

Prise en charge du sepsis en urgence : quoi de neuf ?

Jacques LEVRAUT

Pôle Urgences SAMU SMUR
Hôpital Saint Roch
CHU de Nice

Savoir de quoi l'on parle

Définitions

	Critères diagnostiques	Valeur seuil
Bactériémie	Présence de germe(s) viable(s) dans le sang	Hémoculture positive
Tableau d'inflammation systémique aiguë (« SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique »)	Réponse inflammatoire systémique à une variété d'agressions cliniques <u>2 des signes suivants*</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Température ▪ Fréquence cardiaque ▪ Fréquence respiratoire ou PaCO₂ ▪ Leucocytose 	> 38,3°C ou < 36°C > 90/min > 20/min ou PaCO ₂ < 32 mm Hg > 12000 ou < 4000/mm ³ ou > 10% de formes immatures
Infection Systémique (Sepsis)	Réponse inflammatoire systémique (SRIS) + Infection définie	"Cliniquement ou microbiologiquement documentée"

Le sepsis grave

Apparition d'une ou plusieurs défaillances d'organe

1. La fonction circulatoire :

- Hypotension systolique < 90 mm Hg (ou baisse de 40 mm Hg par rapport au chiffre de base) ou moyenne < 65 mm Hg (ou PA diastolique < 40 mm Hg);
- Hyperlactatémie artérielle > 2 mmoles/L (ou $> 1,5$ x la normale)
- Chez le malade sous surveillance hémodynamique, apparition d'un état hyperdynamique (i.e., augmentation de l'index cardiaque > 3.5 L/min.m²)

2. La fonction respiratoire :

- PaO₂ < 60 mm Hg ou SpO₂ $< 90\%$ à l'air (a fortiori sous O₂)
- Ou PaO₂/FiO₂ < 300 , ou baisse de ce rapport de $> 20\%$ chez le malade sous assistance ventilatoire

3. Les fonctions supérieures : présence d'une encéphalopathie ou syndrome confusionnel, qui peut se traduire par un score de Glasgow < 14 .

4. La fonction rénale :

- Oligurie < 0.5 ml/kg.h, persistante pendant 3 heures malgré le remplissage
- Créatinine > 177 μmol/L (20 mg/L), ou élévation de $+50\%$ par rapport au chiffre de base

5. La coagulation :

- Thrombopénie $< 100,000$ /mm³ ou TP $< 50\%$, ou chute de $> 30\%$ de la concentration des plaquettes ou du TP lors de 2 prélèvements successifs
- Ou score de CIVD (ISTH) > 4 [20,21]

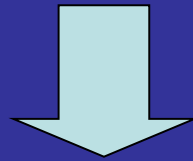
6. La fonction hépatique :

- Hyperbilirubinémie > 34 μmol/L

Le choc septique

L'apparition ou la persistance de l'hypotension (PAs < 90 ou PAm < 65 mm Hg) ou de signes francs d'hypoperfusion (Lactatémie \geq 4 mmol/L, oligurie) malgré les manoeuvres initiales de remplissage vasculaire au cours d'un sepsis grave, ou d'emblée chez un malade ayant des signes d'infection, définit le choc septique.

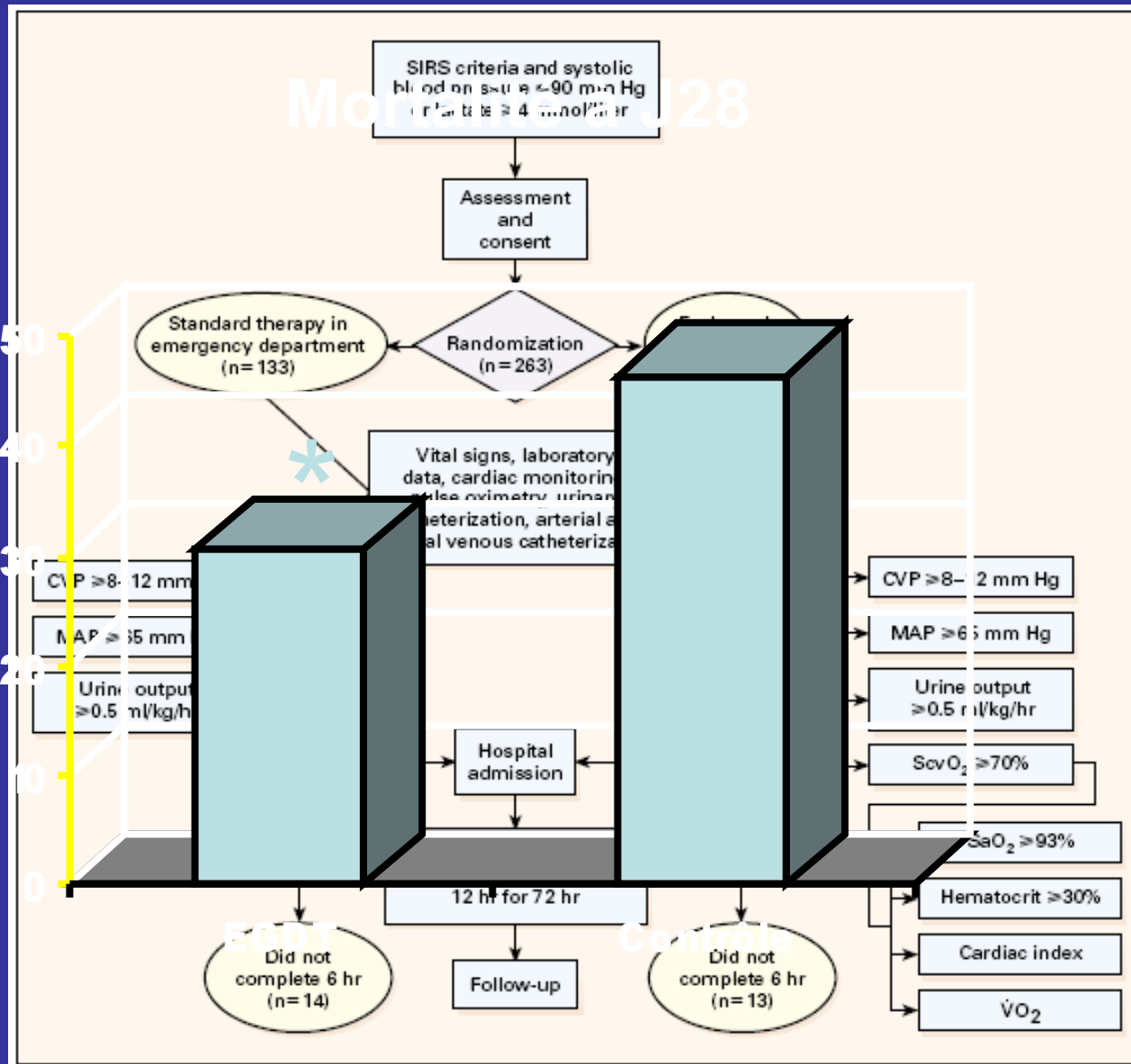
Pourquoi la prise en charge d'un
état septique grave est une
urgence vitale ?



