



# Diplôme d'Université

---

## Antibiothérapie et Chimiothérapie Anti-Infectieuse

# Prise en charge du choc septique

Eric Kipnis

Réanimation Chirurgicale,  
Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHRU Lille

EA 7366 Recherche Translationnelle Hôte-Pathogène  
Faculté de Médecine, Université de Lille 2

# Conflits d'intérêts

---

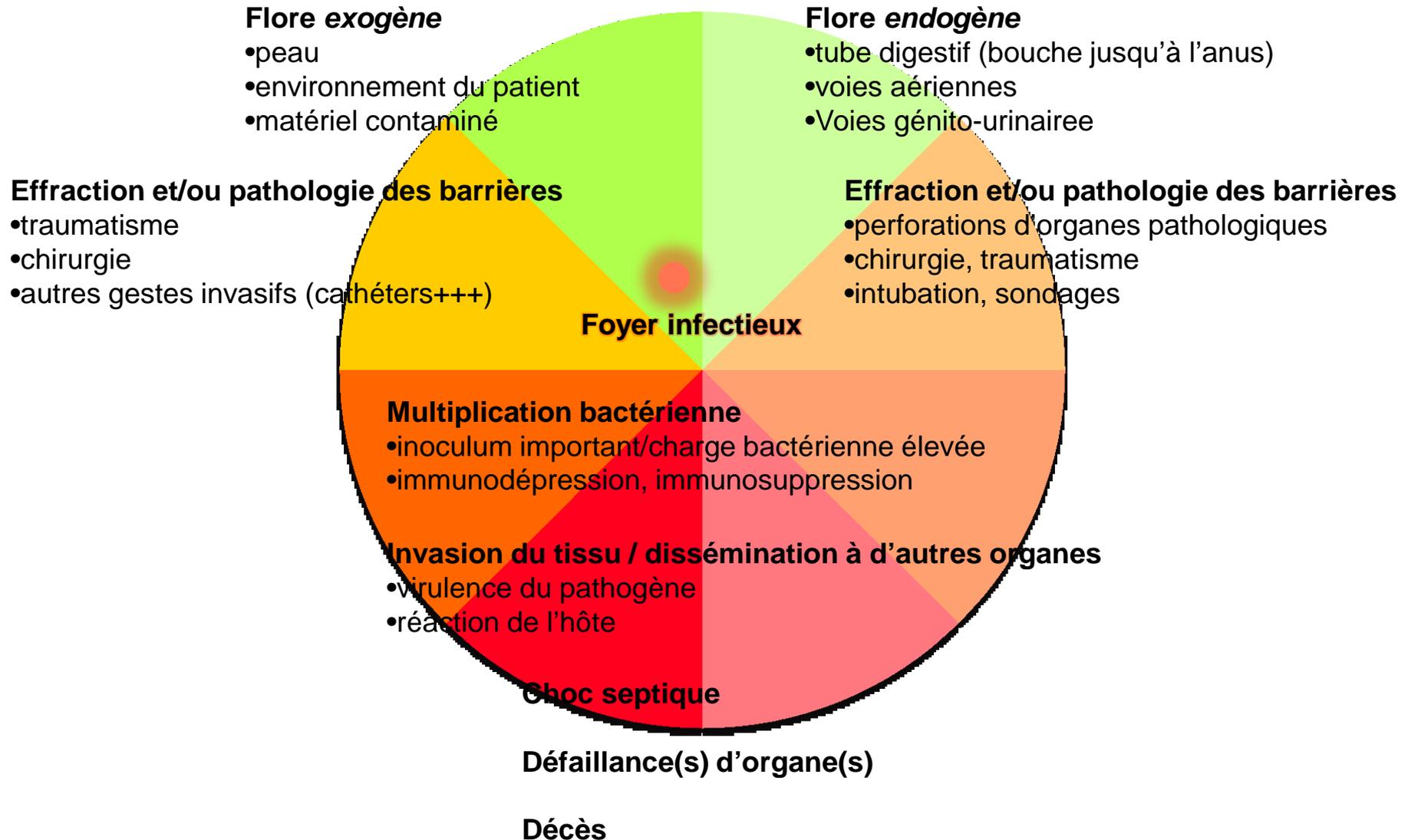


- Comités de pilotage : Fresenius
- Investigateur : KaloBios, Biomérieux, Méditor, Fresenius
- Orateur : LFB, Gilead, MSD
- Meetings et congrès : Pfizer, MSD, Gilead, Astra-Zeneca, LFB, Braun

---

*Physiopathologie*

## Infection bactérienne



## Réponse de l'hôte

---

- Systèmes de réponses de l'hôte
  - mises en oeuvre immédiatement
  - Peu spécifiques du pathogène (bactéries Gram+ ou -/virus...)
  - Reconnaissance du pathogène
- Afin de :
  - Circonscrire le foyer infectieux
  - Limiter la dissémination du pathogène/extension des dégâts
  - Recruter les cellules phagocytaires vers le foyer
  - Activer les cellules phagocytes
  - Eliminer le pathogène
  - Réparer les dégâts

## Réponse de l'hôte = Immunité **Innée**

---

= Système(s) de défense(s) :

- Préexistantes : présentes avant le pathogène
- Immédiates : minutes-heures
- Non-spécifiques : ....ou peu-spécifiques !
- Pas de « mémoire » : 2<sup>ème</sup> réponse identique
- Pas d'erreurs : pas de ciblage du soi
- Soluble/« humorale » : multitude de protéines
- Cellules en jeu : Phagocytes (monocytes, macrophages, PNN)  
cellules Natural Killer, cellules dendritiques

## Réponse de l'hôte = Immunité Innée

### Pathogènes :

Gram+ : acide lipotéichoïque (LTA)

Gram- : lipopolysaccharide (LPS)

Levures : sucres de paroi....

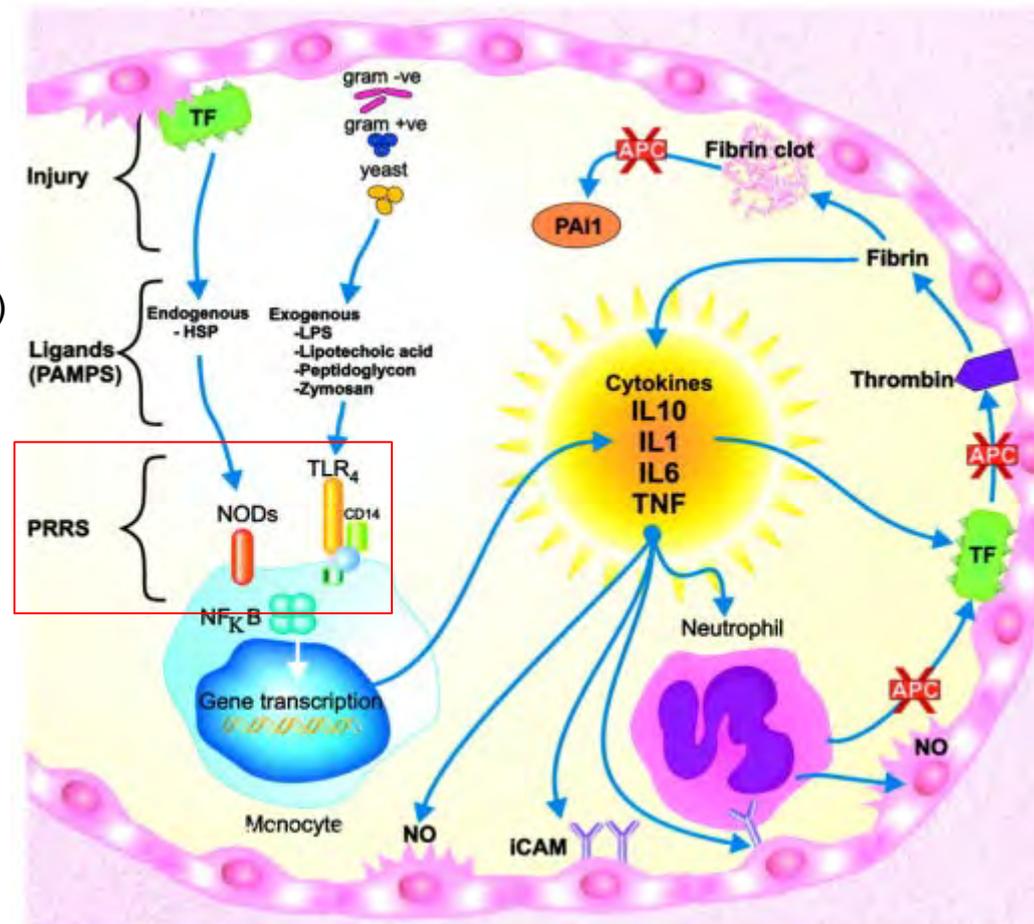
= Motifs Moléculaires Liés au pathogène (PAMPs)

### Hôte :

Récepteurs de Reconnaissance des PAMPs

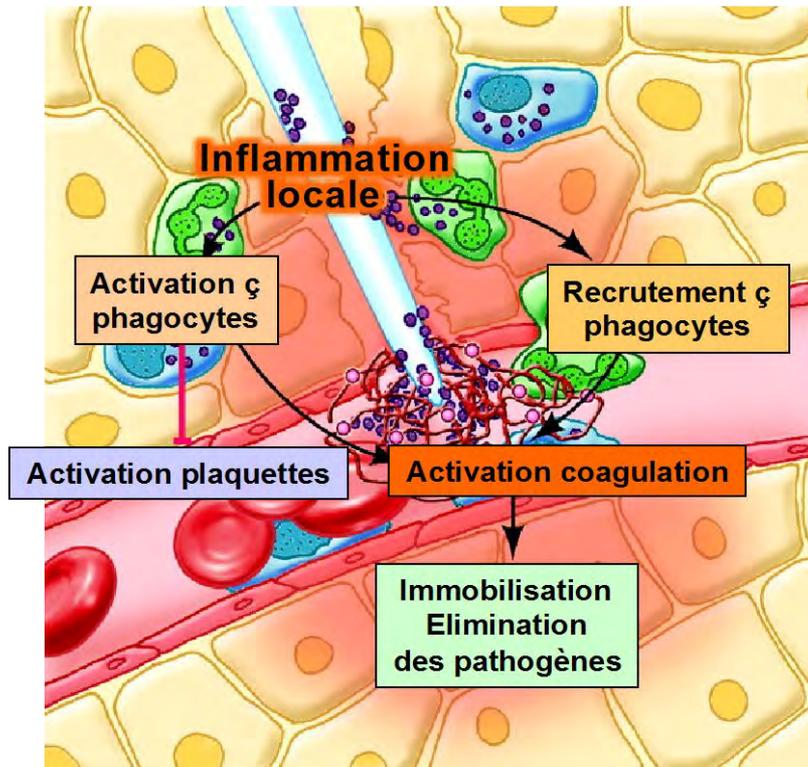
= TLRs (extraç)

= NODs et NLRs (intraç)



## Réponse hôte/pathogène :

compartimentalisation infection/élimination pathogène



- **pathogène reconnu** par cellules épithéliales
- (et macrophages résidents)
- **médiateurs inflammatoires** (NO, cytokines...)
- **recrutement/activation phagocytes**
- **hyperperméabilité** facilite recrutement cellulaire
- **activation complément et coagulation**
- immobilisation pathogène dans réseau de fibrine
- **attraction phagocytes** vers pathogène
- **élimination pathogène** par phagocytes

## Réponse déséquilibrée - excessive - extensive

---

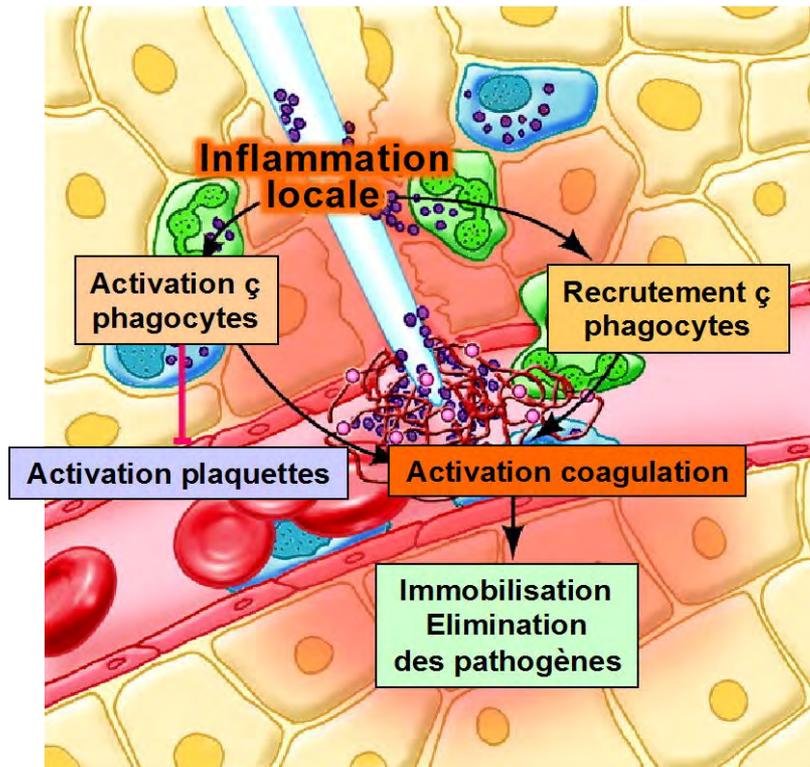
### causes...

- Pathogène
  - Souches
  - Facteurs de virulence
- Foyer infectieux
  - inoculum
  - site infecté
- Hôte
  - Terrains génétiques (polymorphismes)
  - Pathologies sous-jacentes
  - Immunodépresseurs

## Réponse déséquilibrée - excessive - extensive

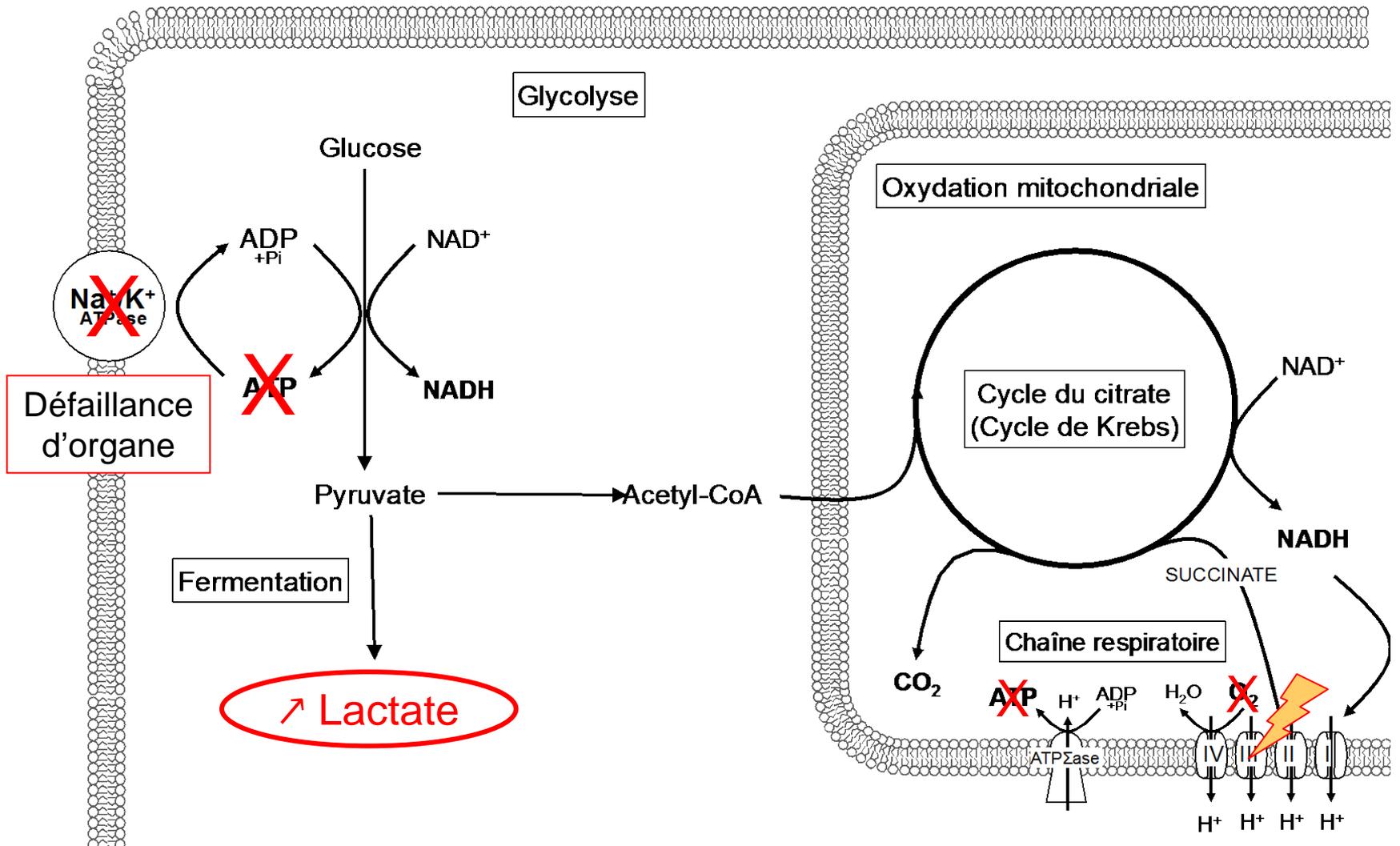
---

effets...



- sécrétion excessive/disséminée de cytokines
- inflammation excessive/disséminée
- hyperperméabilité capillaire
  - fuite capillaire/**hypovolémie vraie**
- vasodilatation excessive
  - **hypovolémie relative**
- coagulation excessive
  - **microthrombii**
- résultats :
  - **troubles microcirculatoires diffus**
  - **diminution apports O<sub>2</sub> aux tissus**

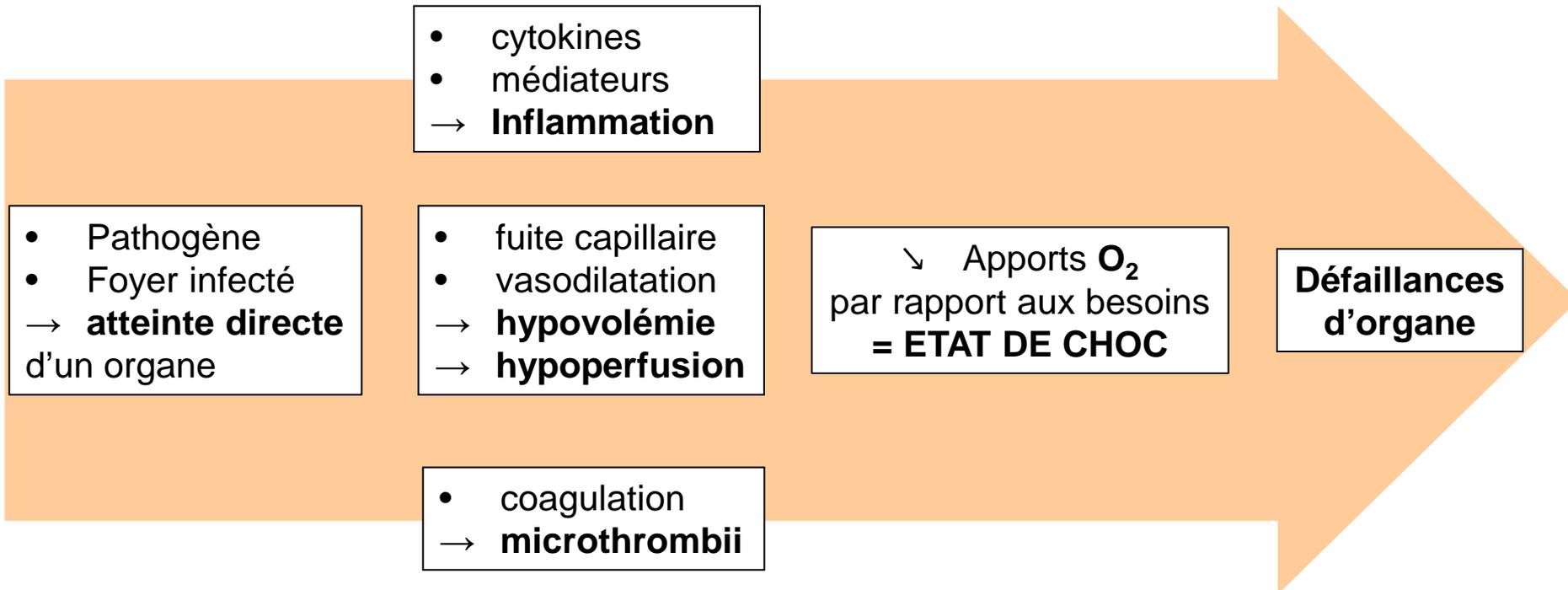
## Dysfonction d'organe ~ $\downarrow$ O<sub>2</sub> cellulaire



## Réponse déséquilibrée - excessive - extensive

---

effets...



## Réponse déséquilibrée - excessive - extensive

effets...

- cytokines
- médiateurs
- **Inflammation**

- Pathogène
- Foyer infecté
- **atteinte directe** d'un organe

- fuite capillaire
- vasodilatation
- **hypovolémie**
- **hypoperfusion**

↘ Apports  $O_2$   
par rapport aux besoins  
**= ETAT DE CHOC**

**Défaillances d'organe**

- coagulation
- **microthrombii**

Infection  
+  
inflammation  
= **sepsis**

Sepsis  
+  
hypoperfusion(s)  
et/ou défaillances  
et/ou

lactatémie  $\geq 2$  mmol/l  
**=sepsis sévère ou grave**

Sepsis sévère  
+  
refractaire au remplissage  
et/ou  
nécessité de noradrénaline  
et/ou

lactatémie  $\geq 4$  mmol/l  
**= CHOC SEPTIQUE**

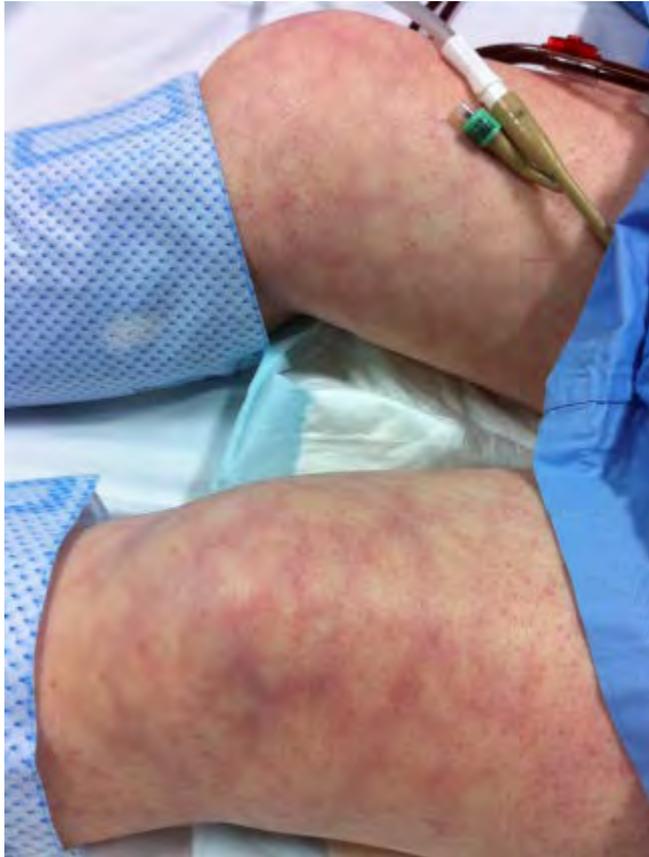
## Signes précoces de compensation

---

- Cardio-vasculaires (maintien du  $DC = VES \times FC$ )
  - **Tachycardie** réflexe ( $FC > 120$  bpm)
  - **Marbrures** cutanées, extrémités froides et cyanosées, TRC  $> 3s$  par vasoconstriction réflexe permettant un recrutement volume intravasculaire ( $\uparrow VES$ )
- Respiratoires
  - **Polypnée** ( $> 20$  cycles/min) de compensation de l'acidose lactique
- Rénales
  - **Oligo-anurie** ( $< 0.5$  ml/kg/h) par redistribution des flux vers territoires prioritaires (cerveau, coronaires...)

## Signes précoces de compensation : marbrures

---



- signe de vasoconstriction cutanée
- visible là où la peau est tendue
- genoux
- coudes
- puis  $\pm$  extensif

---

Pourquoi ce cours (de réanimation ?)

## Pourquoi ce cours

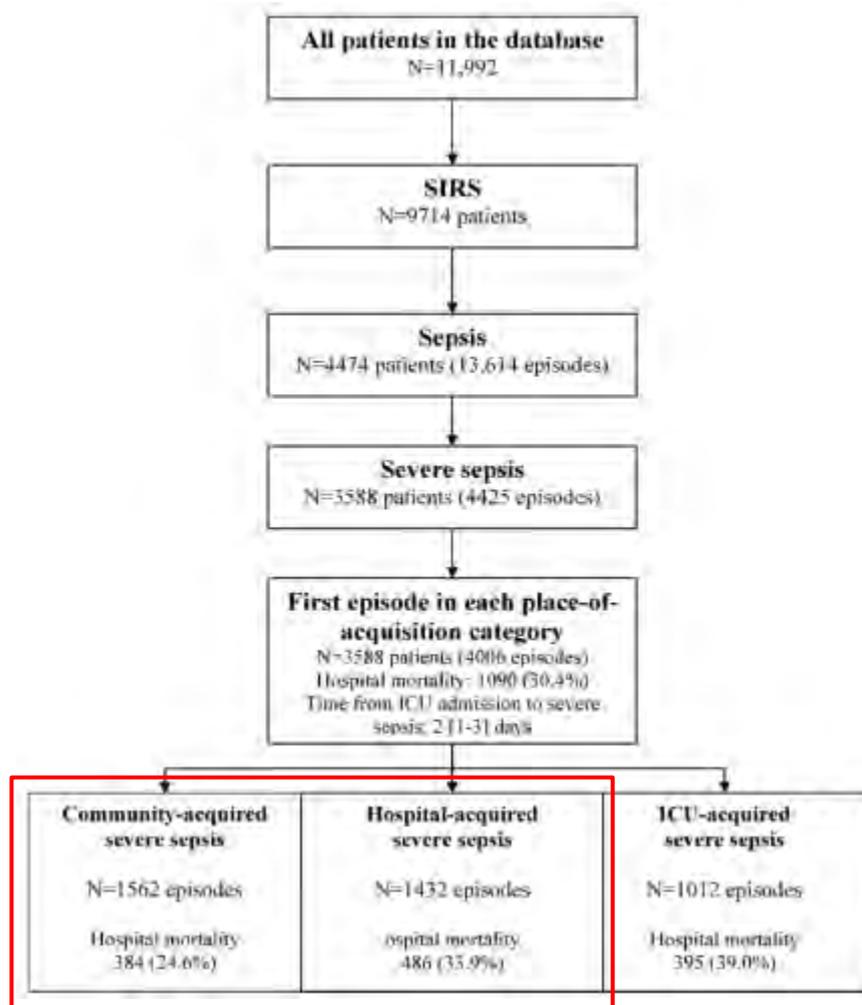
---

(de réanimation ?)

VOUS verrez la majorité des sepsis

- Connaître les *définitions*
- Connaître l'*évolution* vers la *gravité* (et mortalité)
  - *Sepsis sévère ou grave (SSG)*
  - *Choc septique*
- *Reconnaître précocement* le sepsis
- La prise en charge *précoce* conditionne le pronostic

# Le sepsis nous concerne TOUS



*75% Hors Réa*

# Introduction

~ 90% des infections suspectées = *hors réa*

---

~ 50-75% sepsis *hors réa*  
= **VOUS !**



*mais au fait...*

---

*de quoi parle-t-on ?*

# Le sepsis : cabinet de curiosités

---

SIRS ?

MARS ?

INFECTION GRAVE ?

CARS ?

SDMV ?

SEPSIS SEVERE ?

INFECTION ?

CHAOS ?

MOF ?

SEPSIS ?

MODS ?

CHOC SEPTIQUE ?

---

## *Définitions*

## SRIS

---

### Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

Au moins deux des paramètres suivants (2/4) :

- $T^{\circ} C > 38^{\circ} C$  ou  $< 36^{\circ} C$ ;
- Fréquence cardiaque  $> 90$  batt/min (sauf si  $\beta$ -/ICa<sup>2+</sup>)
- Fréquence respiratoire  $> 20$ /minute ou PaCO<sub>2</sub>  $< 32$
- Globules blancs  $> 12\ 000/\mu L$  ou  $< 4000/\mu L$   
(ou  $> 10\ %$  de formes immatures)

## Sepsis

---

= SRIS + Infection

### Infection :

- Suspectée cliniquement  
et/ou
- Etayée par la documentation d' un foyer (imagerie+++)  
et/ou
- Documentée par prélèvement microbiologique positif

## Infection suspectée

### **Patient suspect d'infection**

= **SRIS + bactériémie (hémoculture positive) ou direct positif (LCR, urines, AET)**

ou

= **SRIS + signes en foyer, cliniques ou évoqués sur l'imagerie :**

- Symptômes respiratoires et syndrome alvéolaire ou de condensation pulmonaire
- Symptômes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles du transit) et signes de défense localisés ou diffus
- Symptômes urinaires de cystite et aspect des urines (la bandelette urinaire et recherche de leucocytes et nitrites chez un malade non sondé est utile), douleurs du flanc spontanées ou provoquées
- Inspection de la peau et des articulations : recherche de lésions cutanées purpuriques, bulleuses ou nécrotiques, ou plaies (porte d'entrée éventuelle ou lésions suggérant une CIVD ou une fasciite), douleurs articulaires/rachidiennes, signes d'arthrite
- Signes locaux associés à d'éventuels corps étrangers (prothèses articulaires ou vasculaires, cathéters implantés ou non...)
- Examen neurologique et recherche de signes méningés

**Sinon, rechercher un contexte ou terrain favorisant d'infection :**

- Antécédents et contacts récents avec le milieu de soins,
- Manœuvres invasives ou présence de matériel étranger,
- Pathologies sous-jacentes et facteurs de risque d'infection ou immunodépression (diabète, corticoïdes, AINS !),
- Symptômes récents et prise éventuelle de traitement en particulier anti-infectieux.

