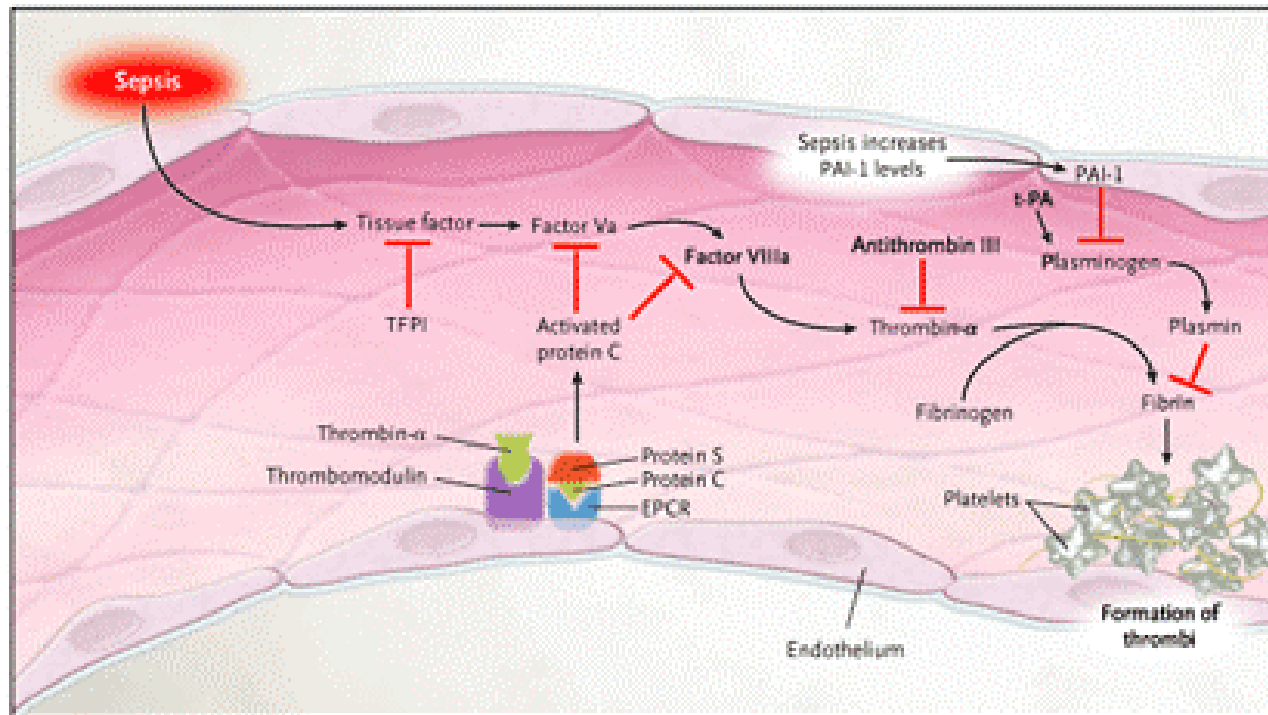
- Véritable organe!
- Synthétise de nombreux facteurs pro-inflammatoires
- Synthèse d'agents vaso-actifs :
 - Gaz: NO, puissant vaso-dilatateur, inhibant l'effet des catécholamines endogènes
 - prostacycline