L'optimisation hémodynamique
précoce des patients septiques
améliore leur pronostic

Early Goal Directed Therapy

Rivers et al, N Engl J Med 2001



*Stratégie de dépistage précoce
du syndrome septique grave
devant bénéficier d'une PEC
agressive dès les urgences*

Détection des patients à risque d'évolution vers le SSG dès le triage

Tachycardie > 120 bts / min

Tachypnée > 30 c / min

Température > 38,2 °C ou < 36 °C

PAS < 110 mmHg

Infection pulmonaire

Infection intra abdominale

Signes cutanés d'infection grave

3 signes → risque = 15 - 20 %

4 signes → risque = 20 - 30 %

5 signes → risque > 30 %

Hypotension artérielle : peu sensible

Rivers et al, N Engl J Med 2001

Valeurs des signes vitaux lors de l'inclusion (infection, 2 critères de SIRS, PAS < 90 mmHg ou lactate > 4 mmol/L)

	Ttt standard	EGDT
PAS (mmHg)	109 ± 34	106 ± 36
Température (°C)	36.6 ± 2.3	35.9 ± 3.2
Fréquence cardiaque	114 ± 27	117 ± 31
PAM (mmHg)	76 ± 24	74 ± 27
Lactate (mmol/L)	6.9 ± 4.5	7.7 ± 4.7

Fièvre : pas constante

Rivers et al, N Engl J Med 2001

Valeurs des signes vitaux lors de l'inclusion (infection, 2 critères de SIRS, PAS < 90 mmHg ou lactate > 4 mmol/L)

Ttt standard

EGDT

PAS (mmHg)

109 ± 34

106 ± 36

Température (°C)

36.6 ± 2.3

35.9 ± 3.2

Fréquence cardiaque

114 ± 27

117 ± 31

PAM (mmHg)

76 ± 24

74 ± 27

Lactate (mmol/L)

6.9 ± 4.5

7.7 ± 4.7

Lactatémie : meilleur indicateur

Rivers et al, N Engl J Med 2001

Valeurs des signes vitaux lors de l'inclusion (infection, 2 critères de SIRS, PAS < 90 mmHg ou lactate > 4 mmol/L)

	Ttt standard	EGDT
PAS (mmHg)	109 ± 34	106 ± 36
Température (°C)	36.6 ± 2.3	35.9 ± 3.2
Fréquence cardiaque	114 ± 27	117 ± 31
PAM (mmHg)	76 ± 24	74 ± 27
Lactate (mmol/L)	6.9 ± 4.5	7.7 ± 4.7

Incidence de l'hyperlactatémie

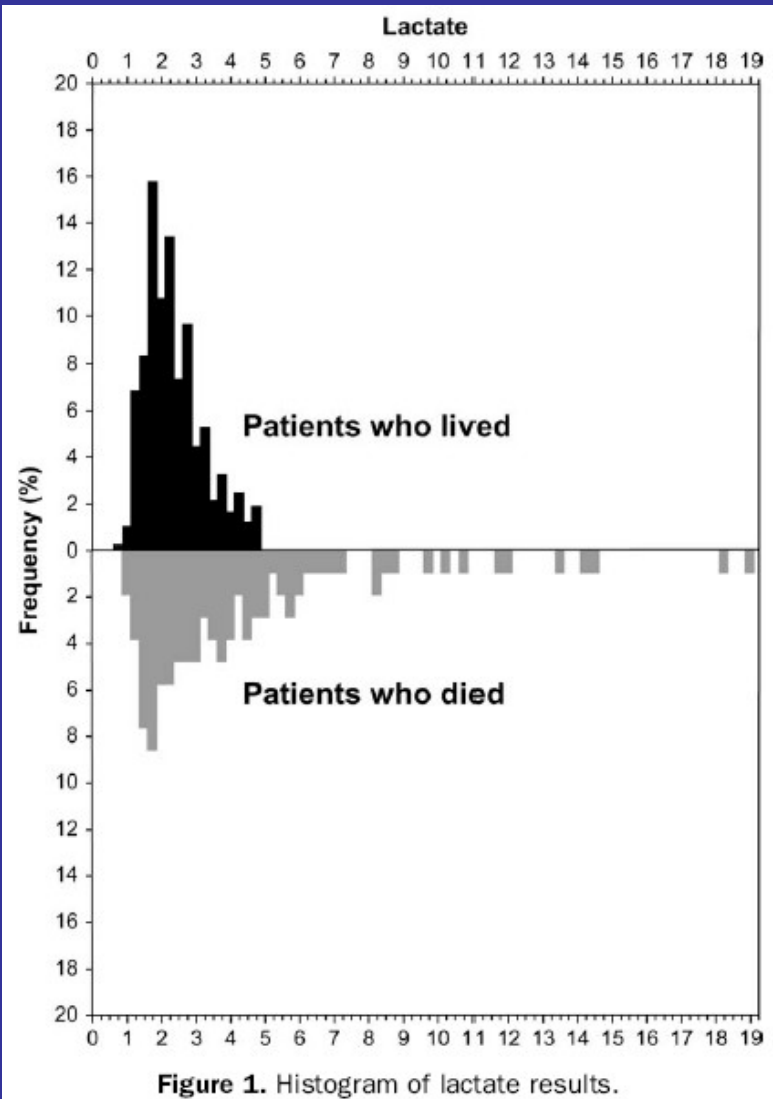
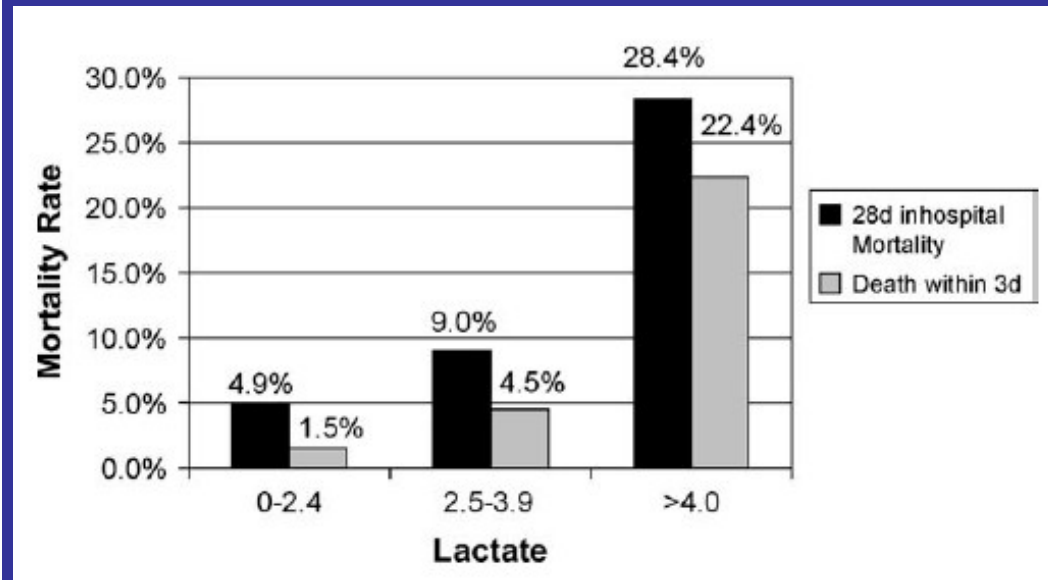


Figure 1. Histogram of lactate results.

Shapiro et al. *Ann Emerg Med* 2005

1278 patients infectés
vus aux urgences



68.6%

20.9%

10.5%

Détection de l'hyperlactatémie

Insuffisance du trou anionique

498 patients admis en déchochage (détection lactate > 2,5 mM)

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
TA > 16 mEq/L	44	91	86	58

Levrant et al., Intensive Care Med 1997

400 patients admis aux urgences (détection lactate > 2,5 mM)

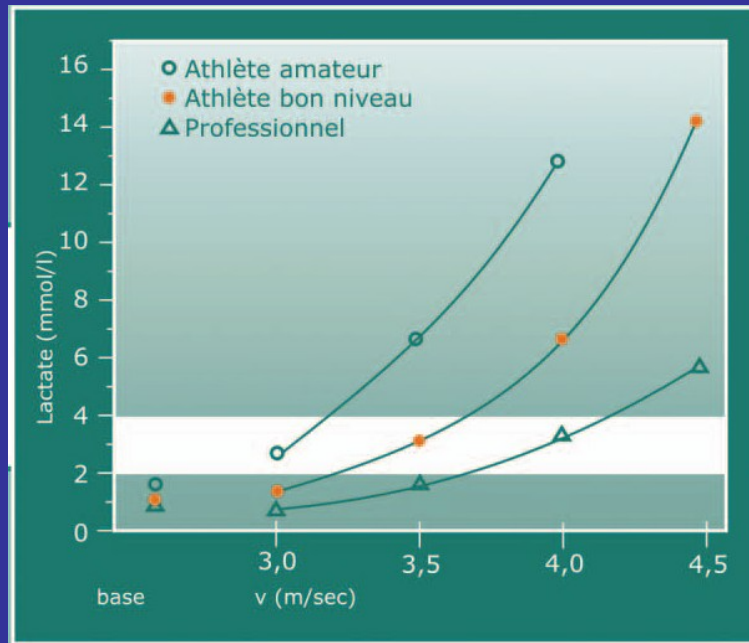
	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
TA > 12 mEq/L	58,2	81,0	40,5	89,7