## Sepsis sévère (ou grave)

≥ 1 hypoperfusion/défaillances d'organe

Défaillance	Clinique	Examens
Neurologique	Angoisse, agitation, confusion, Troubles du comportement Prostration Coma (score de Glasgow < 8)	
Cardio-vasculaire	Tachycardie > 120 battements par minute Hypotension systolique < 90 mm Hg, (ou baisse de plus de 40 mm Hg) Hypotension diastolique < 40 mm Hg Pression Artérielle Moyenne < 65 mm Hg Infarctus du myocarde, Troubles du rythme, Arrêt cardiaque	ECG Elévation CPK Elévation troponine Ic
Cutanée	Marbrures Extrémités froides et cyanosées	
Respiratoire	Polypnée superficielle > 24/min ± Tirage(s) SpO <sub>2</sub> < 90 % Arrêt respiratoire	Gaz du sang artériel SaO <sub>2</sub> < 60 mm Hg PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300
Métabolique	Polypnée d'acidose	Lactatémie > 2 mmol/l pH < 7,35
Rénales	Oligurie < 0,5 ml/kg/h Anurie	Créatininémie > 177 µmol/l ou élévation > 2 x N
Hépatiques	Ictère Encéphalopathie hépatique Saignements Œdèmes	Bilirubinémie > 34 µmol/l ASAT, ALAT > 1,5 x N Diminution des facteurs de la Coagulation de plus de 30 %

## Choc septique

---

= Sepsis + Choc

- Choc :
  - hypoxie tissulaire
  - par inadéquation entre délivrance et demande d' O<sub>2</sub>
- Hypotension réfractaire :
  - Systolique < 90 mmHg ou Diastolique < 40
  - ou PAM (Pression artérielle moyenne) < 65 mmHg
  - ou une baisse de 40 mmHg de la systolique par rapport à la base
  - Malgré remplissage de 20-40 ml/Kg de cristalloïdes
- ou nécessité d' un recours aux vasopresseurs
- ou une hyperlactatémie artérielle > 4 mmol/l

## Le sepsis est *évolutif* :

### continuum physiopathologique

- cytokines
- médiateurs
- **Inflammation**

- Pathogène
- Foyer infecté
- **atteinte directe** d'un organe

- fuite capillaire
- vasodilatation
- **hypovolémie**
- **hypoperfusion**

↘ Apports  $O_2$   
par rapport aux besoins  
**= ETAT DE CHOC**

**Défaillances d'organe**

- coagulation
- **microthrombii**

Infection  
+  
inflammation  
= **sepsis**

Sepsis  
+  
hypoperfusion(s)  
et/ou défaillances  
et/ou

lactatémie  $\geq 2$  mmol/l  
**=sepsis sévère ou grave**

Sepsis sévère  
+  
refractaire au remplissage  
et/ou  
nécessité de noradrénaline  
et/ou

lactatémie  $\geq 4$  mmol/l  
**= CHOC SEPTIQUE**

(re)définir ?

## définitions inadéquates

Etude sur registre d'hospitalisations  
sur > 14 000 décès / > 480 000 admissions

Table 2. Hospital Mortality Among Patients With Sepsis Present on Admission<sup>a</sup>

	Overall (n = 19 621)	Sepsis Severity Group <sup>b</sup>				Early Goal-Directed Therapy	
		Normal (n = 9067)	Lactate <sup>c</sup>		None (n = 1990)	Yes (n = 1200)	No (n = 1336) <sup>d</sup>
			Intermediate (n = 6028)	None (n = 1990)			
Age, mean (SD), y	69 (17)	69 (17)	70 (16)	69 (17)	67 (16)	73 (16)	
Laboratory and Acute Physiology Score, mean (SD) <sup>e</sup>	104 (40)	94 (33)	110 (39)	79 (43)	145 (39)	149 (39)	
Direct admission to ICU, No. (%) [95% CI] <sup>f</sup>	3790 (19.3) [18.7-19.9]	879 (9.7) [9.1-10.3]	976 (16.2) [15.3-17.1]	267 (13.4) [11.9-14.9]	1087 (90.6) [88.9-92.2]	581 (43.5) [40.8-46.1]	
Hospital deaths, No. (%) [95% CI]	1817 (9.3) [8.9-9.7]	477 (5.3) [4.8-5.7]	538 (8.9) [8.2-9.6]	211 (10.6) [9.2-12.0]	212 (17.7) [15.5-19.8]	379 (28.4) [25.9-30.8]	
% (95% CI) of all sepsis deaths <sup>g</sup>		26.3 (24.2-28.3)	29.6 (27.5-31.7)	11.6 (10.1-13.1)	11.7 (10.2-13.1)	20.9 (19.0-22.7)	

Parmi les patients **décédés de sepsis** sur analyse à postériori :

- seuls 32 % en sepsis sévère selon **définitions std**
- et 56 % avaient :
  - une **pression artérielle normale**
  - et **lactate < 4 mmol/l** (dont la moitié un **lactate normal!**)

# Nouvelles définitions : Sepsis-3

---

## Consensus international de définitions

- 2014-2015
- SCCM
- ESICM
- 19 experts
- biblio
- validité testée sur cohortes et données informatiques

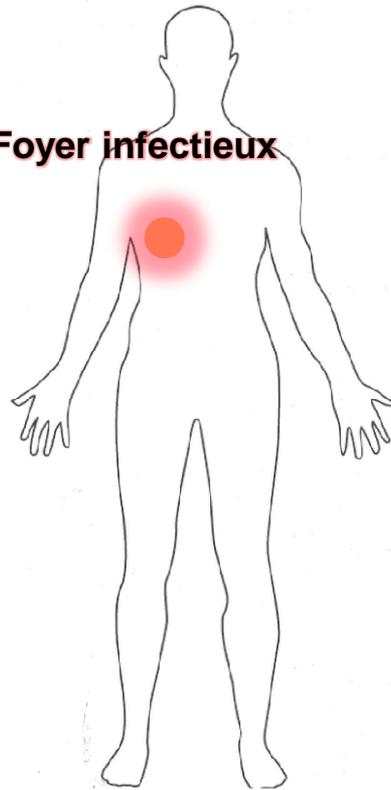
## (re)définition physiopathologique du sepsis

---

**PATHOGENE**

Infection

**Foyer infectieux**



**HÔTE**

Réaction de l'hôte

## (re)définition physiopathologique du sepsis

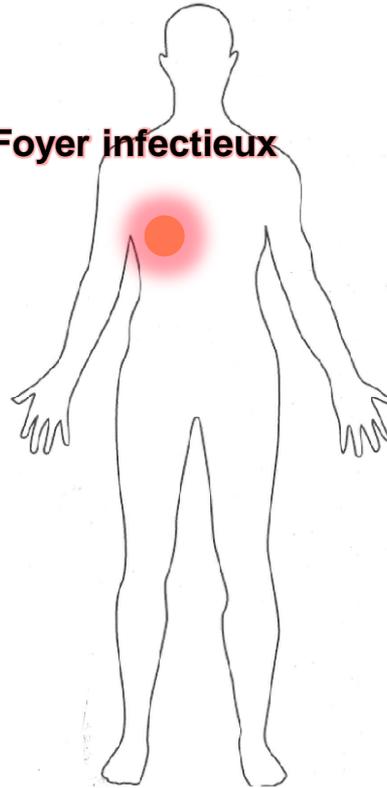
---

### PATHOGENE

#### Infection

- ± atteinte d'organe
- en rapport avec le foyer
- atteinte directe
- selon le foyer

**Foyer infectieux**



### HÔTE

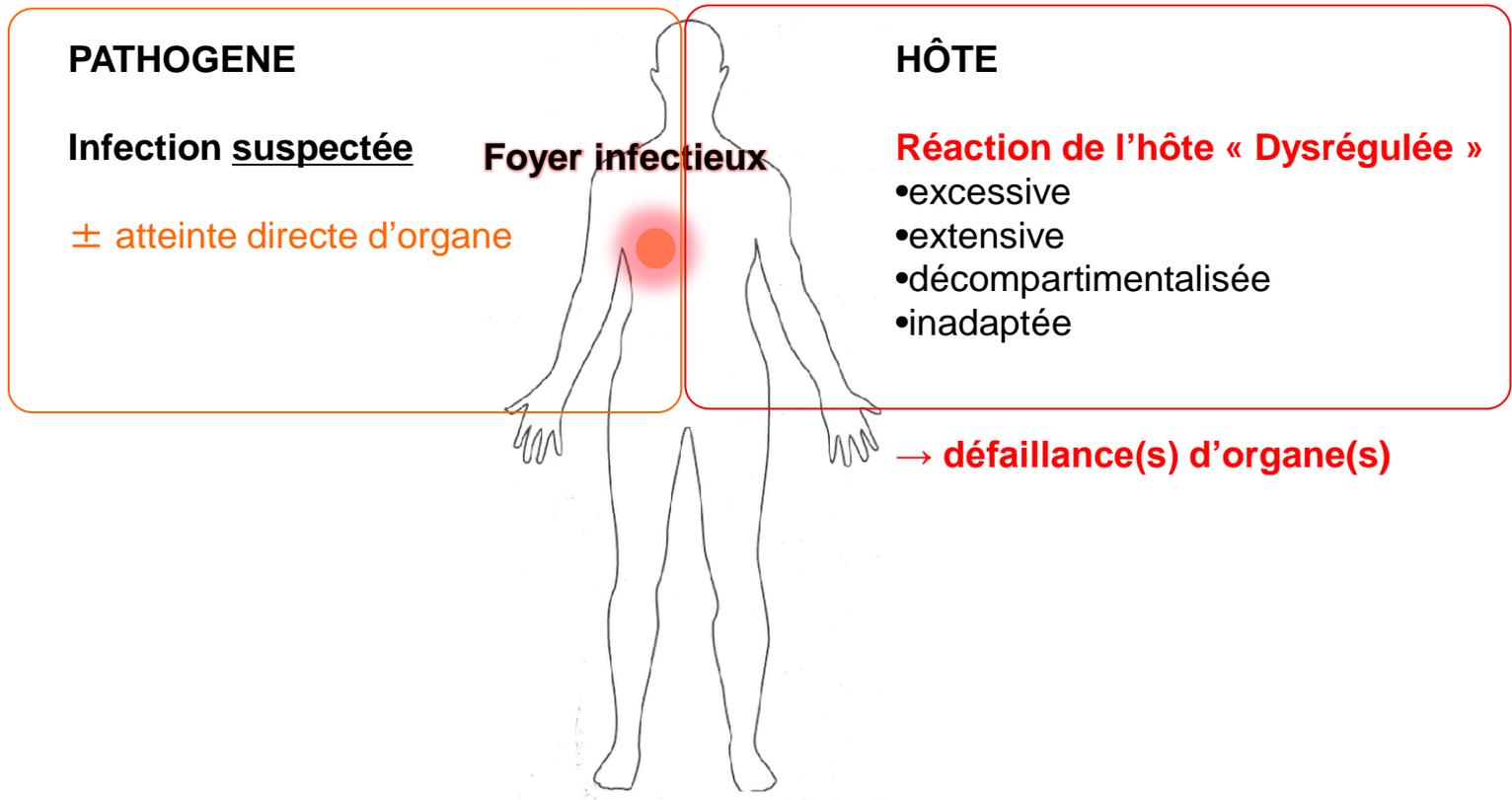
#### Réaction de l'hôte

- locale ± systémique
- adaptée
- visée à contenir/éradiquer le foyer

## (re)définition physiopathologique du sepsis

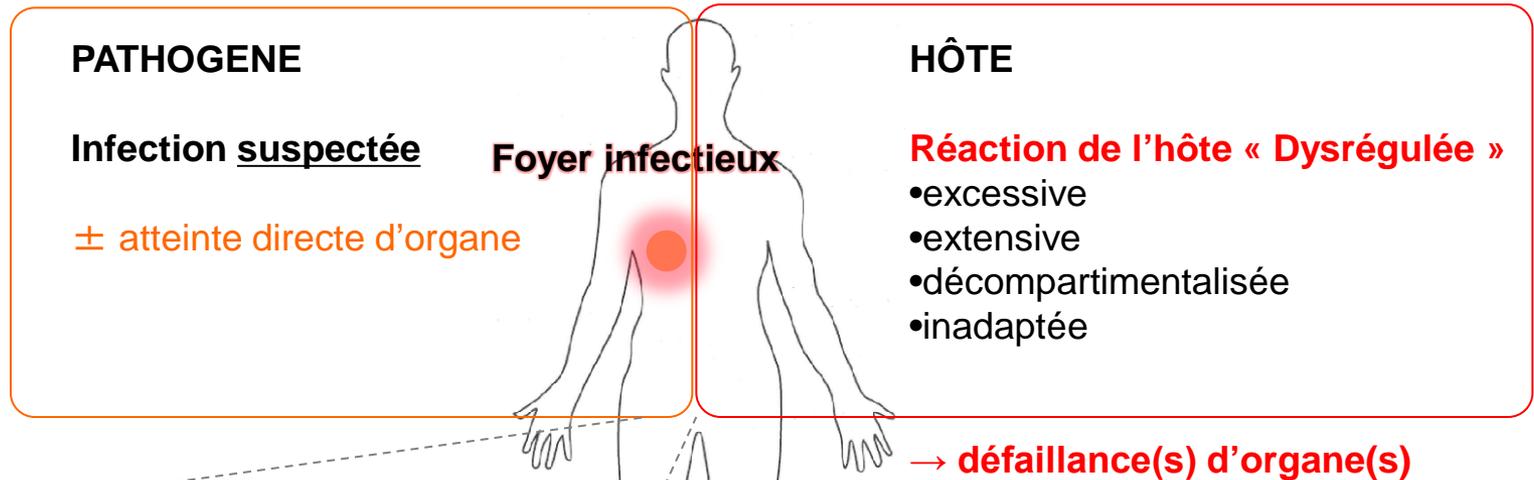
---

### Sepsis = syndrome



## (re)définition physiopathologique du sepsis

### Sepsis = syndrome



#### Présentations clinico-biologique

##### modifiées

- ~ pathogène : souches, foyers
- ~ temps (évolutivité)
- ~ hôte : âge, terrains...
- ~ traitements en cours

## (re)définition pratique du sepsis

### INFECTION (suspectée)

(± atteinte directe d'organe)  
Réaction de l'hôte adaptée

① distinguer

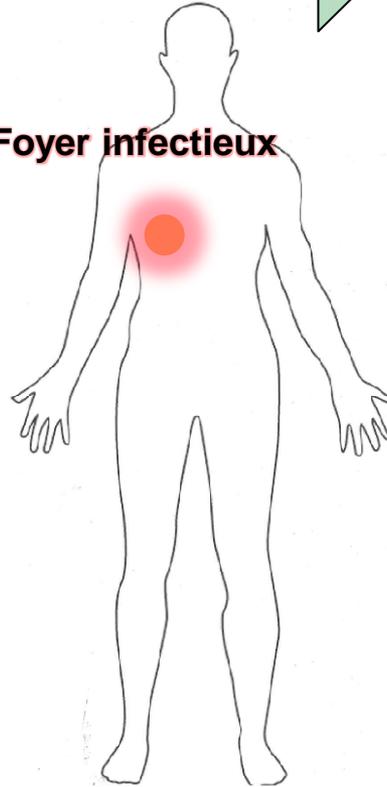
### SEPSIS

Réaction de l'hôte « Dysrégulée »

- excessive
- extensive
- décompartmentalisée
- inadaptée

→ **défaillance(s) d'organe(s)**

Foyer infectieux



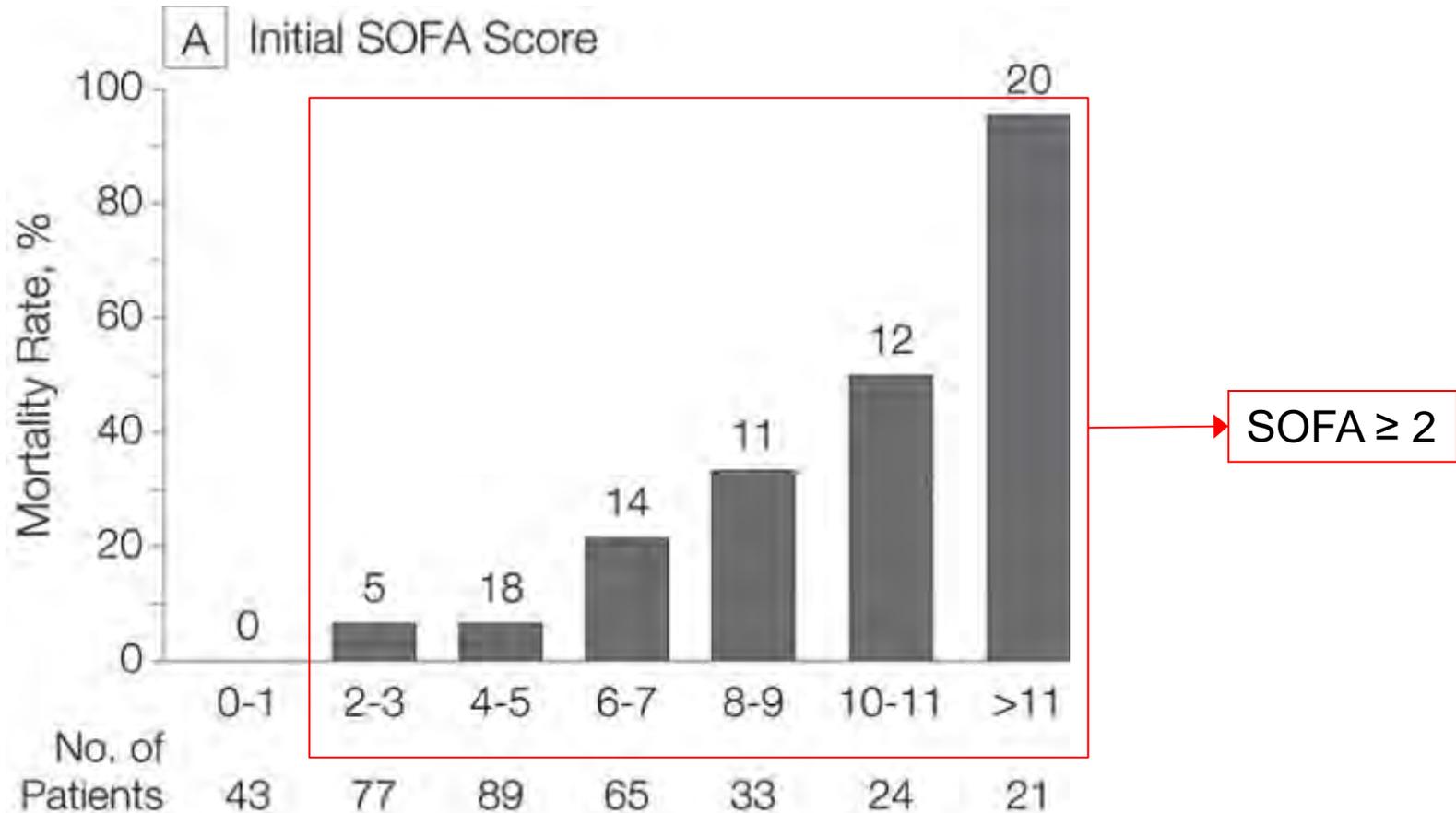
# Défaillance(s) d'organe(s)

## séquential organ failure assessment (SOFA) score

Composante	Critère	unités	points				
			0	1	2	3	4
Respiratoire	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	(mm Hg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 (avec O <sub>2</sub> )	< 100 (avec O <sub>2</sub> )
Hémodynamique	PAM amines	(mm Hg) type/dose (µg/kg/min)	≥ 70	< 70	dopa dobu	dopa 5-15 adré ≤ 0.1 noradré ≤ 0.1	dopa 5-15 adré > 0.1 noradré > 0.1
Coagulation	plaquettes	(10 <sup>3</sup> /µL)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hépatique	bilirubine	mg/dL (µmol/L)	< 1.2 (< 20)	1.2-1.9 (20-32)	2-5.9 (33-101)	6-11.9 (102-204)	> 12 (> 204)
Neurologique	GCS		15	13-14	10-12	6-9	< 6
Rénal	créatininémie	mg/dL (µmol/L)	< 1.2 (< 110)	1.2-1.9 (110-170)	2-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	> 5 (> 440)
	diurèse/3h	(mL)				< 500	< 200

# Défaillance(s) d'organe(s)

séquential organ failure assessment (SOFA) score



# Dépistage / diagnostic du sepsis

## “big data” des dossiers informatiques

Characteristics	UPMC <sup>a</sup>	KPNC	VA	ALERTS	KCEMS
Years of cohort	2010-2012	2009-2013	2008-2010	2011-2012	2009-2010
No. of hospitals	12	20	130	1	14
Total No. of encounters	1 309 025	1 847 165	1 640 543	38 098	50 727
Data source and study design	Retrospective study of EHRs	Retrospective study of EHRs	Retrospective study of EHRs	Prospective cohort study	Retrospective study of administrative records
Setting	Integrated health system in southwestern Pennsylvania	Integrated health system in northern California	All hospitals in the US VA system	Single university hospital, Jena, Germany	Out-of-hospital records from integrated emergency medical services system in King County, Washington
Definition of suspected infection	Combination of body fluid culture and nonprophylactic antibiotic administration in the EHR <sup>b</sup>	Combination of body fluid culture and nonprophylactic antibiotic administration in the EHR <sup>b</sup>	Combination of body fluid culture and nonprophylactic antibiotic administration in the EHR <sup>b</sup>	CDC criteria for hospital-acquired infections <sup>c</sup>	ICD-9-CM codes for infection, with present-on-admission indicators <sup>d</sup>
No. with suspected infection (% of total)	148 907 (11)	321 380 (17)	377 325 (23)	1186 (3)	6508 (13)
Location at onset of infection, No. (%) infected					
Intensive care unit	15 768 (11)	7031 (2)	73 264 (19)	300 (25)	0
Outside of intensive care unit	133 139 (89)	314 349 (98)	304 061 (81)	886 (75)	6508 (100)
In-hospital mortality, No. (%) infected <sup>e</sup>	6347 (4)	16 092 (5)	22 593 (6)	210 (18)	700 (11)

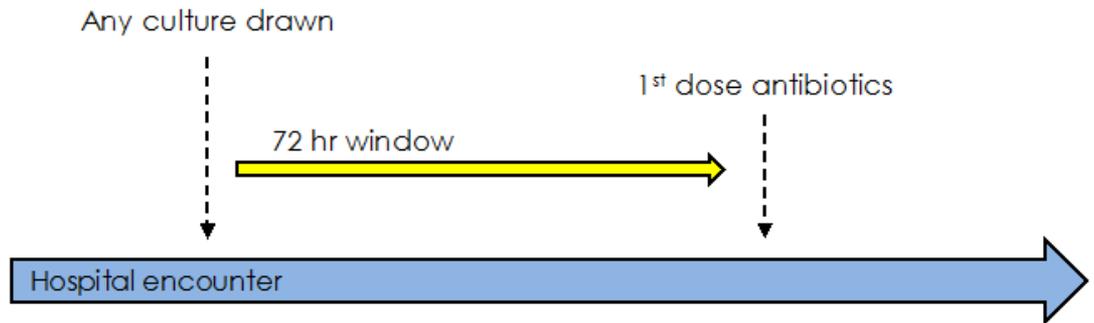
## Dépistage / diagnostic du sepsis

“infection suspectée” utilisée pour interroger les bases

tout patient ayant eu :

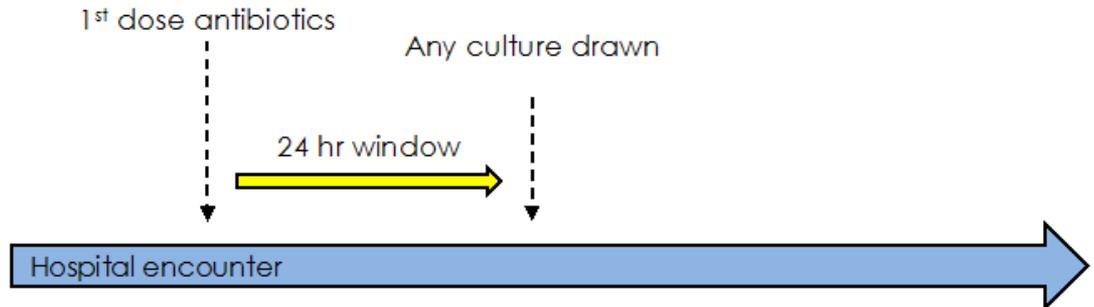
1. prélèvement(s) microbio
2. + ATB dans les 72h

### Option 1: Antibiotics must be within 72 hrs of first culture



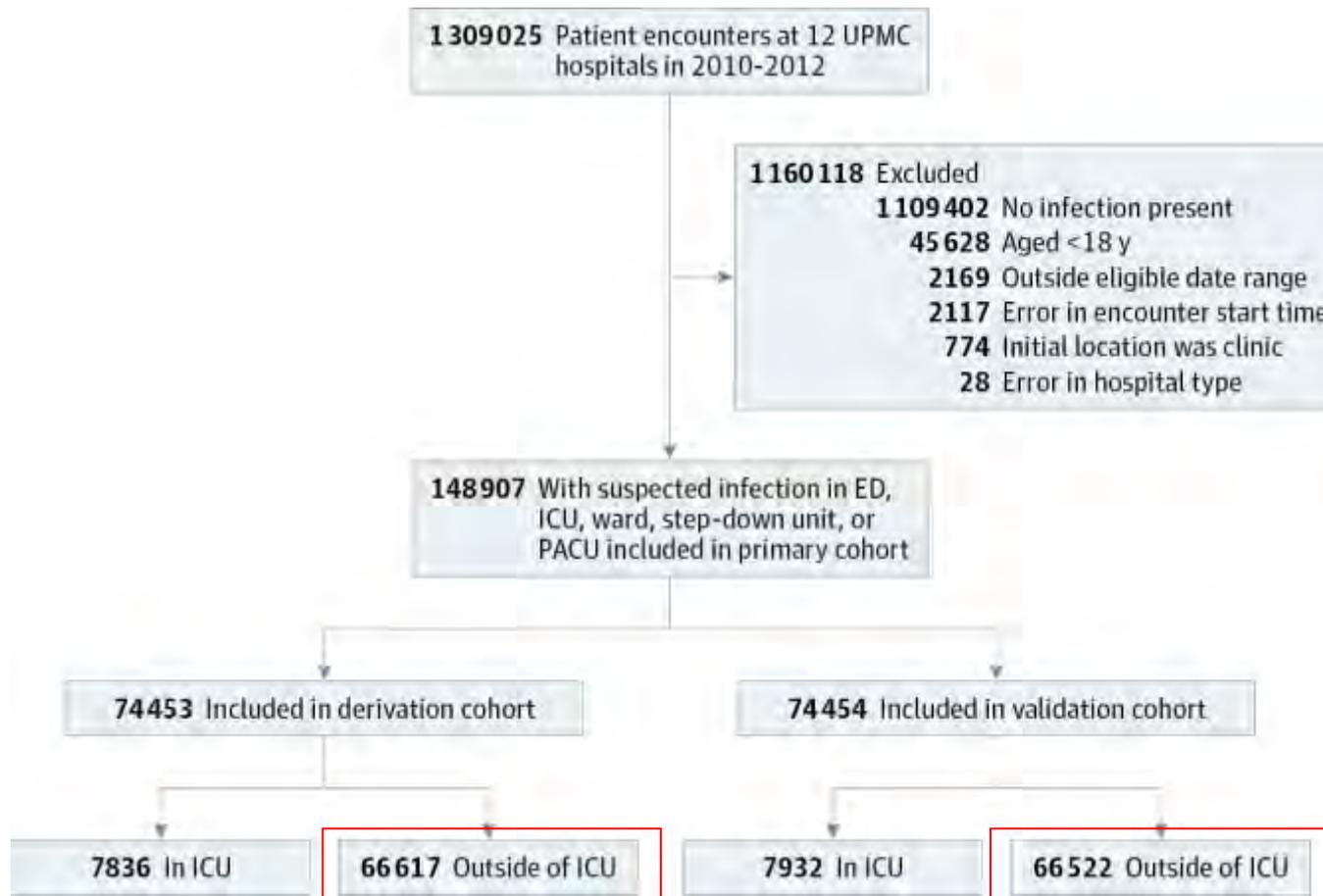
1. ATB
2. + prélèvement(s) dans les 24h

### Option 2: Culture must be within 24 hrs of first antibiotic dose



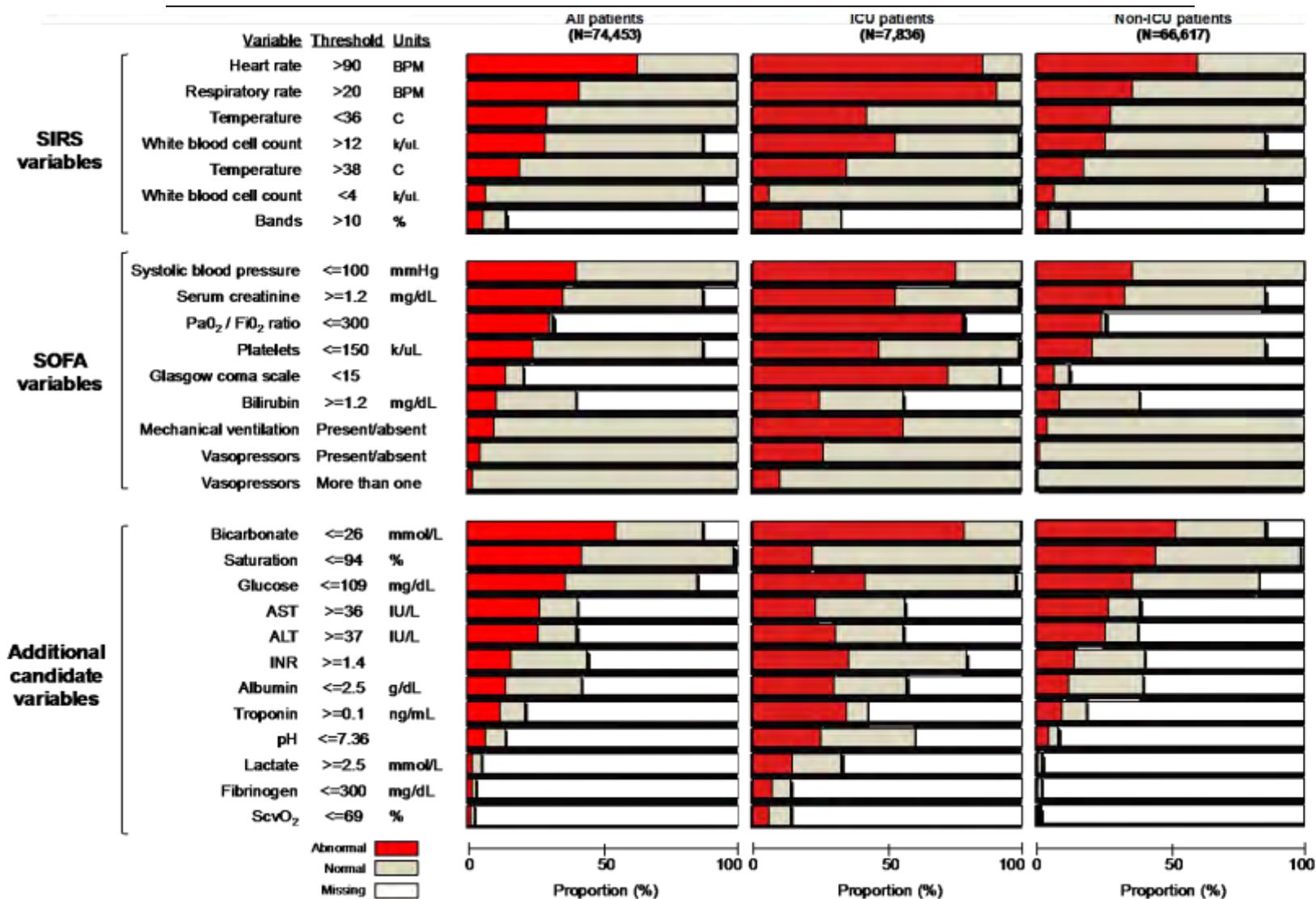
# Dépistage / diagnostic du sepsis

infection suspectée + défaillance(s)



89% hors réa

## Dépistage / diagnostic du sepsis



# Dépistage / diagnostic du sepsis

## quick SOFA (qSOFA)

Table 4. Odds Ratios for Baseline Model and qSOFA Variables for In-Hospital Mortality in the UPMC Derivation Cohort (N = 74 453)