Coagulation = danger

Altération de la coagulation: caractéristique majeure

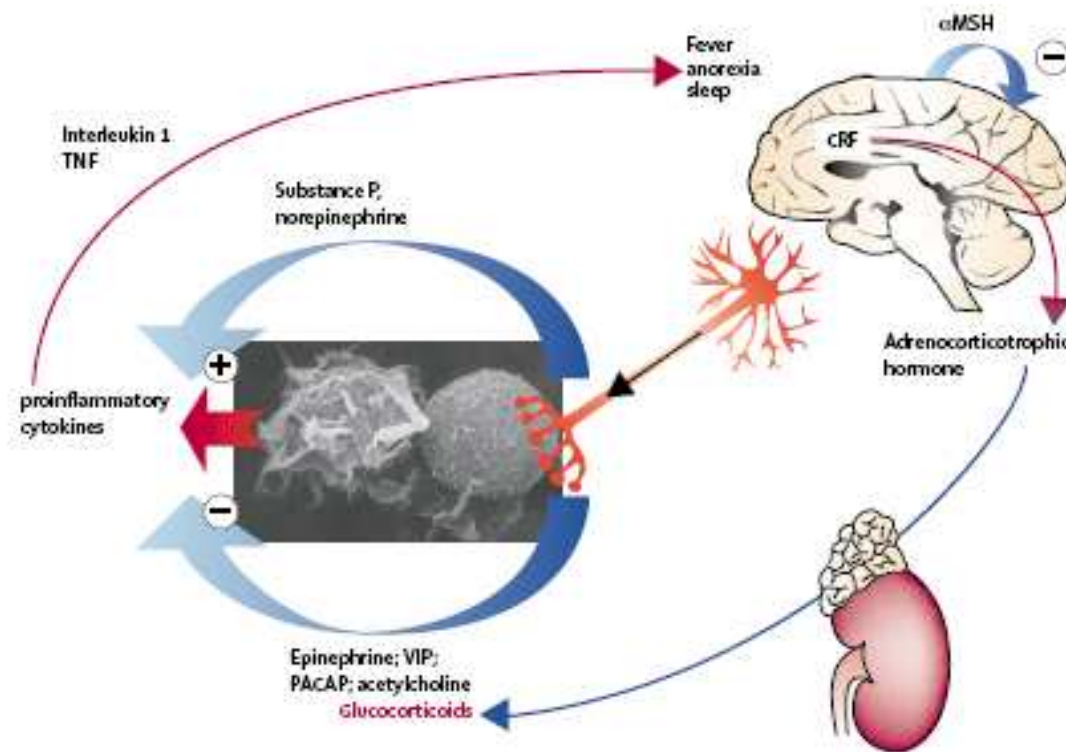
- Activation du complément, C5a, pro-coagulante
- Activation voie extrinsèque: FT exprimé par endothélium
 - \Rightarrow génération thrombine puis de fibrine
 - \Rightarrow \downarrow protéine C, S ATIII et thrombomoduline
- \Rightarrow CIVD, micro-thrombi
- De plus: protéine C anti-inflammatoire et anti-apoptotique
utilisation thérapeutique de rhPCA

Étude PROWESS, NEJM, 2001



Russell JA, NEJM 2006

Aspect récent: lien entre SNC, système endocrinien et système immunitaire



Annane D, Lancet 2005

Mécanismes de la défaillance d'organe

– Dysoxie tissulaire

- Vasoplégie, hypercoagulabilité capillaire
- Hypoxémie
- Mais aussi un tr de l'utilisation de l'O₂ au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale
- ⇒ hyperlactatémie: par mécanisme aérobie mais aussi par ↑ glycolyse aérobie musculaire