Adams et al., Emerg Med J 2006

1419 patients admis aux urgences (détection lactate > 4 mM)

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
TA > 12 mEq/L	80	69	98	29

Berkman et al., J Emerg Med, 2008



Lactate Scout



Accutrend lactate

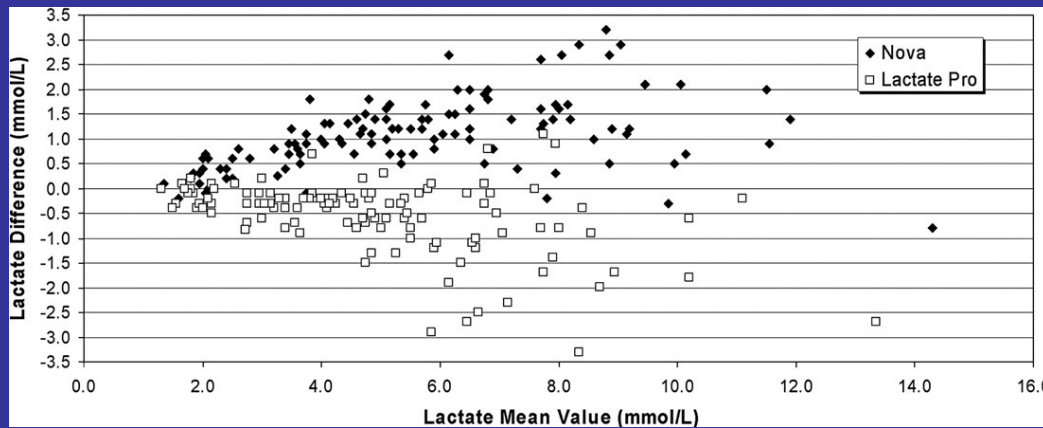


Lactate Plus



Lactate Pro

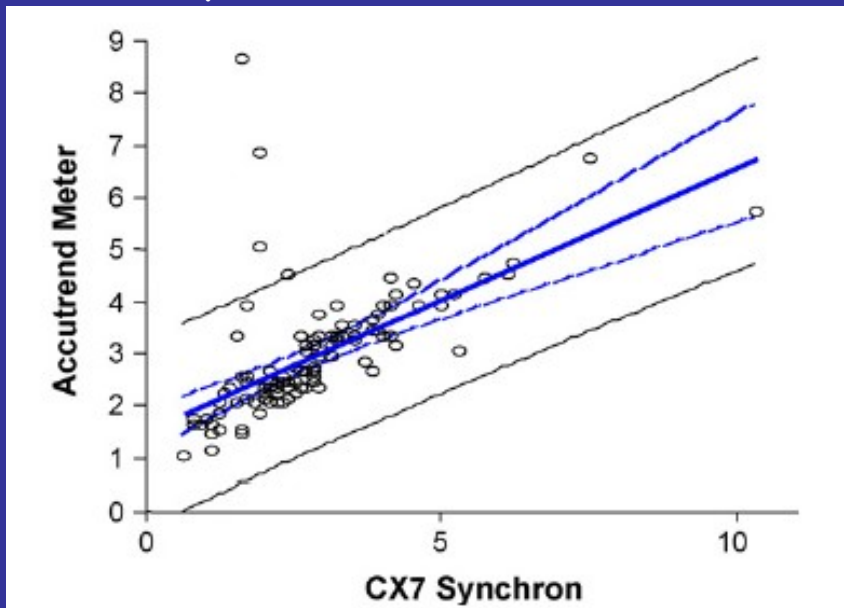
Sang cordon foetal



Lactate Plus
vs.
Lactate Pro

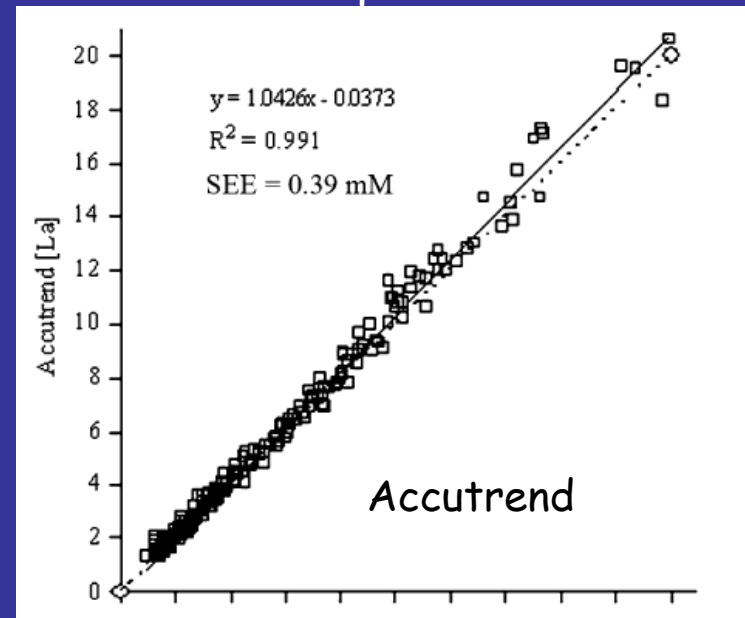
Ritenour et al., Clin Biochem 2008

Suspicion AL (ttt antirétroviral)



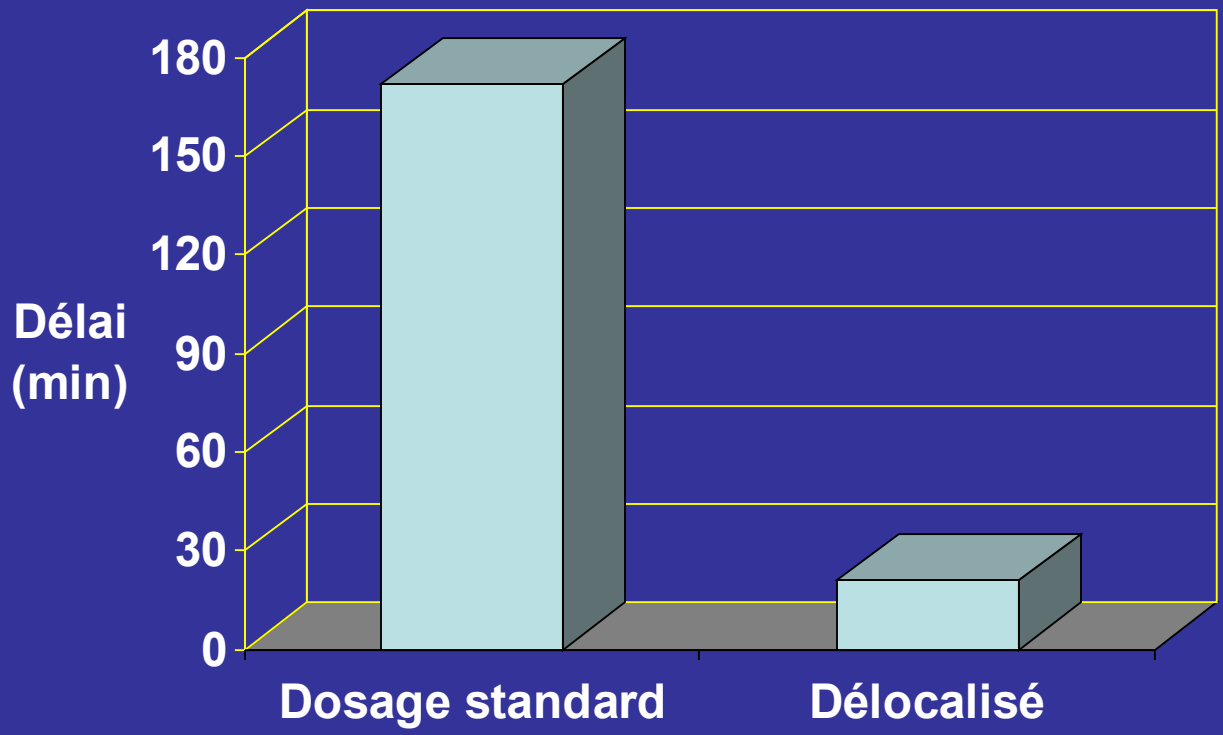
Perez et al, Inter J Infect Dis 2008

Sportif



Baldari et al, Eur J Appl Physiol 2009

Patients admis pour syndrome infectieux (n = 238)
Mesure systématique de la lactatémie capillaire (Lactate Pro)
Mesure du lactate veineux demandé ensuite 154 fois
Comparaison des délais Triage et Résultat lactatémie



En pratique

SIRS « clinique »

FR > 20

Température > 38.3 ou < 36°C

FC > 90 bts/min



Infection ?