	Total No. With Categorical Variable	Deaths, No. (% of Total)	In-Hospital Mortality, Adjusted Odds Ratio (95% CI)
<b>Baseline risk model<sup>a</sup></b>			
Age, y <sup>b</sup>			1.03 (1.03-1.03)
Charlson comorbidity index <sup>b</sup>			1.13 (1.11-1.15)
<b>Race/ethnicity</b>			
White	56 617	2470 (4)	1 [Reference]
Black	10 360	319 (3)	0.89 (0.79-1.01)
Other	7476	383 (5)	1.37 (1.22-1.53)
<b>Male</b>			
No	42 843	1467 (3)	1 [Reference]
Yes	31 610	1705 (5)	1.56 (1.45-1.68)
<b>qSOFA model<sup>c</sup></b>			
<b>Respiratory rate, /min</b>			
<22	45 398	676 (1)	1 [Reference]
≥22	29 055	2496 (9)	3.18 (2.89-3.50)
<b>Systolic blood pressure, mm Hg</b>			
>100	44 669	789 (2)	1 [Reference]
≤100	29 784	2383 (8)	2.61 (2.40-2.85)
<b>Altered mental status, Glasgow Coma Scale score</b>			
14-15	66 879	1677 (3)	1 [Reference]
≤13	7574	1495 (20)	4.31 (3.96-4.69)

### quick SOFA (qSOFA)

Critère	points
FR	1
PAS	1
conscience	1

qSOFA ≥ 2

## Dépistage / diagnostic du sepsis

### SIRS vs. SOFA (vs.LODS) vs. qSOFA

**A** ICU encounters (n = 7932)

	SIRS	SOFA	LODS	qSOFA
SIRS	0.64 (0.62-0.66)	0.43 (0.41-0.46)	0.41 (0.38-0.43)	0.46 (0.43-0.48)
SOFA	<.001	0.74 (0.73-0.76)	0.87 (0.87-0.88)	0.65 (0.63-0.66)
LODS	<.001	0.20	0.75 (0.73-0.76)	0.76 (0.75-0.77)
qSOFA	.01	<.001	<.001	0.66 (0.64-0.68)

**en réa : SOFA**

**B** Non-ICU encounters (n=66 522)

	SIRS	SOFA	LODS	qSOFA
SIRS	0.76 (0.75-0.77)	0.52 (0.51-0.53)	0.43 (0.42-0.44)	0.61 (0.61-0.62)
SOFA	<.001	0.79 (0.78-0.80)	0.80 (0.80-0.81)	0.59 (0.58-0.60)
LODS	<.001	<.001	0.81 (0.80-0.82)	0.68 (0.68-0.69)
qSOFA	<.001	<.001	.72	0.81 (0.80-0.82)

**hors réa : qSOFA puis SOFA**

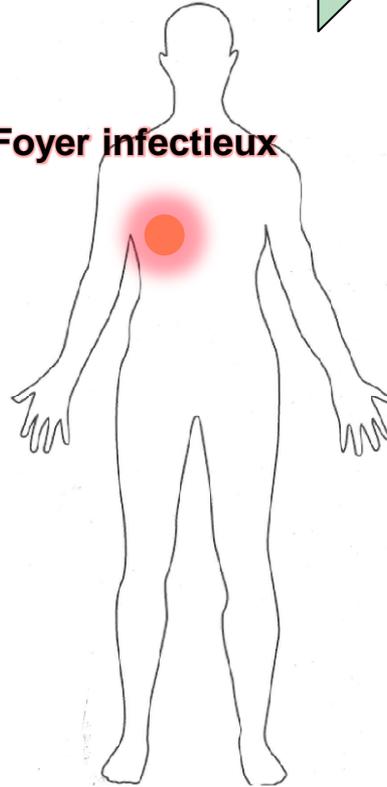
## (re)définition pratique du sepsis

### INFECTION

(± atteinte directe d'organe)  
**Réaction de l'hôte adaptée**



**Foyer infectieux**



### SEPSIS

**Réaction de l'hôte « Dysrégulée »**

- excessive
- extensive
- décompartmentalisée
- inadaptée

→ **défaillance(s) d'organe(s)**

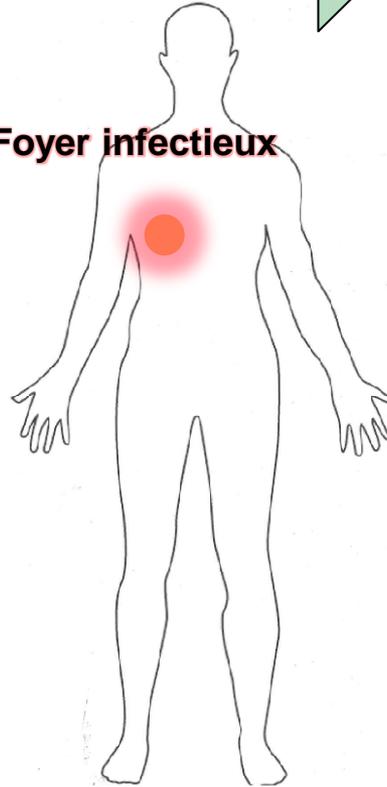
## (re)définition pratique du sepsis

### INFECTION

(± atteinte directe d'organe)  
**Réaction de l'hôte adaptée**



**Foyer infectieux**



### SEPSIS

**Réaction de l'hôte « Dysrégulée »**

- excessive
- extensive
- décompartmentalisée
- inadaptée

→ **SOFA ≥ 2 / qSOFA ≥ 2**

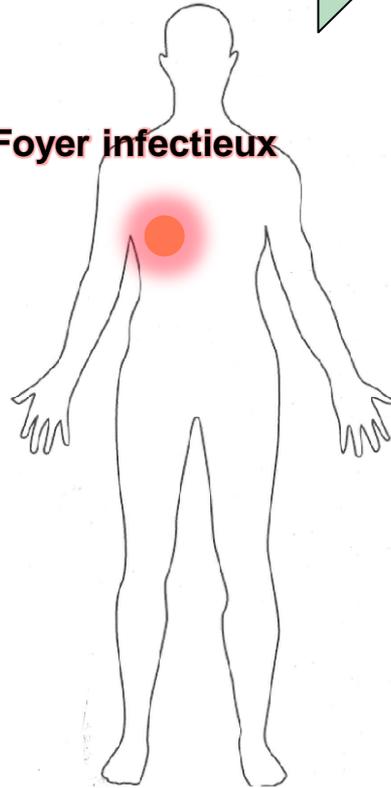
## (re)définition pratique du sepsis

### INFECTION

(± atteinte directe d'organe)  
Réaction de l'hôte adaptée

① distinguer

Foyer infectieux



### SEPSIS

Réaction de l'hôte « Dysrégulée »

- excessive
- extensive
- décompartmentalisée
- inadaptée

→ SOFA  $\geq 2$  / qSOFA  $\geq 2$

② Suivre l'évolutivité  
→ suivi SOFA  
variation SOFA  $\geq 2$   
points

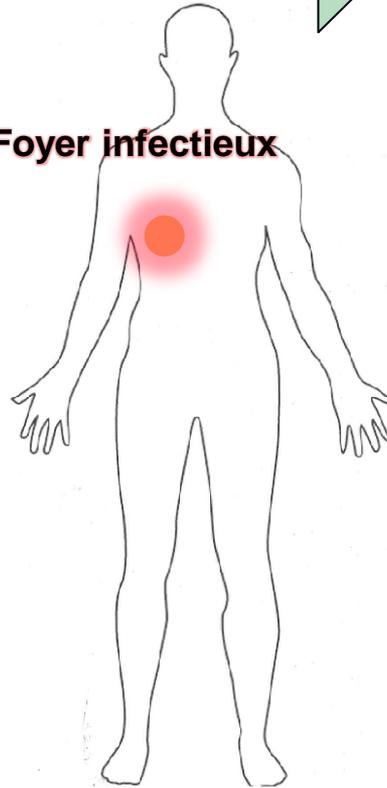
## (re)définition pratique du sepsis

### INFECTION

(± atteinte directe d'organe)  
Réaction de l'hôte adaptée

① distinguer

Foyer infectieux



### SEPSIS

Réaction de l'hôte « Dysrégulée »

- excessive
- extensive
- décompartmentalisée
- inadaptée

→ SOFA  $\geq 2$  / qSOFA  $\geq 2$

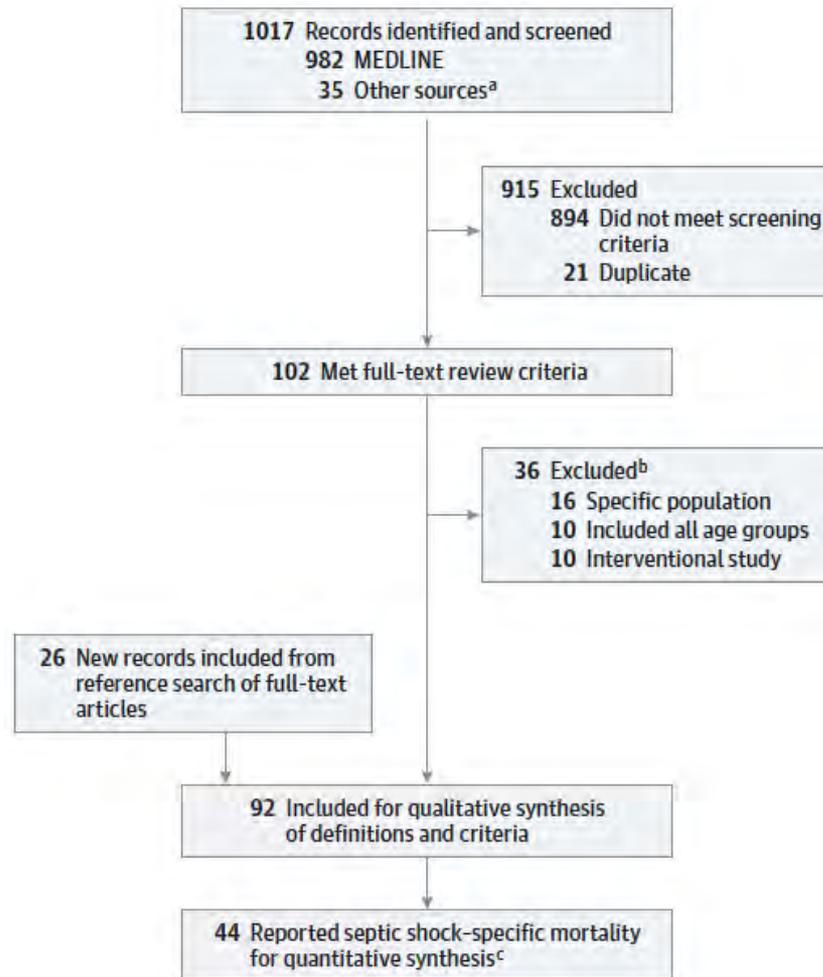
② Suivre l'évolutivité  
→ suivi SOFA  
variation SOFA  $\geq 2$   
points

③ Individualiser les sepsis  
à mortalité élevée

= choc septique

## (re)définition du choc septique

méta-analyse études avec **définitions** sepsis ET **mortalité**



## (re)définition du choc septique

méta-analyse études avec **définitions** sepsis ET **mortalité**

définitions :

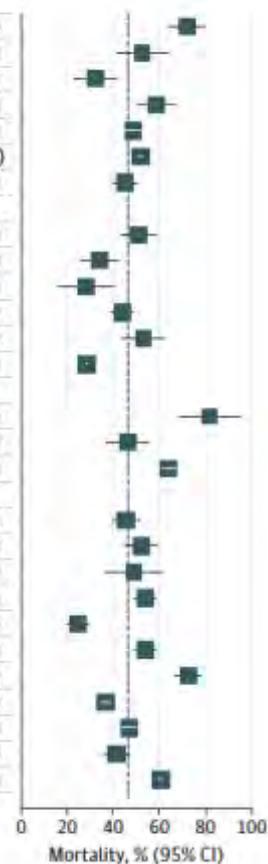
•Consensus

•HypoTA

•HypoTA + hypoperfusion et/ou amines

•HypoTA + amines

Source	Septic Shock Deaths, No.	Patients With Septic Shock, No.	Mortality, % (95% CI)
<b>Consensus Definition</b>			
Degoricija et al, <sup>46</sup> 2006	90	125	72.0 (64.1-79.9)
Angkasekwinai et al, <sup>38</sup> 2007	41	78	52.6 (41.5-63.6)
Nessler et al, <sup>27</sup> 2013	30	93	32.3 (22.8-41.8)
Sakr et al, <sup>25</sup> 2013	85	145	58.6 (50.6-66.6)
Goncalves-Pereira et al, <sup>23</sup> 2014	418	856	48.8 (45.5-52.2)
Leligowicz et al, <sup>5</sup> 2014	4146	7974	52.0 (50.9-53.1)
Ortiz et al, <sup>19</sup> 2014	144	319	45.1 (39.7-50.6)
<b>Hypotension</b>			
Laupland et al, <sup>47</sup> 2004	81	159	50.9 (43.2-58.7)
Gaspraovic et al, <sup>45</sup> 2006	44	129	34.1 (25.9-42.3)
Shapiro et al, <sup>44</sup> 2006	15	53	28.3 (16.2-40.4)
Povoa et al, <sup>35</sup> 2009	202	458	44.1 (39.6-48.7)
Klein Klownberg et al, <sup>7</sup> 2012	52	98	53.1 (43.2-62.9)
Kaukonen et al, <sup>22</sup> 2014	14609	51079	28.6 (28.2-29.0)
<b>Hypotension + Perfusion Abnormalities and/or Vasopressor Therapy</b>			
Rangel-Frausto et al, <sup>56</sup> 1995	51	110	46.4 (37.0-55.7)
Salvo et al, <sup>55</sup> 1995	27	33	81.8 (68.7-95.0)
Alberti et al, <sup>52</sup> 2002	752	1180	63.8 (60.7-67.0)
<b>Hypotension + Vasopressor Therapy</b>			
Rodriguez et al, <sup>31</sup> 2001	129	283	45.6 (39.8-51.4)
Silva et al, <sup>48</sup> 2004	106	203	52.2 (45.3-59.1)
Laupland et al, <sup>49</sup> 2005	28	57	49.1 (36.5-61.8)
Vincent et al, <sup>43</sup> 2006	250	462	54.1 (49.6-58.7)
Karlsson et al, <sup>40</sup> 2007	90	363	24.8 (20.4-29.2)
Sakr et al, <sup>39</sup> 2007	250	462	54.1 (49.6-58.7)
Kauss et al, <sup>34</sup> 2010	185	255	72.5 (67.1-78.0)
Levy et al, <sup>6</sup> 2010	915	2494	36.7 (34.8-38.6)
Phua et al, <sup>32</sup> 2011	441	939	47.0 (44.3-49.7)
Ogura et al, <sup>20</sup> 2014	117	282	41.5 (35.7-47.2)
GIWI database, 2015 <sup>a</sup>	15935	26295	60.6 (60.0-61.2)



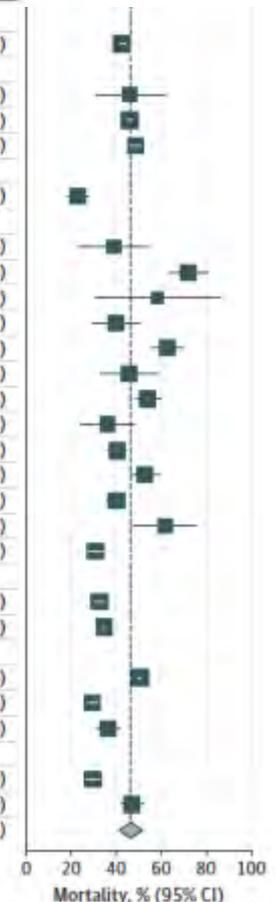
## (re)définition du choc septique

méta-analyse études avec **définitions** sepsis ET **mortalité**

définitions :

- HypoTA + amines + lactate > 2 mmol/L
- HypoTA + amines + hypoperfusion
- HypoTA + amines + tbles métaboliques
- HypoTA + amines
- HypoTA + hyperlactatémie ou amines
- Codage
- lacate > 4 mmol/L

Source	Septic Shock Deaths, No.	Patients With Septic Shock, No.	Mortality, % (95% CI)
<b>Hypotension + Vasopressor Therapy + Serum Lactate Level &gt;2 mmol/L</b>			
Group 1 <sup>b</sup>	3602	8520	42.3 (41.2-43.3)
<b>Hypotension + Perfusion Abnormalities + Vasopressor Therapy</b>			
Lundberg et al, <sup>54</sup> 1998	19	41	46.3 (31.1-61.6)
Levy et al, <sup>6</sup> 2010	3428	7436	46.1 (45.0-47.2)
Quenot et al, <sup>26</sup> 2013	728	1495	48.7 (46.2-51.2)
<b>Hypotension ± Vasopressor Therapy or Metabolic Abnormalities</b>			
Peake et al, <sup>36</sup> 2009	75	324	23.1 (18.6-27.7)
<b>Hypotension or Vasopressor Therapy</b>			
Dahmash et al, <sup>59</sup> 1993	14	36	38.9 (23.0-54.8)
McLauchlan et al, <sup>58</sup> 1995	73	101	72.3 (63.5-81.0)
Pittet et al, <sup>57</sup> 1995	7	12	58.3 (30.4-86.2)
Schoenberg et al, <sup>53</sup> 1998	32	80	40.0 (29.3-50.7)
Engel et al, <sup>42</sup> 2007	119	190	62.6 (55.8-69.5)
Esteban et al, <sup>41</sup> 2007	27	59	45.8 (33.1-58.5)
Khwannimit and Bhuyanontachai, <sup>37</sup> 2009	164	303	54.1 (48.5-59.7)
Moore et al, <sup>33</sup> 2011	22	61	36.1 (24.0-48.1)
Zahar et al, <sup>30</sup> 2011 (community)	215	530	40.6 (36.3-44.8)
Zahar et al, <sup>30</sup> 2011 (ICU)	123	232	53.0 (47.1-59.0)
Zahar et al, <sup>30</sup> 2011 (nosocomial)	233	580	40.2 (36.1-44.2)
Klein Klownberg et al, <sup>7</sup> 2012	29	47	61.7 (47.8-75.6)
Park et al, <sup>28</sup> 2012	228	740	30.8 (27.5-34.1)
<b>Hypotension or Serum Lactate Any Value or Vasopressor Therapy</b>			
Liu et al, <sup>21</sup> 2014	827	2536	32.6 (30.8-34.4)
SSC database, <sup>16</sup> 2016 <sup>b</sup>	6556	18840	34.8 (34.1-35.5)
<b>International Classification of Diseases Codes</b>			
Anname et al, <sup>51</sup> 2003	13269	26172	50.7 (50.1-51.3)
Flaatten, <sup>50</sup> 2004	457	1562	29.3 (27.1-31.6)
Whittaker et al, <sup>24</sup> 2013	117	321	36.4 (31.2-41.7)
<b>Serum Lactate Level &gt;4 mmol/L</b>			
Levy et al, <sup>6</sup> 2010	242	811	29.8 (26.7-33.0)
Phua et al, <sup>32</sup> 2011	219	466	47.0 (42.0-52.0)
<b>Overall (I<sup>2</sup> = 99.5%; P = .000)</b>			<b>46.5 (42.7-50.3)</b>



## (re)définition du choc septique

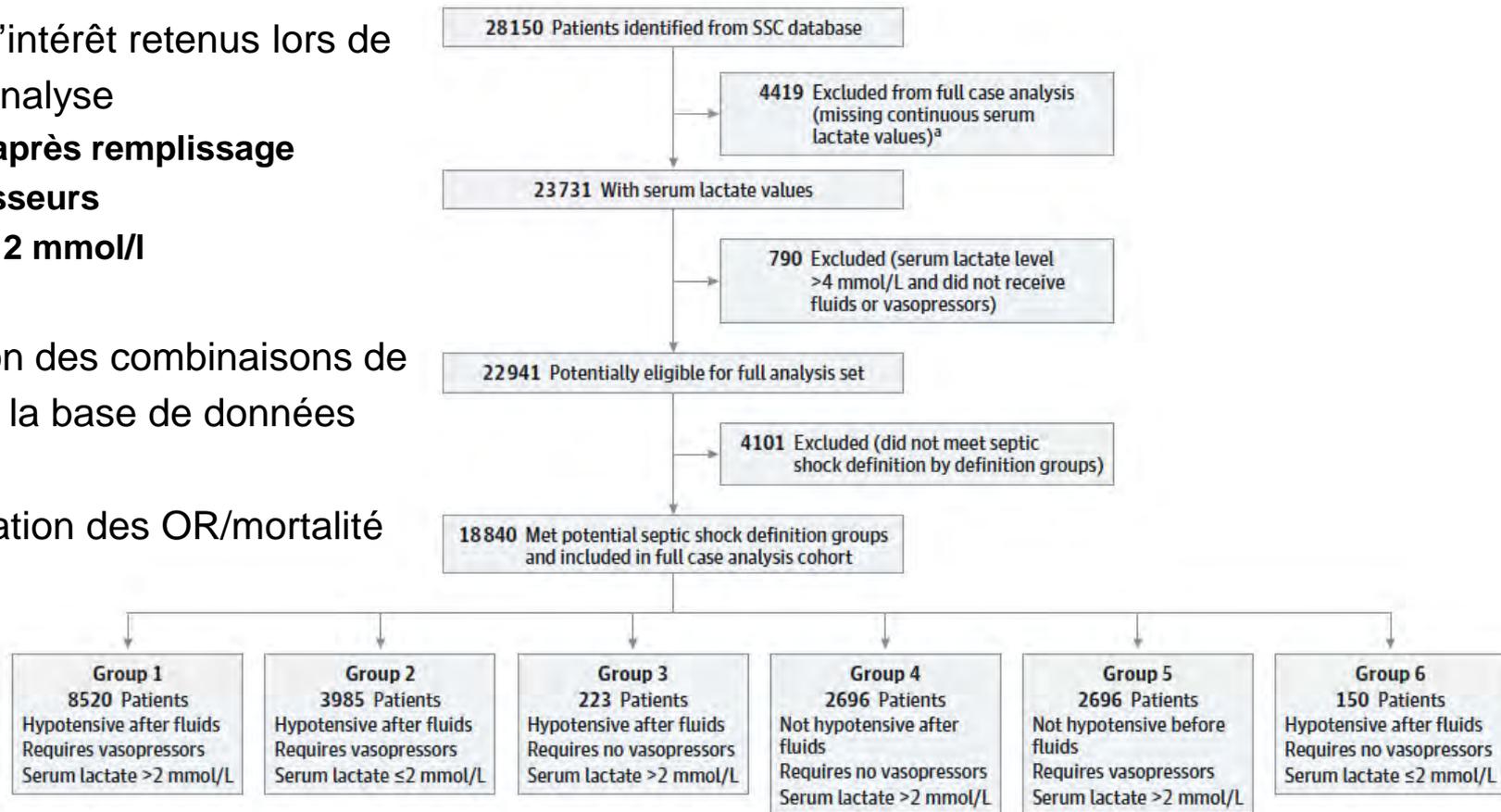
données patient de la Surviving Sepsis Campaign

1. critères d'intérêt retenus lors de la méta-analyse

- **hypoTA après remplissage**
- **vasopresseurs**
- **lactate > 2 mmol/l**

2. application des combinaisons de critères à la base de données

3. détermination des OR/mortalité



## (re)définition du choc septique

données patient de la Surviving Sepsis Campaign

Variables	N	Hospital mortality, N (%)	Coefficient	Standard error	Z-value	p-value	OR <sup>1</sup>	95% CI of OR	
Group									
1 (referent)	8,520	3,602 (42.3)	0.000				1.00		
2	3,985	1,198 (30.1)	-0.567	0.044	-12.84	< 0.001	0.57	0.52	0.62
3	223	64 (28.7)	-0.431	0.165	-2.62	0.009	0.65	0.47	0.90
4	3,266	839 (25.7)	-0.336	0.069	-4.85	< 0.001	0.71	0.62	0.82
5	2,696	802 (29.7)	-0.265	0.079	-3.37	0.001	0.77	0.66	0.90
6	150	28 (18.7)	-1.133	0.235	-4.81	< 0.001	0.32	0.20	0.51

### Combinaison 1

- la plus fréquente
- mortalité élevée (42%)

### Combinaison 1 =

- hypotension après remplissage
- ET vasopresseurs
- ET lactate > 2 mmol/l

## (re)définition du choc septique

données patient de la Surviving Sepsis Campaign

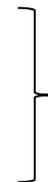
Variables	N	Hospital mortality, N (%)	Coefficient	Standard error	Z-value	p-value	OR <sup>1</sup>	95% CI of OR	
Group									
1 (referent)	8,520	3,602 (42.3)	0.000				1.00		
2	3,985	1,198 (30.1)	-0.567	0.044	-12.84	< 0.001	0.57	0.52	0.62
3	223	64 (28.7)	-0.431	0.165	-2.62	0.009	0.65	0.47	0.90
4	3,266	839 (25.7)	-0.336	0.069	-4.85	< 0.001	0.71	0.62	0.82
5	2,696	802 (29.7)	-0.265	0.079	-3.37	0.001	0.77	0.66	0.90
6	150	28 (18.7)	-1.133	0.235	-4.81	< 0.001	0.32	0.20	0.51

### Combinaison 1

- la plus fréquente
- mortalité élevée (42%)

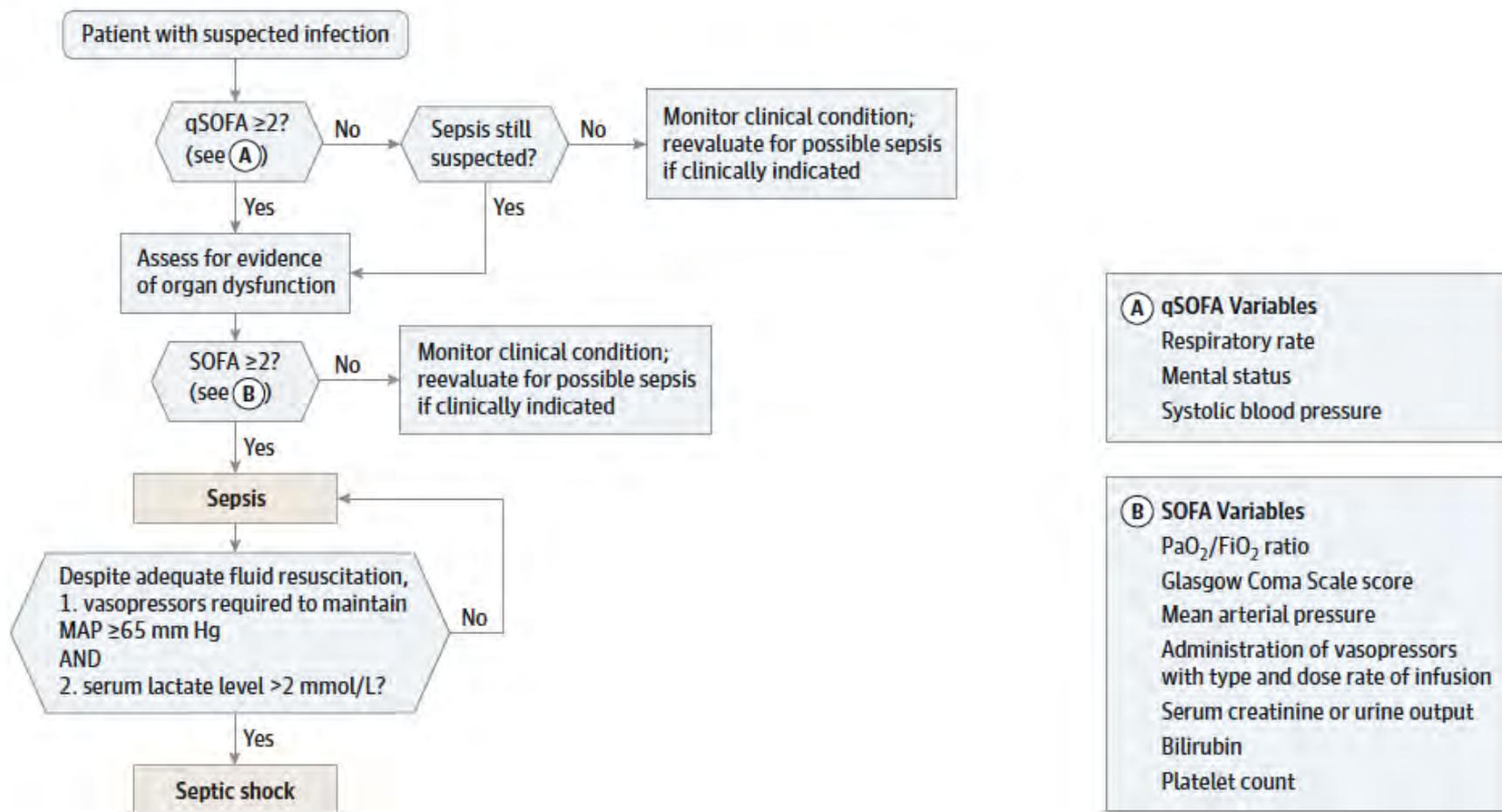
### Combinaison 1 =

- hypotension après remplissage
- ET vasopresseurs
- ET lactate > 2 mmol/l



= CHOC SEPTIQUE

## Screening et diagnostic sepsis



## Définition actuelles

---

- simplification
  - des définitions (~~SRIS, sepsis sévère/grave~~)
  - des études
  - du dépistage du sepsis en salle
- définitions “opérationnelles”
  - **infection suspectée** : mesurer FR, évaluer conscience, mesurer PAS
  - **qSOFA  $\geq 2$**  : obtenir variables SOFA (GCS, PAM, GDSA, num, bili, créat)
  - **SOFA  $\geq 2$**  : remplir pour PAM  $\geq 65$  mm Hg et obtenir lactatémie
  - nécessité **vasopresseurs** pour PAM  $\geq 65$  ET **lactate  $\geq 2$  mmol/L**  
**= choc septique**: réa

---

*Prise en charge*

---

*Reconnaître*

## Sepsis-3...oui...

---

### **infection suspectée**

1. mesurer FR, évaluer conscience, mesurer PAS

**2. qSOFA  $\geq 2$  : surveiller/évaluer = obtenir variables SOFA**

- évaluer **conscience**
- mesurer **PAM**
- recueillir/mesurer **diurèse** des 3h
- prélever un **GDSA** (+lactate), numération **plaquettes**, **bilirubine**, **créatininémie**

**3. SOFA  $\geq 2$  : agir et évaluer**

- **remplir** pour PAM  $\geq 65$  mm Hg
- obtenir **lactatémie**

4. nécessité **vasopresseurs** pour PAM  $\geq 65$  ET **lactate  $\geq 2$  mmol/L**

= **choc septique**: réa

## ...MAIS aussi

---

les signes précoces de compensation

- Cardio-vasculaires (maintien du  $DC = VES \times FC$ )
  - **Tachycardie** réflexe ( $\uparrow FC > 120$  bpm)
  - **Marbrures** cutanées, extrémités froides et cyanosées, TRC  $> 3s$  par vasoconstriction réflexe permettant un recrutement volume intravasculaire ( $\uparrow VES$ )
- Respiratoires
  - **Polypnée** ( $> 20$  cycles/min) de compensation de l'acidose lactique
- Rénales
  - **Oligo-anurie** ( $< 0.5$  ml/kg/h) par redistribution des flux vers territoires prioritaires (cerveau, coronaires...)