Levy B, Lancet 2005

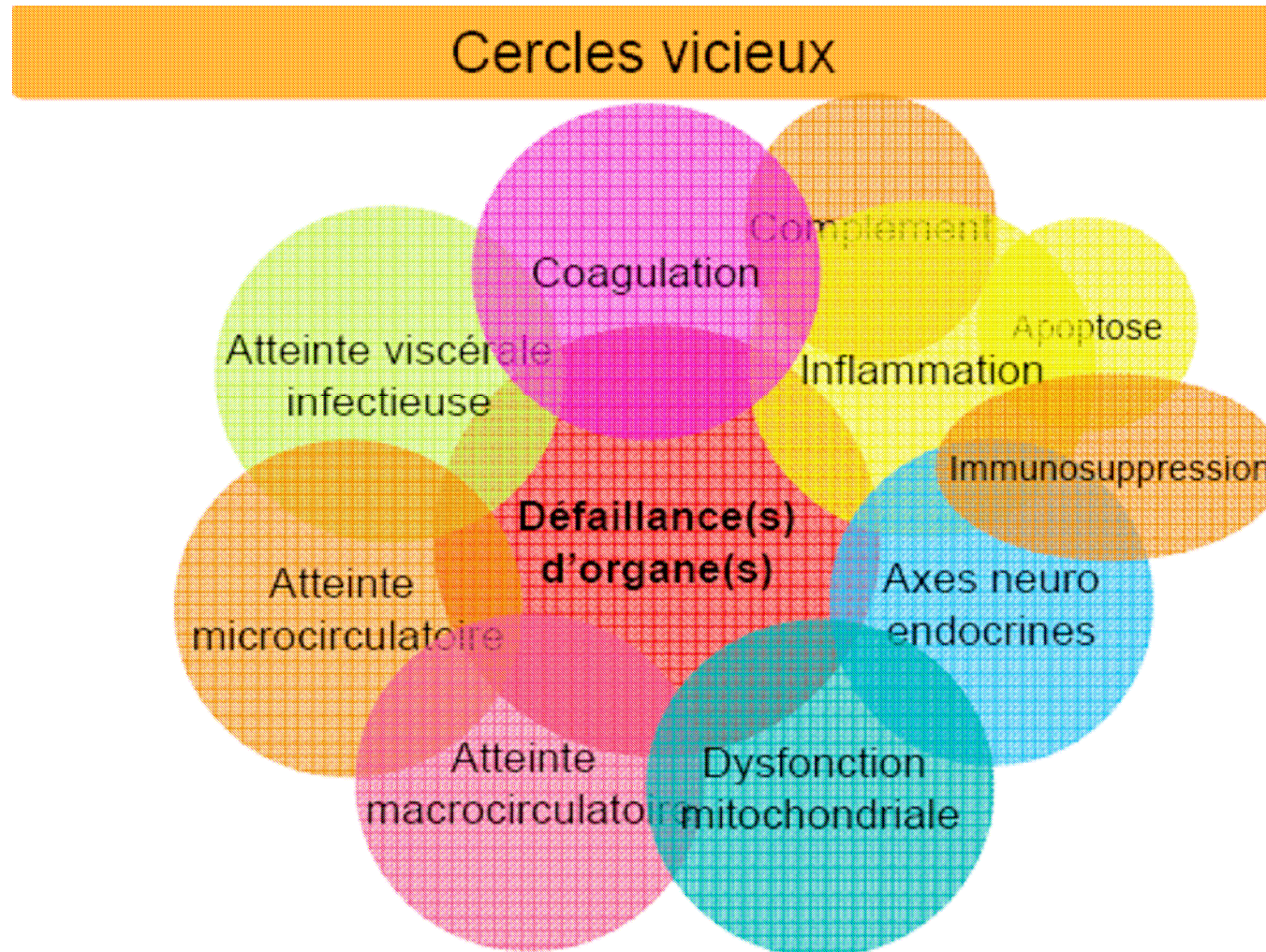
– Apoptose des cellules immunes: pertes cellulaires

- Lymphocytes T, B, NK → anergie immunitaire : favorisant infections secondaires
- Hypo-expression Bcl-2

Hotchkiss RS, Nature Med 2009

Hotchkiss RS, J Immunol 2005

Physiopathologie: résumé



Clinique

Prise en charge (I)

Basée sur l'application des conférences de consensus:

- Surviving Sepsis Campaign: lancée en 2004, objectif réduire la mortalité liée au sepsis de 30% en 5ans

(Surviving Sepsis Campaign, Intensive Care Med 2008)

- ED-SEPSIS Working Group: développer une filière de prise en charge comme pour AVC, IDM et les trauma

(Nguyen HB, Ann Emerg Med 2006)

- Groupe Transversal Sepsis: «prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant »

GFRUP, SAMU de France, SFAR, SFMU, SPILF, SRLF

HAS, oct 2006; www.sfm.org/fr/formation/consensus

Prise en charge (II)

Objectifs principaux:

- Détecter les syndromes septiques +++
- Répéter/mesurer les constantes cliniques
- « golden hours »: 6 premières heures (90min)
- Filière dédiée

Mais dans la réalité: résultats contrastés (I)

- Etudes Nord-Américaines (n=3, 2 équipes)
 - Oui, avec une réduction de la mortalité de 9 à 19%
 - Mais petit effectif (24 à 74 patients), certains auteurs ont participé aux guidelines SSC *Nguyen HB, Acad Emerg Med 2006; Nguyen HB, Crit Care Med 2007; Jones AE, Chest 2007*
- Etude Espagnole (53 pat) *De Miguel JM, Am J Emerg Med 2006*
 - Non: pas de modification mortalité, mauvaise adhérence:
12% dosage de lactates, 15% sans hémoc, 32% ATB dans les 3h, 46% remplissage rapide
 - Causes: défaut de reconnaissance, difficulté d'intégrer de n^{elle} connaissance, surcharge de travail

Mais dans la réalité: résultats contrastés (II)