Lactate



EGDT

Quelles sont ces « Early Goal Directed Therapies » ?

1. Expansion volémique

Expansion volémique

- C'est la première mesure thérapeutique
- Déficit volémique intense
 - Séquestration veineuse
 - Déshydratation
 - Perméabilité capillaire → fuite liquidienne
- Hypovolémie responsable du bas débit initial
(Rivers et al: ScvO₂ ≈ 50%)
- La précocité de l'expansion volémique est corrélée au pronostic

Expansion volémique

Rivers et al, N Engl J Med 2001

Volumes de liquides perfusés dans chaque groupe

	0 - 6H (L)	7 - 72H (L)	0 - 72H (L)	Mortalité (%)
Standard	3.5 ± 2.4	10.6 ± 6.2	13.4 ± 7.7	46.5
EGDT	5.0 ± 3.0	8.6 ± 5.2	13.4 ± 6.4	30.5
p	< 0.001	0.01	0.73	0.009

Modalités du remplissage

- **Monitoring complet de base + sondage urinaire**
- **Deux cathéters veineux courts périphériques**
- **Cristalloïdes ou colloïdes ?**
 - Effet « plasma expander » des colloïdes ?
 - Maintien de la pression oncotique ?
 - Effet néphrotoxique des HEA fortement substitués
 - Conférence de consensus : cristalloïdes
- **Au cours des 90 premières minutes**
 - Remplissage par 20 à 40 mL/kg de cristalloïdes
 - Pas de monitoring invasif
- **Au-delà de 90 minutes**
 - Monitoring invasif (KT artériel, PVC, ScvO₂)
 - Évaluation des indices de remplissage
 - Recours aux vasoconstricteurs si insuffisant

Modalités du remplissage

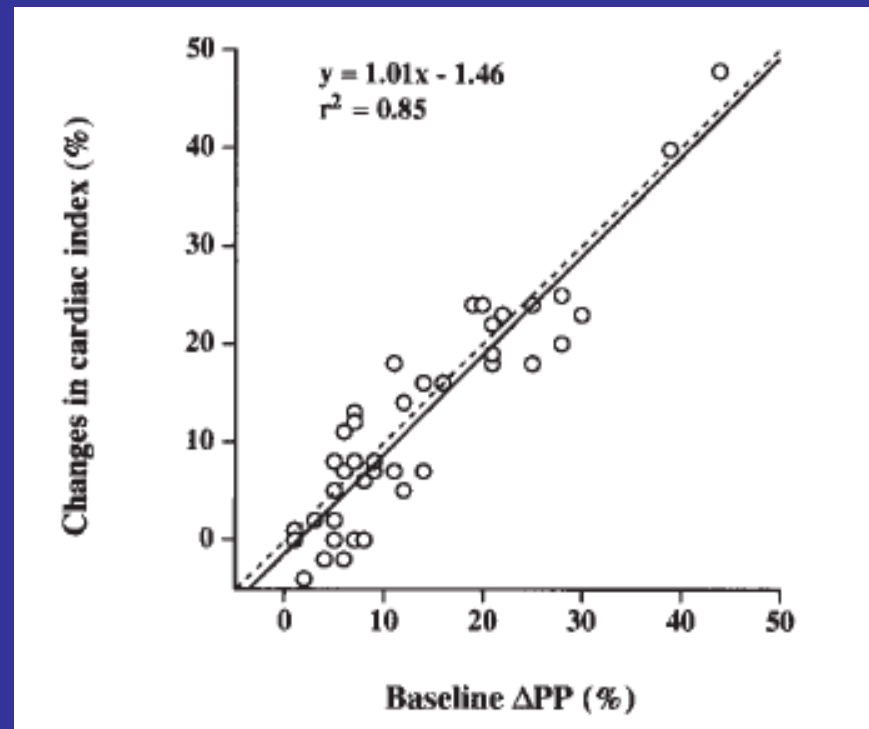
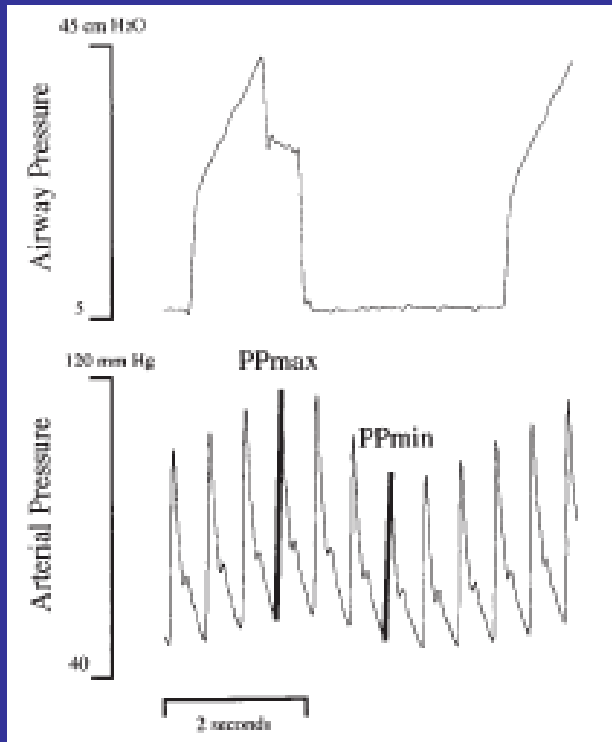
Au-delà de 90 minutes

- Indices statiques discutables (PVC, POAP, volumes cavités cardiaques)
 - Compliance myocardique ??
 - PVC ou POAP < 5 mmHg → remplissage; au-delà ?
 - Recommandations US : PVC 8 - 12 mmHg
- Indices dynamiques beaucoup plus fiables
 - Nécessite un patient intubé ventilé sédaté
 - Incidence de la VM sur la précharge ventriculaire