## ...MAIS aussi

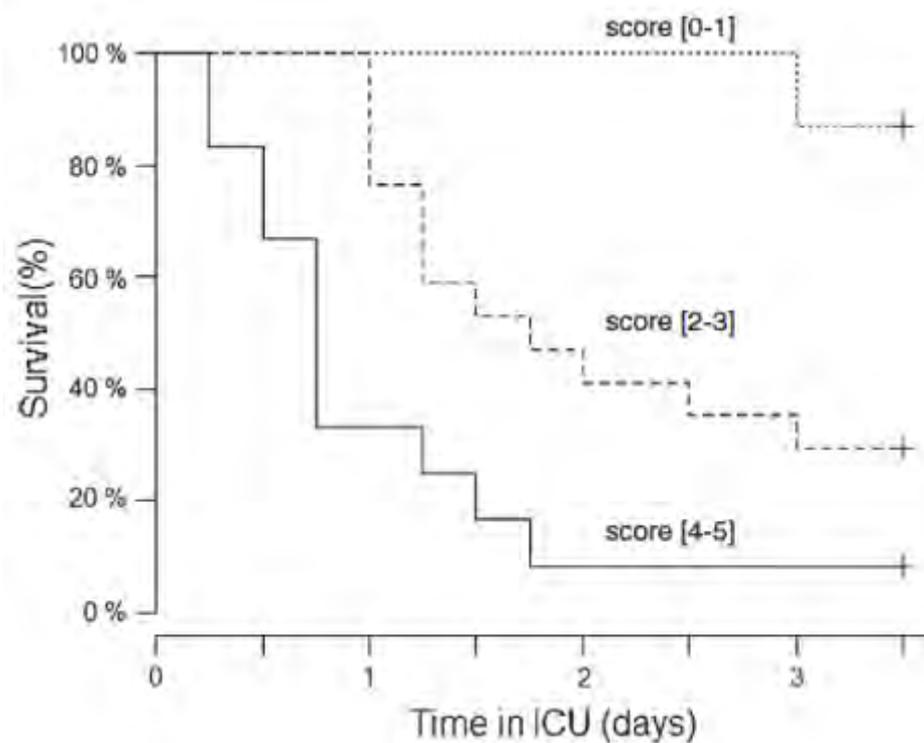
---

### les signes précoces de compensation

- Cardio-vasculaires (maintien du  $DC = VES \times FC$ )
  - **Tachycardie** réflexe ( $\uparrow FC > 120$  bpm)
  - **Marbrures** cutanées, extrémités froides et cyanosées, TRC  $> 3s$  par vasoconstriction réflexe permettant un recrutement volume intravasculaire ( $\uparrow VES$ )
- Respiratoires
  - **Polypnée** ( $> 20$  cycles/min) de compensation de l'acidose lactique
- Rénales
  - **Oligo-anurie** ( $< 0.5$  ml/kg/h) par redistribution des flux vers territoires prioritaires (cerveau, coronaires...)

...MAIS aussi

Marbrures+++



[OR = 21, 95% CI (3, 208), p<0.0005

## ...MAIS aussi

toute défaillance d'organe clinico-biologique

Défaillance	Clinique	Examens
Neurologique	Angoisse, agitation, confusion, Troubles du comportement Prostration Coma (score de Glasgow < 8)	
Cardio-vasculaire	Tachycardie > 120 battements par minute Hypotension systolique < 90 mm Hg, (ou baisse de plus de 40 mm Hg) Hypotension diastolique < 40 mm Hg Pression Artérielle Moyenne < 65 mm Hg Infarctus du myocarde, Troubles du rythme, Arrêt cardiaque	ECG Elévation CPK Elévation troponine Ic
Cutanée	Marbrures Extrémités froides et cyanosées	
Respiratoire	Polypnée superficielle > 24/min ± Tirage(s) SpO <sub>2</sub> < 90 % Arrêt respiratoire	Gaz du sang artériel SaO <sub>2</sub> < 60 mm Hg PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300
Métabolique	Polypnée d'acidose	Lactatémie > 2 mmol/l pH < 7,35
Rénales	Oligurie < 0,5 ml/kg/h Anurie	Créatininémie > 177 µmol/l ou élévation > 2 x N
Hépatiques	Ictère Encéphalopathie hépatique Saignements Œdèmes	Bilirubinémie > 34 µmol/l ASAT, ALAT > 1,5 x N Diminution des facteurs de la Coagulation de plus de 30 %

## Biomarqueurs ?

**Table 1. ROC analysis results for various biomarker-based prediction of sepsis**

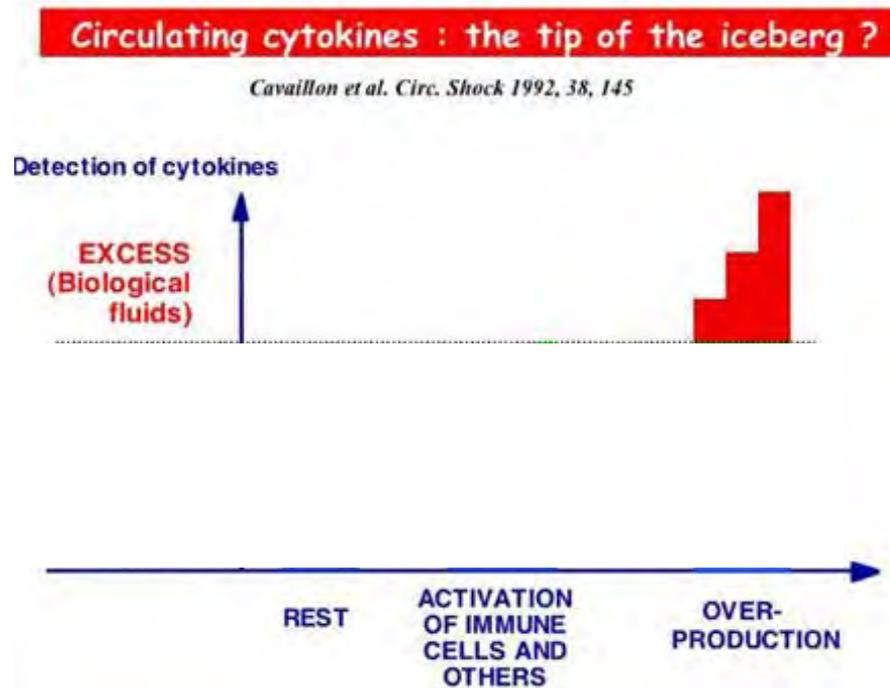
Marker	Age group	ROC analysis		
		Cutoff range	Sensitivity, %	Specificity, %
TNF $\alpha$	Adults	11.5 ng/L	<b>55</b>	<b>66</b>
	Neonates	12–20 ng/L	67/ <b>79</b> /88	43/ <b>71</b> /86
IL-6	Adults	50–200 ng/L	51/ <b>67</b> /86	53/ <b>65</b> /79
	Neonates	10–160 ng/L	71/ <b>84</b> /100	43/ <b>71</b> /96
IL-1ra	Children	NA <sup>b</sup>	<b>33</b>	<b>89</b>
	Neonates	10.9 $\mu$ g/L	<b>93</b>	<b>92</b>
IL-8	Adults	30–340 ng/L	57/ <b>63</b> /68	57/ <b>76</b> /93
	Neonates	50 ng/L	<b>92</b>	<b>70</b>
CRP	Adults	4–150 mg/L	35/ <b>69</b> /89	18/ <b>61</b> /81
	Neonates	1–23 mg/L	43/ <b>65</b> /96	80/ <b>90</b> /100
PCT	Adults	0.4–8.1 $\mu$ g/L	65/ <b>81</b> /97	48/ <b>73</b> /94
	Neonates	1.0–6.1 $\mu$ g/L	77/ <b>85</b> /99	62/ <b>83</b> /91

<sup>a</sup> Values listed are for differentiating infected individuals from uninfected controls rather than from healthy in minimum, mean (in bold), and maximum percentages.

<sup>b</sup> NA, not available.

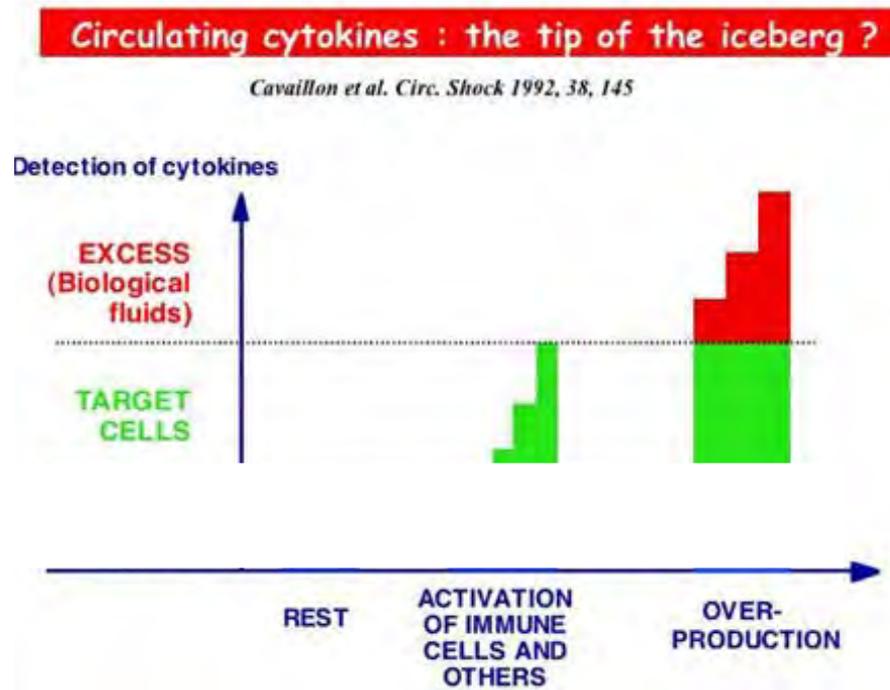
# Relevance des cytokines circulantes ?

---



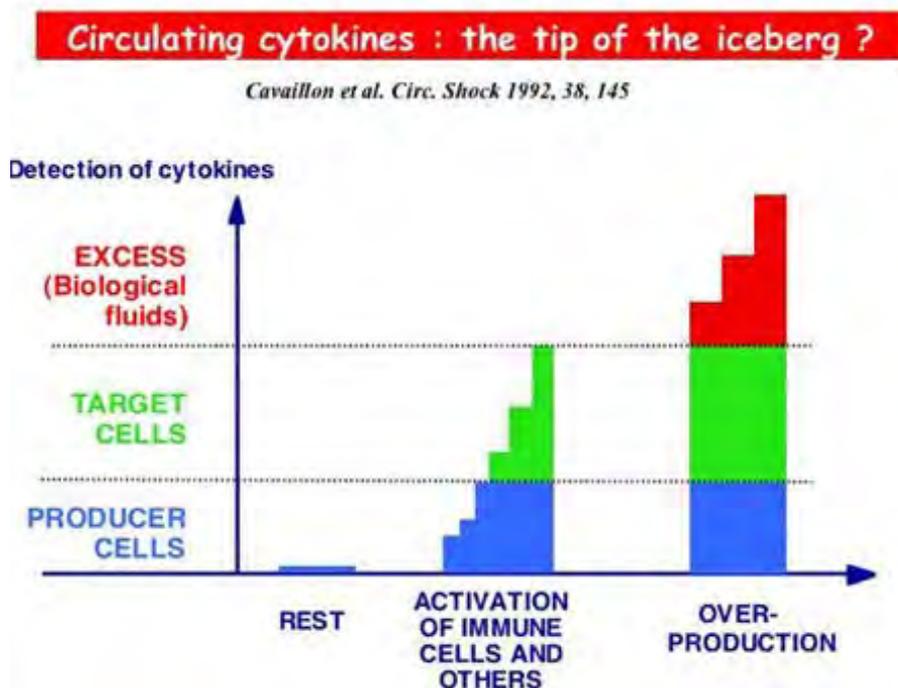
# Relevance des cytokines circulantes ?

Pour explorer des phénomènes cellulaires?



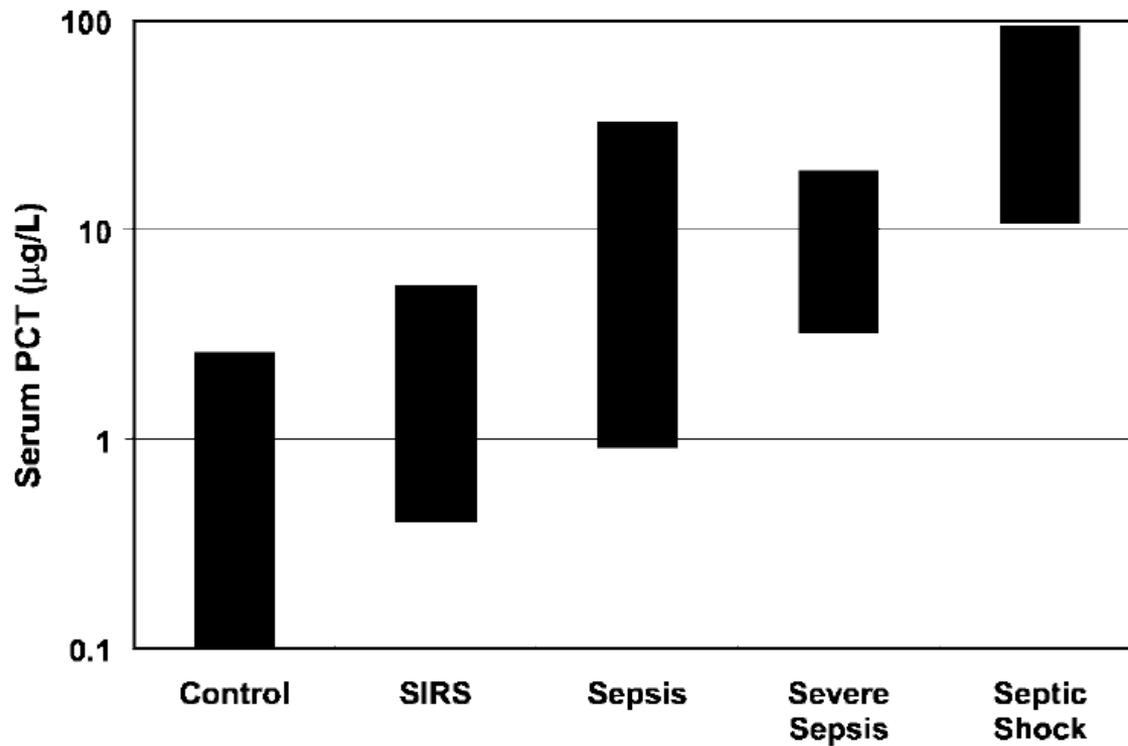
# Relevance des cytokines circulantes ?

Pour explorer des phénomènes cellulaires?



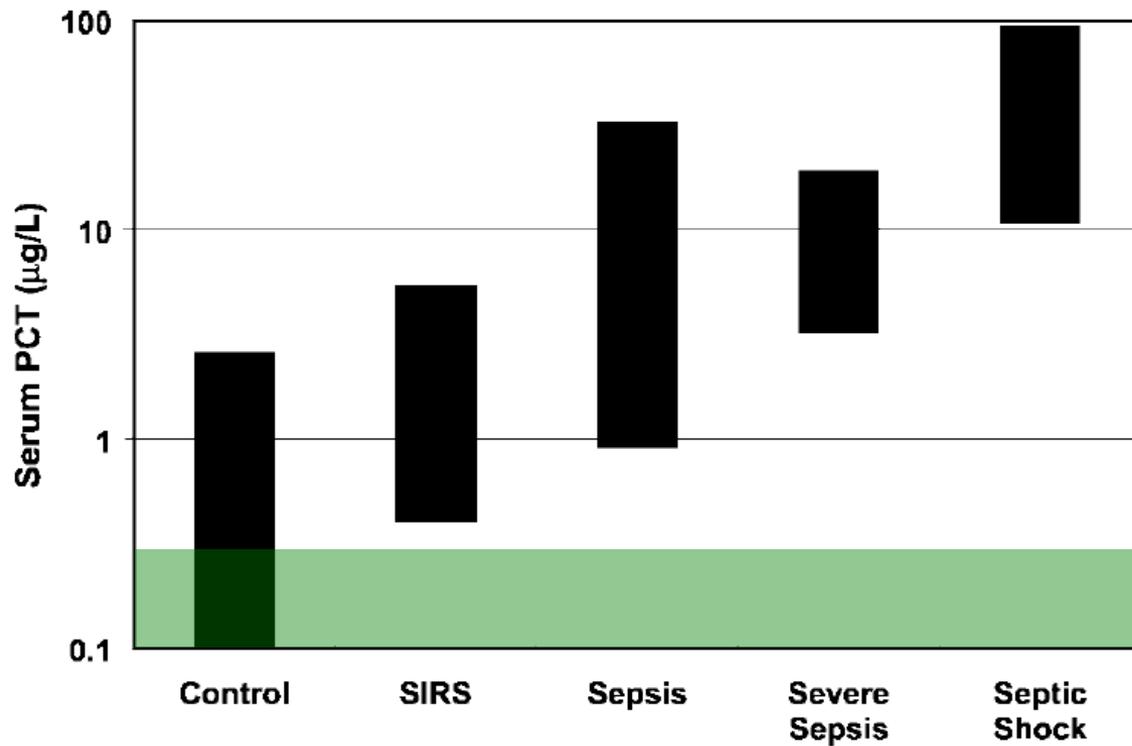
# Procalcitonine ?

Pouvoir de discrimination limitée



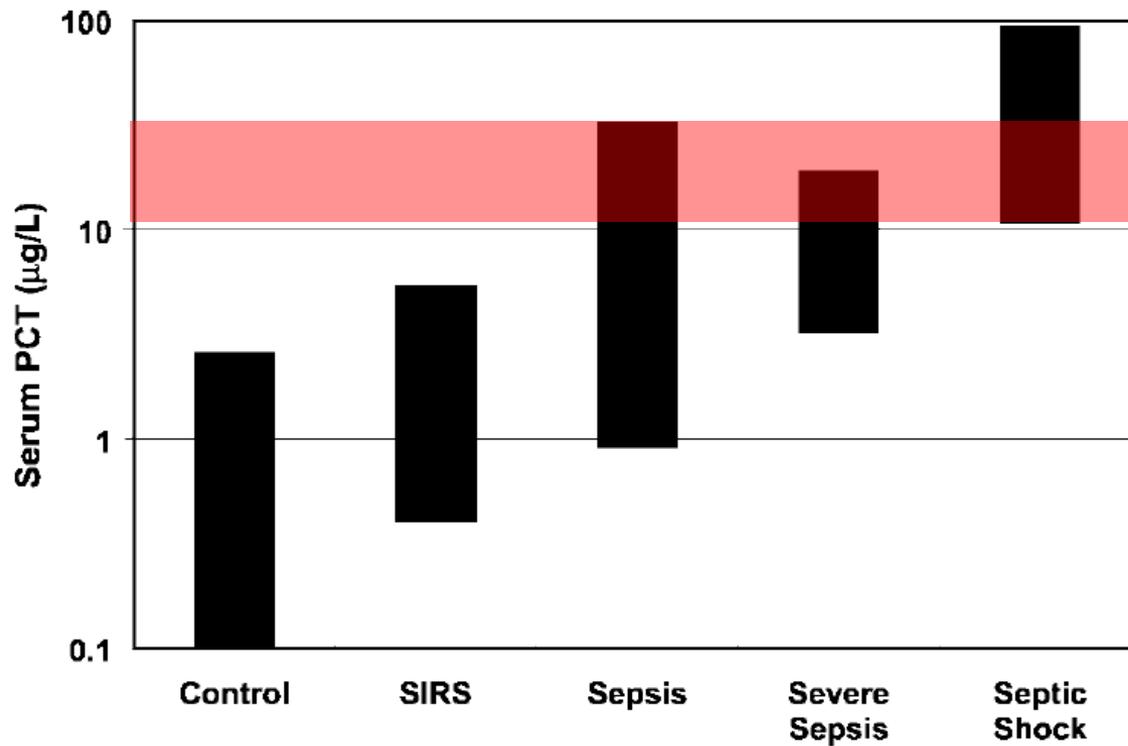
# Procalcitonine ?

*Par la négative si valeurs normales : OUI*



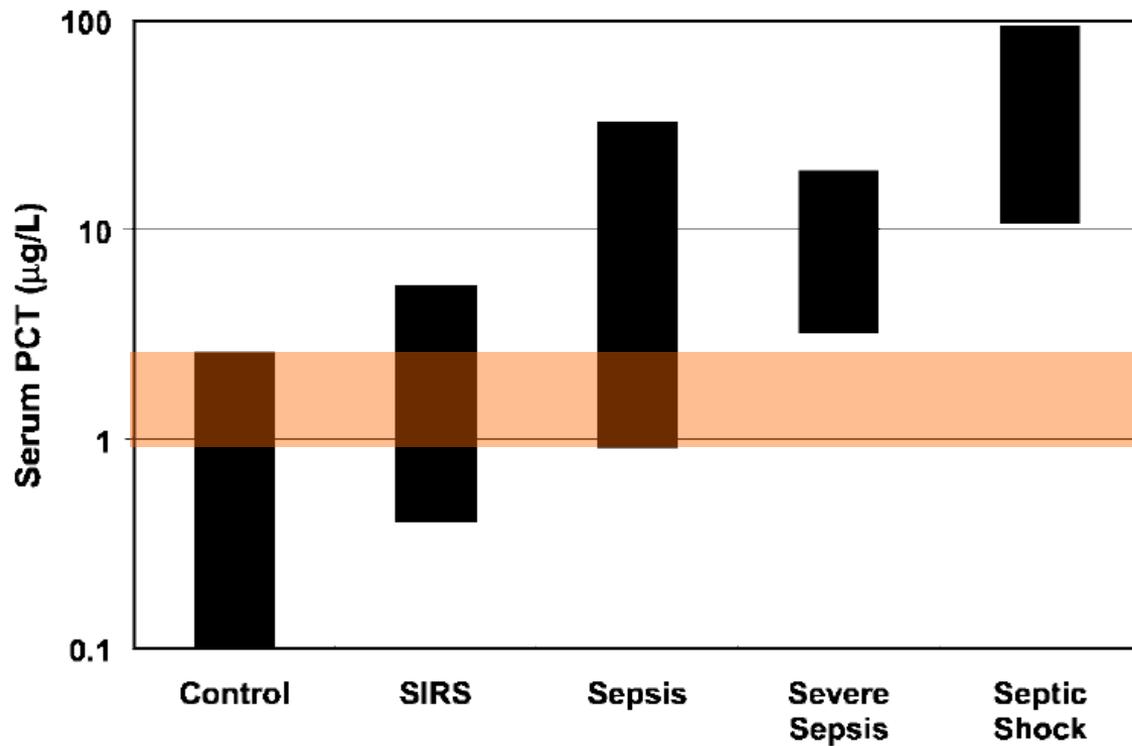
# Procalcitonine ?

*Forte suspicion si valeurs élevées : OUI*

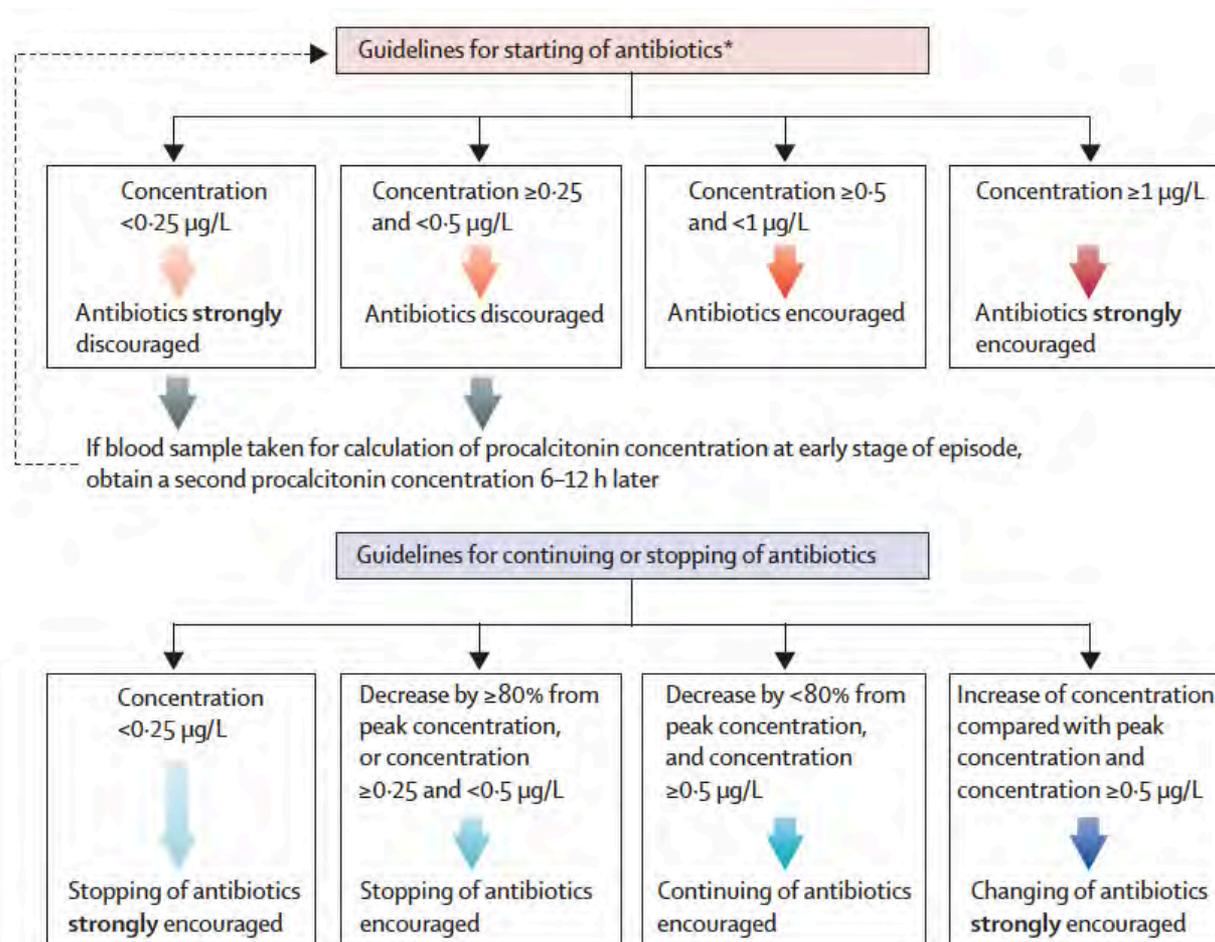


## Procalcitonine ?

*Discrimination diagnostique entre infl /SRIS/ et sepsis : NON*

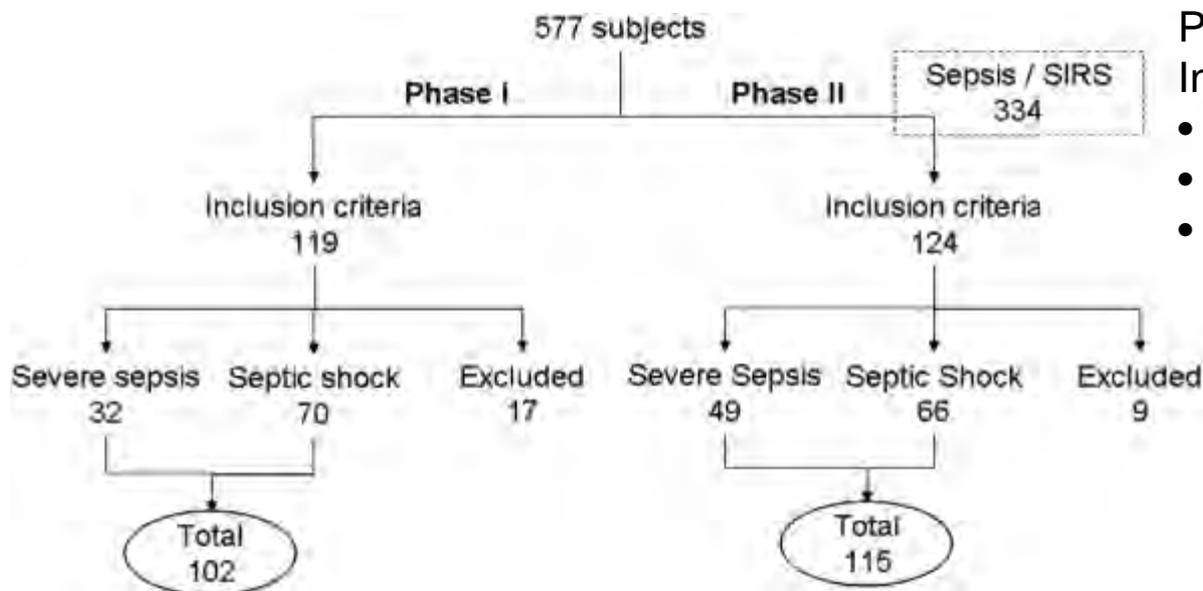


# Utilisation dynamique



## Reconnaissance *précoce*

### Impact



#### Phase II :

Infirmières éduquées

- à dépister signes de sepsis
- systématiquement chez tout patient
- prévenir l'équipe médicale

- Reconnaître

# Reconnaissance *précoce*

## impact

**Attachment 1** – General form for record of Expanded Clinical Signs of Infection

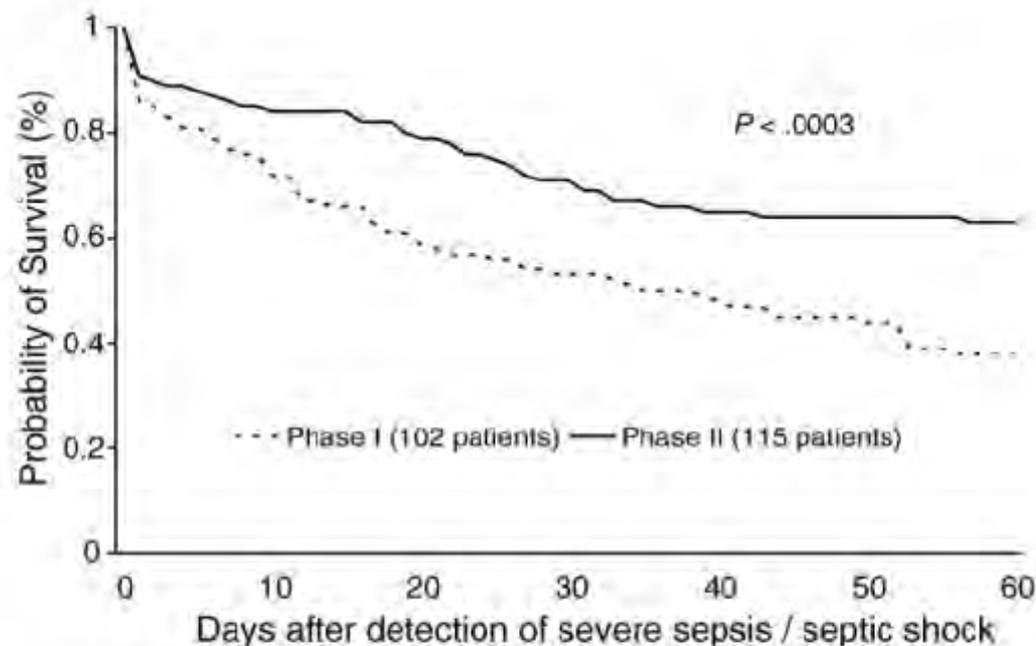
Data:

Time:

Room/bed	AP Hypotension - SAP < 90	HR Tachycardia >90 bpm	RR Tachypnea > 20 bpm	Temperature >38.5 °C or <36 °C	Oliguria (<0,5 ml/kg/h)	Mental confusion psychosis	Supplementary oxygen
501 – 1							
2							
3							

# Reconnaissance *précoce*

impact



Diminution de mortalité  
(61.7% vs 38.2%;  $p < .001$ )

Study phase	Number of patients at risk for sepsis						
	baseline	Day 10	Day 20	Day 30	Day 40	Day 50	Day 60
Phase I	102	79	60	54	49	45	39
Phase II	115	103	97	87	83	79	73