– Etude anglo-saxonne multicentrique (UK,USA, ANZ)

Reade MC, Emerg Med J 2010

- Enquête de pratique en ligne (2461 réponses/11795)
- 5 à 20% des médecins ne connaissent pas les consensus (!)
- Dosage lactates: 30-79%; remplissage: 20-40%
- Raison évoquée: surcharge de travail
- Conclusion: encore du travail d'éducation

Amélioration la prise en charge: comment? (I)

- Score clinique de gravité « Urgence »:
 - MEDS score (Mortality in Emergency Department Sepsis)
 - Publié en 2003 par Shapiro NI et al, Harvard Medical School, Boston, *Shapiro NI, Crit Care Med 2003*
 - Depuis une dizaine d'études:
 - En faveur de sa validation aux Urgences
revue in Carpenter CR, J Emerg Med 2009
 - Sauf une *Jones AE, Am J Emerg Med 2008*
 - Mais aucune étude multicentrique à gd échelle

Variable	Odds Ratio	95 % CI	Points
Maladie terminale (<30j)	6.1	3.6-10.2	6
Tachypnée/hypoxie	2.7	1.6-4.3	3
Choc septique	2.7	1.2-5.7	3
Plaquettes <150.000 /mm ³	2.5	1.5-4.3	3
Formes jeunes >5%	2.3	1.5-3.5	3
Age >65 ans	2.2	1.3-3.6	3
Pneumopathie	1.9	1.2-3.0	2
Résident en secteur de long séjour/maison de retraite	1.9	1.2-3.0	2
Altération des fonctions supérieures	1.6	1.0-2.6	2

Un score <7 est associé à une mortalité <5%, entre 8-12, à une mortalité de 7% à 10%, entre **12 et 15**, à une mortalité de 15% à 20%, et >15, à une mortalité de 40% à 50% *GTS 2006; Shapiro NI, Crit Care Med 2003*

Amélioration la prise en charge: comment? (II)

- Biomarqueurs: intérêt aux Urgences?
 - soit pour le diagnostic
 - mais surtout pour stratifier la gravité *Lever A, BMJ 2007*
 - Actuellement un seul validé: lactates
 - Diagnostic: $>2\text{mmol/L}$
 - Pronostic (mortalité): $>4\text{mmol/L}$ *Shapiro NI, Ann Emerg Med 2005*
 - En cours d'évaluation: la PCT *Schuetz P, Curr Opin Crit Care 2007*
 - Diagnostic: $<0.25\mu\text{g/L}$, pas infection bact.; $>5\mu\text{g/L}$ choc septique
 - Pronostic (mortalité): $>2.6\mu\text{g/L}$ *Viallon A, Eur J Emerg Med 2008*

Amélioration la prise en charge: comment? (III)

- Biomarqueurs: sont ils utiles dans le sepsis?

- Biomarqueurs : revue *Pierrakos C, Crit Care 2010*

- 178 biomarqueurs testés (dans 3370 études), à comparer aux 14 biomarqueurs de l'ischémie coronaire (!)
 - Aucun n'est suffisamment sensible et spécifique
 - Sauf, peut être, PCT *Hausfater P, Clin Inf Dis 2002 et Séminaire SFMU, Marseille, 2006*

- Biomarqueurs : avenir

- un marqueur pour chaque atteinte physiopathol.

Stratégies thérapeutiques

Antibiothérapie

- Encore actuellement 20% d'erreur d'antibiothérapie initiale \Rightarrow x5 le taux de mortalité

Kumar A, Chest 2009

- 2 grands principes:
 - ATB dans **les 3h** suivant l'admission (après prélèvements)
 - Respect des guides d'antibiothérapie probabiliste (ATB perfusion, doses d'emblée maximales)