Normalisation des indices d'hypovolémie

Michard et al. Am J Respir Crit Care Med 2000

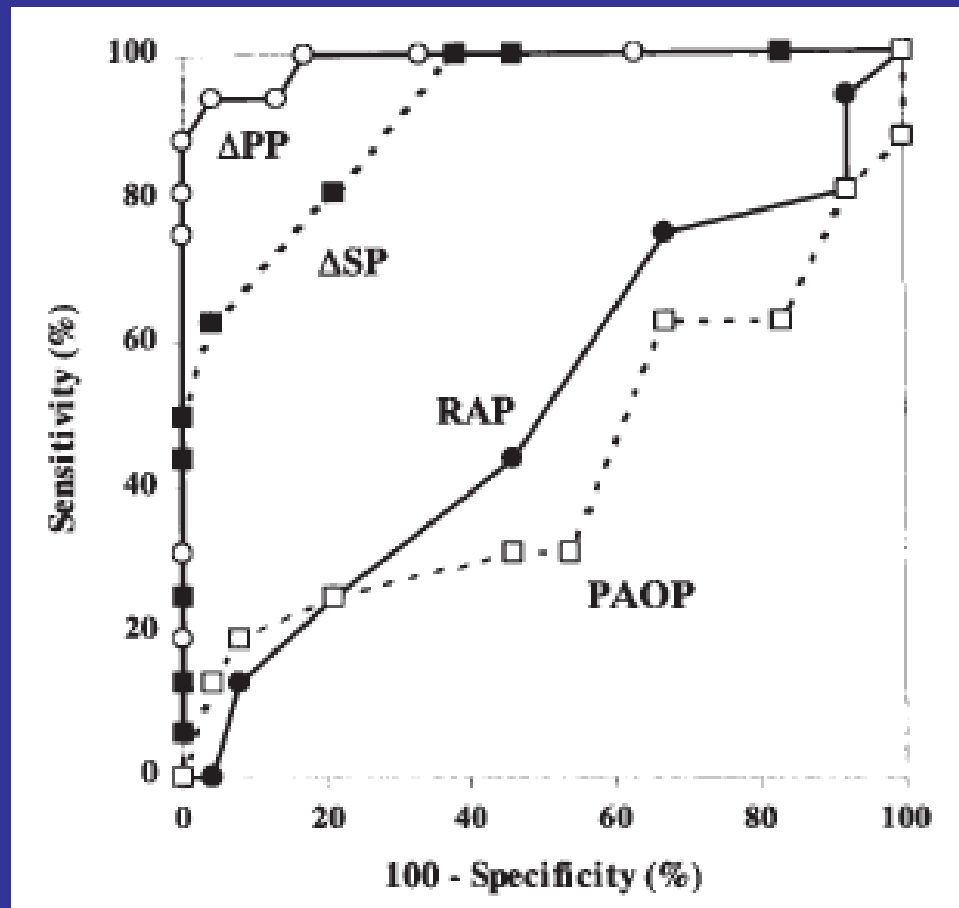
Indicateurs de précharge-dépendance ventriculaire



Normalisation des indices d'hypovolémie

Michard et al. Am J Respir Crit Care Med 2000

Comparaison des indices d'hypovolémie



2. Catécholamines

Quand introduire les vasoconstricteurs ?

- D'emblée si :
 - PAS < 70 mmHg et/ou
 - PAD < 40 mmHg
- Au bout de 90 minutes si remplissage insuffisant pour PAM > 65 mmHg
- Noradrénaline en titrant car effets variables
 - Age et comorbidités
 - Intensité du sepsis
 - Niveau de PAM initiale
 - Niveau de volémie

Place des catécholamines vasoconstrictrices

Dopamine - Noradrénaline - Adrénaline

- Effets vasopresseurs
- Effets inotropes
- Effets métaboliques
- Effets sur les circulations régionales

Catécholamines vasoconstrictrices

	Dopa	Noradré	Adré
Pression artérielle	++	++++	++++
Fréq cardiaque	++	+	++
Débit cardiaque	++	+	+++
VO_2	++	+	++++
SvO_2	+	+	-
Lactatémie	0	0	++
Perf intestinale	+/-	+	-
Perf rénale	++	+++	++

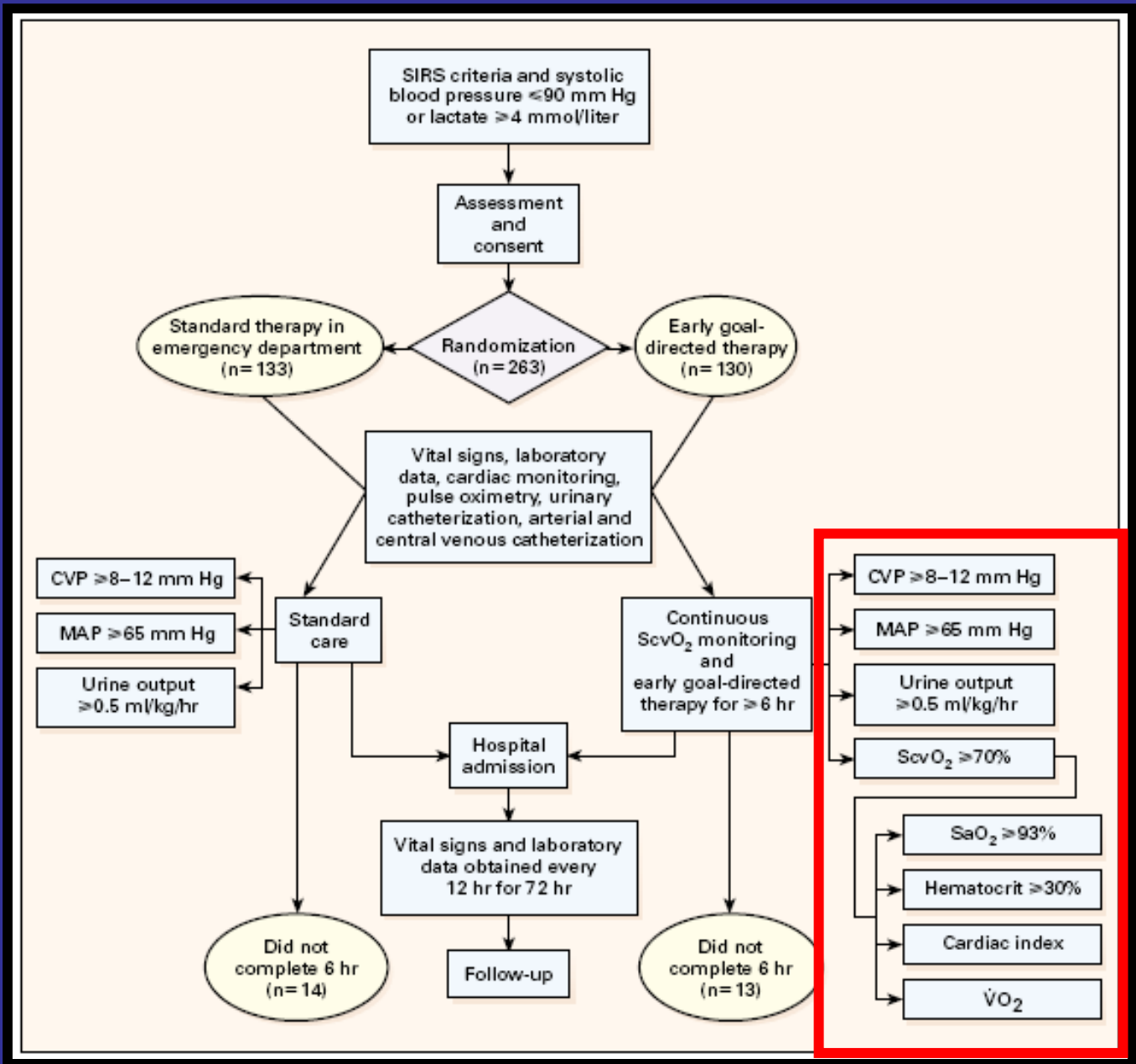
En pratique : 0.2 mcg/kg/mn sur voie veineuse dédiée avec incréments de 0.2 en 0.2

Place des inotropes

Dobutamine

- Aucune indication d'emblée
- Nécessite un monitoring invasif : $ScvO_2 < 70\%$ malgré
 - Volémie optimale
 - PAM > 65 mmHg
 - Hématocrite $> 30\%$
- Evaluation de l'efficacité du traitement
 - $ScvO_2 > 70\%$
 - Diurèse > 0.5 ml/kg/h

3. Comment juger de l'efficacité
du traitement ?



SIRS criteria and systolic blood pressure <90 mm Hg or lactate ≥4 mmol/liter

Assessment and consent

Standard therapy in emergency department (n=133)

Randomization (n=263)

Early goal-directed therapy (n=130)

Vital signs, laboratory data, cardiac monitoring, pulse oximetry, urinary catheterization, arterial and central venous catheterization