# Reconnaître *précocement* le sepsis :

---

## MESSAGES

- Conditionne le pronostic
- Connaître les définitions : qSOFA, SOFA, choc septique
- *Tout médecin doit aussi savoir reconnaître :*  
(outre les aspects évocateurs de purpura et de fasciite)
  - Les **signes précoces du sepsis**
    - marbrures
    - tachycardie
    - polypnée
    - oligurie
  - Les **signes clinico-biologiques de défaillances d'organe**
- Connaître l'utilité et les limites des biomarqueurs



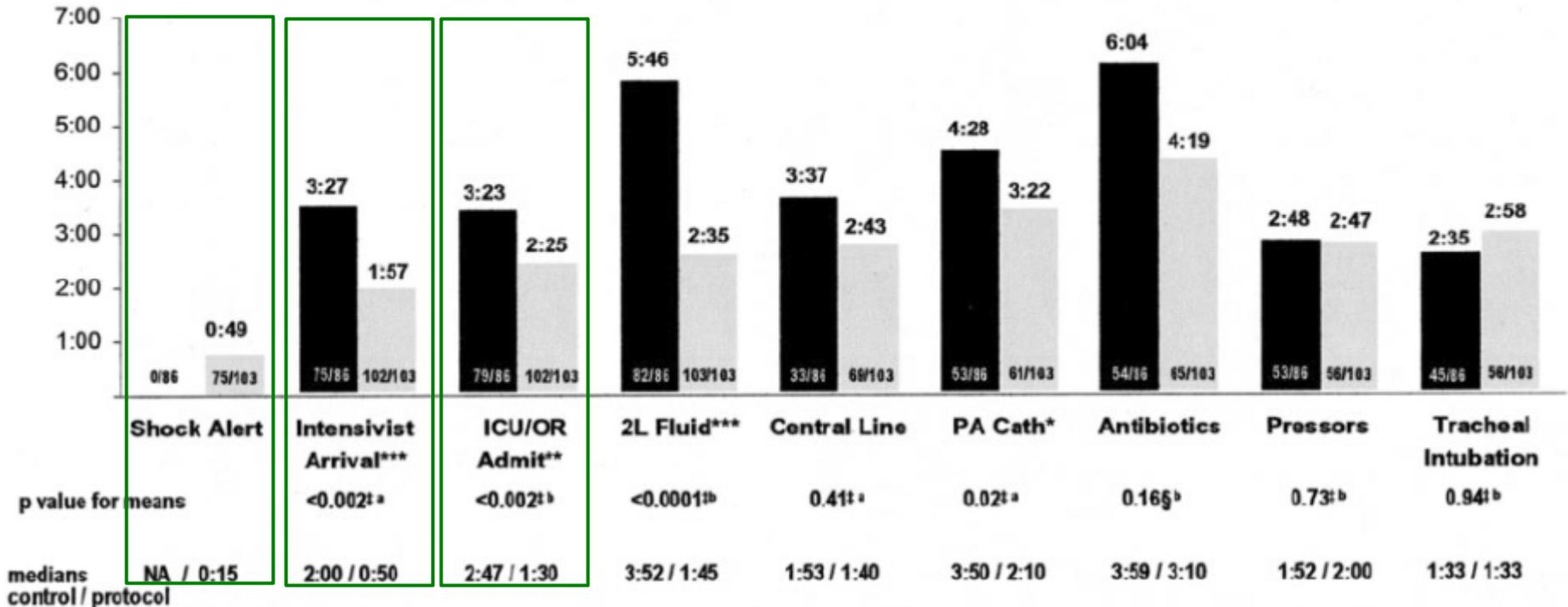
*Orienter*

- Orientation

# Orientation *précoce*

Control n=86   
 Protocol n=103

Hours:minutes

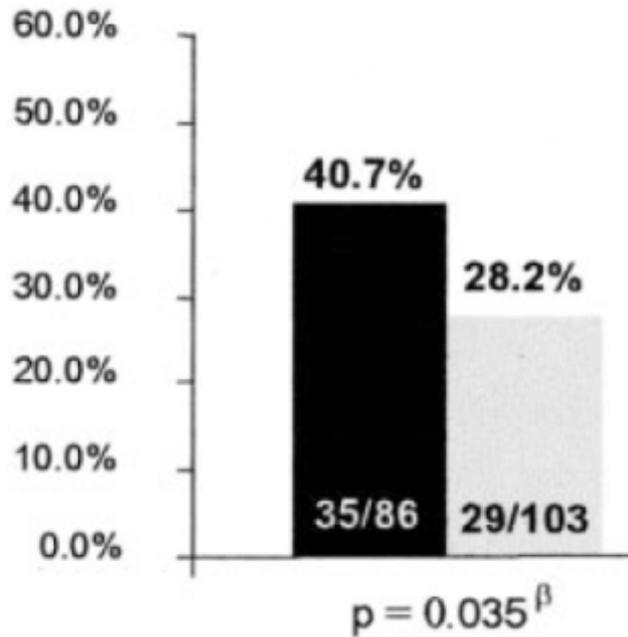


- Sebat Chest 2005

# Orientation *précoce*

---

Control n= 86  Absolute Reduction = 12.5%  
Protocol n=103  Relative Reduction = 31.0%



## Orientation *précoce* du patient

---

- Appel rapide d'un praticien intensiviste  
(Anesth-Réa, Réa, Urgentiste, SAMU)
- Transfert en
  - USC, SSPI si doute sur sepsis/choc septique
  - USI, Réa, Déchocage si sepsis confirmé = défaillance d'organe
- Fait partie des déterminants du pronostic
- Permise par la reconnaissance précoce du sepsis
- Nécessite éducation des professionnels
- Peut bénéficier de protocoles, outils (qSOFA?)

---

# *Antibiothérapie*

## Principes

---

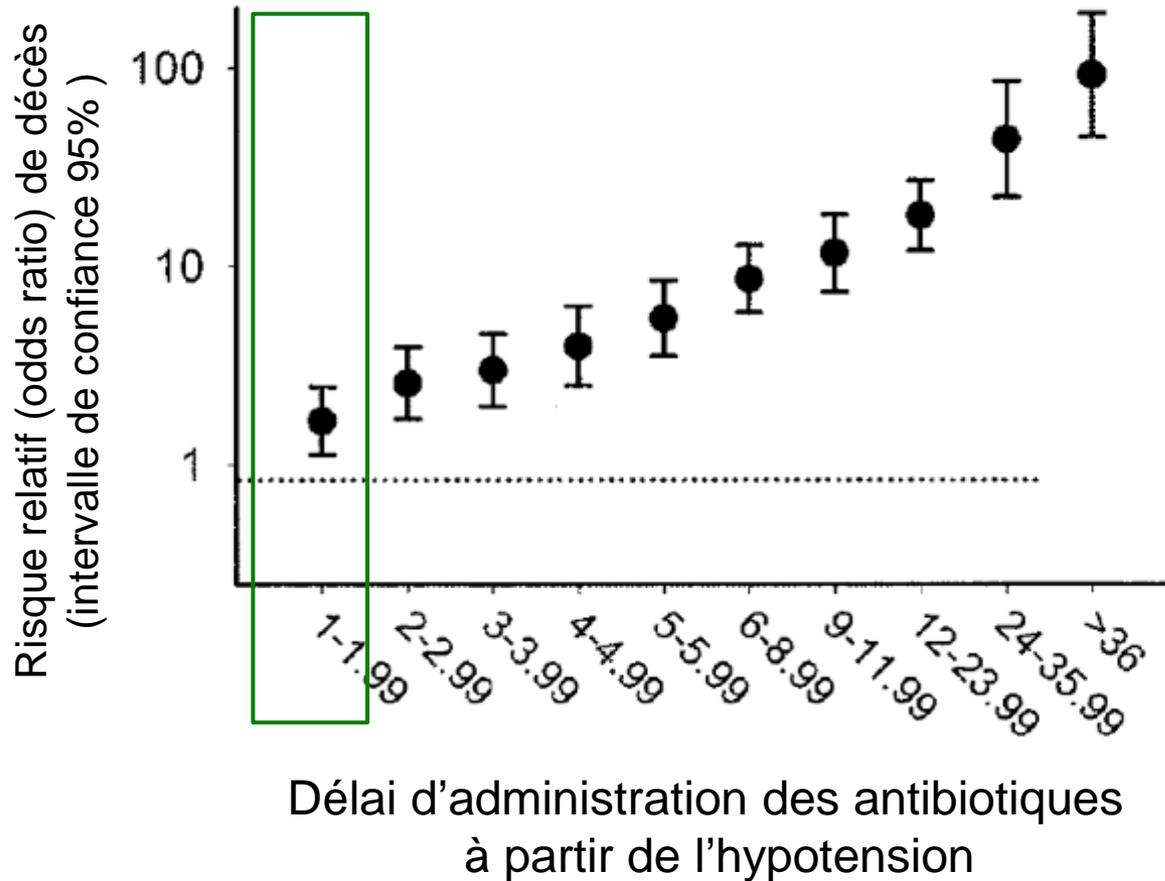
- *URGENTE !*
- *Probabiliste*
- *Association*
- *Modalités « optimisées » sur PK/PD patient de réa*
- *Secondairement adaptée / décrémentée*

## Urgence de l'antibiothérapie

---

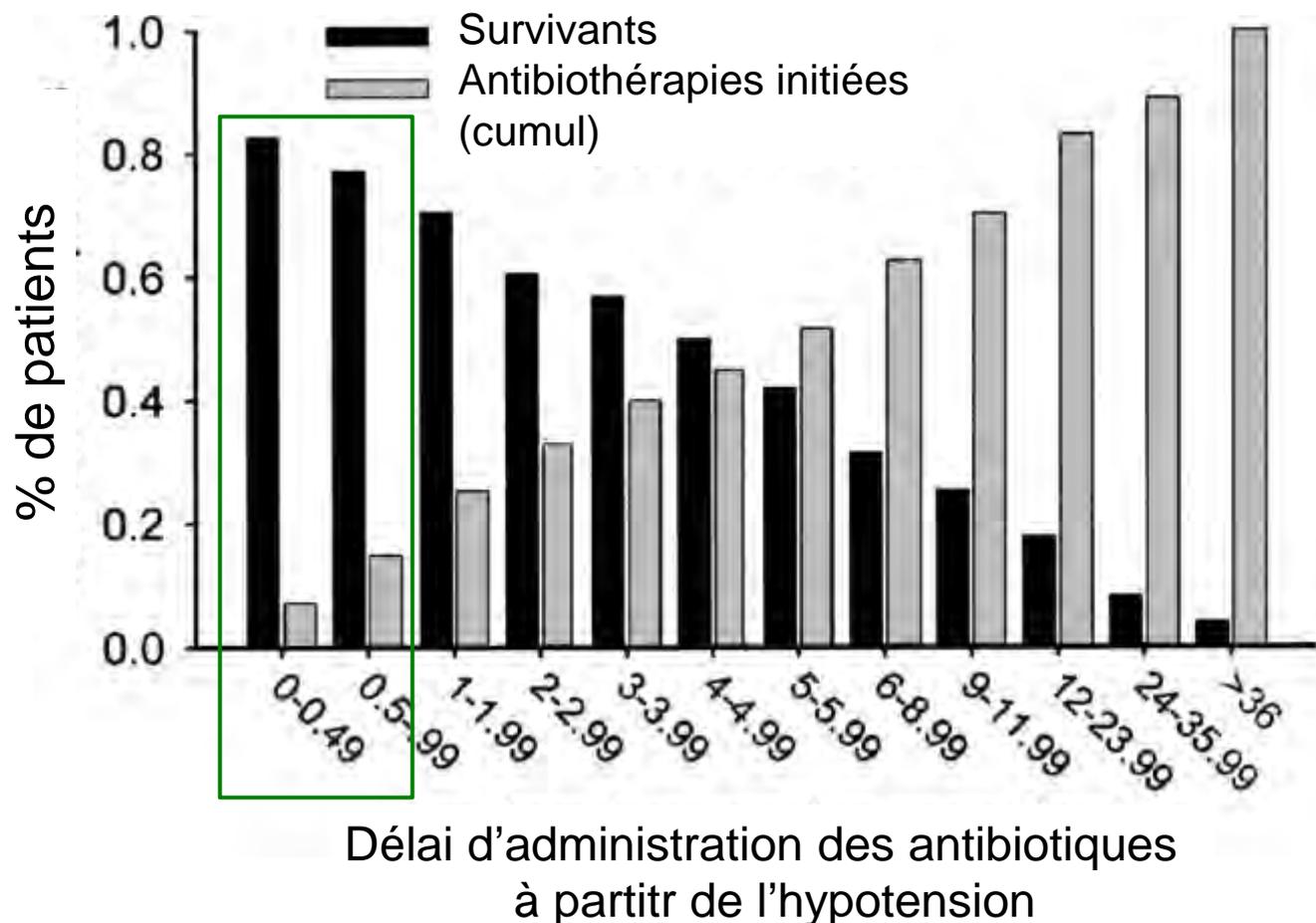
- *Pronostic en fonction du délai*
- *Optimisation du délai*
- *Ne pas retarder l'antibiothérapie par...*

# Pronostic ~ *chaque heure* de délai

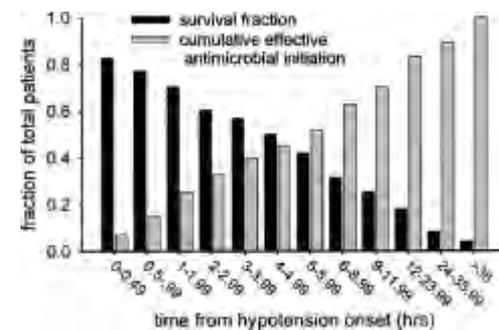
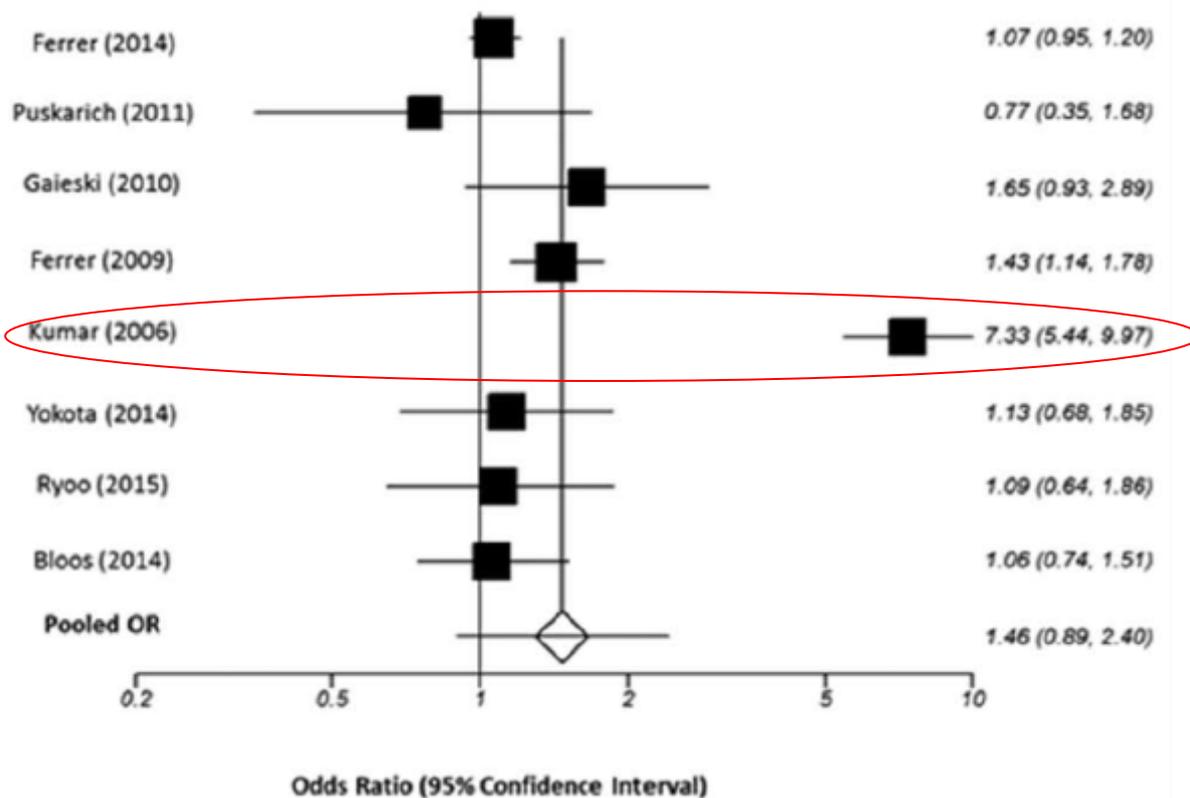


# Réalité des délais et pronostic

moins de 20% dans l'heure



# Précocité du traitement antibiotique



## Optimisation délai par reconnaissance précoce

### et stratégie

Control n=86

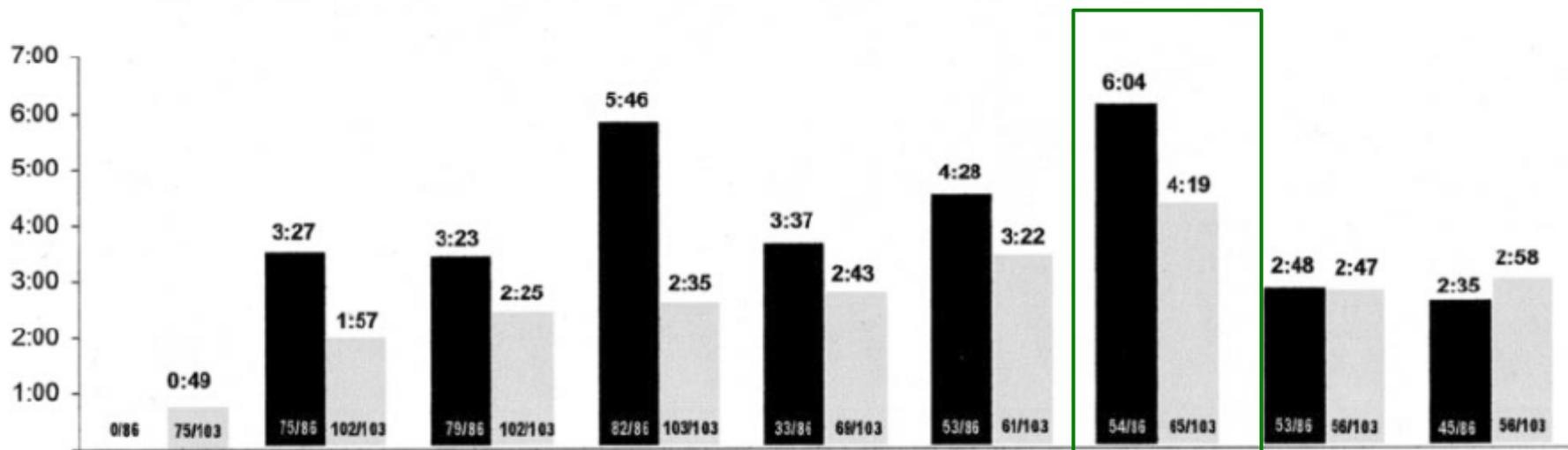
Protocol n=103

Prise en charge normale

Prise en charge après mise en place :

- éducation infirmières et médecins à la reconnaissance précoce sepsis
- circuit d'appel du réanimateur pour évaluation sepsis

Délai (hh:mm)



p (pour moyennes)

médiane ctrl/protocole

<0.002\*

<0.002\*

<0.0001\*

0.41\*

0.02\*

0.16\*

0.73\*

0.94\*

2:00 / 0:50

2:47 / 1:30

3:52 / 1:45

1:53 / 1:40

3:50 / 2:10

3:59 / 3:10

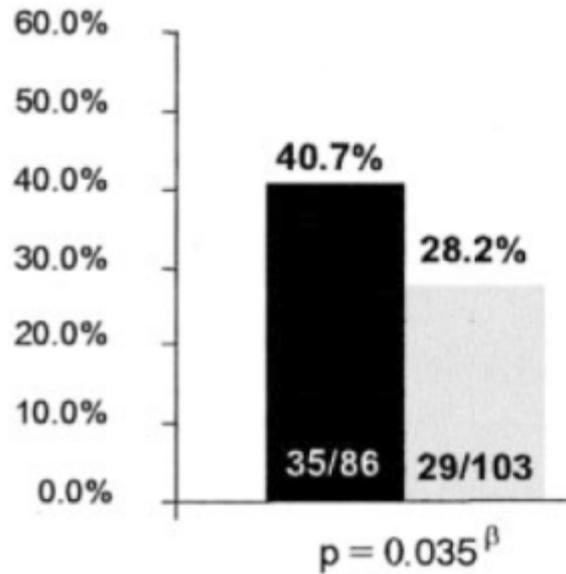
1:52 / 2:00

1:33 / 1:33

# Optimisation délai

impact pronostic

Control n= 86  Absolute Reduction = 12.5%  
Protocol n=103  Relative Reduction = 31.0%



## Optimisation délais

---

mais chemin à faire!

### *Standard*

1. Intubation
2. Vasopresseurs
3. KT central
4. Avis réa
5. Entrée réa
6. KT droit
7. 2000 ml atteints
- 8. Antibiotiques (~4h/6h)**

### *Protocole alerte sepsis*

1. Avis réa
2. Entrée réa
3. Intubation
4. KT central
5. 2000 ml atteints
6. Vasopresseurs
7. KT droit
- 8. Antibiotiques (~3h/4h)**

Ne pas retarder

## Ne pas retarder l'antibiothérapie par...

---

- Un bilan complémentaire indispensable...  
*...mais sans attendre les résultats!*
- Une mise en condition nécessaire...  
*...mais à hiérarchiser et en parallèle!*
- Une prise en charge hémodynamique urgente...  
*...mais en parallèle!*
- Un bilan microbiologique indispensable  
*...mais minimal et de qualité!*

Ne pas retarder

...par le bilan

diagnostic *clinique* (qSOFA)? puis

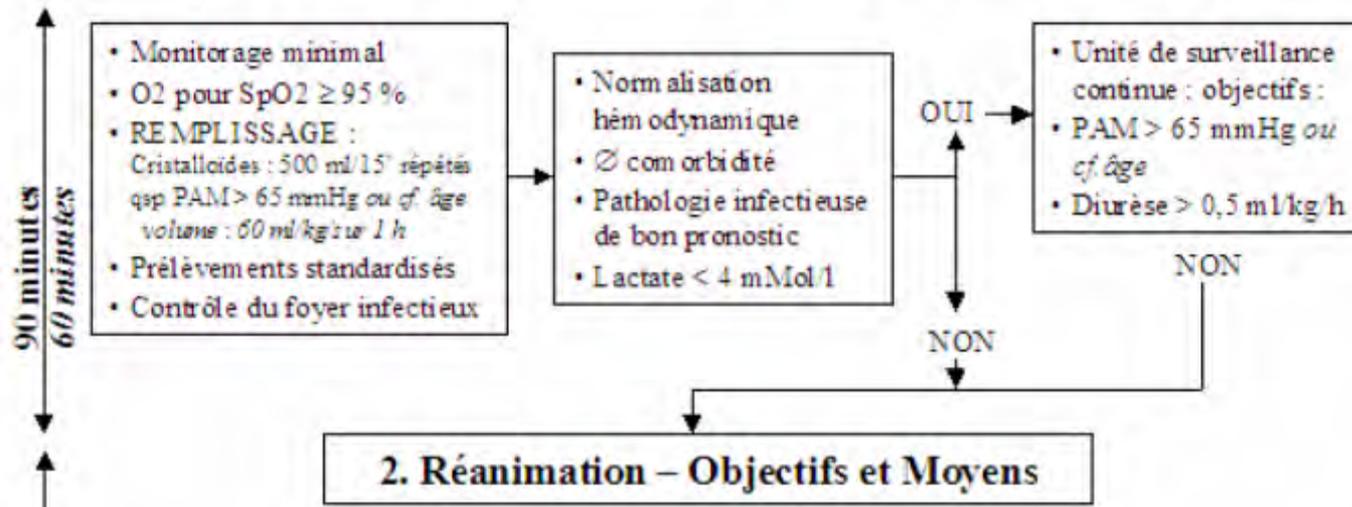
Défaillance	Clinique	Examens
Neurologique	Angoisse, agitation, confusion, Troubles du comportement Prostration Coma (score de Glasgow < 8)	
Cardio-vasculaire	Tachycardie > 120 battements par minute Hypotension systolique < 90 mm Hg, (ou baisse de plus de 40 mm Hg) Hypotension diastolique < 40 mm Hg Pression Artérielle Moyenne < 65 mm Hg Infarctus du myocarde, Troubles du rythme, Arrêt cardiaque	ECG Elévation CPK Elévation troponine Ic
Cutanée	Marbrures Extrémités froides et cyanosées	
Respiratoire	Polypnée superficielle > 24/min ± Tirage(s) SpO <sub>2</sub> < 90 % Arrêt respiratoire	Gaz du sang artériel SaO <sub>2</sub> < 60 mm Hg PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300
Métabolique	Polypnée d'acidose	Lactatémie > 2 mmol/l pH < 7,35
Rénales	Oligurie < 0,5 ml/kg/h Anurie	Créatininémie > 177 µmol/l ou élévation > 2 x N
Hépatiques	Ictère Encéphalopathie hépatique Saignements Œdèmes	Bilirubinémie > 34 µmol/l ASAT, ALAT > 1,5 x N Diminution des facteurs de la Coagulation de plus de 30 %

Ne pas retarder

...par la mise en condition

(EN DEHORS DE LA DETRESSE VITALE!)

### 1. Mesures d'urgence – Orientation hors détresse vitale



- Scope
- Pulsoxymétrie
- Oxygénation
- Sonde urinaire
- PNI
- VVP (remplissage)

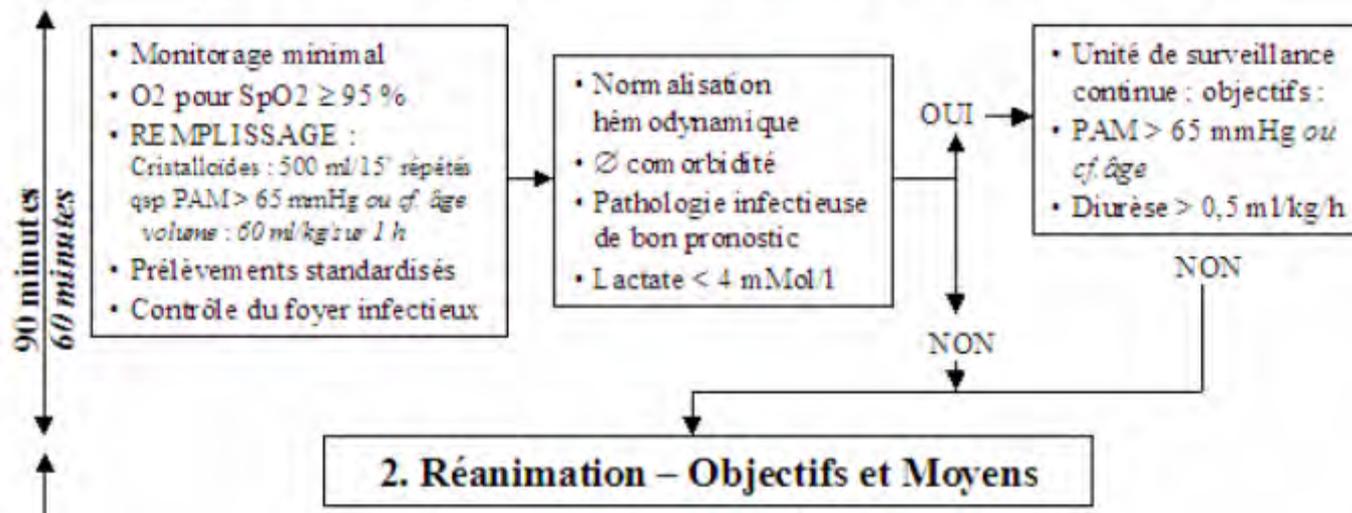
- KT central
- ± sédation/IT/VM
- ScvO<sub>2</sub>
- Débit Cardiaque...
- Vasopresseurs
- ± inodilatateurs

Ne pas retarder

...par la mise en condition

(EN DEHORS DE LA DETRESSE VITALE!)