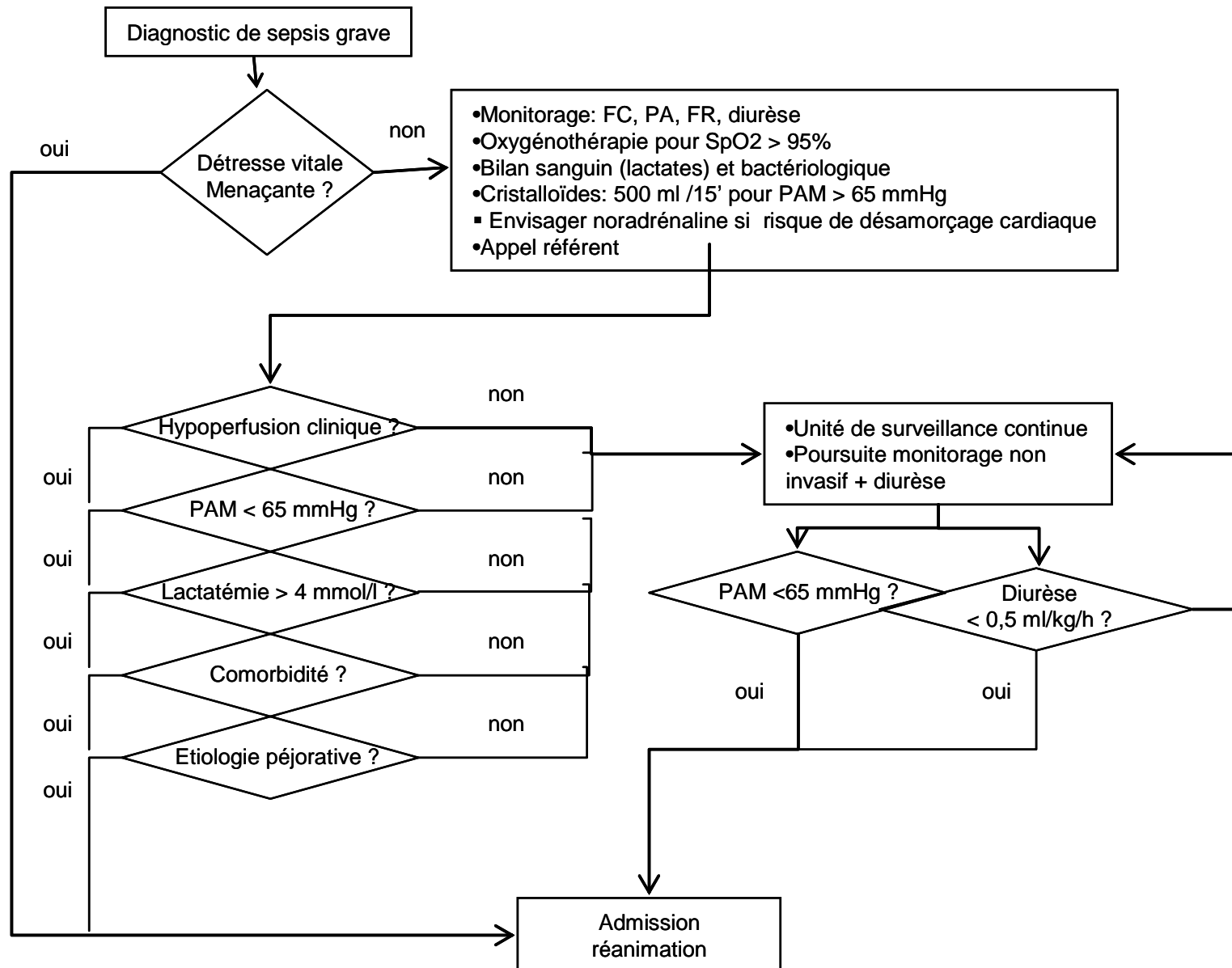
Conférences d'Expert. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves, déc 2004, SFMU.org

mais aussi consensus dans les pneumopathies, méningites...SFMU.org

Traitements non infectieux

- Le niveau de morbi/mortalité dépend directement de la précocité de la prise en charge *Rivers E, NEJM 2001*
- Objectif: optimisation précoce et rapide pendant les premières 24h (comme l'ischémie coronaire ou l'AVC)
- Moyens:
 - Monitoring
 - Remplissage rapide par cristalloïdes (20-40mL/kg)
 - Oxygénation
 - Catécholamines: dopamine versus nor-adrénaline: pas de différence en terme de survie *De Backer D, NEJM 2010*
- NB: tous les traitements « étiopathogéniques » ont échoués !
exception faite de la protéine C (activée) ou Xigris®

Algorithme de prise en charge initiale (90 premières minutes), GTS 2006



Conclusion

- Reconnaître les syndromes septiques
- Connaître les référentiels
- Les appliquer même dans la «cohue »
- Ne pas oublier:
 - « Sepsis: le temps, c'est de la survie »