- CVP ≥8-12 mm Hg
- MAP ≥65 mm Hg
- Urine output ≥0.5 ml/kg/hr

Standard care

Continuous ScvO₂ monitoring and early goal-directed therapy for ≥6 hr

Hospital admission

Vital signs and laboratory data obtained every 12 hr for 72 hr

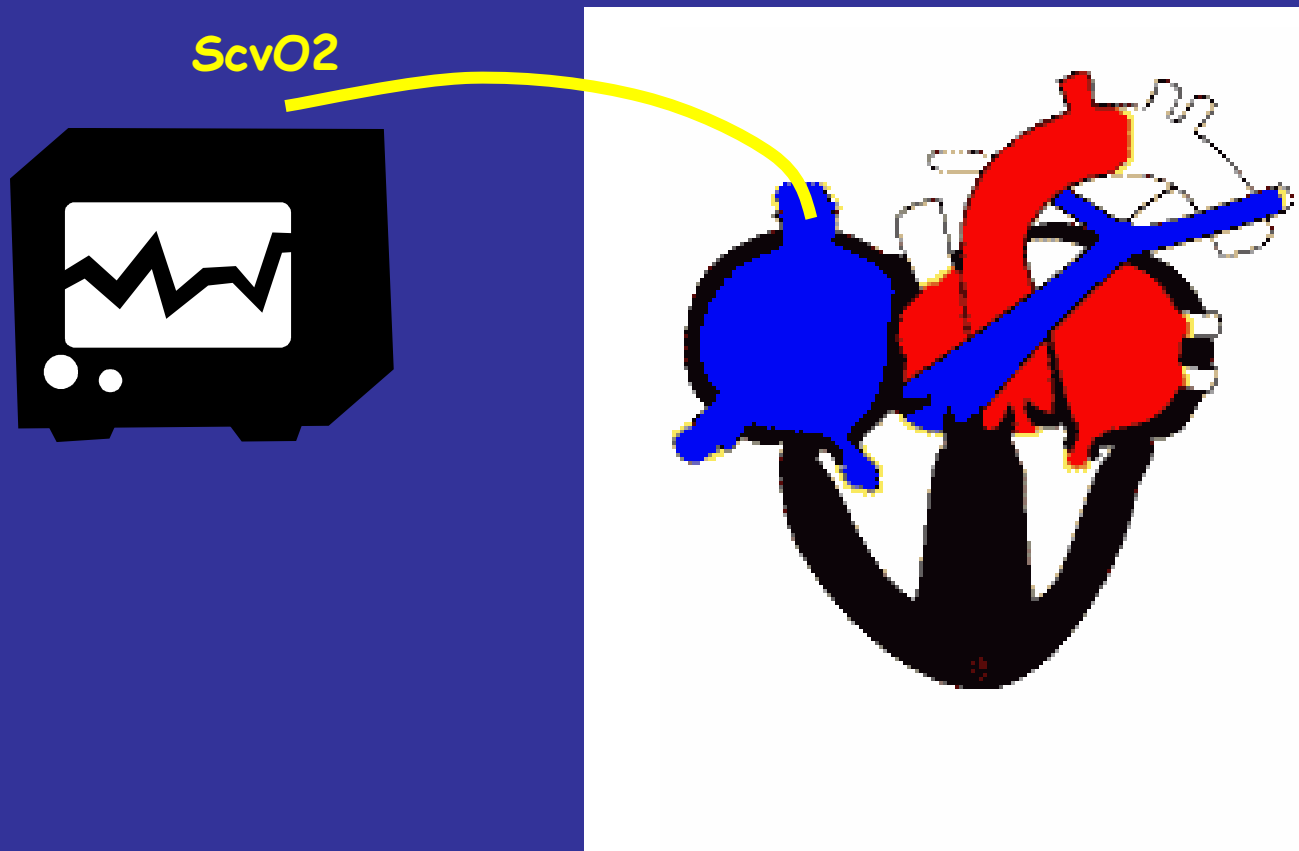
Did not complete 6 hr (n=14)

Follow-up

Did not complete 6 hr (n=13)

- CVP ≥8-12 mm Hg
- MAP ≥65 mm Hg
- Urine output ≥0.5 ml/kg/hr
- ScvO₂ ≥70%
- SaO₂ ≥93%
- Hematocrit ≥30%
- Cardiac index
- VO₂

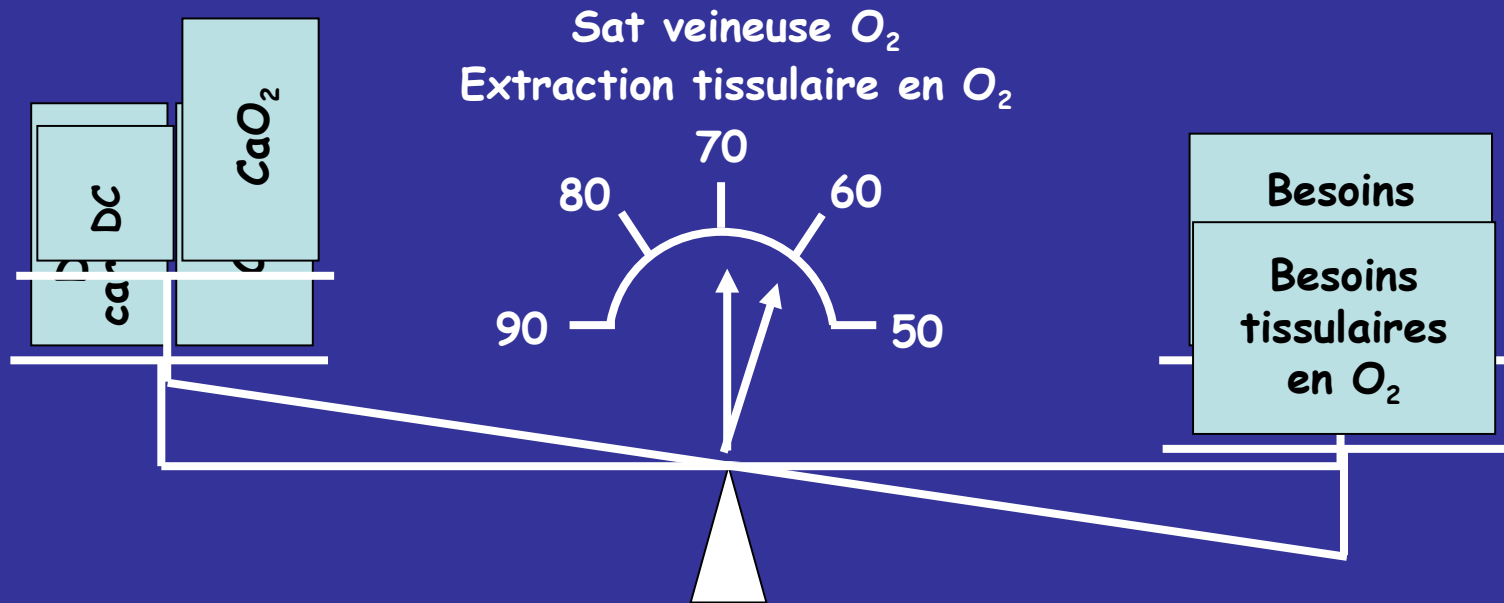
Mesure de la saturation en O_2 du sang veineux mêlé



Objectifs hémodynamiques

Améliorer l'oxygénation tissulaire

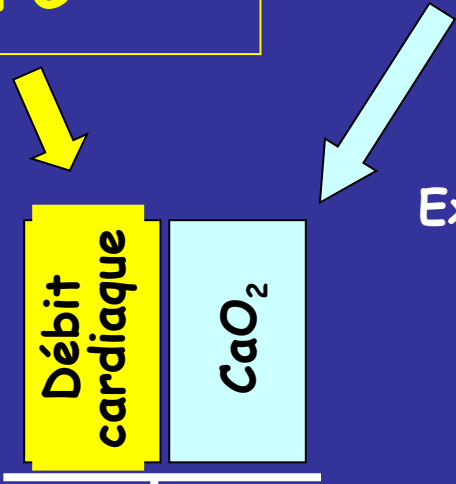
- Normalisation de la saturation veineuse en O_2



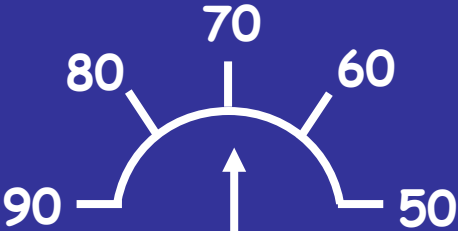
Précharge
Postcharge
Inotropisme
FC

SaO₂
Hématocrite

Agitation
Muscles respiratoires
Frissons
Fièvre



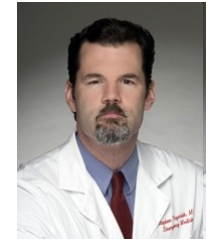
Sat veineuse O₂
Extraction tissulaire en O₂