### 1. Mesures d'urgence – Orientation hors détresse vitale



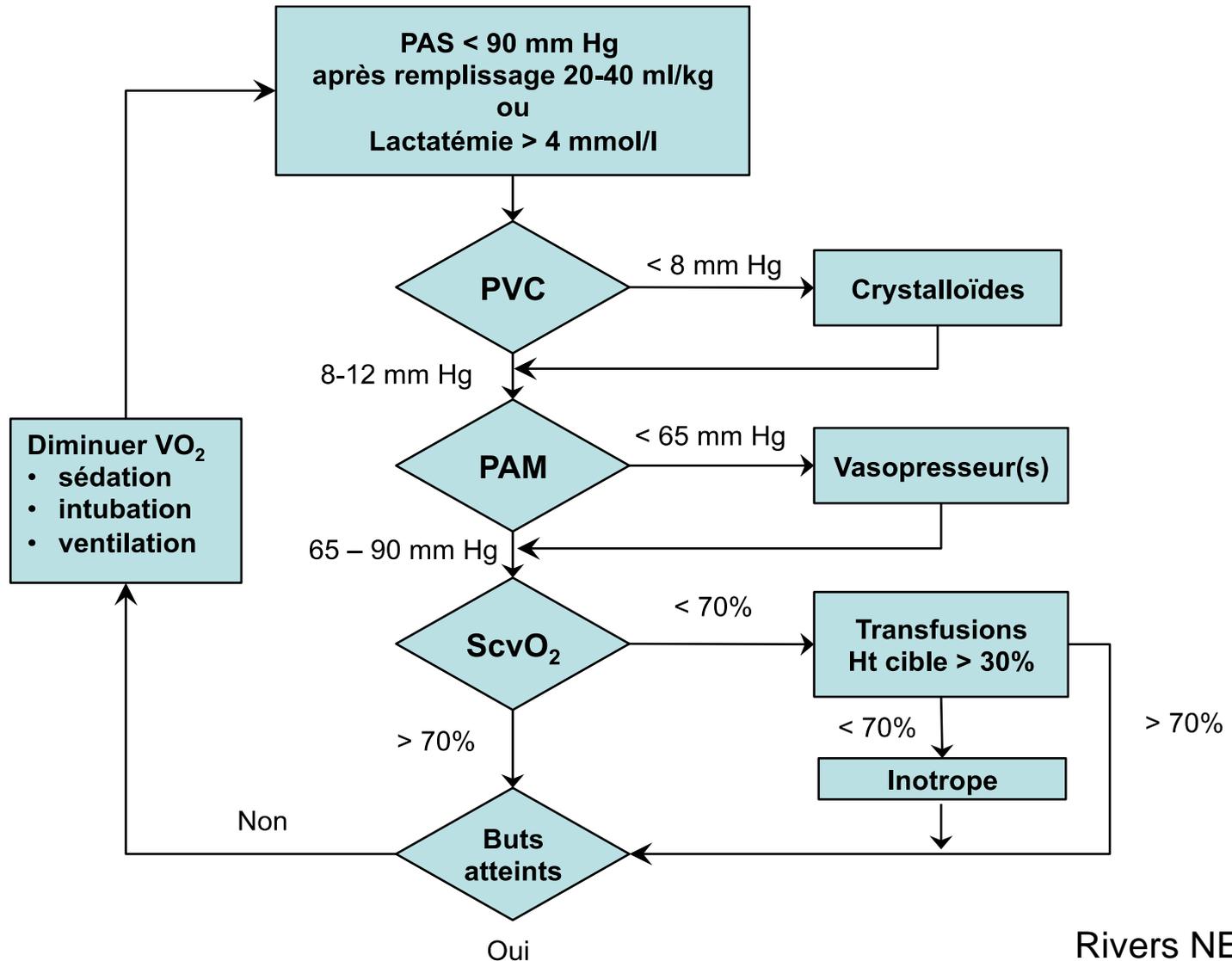
- Scope
- Pulsoxymétrie
- Oxygénation
- Sonde urinaire
- PNI
- VVP (remplissage)

**ANTIBIOTIQUES**

- KT central
- ± sédation/IT/VM
- ScvO<sub>2</sub>
- Débit Cardiaque...
- Vasopresseurs
- ± inodilatateurs

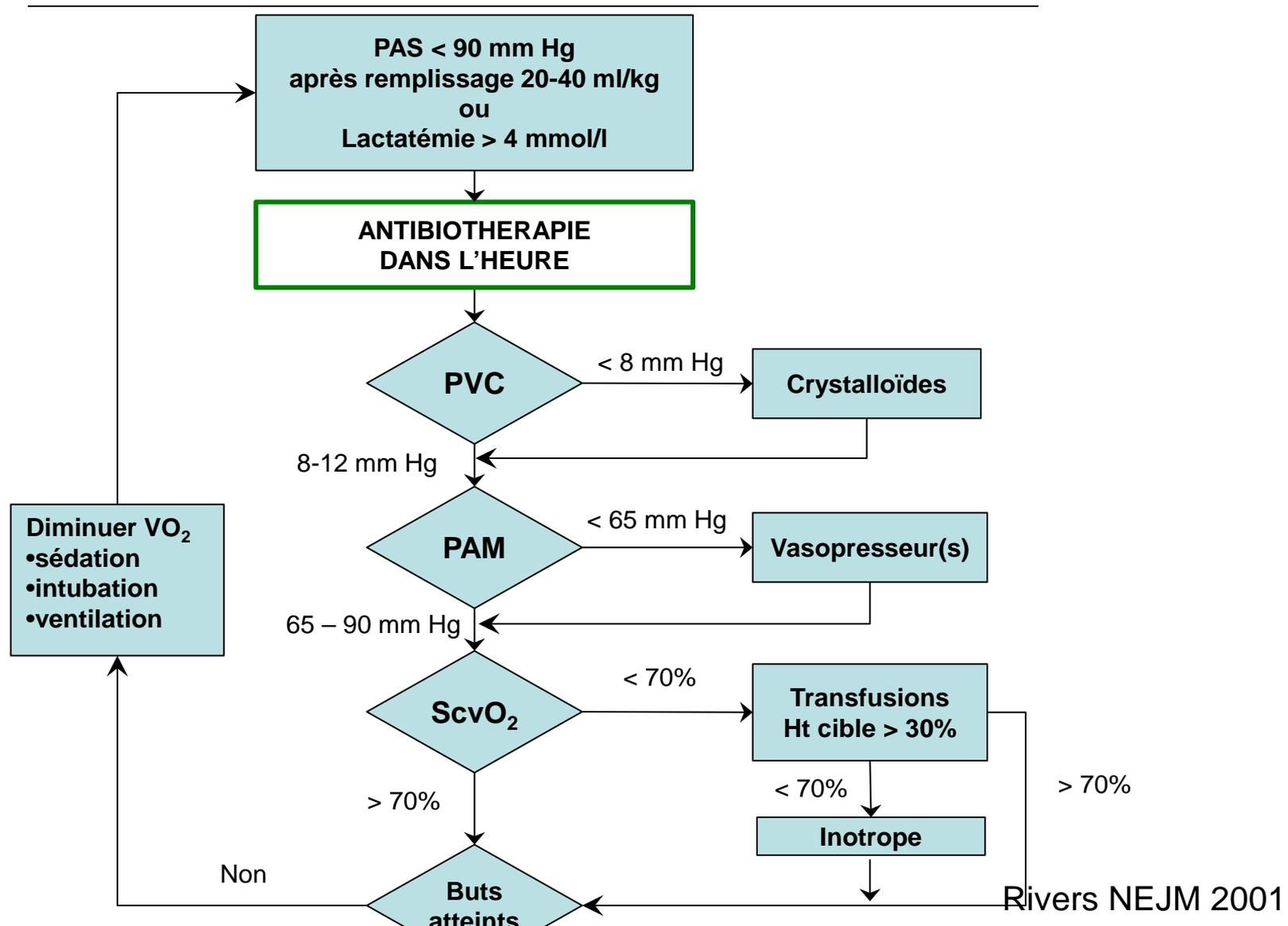
Ne pas retarder

...par la prise en charge hémodynamique



Ne pas retarder

...par la prise en charge hémodynamique



Ne pas retarder

...par le bilan microbiologique initial

---

*...minimal !*

*Au minimum*, prélever **avant antibiothérapie** :

- 2 Hémocultures
- 1 Bandelette urinaire (et, en fonction, un ECBU)
- $\pm$  ECBT et/ou AET selon thorax de face
- +/- autres prélèvements orientés par la clinique

(ne pas oublier de prélever lors de l'intubation!)

# L'antibiothérapie probabiliste

---

**Antibiothérapie = *pari* microbiologique**

- ~ foyer
- ~ gravité
- ~ écologie service/hôpital/pays
- ~facteurs de risque BMR

spectre antibiotique

**Diagnostic  
microbiologique**

**Antibiogramme**

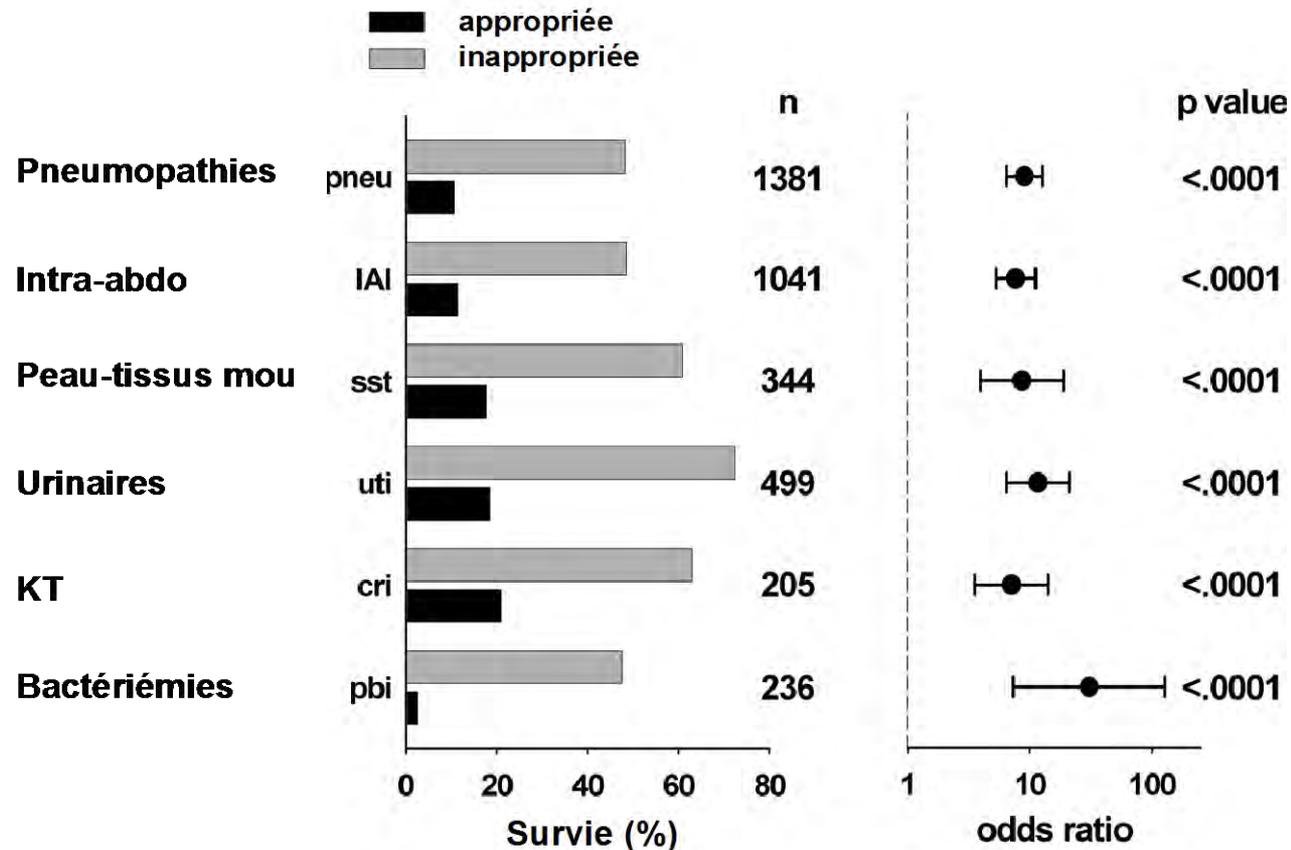
## Pari sur la sensibilité des bactéries causales

pari perdu = inadéquation de l'antibiothérapie  
= surmortalité

Risk Factor	AOR†	95% CI	p Value
Inadequate antimicrobial therapy	4.26	3.35–5.44	< 0.001
Acquired organ system derangements (one-organ increments)	3.25	2.98–3.54	< 0.001
Use of vasopressors	2.20	1.81–2.66	< 0.001
Underlying malignancy	1.81	1.44–2.27	0.009
APACHE II score (one-point increments)	1.05	1.04–1.07	< 0.001
Increasing age (1-yr increments)	1.02	1.01–1.03	< 0.001
Surgical patient	0.40	0.33–0.49	< 0.001
Intercept	0.0013	0.0008–0.0021	

# Gravité = interdiction de perdre le pari !

pari perdu = ATBttt « inappropriée » = surmortalité



Probabiliste

Parier sans perdre...*tricher* ?

---



# Parier sans perdre... *tricher* ? : élargir spectre

---

Imipénème  
+  
Vanomycine  
+  
Amikacine  
+  
Lévofloxacine  
+  
Colistine...



# L'antibiothérapie probabiliste à large spectre

---

←----- **Antibiothérapie à large spectre** -----→

foyer  
gravité  
écologie service/hôpital/pays  
facteurs de risque BMR

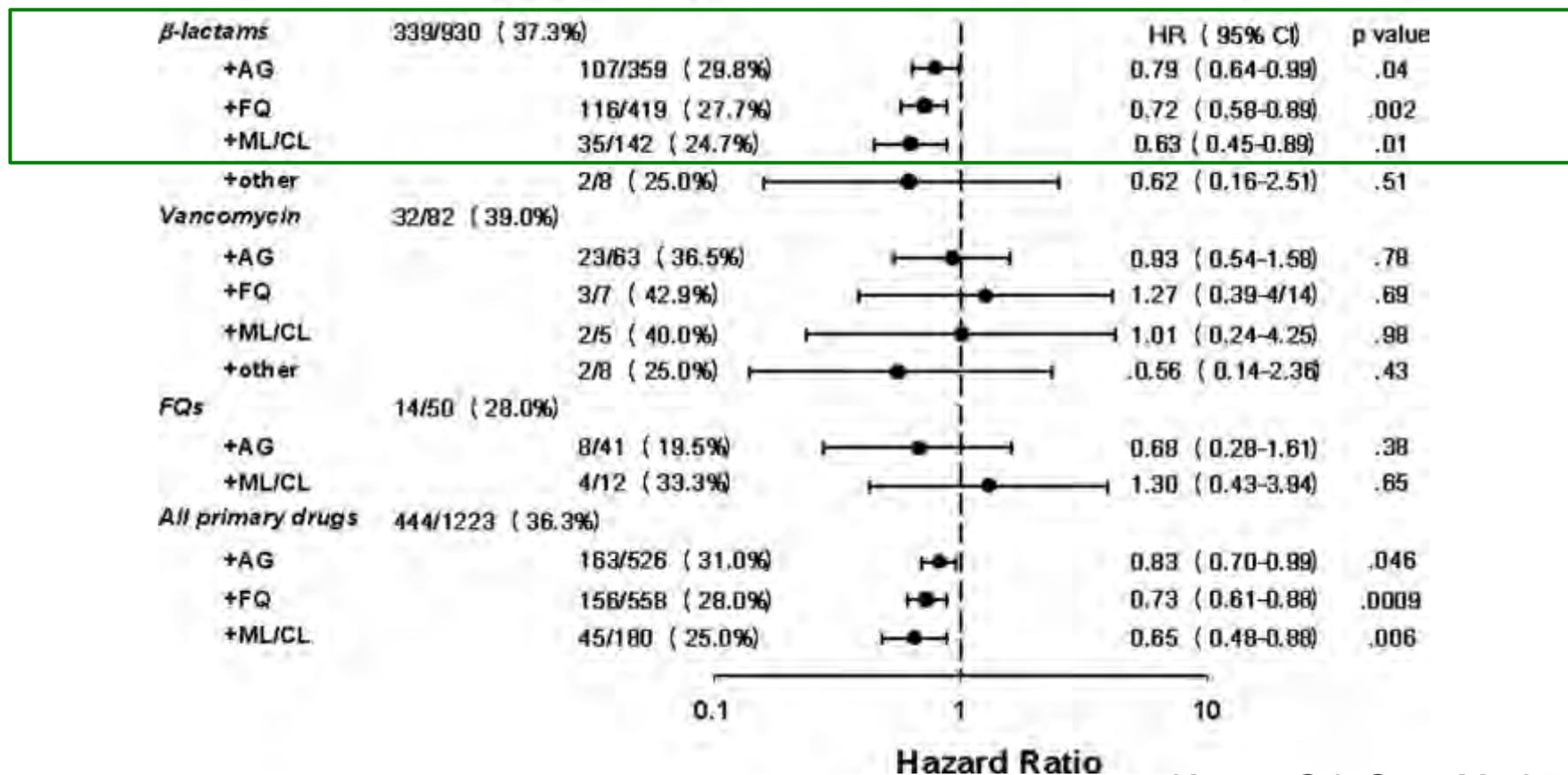
**Diagnostic  
microbiologique**

**Antibiogramme**

# Tricher ça marche !

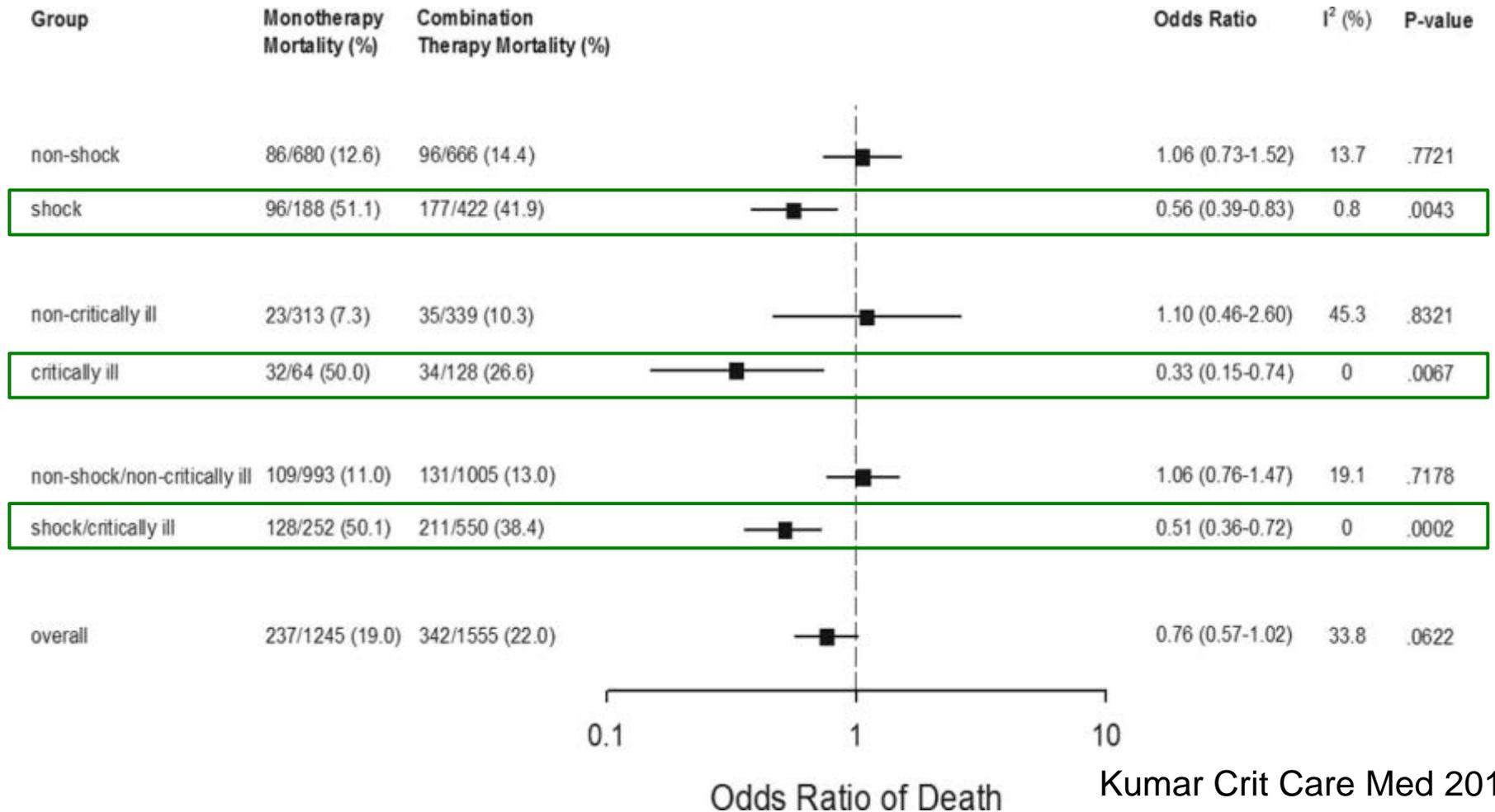
## Associations pour adéquation

# deaths/total (%)

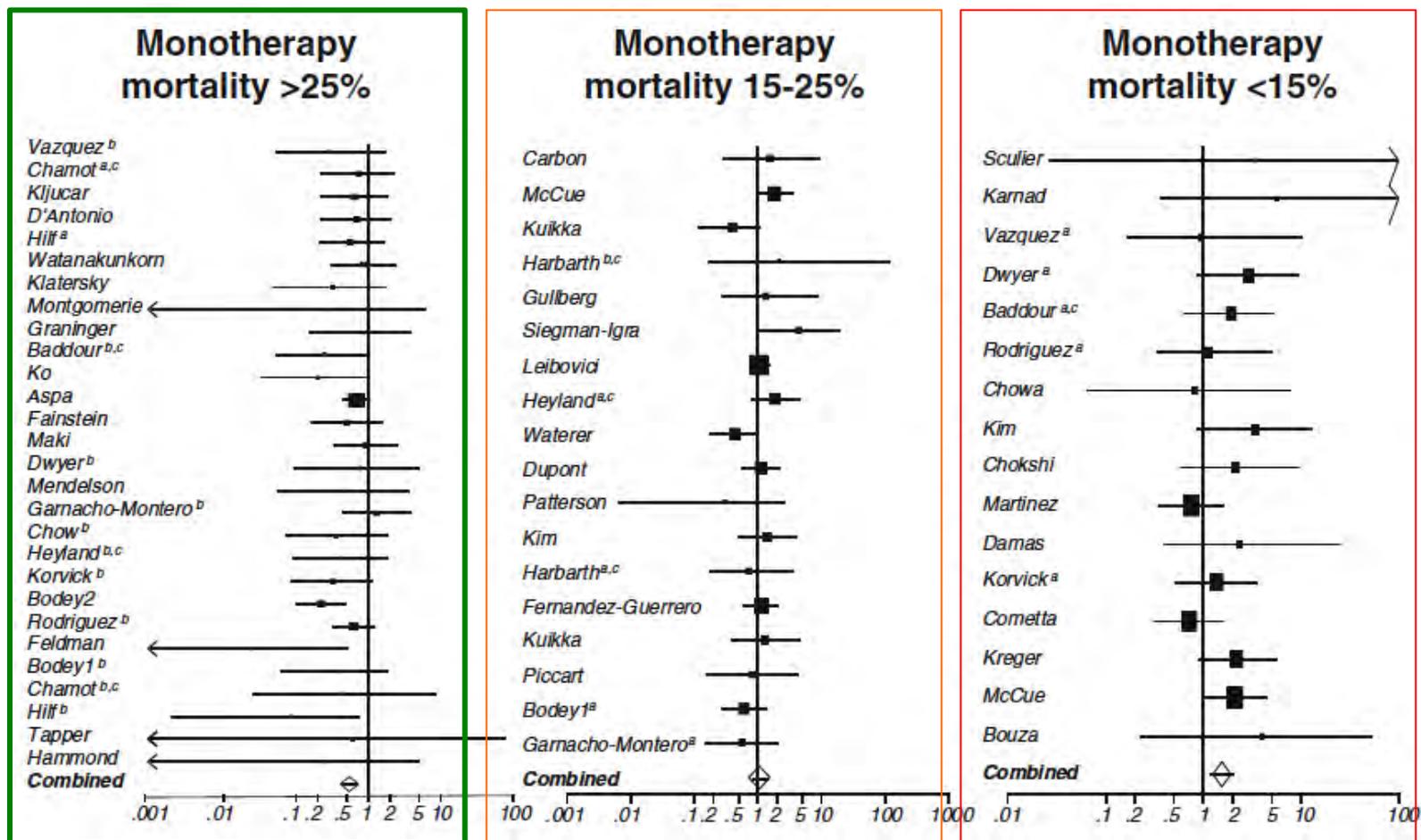


# Tricher ça marche !

...pour les patients *graves*



## Tricher ça marche !...pour les patients *graves*



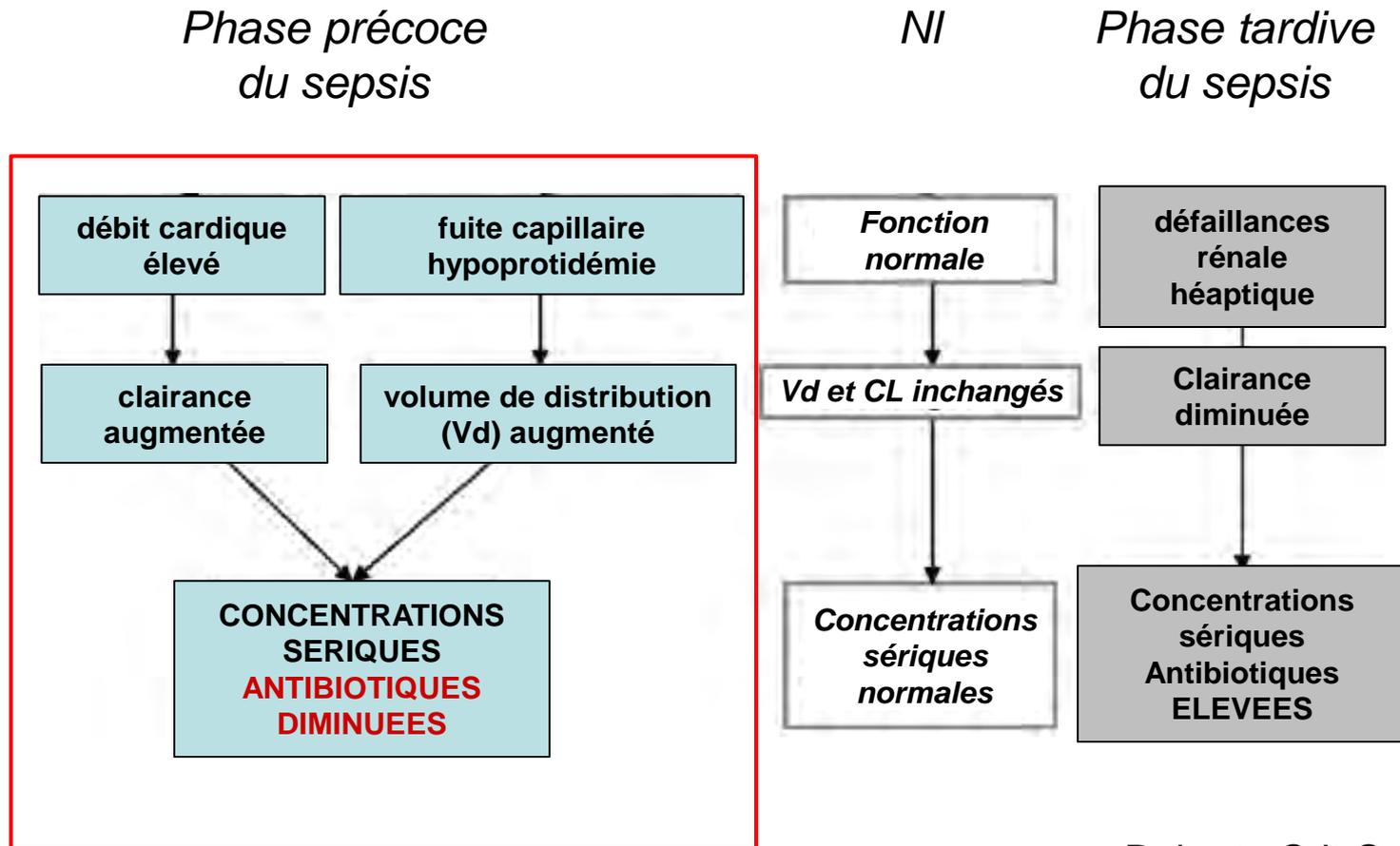
Odds Ratio of Death (95% confidence interval)

← Favours combination

Favours monotherapy →

## Pari sur les concentrations antibiotiques

### Altérations PK/PD du sepsis



# Optimisation vancomycine

charge + perfusion continue

Table 3. Odds ratios for intensive care unit (ICU) mortality in the multivariate analysis

Variable	ICU Mortality	
	Full Cohort (n = 150) OR (95% CI)	VAP-ORSA (n = 75) OR (95% CI)
VAP-ORSA	3.8 <sup>a</sup> (1.05–14.1)	—
Bacteremia by ORSA	NS	4.4 <sup>a</sup> (1.1–17.5)
Vancomycin in continuous infusion	—	0.22 <sup>a</sup> (0.05–0.8)
Trauma	NS	NS

VAP, ventilator-associated pneumonia; ORSA, oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*; OR, odds ratio; CI, confidence interval; NS, not significant.

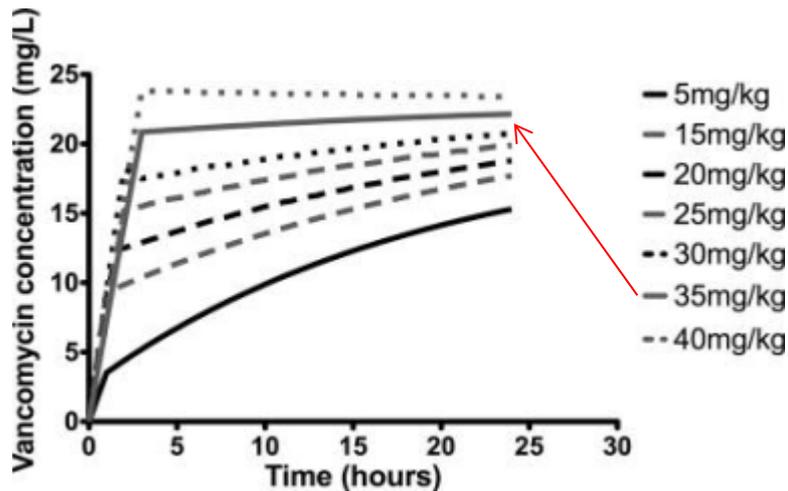
<sup>a</sup>*p* < .05.