Besoins
tissulaires
en O₂

Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy

A Randomized Clinical Trial



Alan E. Jones, MD

Nathan I. Shapiro, MD, MPH

Stephen Trzeciak, MD, MPH

Ryan C. Arnold, MD

Heather A. Claremont, BFA

Jeffrey A. Kline, MD

for the Emergency Medicine Shock
Research Network (EMShockNet)
Investigators

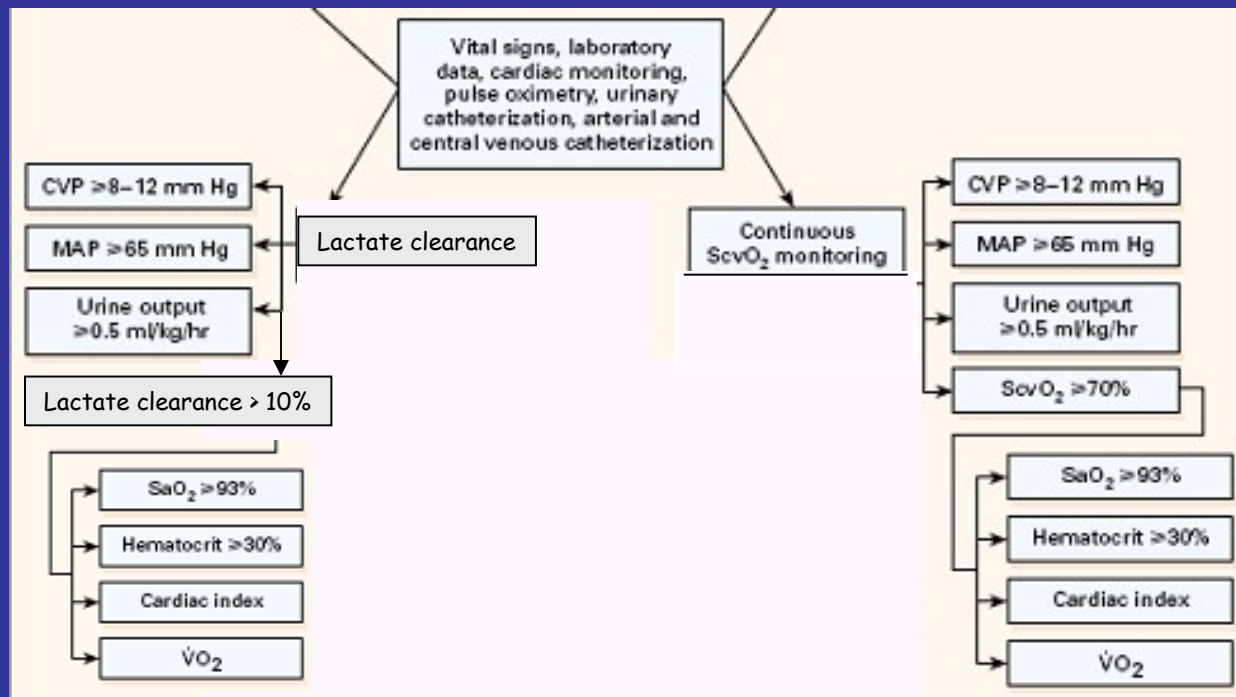
Context Goal-directed resuscitation for severe sepsis and septic shock has been reported to reduce mortality when applied in the emergency department.

Objective To test the hypothesis of noninferiority between lactate clearance and central venous oxygen saturation (ScvO₂) as goals of early sepsis resuscitation.

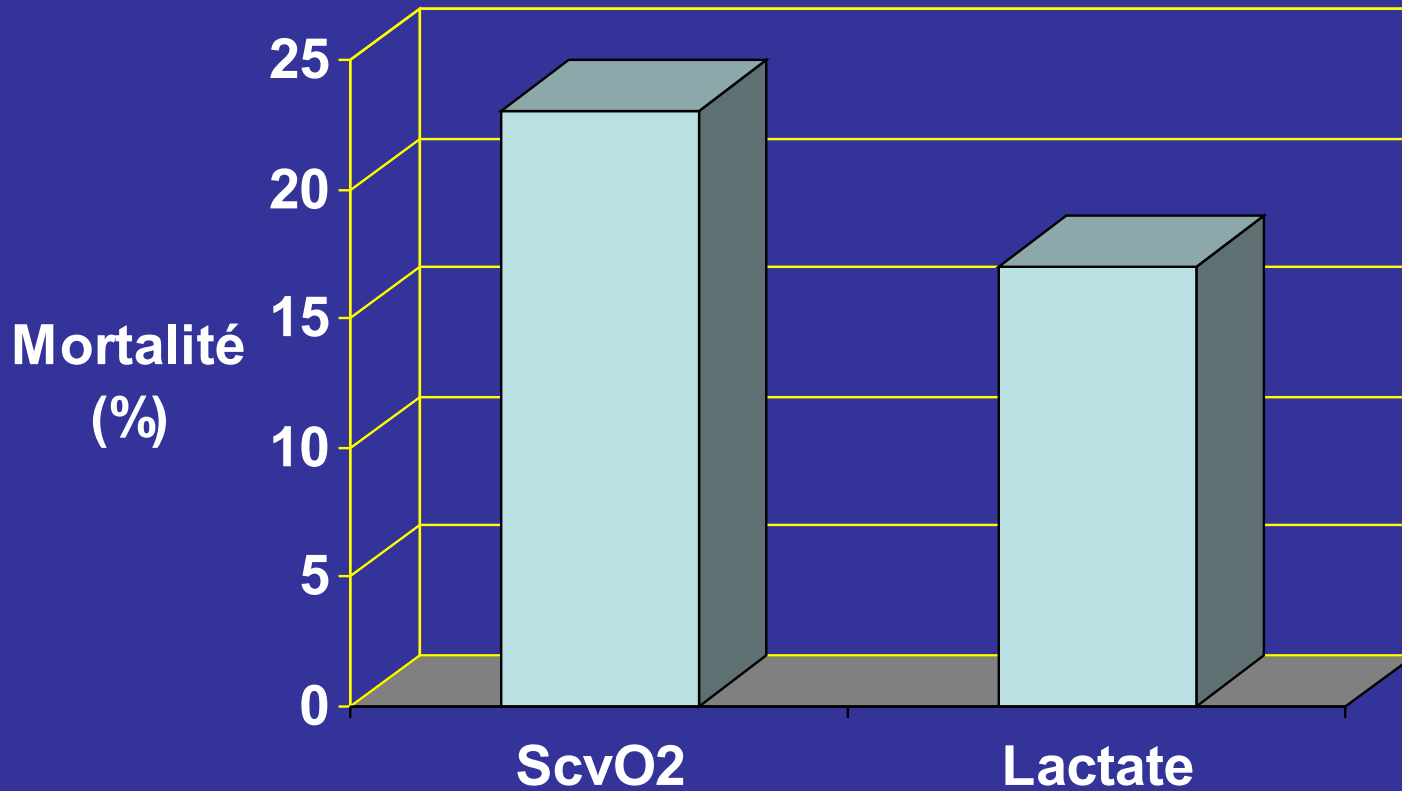
Design, Setting, and Patients Multicenter randomized, noninferiority trial involving patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion or septic shock who were admitted to the emergency department from January 2007 to January 2009 at 1 of 3 participating US urban hospitals.

Interventions We randomly assigned patients to 1 of 2 resuscitation protocols. The ScvO₂ group was resuscitated to normalize central venous pressure, mean arterial pressure, and ScvO₂ of at least 70%; and the lactate clearance group was resuscitated to

- Étude de non infériorité, prospective multicentrique randomisée
- Même critères d'inclusion que l'étude de Rivers :
 - Au moins 2 critères de SIRS + infection ET
 - ou {
 - PAS < 90 mmHg malgré 20 mL/kg de remplissage
 - lactate plasmatique > 4 mmol/L
- Randomisation : ScvO₂ ou clairance du lactate (baisse d'au moins 10% sur deux prélèvements réalisés à deux heures d'intervalle)



Inclusion de 150 patients par groupe



Index d'efficacité thérapeutique

Mesure de la lactatémie toutes les deux heures au cours du choc

➔ *Monitorage métabolique du degré d'hypoxie tissulaire*

Si le lactate sanguin ne baisse pas > 10%

Augmenter apport O_2

- **Index cardiaque**
 - Expansion volémique
 - Catécholamines
 - Ventilation mécanique
- **Contenu artériel en O_2**
 - Maintenir $SaO_2 > 92\%$
 - Niveau d'Hb suffisant
 - Transporteurs d' O_2 ?

Diminuer demande O_2

- **Eviter l' agitation**
 - Antalgiques, anxiolyse
 - Sédation si besoin
 - Couverture (frissons)
- **Traiter l'hyperthermie**
- **Ventilation artificielle**
 - En cas de détresse respiratoire

4. Contrôle du foyer infectieux

Contrôle du foyer infectieux

- Drainage d'un foyer infecté (péritonite, abcès, DHBN, ...)
- Soustraction d'une cause suspectée (DVI, voie centrale, sonde urinaire, ...)
- Prélèvements bactériologiques multiples
- Antibiothérapie probabiliste précoce

Recommandations concernant l'antibiothérapie

Groupe transversal Sepsis (octobre 2006)

- La **précocité et la qualité** (caractère adapté) de l'antibiothérapie initiale sont des éléments majeurs du pronostic des états septiques graves.
- **Prélèvements** locaux des sites accessibles, hémocultures systématiques, examen direct par Gram
- La **décision d'administration** des ATB doit être prise dans les 3 heures de l'admission ou du diagnostic
- Le **choix du traitement ATB**
 - mode d'acquisition de l'infection
 - foyer infectieux présumé et épidémiologie
 - pharmacodynamie des molécules et risques d'intolérance
 - Protocoles thérapeutiques locaux

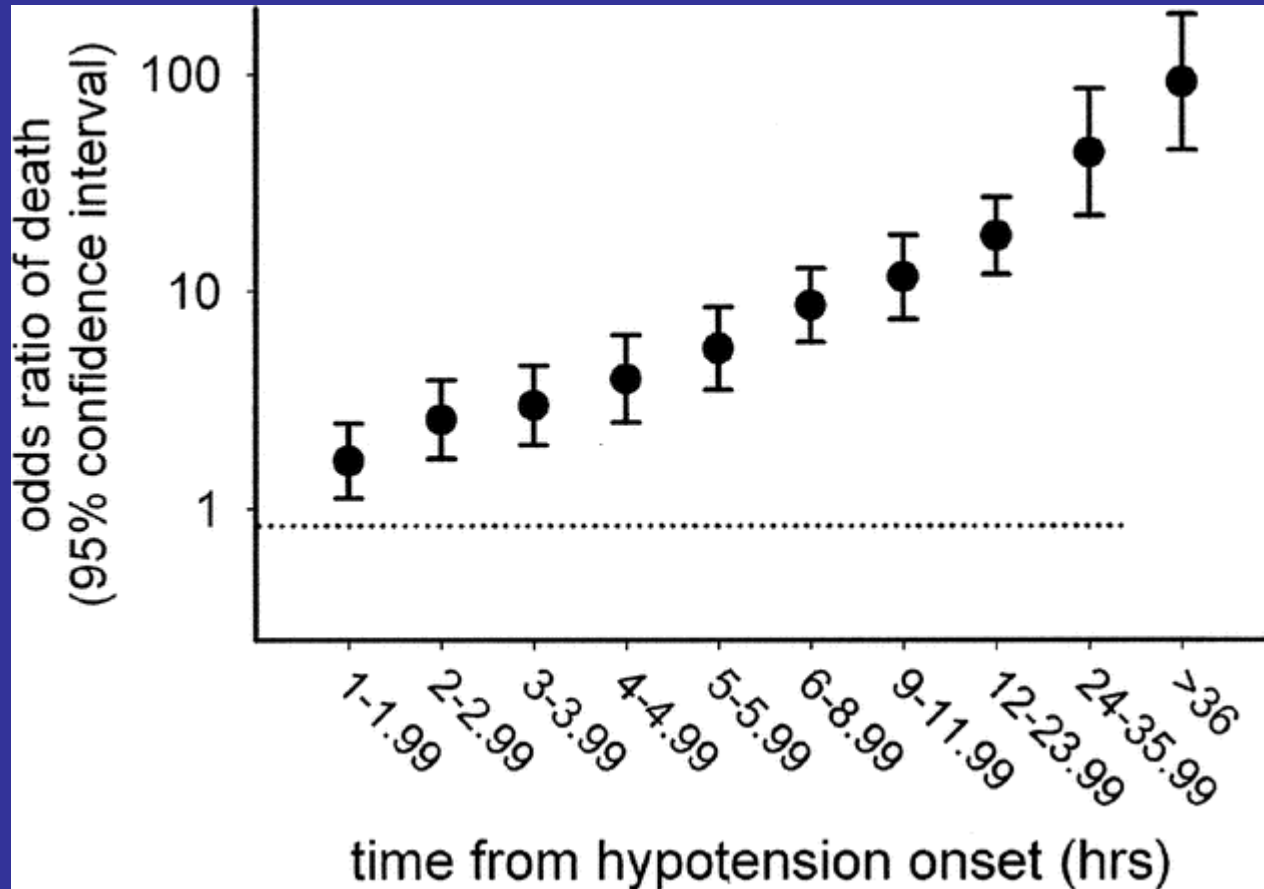
Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*

Anand Kumar, MD; Daniel Roberts, MD; Kenneth E. Wood, DO; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD; Satendra Sharma, MD; Robert Suppes, BSc; Daniel Feinstein, MD; Sergio Zanotti, MD; Leo Taiberg, MD; David Gurka, MD; Aseem Kumar, PhD; Mary Cheang, MSc

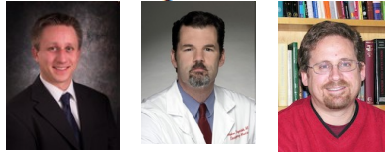
- Choc septique
- étude rétrospective sur 5 ans (1989-2004)
- 24 ICU
- 2154 patients avec une antibiothérapie adéquate



Précocité antibiothérapie probabiliste et mortalité



Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol*



Michael A. Puskarich, MD; Stephen Trzeciak, MD; Nathan I. Shapiro, MD; Ryan C. Arnold, MD; James M. Horton, MD; Jonathan R. Studnek, PhD; Jeffrey A. Kline, MD; Alan E. Jones, MD; on behalf of the Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET)

Inclusion des 291 patients en sepsis sévère du travail prospectif comparaison ScvO₂ lactate.
Tous ont bénéficié d'un traitement par ailleurs comparable

Table 5. Inhospital mortality: Shock recognition to initial antibiotics

Time to Antibiotics	Number of Patients	Mortality (%)	Difference (%)	Odds Ratio ^a	95% Confidence Interval	Adjusted Odds Ratio ^a	95% Confidence Interval
Before shock recognition	119	11.8	12	2.35	1.12–4.53	2.59	1.17–5.74
After shock recognition	172	23.8					
≤1 hr	101	25.8	–4.7	1.29	0.63–2.67	0.93	0.41–2.12
>1 hr	71	21.1					
≤2 hrs	145	24.1	–1.9	1.11	0.42–2.98	0.69	0.21–2.22
>2 hrs	27	22.2					
≤3 hrs	164	23.8	1.2	0.94	0.18–4.82	0.84	0.13–5.52
>3 hrs	8	25.0					

5. Importance de l'aspect logistique

Aspects logistiques

- **Reconnaissance précoce sepsis grave**
 - Sensibilisation des équipes d'accueil
 - Dosage lactate systématique en cas de SIRS
 - Protocolisation écrite ++
- **Travail en collaboration avec la réa**
 - Mise en place d'une « équipe sepsis »
 - Dépendant des structures locales



www.urgences-la-serie.com



Merci de votre attention !!