Bolus 2g puis 50 mg/kg pour résiduelle à 20

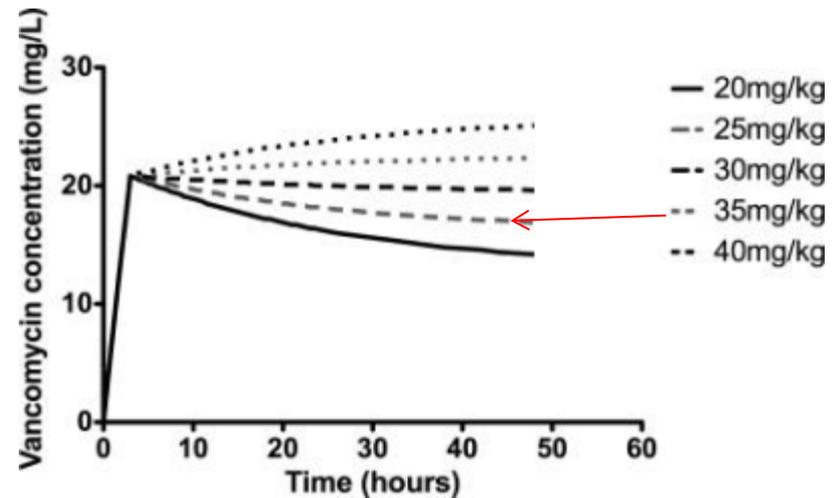
## Optimisation vancomycine

charge + perfusion continue

simulations Monte-Carlo 206 patients recevant 15mg/kg puis 30 mg /kg/j



charge : 35 mg/kg

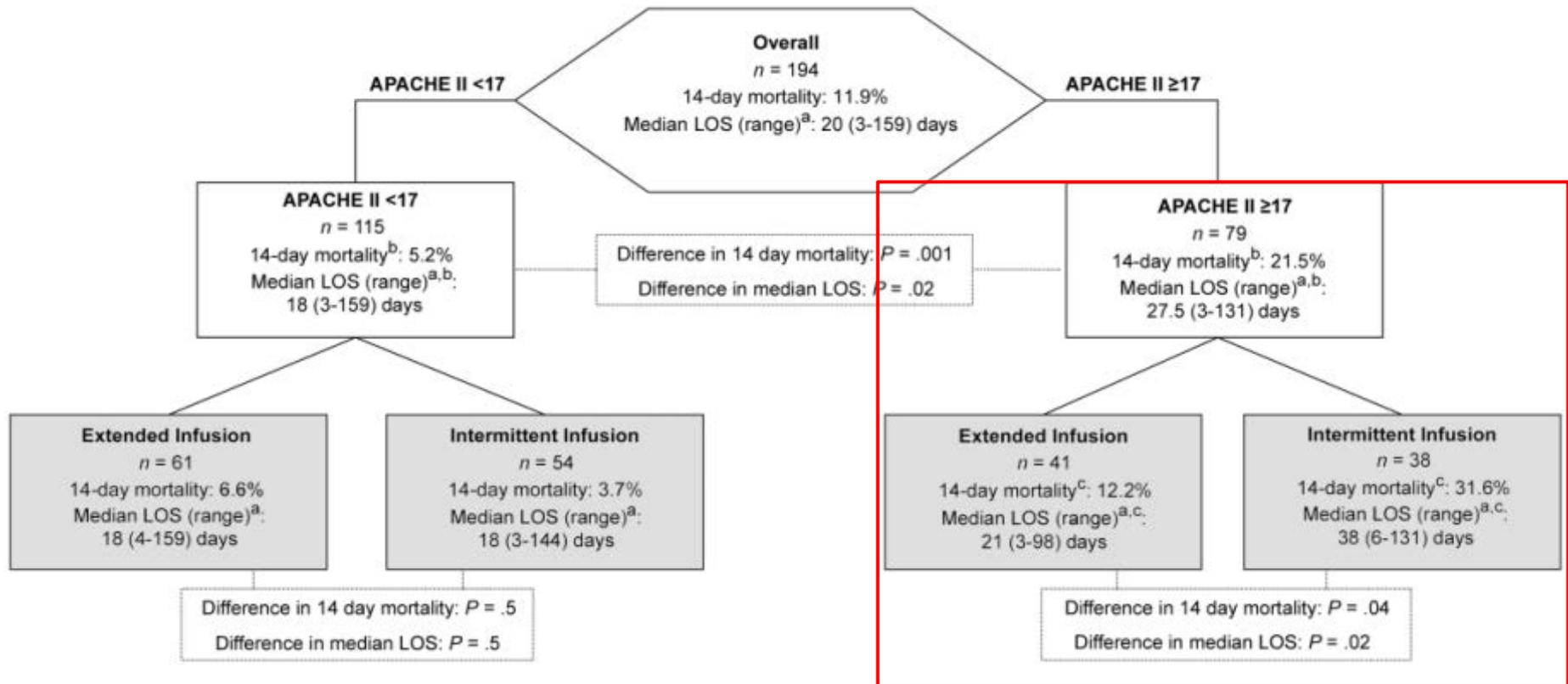


continue : 35ml/kg/j

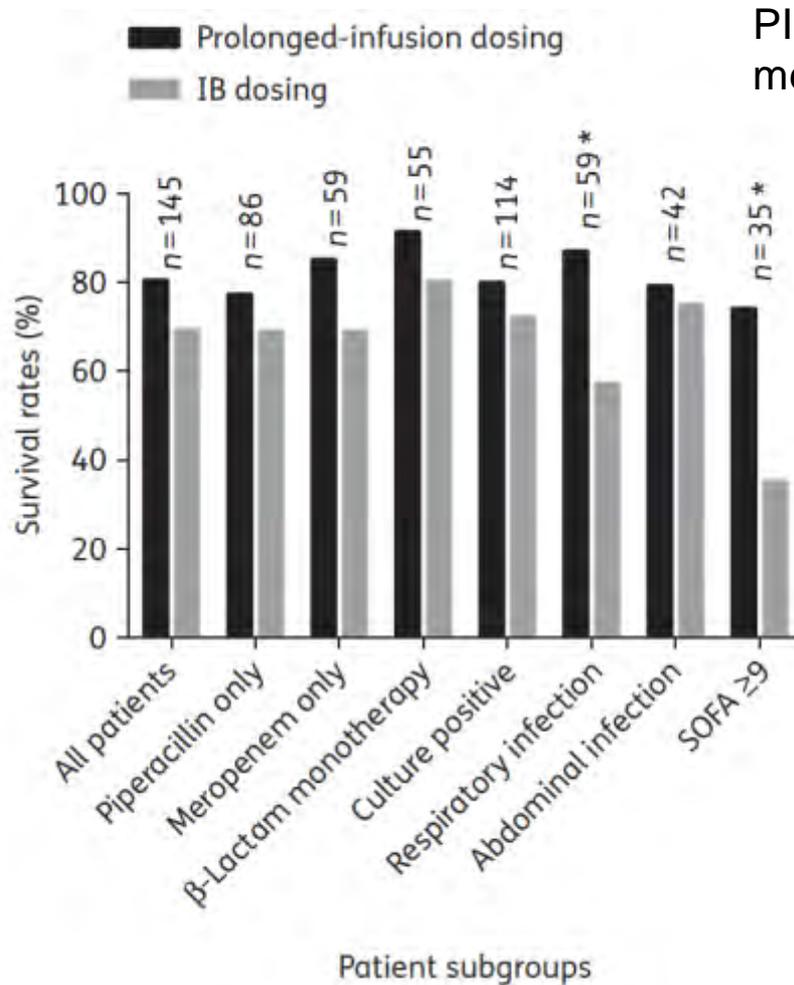
35 mg/kg puis 35 mg/kg/j si  $ClCr = 100 \text{ ml/min/1.73 m}^2$

# Optimisation $\beta$ -lactamine PIP/TAZ (Tazocilline<sup>®</sup>)

perfusions prolongées 4g sur 4h / 8h



## $\beta$ -lactamines perfusions prolongées



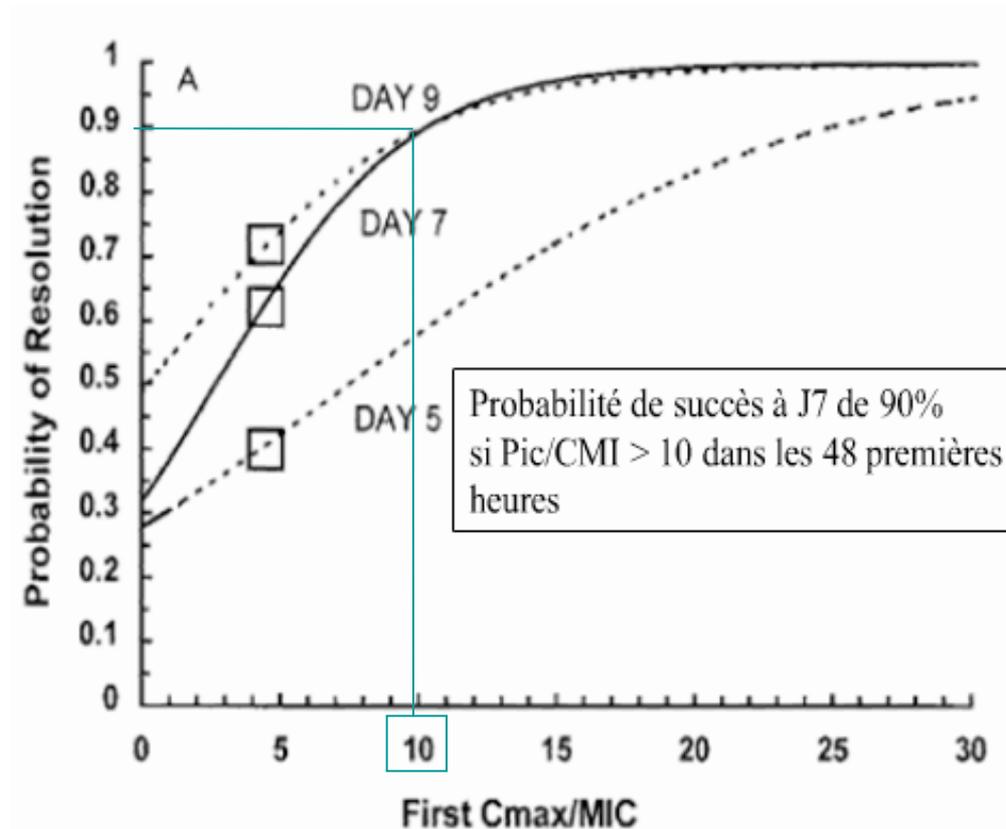
PIP/TAZ  
méro-pénème

- diminution mortalité en réa
- infections respiratoires
  - patients graves SOFA  $\geq 9$

## Optimisation aminosides :

premier pic élevé :  $\text{pic} > 10 \times \text{CMI}$  de la bactérie

Pneumopathie BGN sous aminosides



## Optimisation aminosides

---

<b>Regimen</b>	<b>Peak &gt;64 µg/ml n (%)</b>
15 mg/kg TBW	7 (9)
25 mg/kg TBW	50 (72)
30 mg/kg TBW	59 (79)
25 mg/kg IBW	35 (47)
25 mg/kg DW	42 (56)

Doses were calculated by using total body weight (TBW), ideal body weight (IBW) indexes.

25-30 mg/kg POIDS REEL

## Grâce au bilan minimal indispensable

---

*réalisé sans retarder l'antibiothérapie*

*Au minimum, prélever **avant antibiothérapie** :*

- 2 Hémocultures
- 1 Bandelette urinaire (et, en fonction, un ECBU)
- $\pm$  ECBT et/ou AET selon thorax de face
- +/- autres prélèvements orientés par la clinique

(ne pas oublier de prélever lors de l'intubation!)

## Modalités (avec microbiologie)

---

**Prélèvements  
microbio**

foyer  
gravité  
écologie service/hospital/pays  
facteurs de risque BMR

**Antibiothérapie large spectre  
= pari microbiologique**

**Résultats microbio**

**Diagnostic  
microbiologique  
(identification)**

**Antibiogramme**

**désescalade**

**désescalade**

## Modalités (sans microbiologie)

---

### Prélèvements

foyer  
gravité  
écologie service/hospital/pays  
facteurs de risque BMR

**Antibiothérapie large spectre  
= pari microbiologique**

### Suivi

- clinique
- imagerie
- biologique
- biomarqueurs!

**Amélioration**

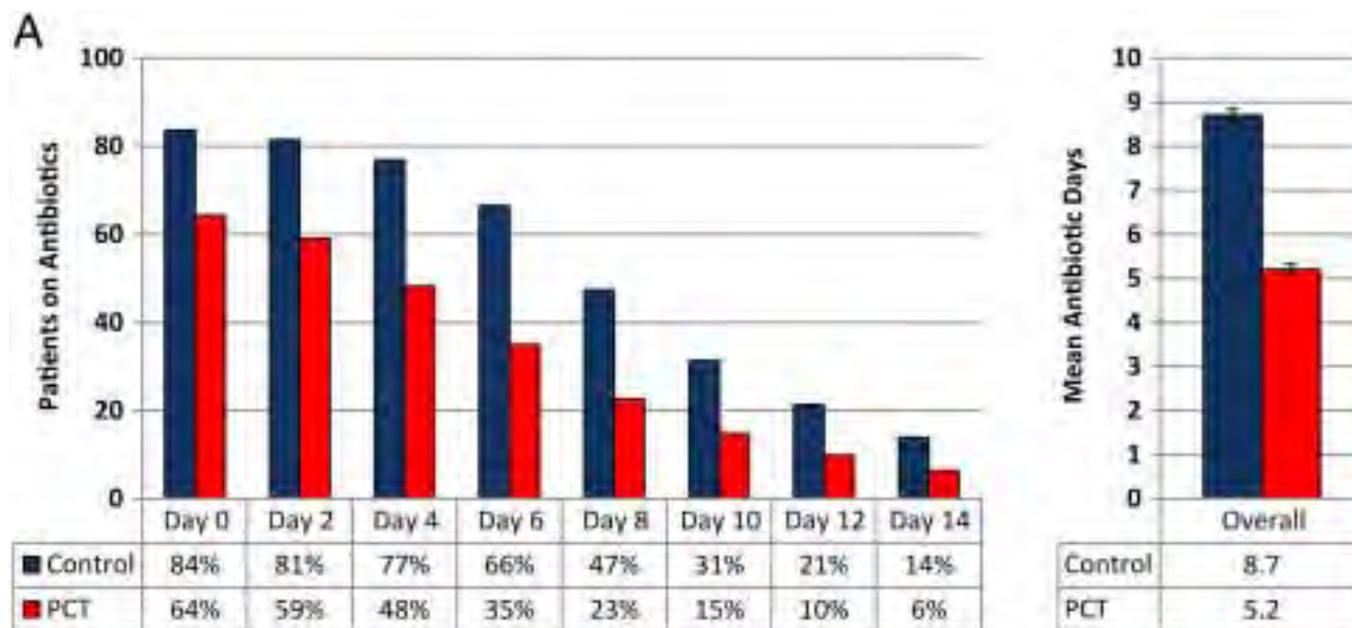
**désescalade**

# Diminution de durées recommandées

Infection/Foyer	durée	Type	Société(s)	Année
PAVM chez les patients non immunodéprimé	8j	RFE	SFAR, SRLF, SPILF	2014
Infections communautaires	5-7j	RFE	SFAR, SRLF, SPILF	2014
bactériémie liée au cathéter (KT retiré, Hc- en 3j, non Staph auréus)	5-7j	RFE	SFAR, SRLF, SPILF	2014
Infections intra-abdo communautaires localisées source contrôlée	2-3j	RFE	SFAR	2014
Infections intra-abdo communautaires généralisées source contrôlée	5-7j	RFE	SFAR	2014
Infections intra-abdo nosocomiales	5-15j	RFE	SFAR	2014
Cystite simple de la femme	5j	RFE	SPILF	2014
Pyélonéphrite aigüe communautaire (PNA)	10-14j	RFE	SPILF	2014
/avec aminosides durant tout le traitement	5-7j	RFE	SPILF	2014
/avec fluoroquinolones ou B-lact parentérales	7j	RFE	SPILF	2014
Pyélonéphrite aigüe communautaire grave	10-14j	RFE	SPILF	2014
Cystites associées aux soins	5-7j	RFE	SPILF, SF2H	2015
Pyélonéphrites associées aux soins	10j	RFE	SPILF, SF2H	2015
Infection urinaire chez l'homme	14j	RFE	SPILF, SF2H	2016

# raccourcir grâce au suivi biomarqueurs

Méta-analyse de 11 études  
Données patients



	PCT Group	Control Group	Adjusted OR (95% CI) <sup>a</sup>	P Value
Overall	n = 2085	n = 2126	...	...
Mortality, No. (%)	118 (5.7)	134 (6.3)	0.94 (.71–1.23)	.75
Treatment failure, No. (%) <sup>b</sup>	398 (19.1)	466 (21.9)	0.82 (.71–.97)	.02

# Surviving sepsis campaign (2013)

---

## Antibiothérapie

- Antibiothérapie **DANS L'HEURE**
  - du choc septique (grade 1B)
  - et du sepsis sévère (grade 1C)
- Antibiothérapie **probabiliste**
  - ciblant (bactériens ou viraux ou fongiques) probables en cause et
  - pénétrant efficacement dans ce foyer (grade 1B)
- **Réévaluée quotidiennement** pour désescalade (grade 1B)
- **Procalcitonine** afin d'arrêter si négatifs (grade 2C)

# Surviving sepsis campaign (2013)

---

## Durée ATB

- **Association** probabiliste de **3-5 jours** max (grade 2B)
- **Désescalade en monothérapie** dès l'antibiogramme (grade 2B)
- **Durée totale 7–10** jours (grade 2C) SAUF :
  - réponse clinique lente
  - foyer infectieux non-drainable
  - bactériémie à *S. aureus* et certaines infections virales ou fongiques
  - neutropénie et certaines immunodéficiences

---

*Recherche / éradication du foyer infectieux*

## Recherche du foyer infectieux

---

Question essentielle = foyer éradicable ?

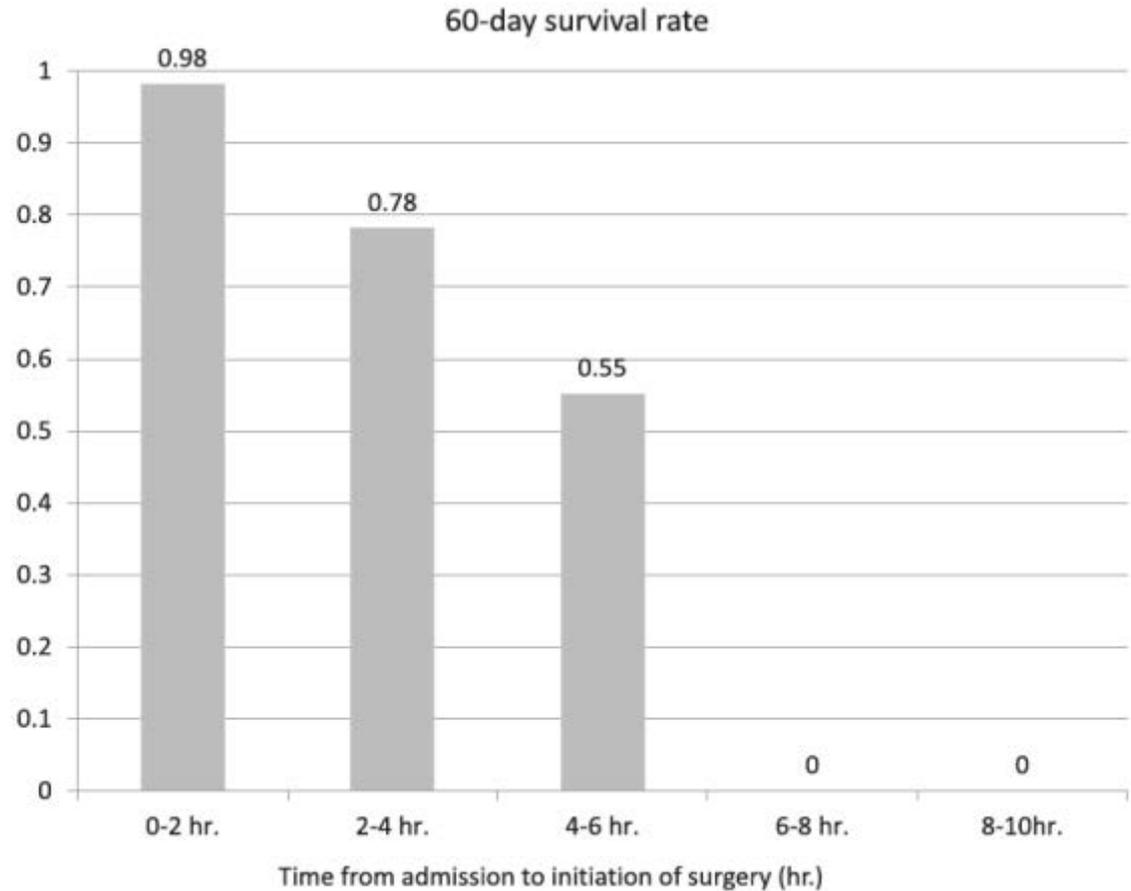
- Rechercher agressivement
  - Examen clinique méticuleux
  - Imagerie +++
  - Prélèvements microbiologiques orientés
- Foyer infectieux opérable
  - Peritonites +++
  - Abscesses parenchymateux, collections
  - Fasciites, dermohypodermes
  - Retention d'urines infectées
  - Matériel étranger (cathéters, dispositifs implantables...)

*En vue d'une intervention ou geste urgent*

## Précocité de l'éradication du foyer

---

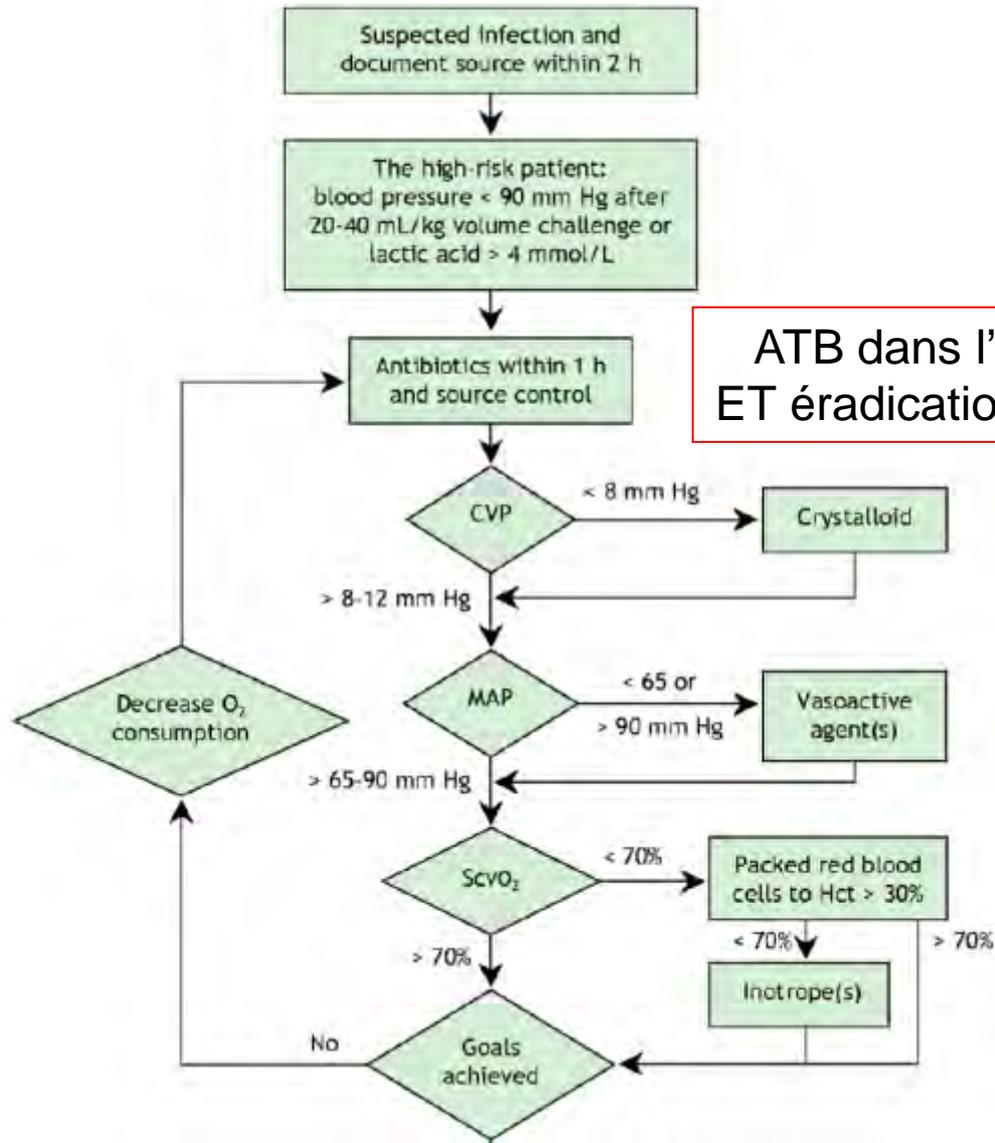
- 156 péritonites
- par perforation
- en choc septique
- dans le cadre d'un protocole d'EGDT



délai rapide : OR = 0.29; 95% CI, 0.16-0.47; P <0.0001

# Eradication foyer

## Eradication foyer comme pré-requis des études



ATB dans l'heure  
ET éradication foyer!

## Surviving sepsis campaign (2013)

---

### Morceaux choisis : Eradication des foyers

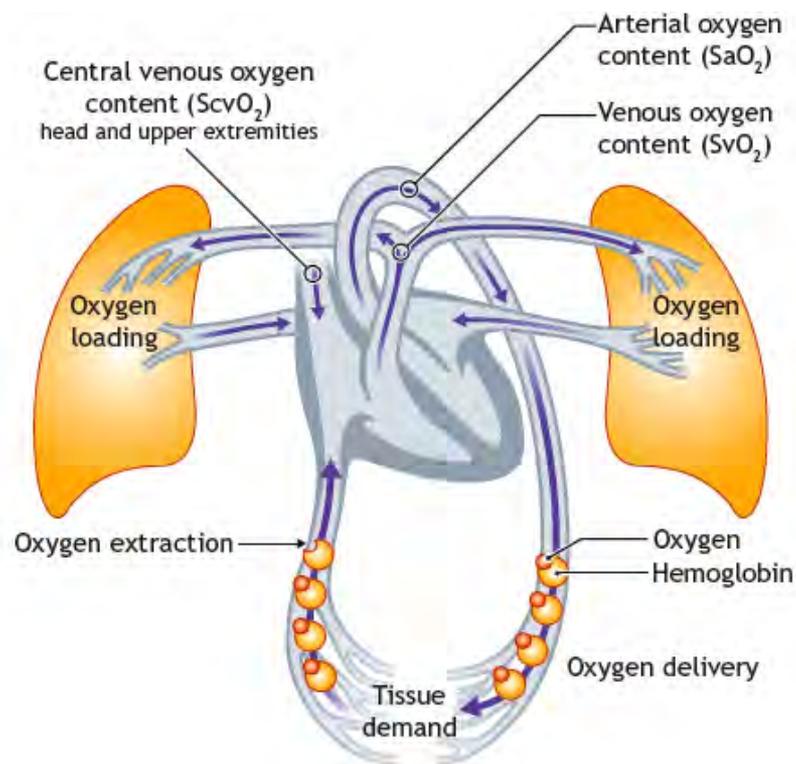
- Confirmer ou infirmer le plus rapidement possible la nécessité d'une **intervention < 12h** (grade 1C)
- Foyer de nécrose pancréatique à n'éradiquer que lorsque clairement délimités (grade 2B)
- Eradication des foyers chez les patients grave par les moyens les moins invasifs (**drainage** percutané) (sans grade)
- **Retrait des cathéters** si suspicion (UG)

---

*Early Goal Directed Therapy (EGDT)*

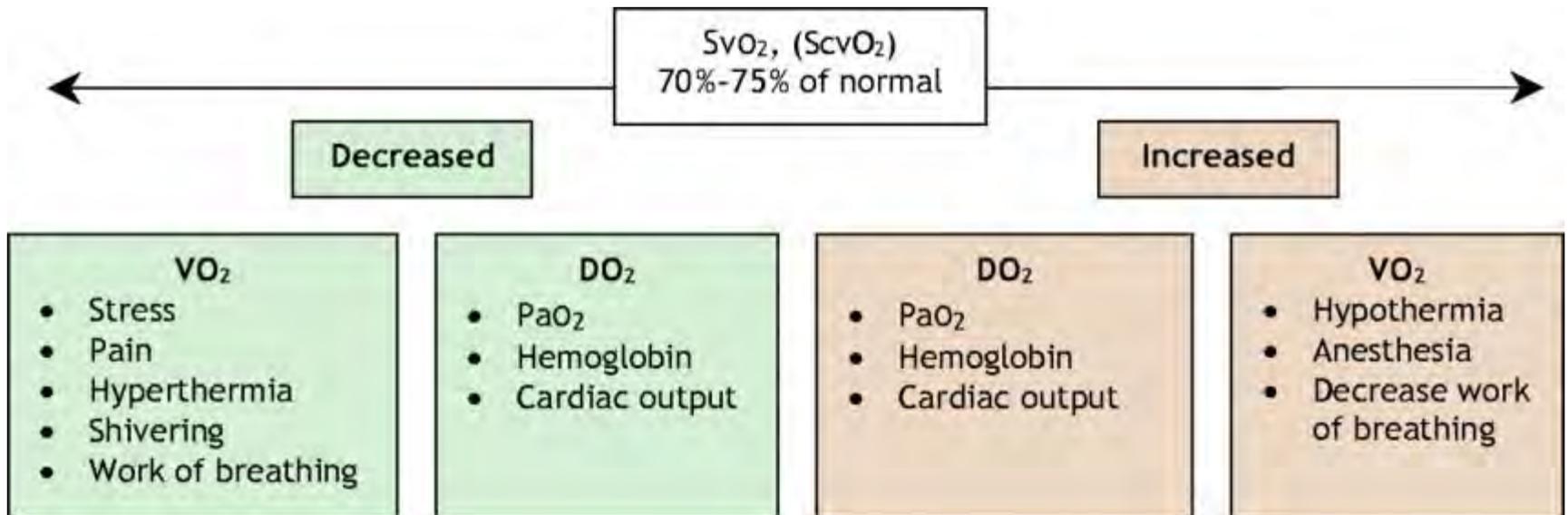
# SvO<sub>2</sub>/SvcO<sub>2</sub>

---

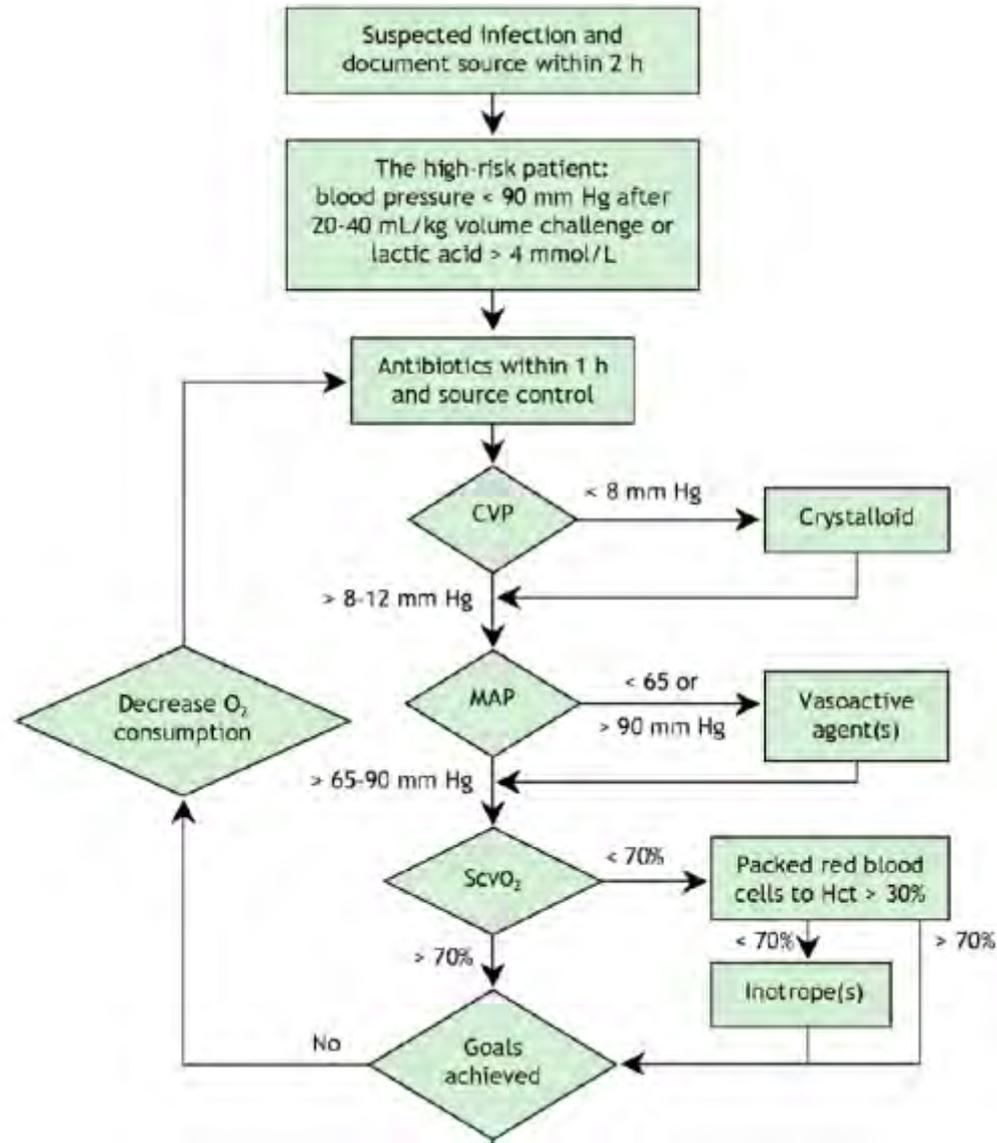


SvO<sub>2</sub>/SvcO<sub>2</sub> : résultante **de adéquation/inadéquation** apport/utilisation O<sub>2</sub>

# Modulation SvO<sub>2</sub>



## EGDT : l' étude princeps



# EGDT : l' étude princeps

TREATMENT	HOURS #
	0-6
Total fluids (ml)	
Standard therapy	3499 ± 2438
EGDT	4981 ± 2984
P value	<0.001
Red-cell transfusion (%)	
Standard therapy	18.5
EGDT	64.1
P value	<0.001
Any vasopressor (%)†	
Standard therapy	30.3
EGDT	27.4
P value	0.62
Inotropic agent (dobutamine) (%)	
Standard therapy	0.8
EGDT	13.7
P value	<0.001
Mechanical ventilation (%)	
Standard therapy	53.8
EGDT	53.0
P value	0.90

En pratique cela correspond à :

- un remplissage massif
- un recours aux vasopresseurs
- une PAM > 85 mmHg
- un recours facile à la transfusion
- une diminution de la VO<sub>2</sub> par
  - antalgiques
  - intubation, ventilation, sédation

# EGDT : diminue la mortalité

VARIABLE	STANDARD THERAPY (N= 133)	EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY (N= 130)	RELATIVE RISK (95% CI)	P VALUE
	no. (%)			
In-hospital mortality†				
All patients	59 (46.5)	38 (30.5)	0.58 (0.38–0.87)	0.009
Patients with severe sepsis	19 (30.0)	9 (14.9)	0.46 (0.21–1.03)	0.06
Patients with septic shock	40 (56.8)	29 (42.3)	0.60 (0.36–0.98)	0.04
Patients with sepsis syndrome	44 (45.4)	35 (35.1)	0.66 (0.42–1.04)	0.07
28-Day mortality†	61 (49.2)	40 (33.3)	0.58 (0.39–0.87)	0.01
60-Day mortality†	70 (56.9)	50 (44.3)	0.67 (0.46–0.96)	0.03
Causes of in-hospital death‡				
Sudden cardiovascular collapse	25/119 (21.0)	12/117 (10.3)	—	0.02
Multiorgan failure	26/119 (21.8)	19/117 (16.2)	—	0.27

# Surviving sepsis campaign (2013)

---

## réanimation initiale des 6h

- Réanimation **protocoolée** des patients en hypoperfusion (grade 1C)
  - hypotension persistante après remplissage (30 ml/kg)
  - ou lactatémie  $\geq 4$  mmol/L
  - **Buts :**
    - **PVC** : 8–12 mm Hg
    - **PAM**  $\geq 65$  mm Hg
    - **Diurèse horaire**  $\geq 0,5$  mL/kg/h
    - **ScvO<sub>2</sub> à 70%** (ou SvO<sub>2</sub> à 65%)

# Surviving sepsis campaign (2013)

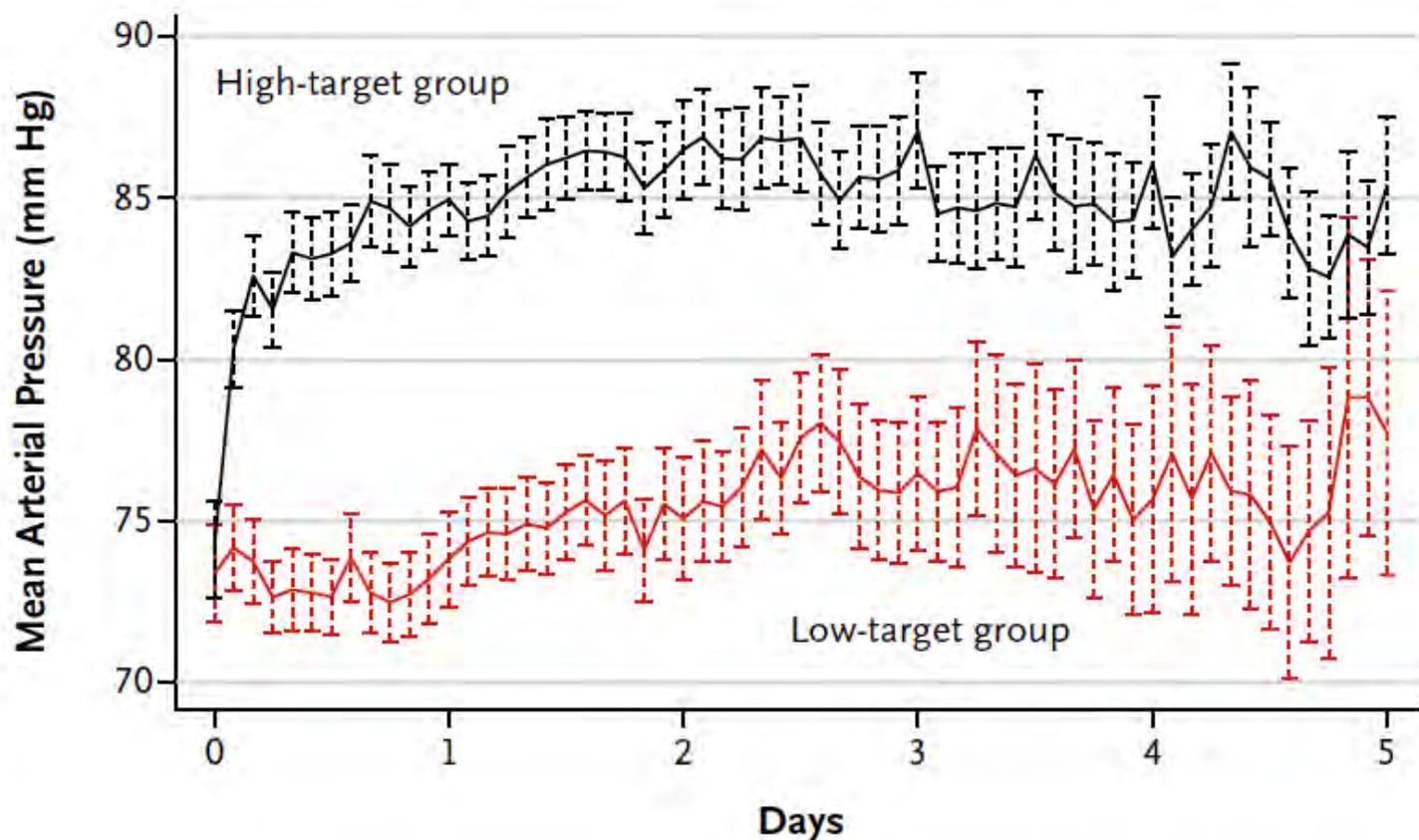
---

## réanimation initiale des 6h

- Réanimation protocolée des patients en hypoperfusion (grade 1C)
  - hypotension persistante après remplissage (30 ml/kg)
  - ou lactatémie  $\geq 4$  mmol/L
  - Buts :
    - PVC : 8–12 mm Hg
    - **PAM**  $\geq 65$  mm Hg
    - Diurèse horaire  $\geq 0,5$  mL/kg/h
    - ScvO<sub>2</sub> à 70% (ou SvO<sub>2</sub> à 65%)

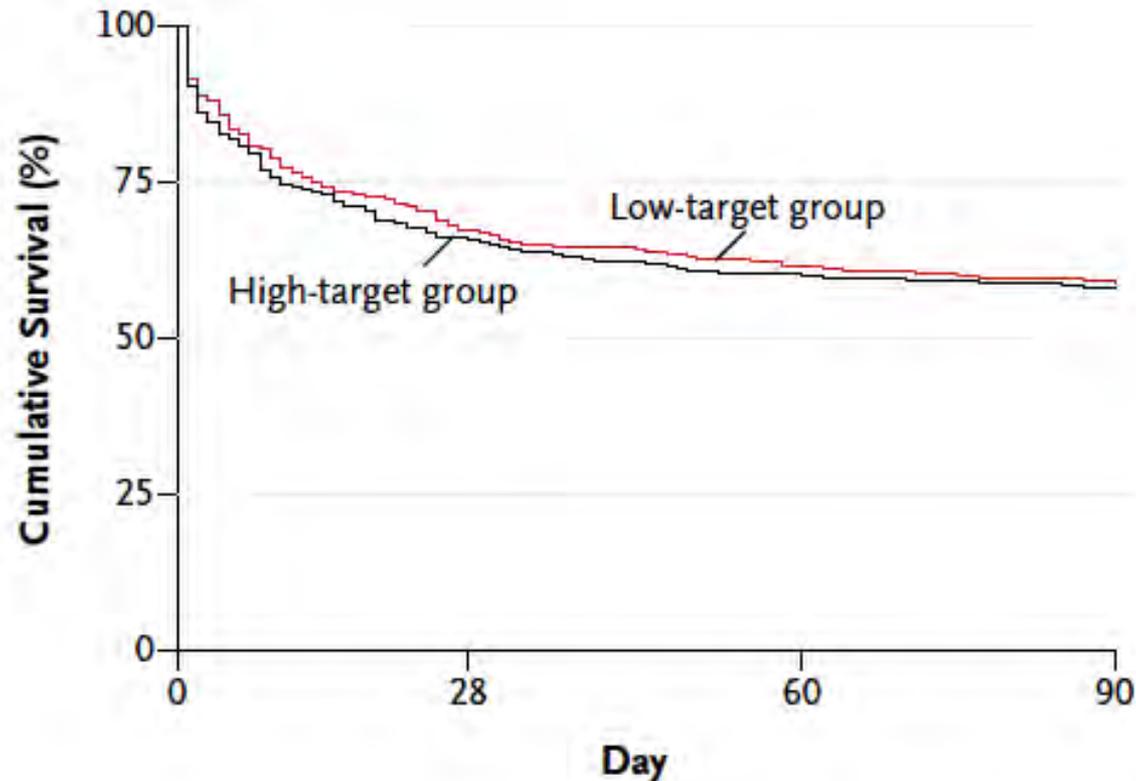
# Etude SEPSISPAM : 65-70 vs. 80-85 mm Hg

- France, 29 centres, 19 mois
- 4098 screenés / 798 inclus : 388 par bras
- choc septique



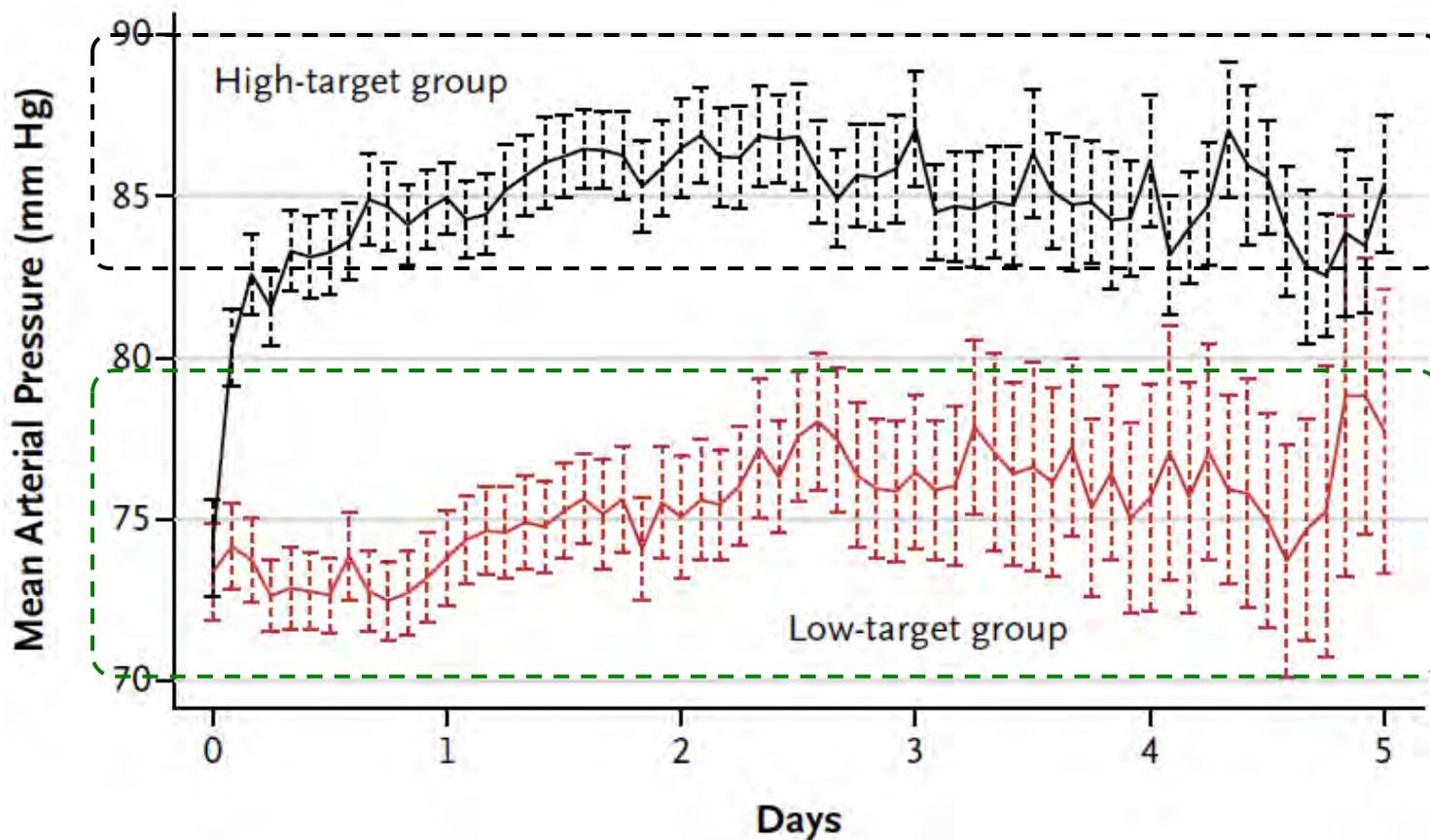
# Etude SEPSISPAM : 65-70 vs. 80-85 mm Hg

- France, 29 centres, 19 mois
- 4098 screenés / 798 inclus : 388 par bras
- choc septique



## étude SEPSISPAM

65-70 70-80 mm Hg vs. 80-85 85-90 mm Hg



## étude SEPSISPAM

~~65-70~~ **70-80** mm Hg vs. ~~80-85~~ **85-90** mm Hg

	PAM cible “basse”	PAM cible “élevée”	
Doubling of plasma creatinine	161 (41.5)	150 (38.7)	0.42
No chronic hypertension	71/215 (33.0)	85/221 (38.5)	0.32
Chronic hypertension	90/173 (52.0)	65/167 (38.9)	0.02
Renal-replacement therapy from day 1 to day 7	139 (35.8)	130 (33.5)	0.50
No chronic hypertension	66/215 (30.7)	77/221 (34.8)	0.36
Chronic hypertension	73/173 (42.2)	53/167 (31.7)	0.046

# Surviving sepsis campaign (2013)

---

## réanimation initiale des 6h

- Réanimation **protocoolée** des patients en hypoperfusion (grade 1C)
  - hypotension persistante après remplissage (30 ml/kg)
  - ou lactatémie  $\geq 4$  mmol/L
  - **Buts :**
    - **PVC** : 8–12 mm Hg
    - **PAM**  $\geq 65$  mm Hg
    - **Diurèse horaire**  $\geq 0,5$  mL/kg/h
    - **ScvO<sub>2</sub> à 70%** (ou SvO<sub>2</sub> à 65%)
- Réanimation des patients en hyperlactatémie (grade 2C)
  - **Buts : normalisation de la lactatémie**

## EGDT goal = lactate vs. ScvO<sub>2</sub>?

- Multicentrique, Urgences (3) USA
- EGDT lactate vs. EGDT ScvO<sub>2</sub>

Variable	Lactate Clearance Group (n = 150)	ScvO <sub>2</sub> Group (n = 150)	Proportion Difference (95% Confidence Interval)	P Value <sup>b</sup>
In-hospital mortality, No. (%) <sup>a</sup>				
Intent to treat	25 (17)	34 (23)	6 (-3 to 15)	
Per protocol	25 (17)	33 (22)	5 (-3 to 14)	
Length of stay, mean (SD), d				
ICU	5.9 (8.46)	5.6 (7.39)		.75
Hospital	11.4 (10.89)	12.1 (11.68)		.60
Hospital complications				
Ventilator-free days, mean (SD)	9.3 (10.31)	9.9 (11.09)		.67
Multiple organ failure, No. (%)	37 (25)	33 (22)		.68
Care withdrawn, No. (%)	14 (9)	23 (15)		.15

Abbreviations: ICU, intensive care unit; ScvO<sub>2</sub>, central venous oxygen saturation.

<sup>a</sup>Primary study end point.

<sup>b</sup>Continuous data are compared using an unpaired *t* test; categorical variables, using the  $\chi^2$  test.

# Surviving sepsis campaign (2013)

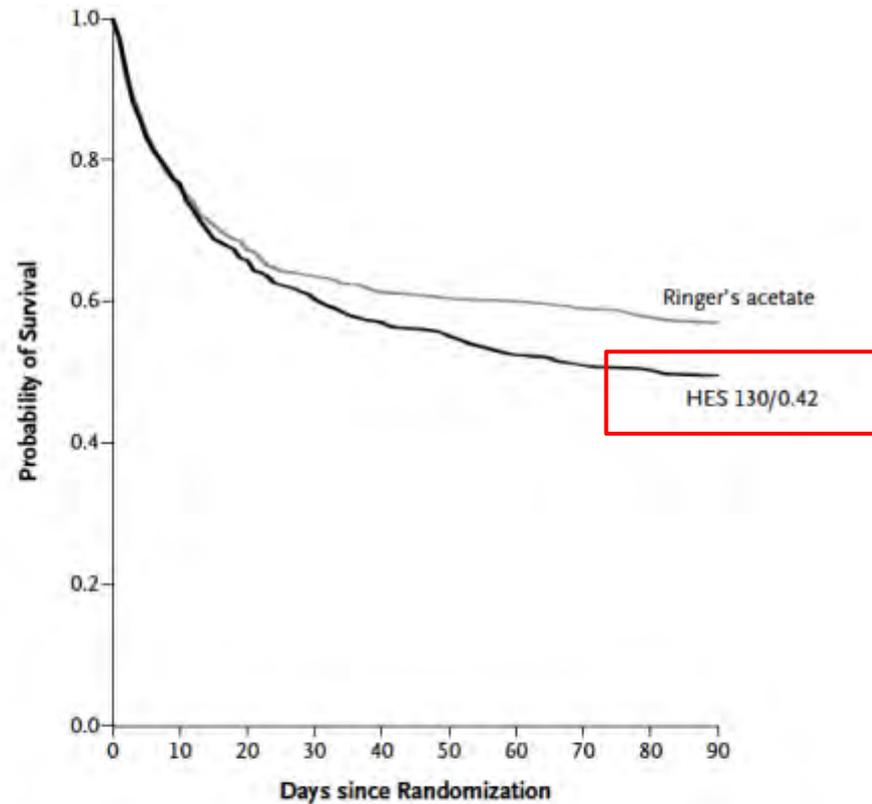
---

## Remplissage

- **Cristalloïdes** en première intention (grade 1B)
- **Eviter les HEA** (grade 1B)
- **Albumine en complément** si de grands volumes de cristalloïdes sont nécessaires (grade 2C)
- Premier remplissage de **30 mL/kg VOIRE PLUS** (grade 1C)
- **Poursuite** du remplissage tant que bénéfiques hémodynamiques
  - sur indices dynamiques (PPV, SVV)
  - ou statiques (PAM, FC) variables (sans grade)

# HEA (130/0.42) sepsis sévère

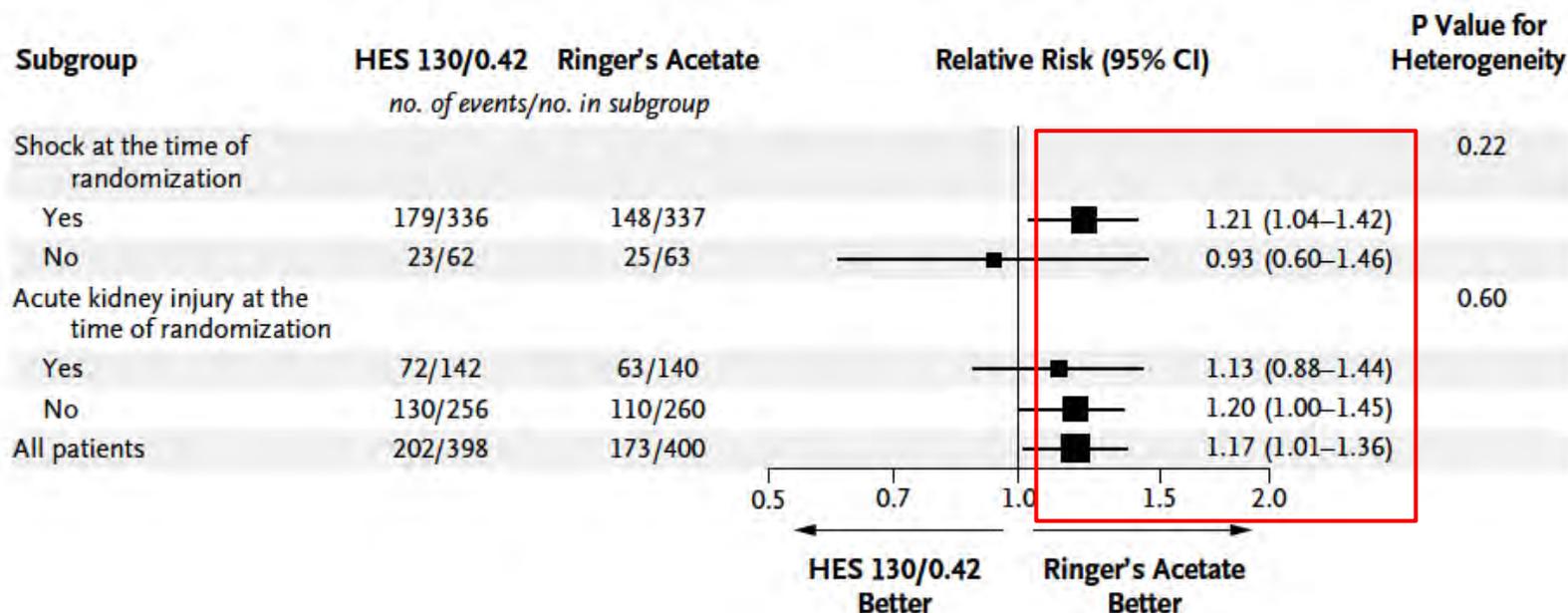
## Mortalité



No. at Risk	
HES 130/0.42	398      240      209      197
Ringer's acetate	400      254      240      228

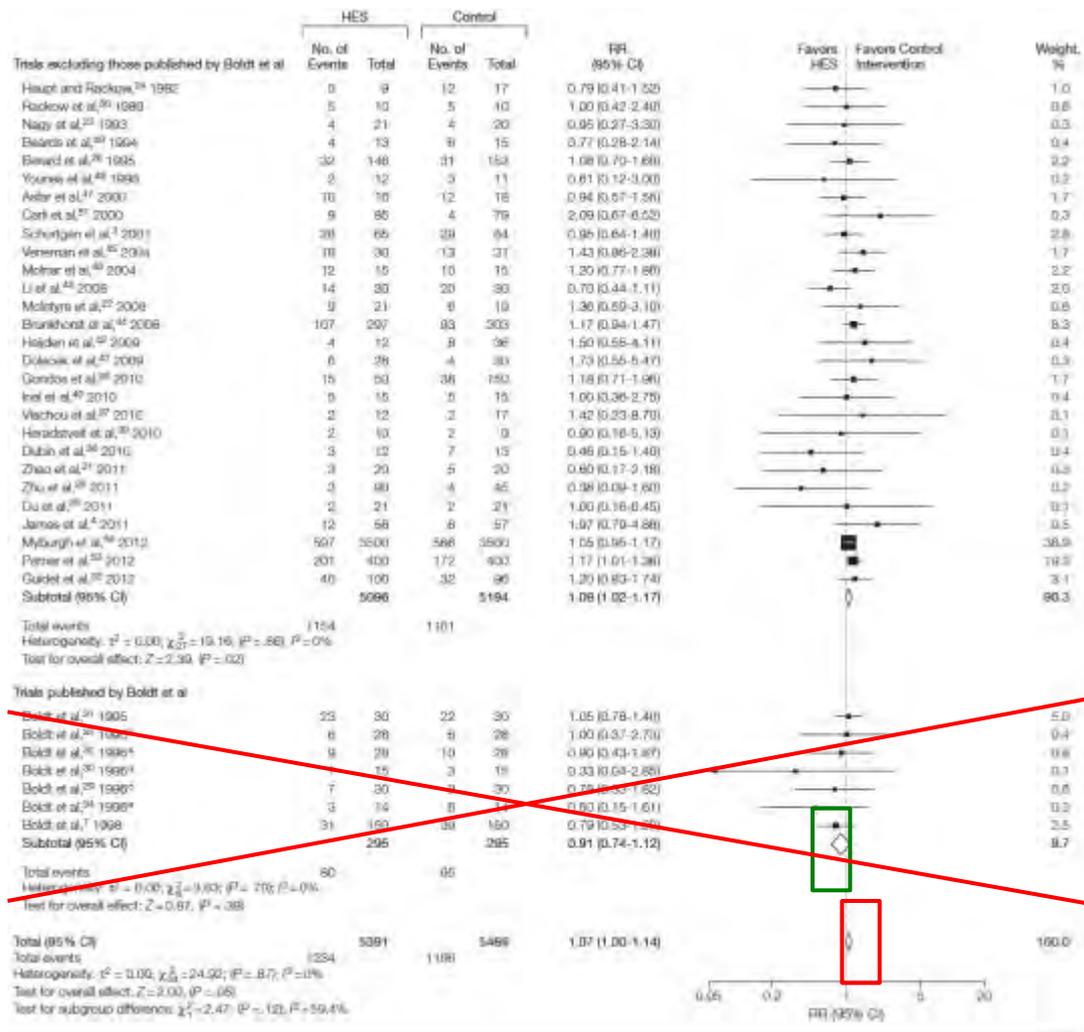
## HEA (130/0.42) sepsis sévère

## Insuffisance rénale

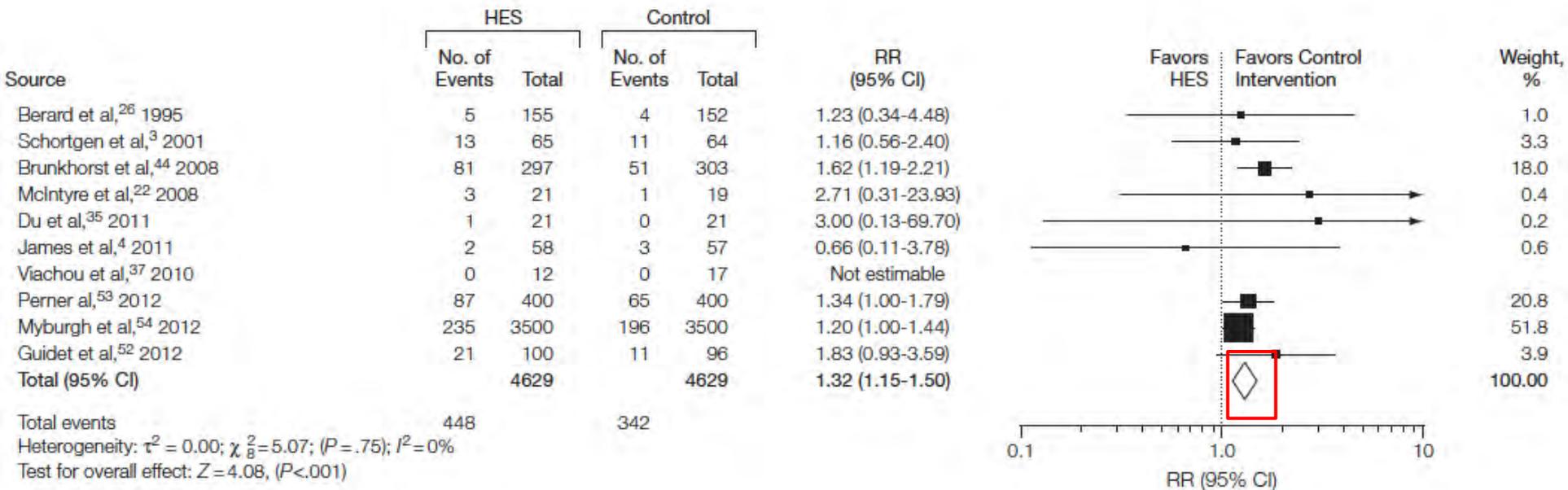




## HEA méta-analyse (mortalité)



## HEA méta-analyse (Epuration Extra-Rénale)



# Surviving sepsis campaign (2013)

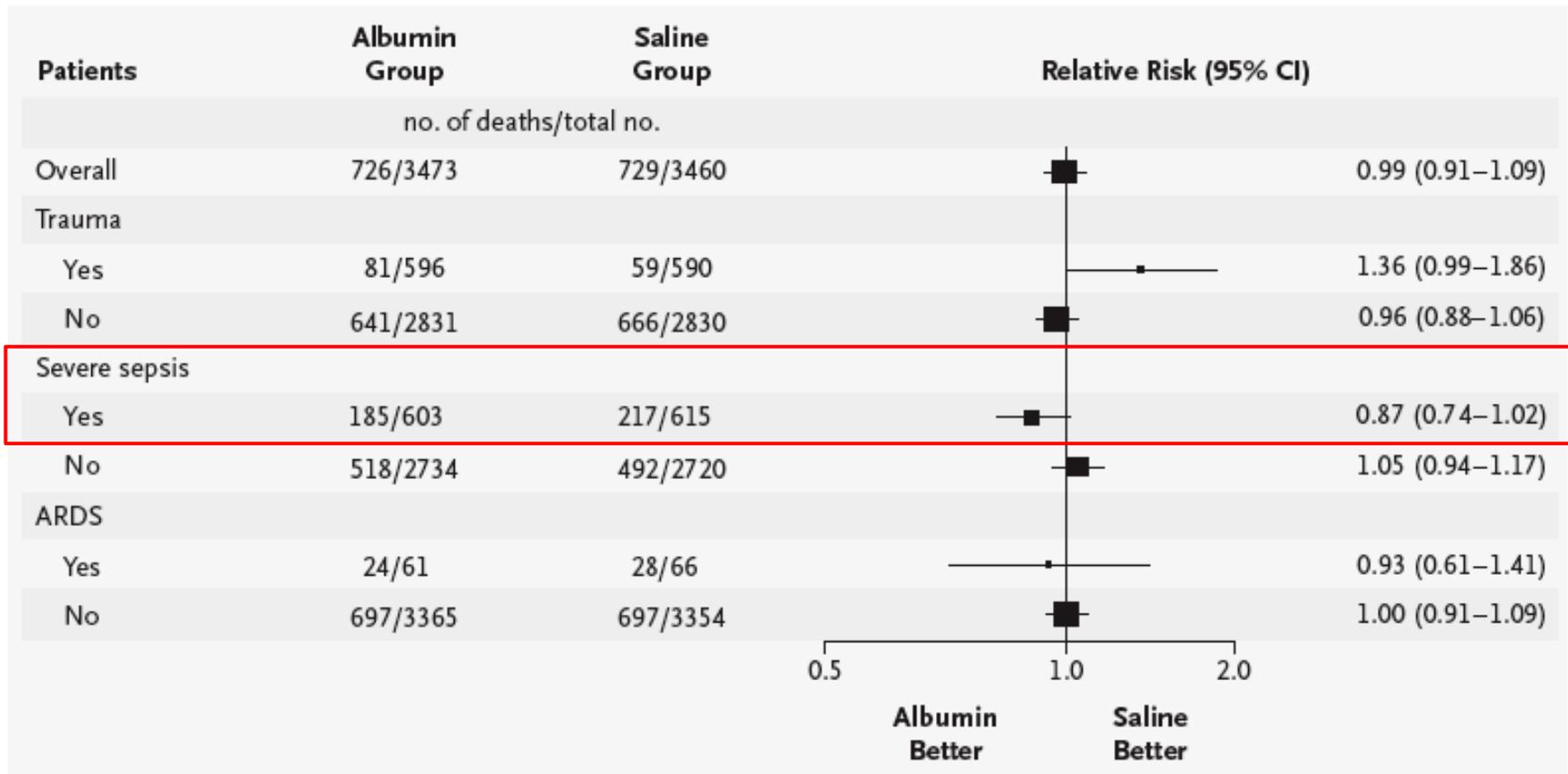
---

## Morceaux choisis : Remplissage

- **Cristalloïdes** en première intention (grade 1B)
- **Eviter les HEA** (grade 1B)
- Albumine en complément si de grands volumes de cristalloïdes sont nécessaires (grade 2C)
- Premier remplissage de 30 mL/kg VOIRE PLUS (grade 1C)
- Poursuite du remplissage tant que bénéfiques hémodynamiques
  - sur indices dynamiques (PPV, SVV)
  - ou statiques (PAM, FC) variables (sans grade)

# Remplissage avec albumine

## efficacité : mortalité



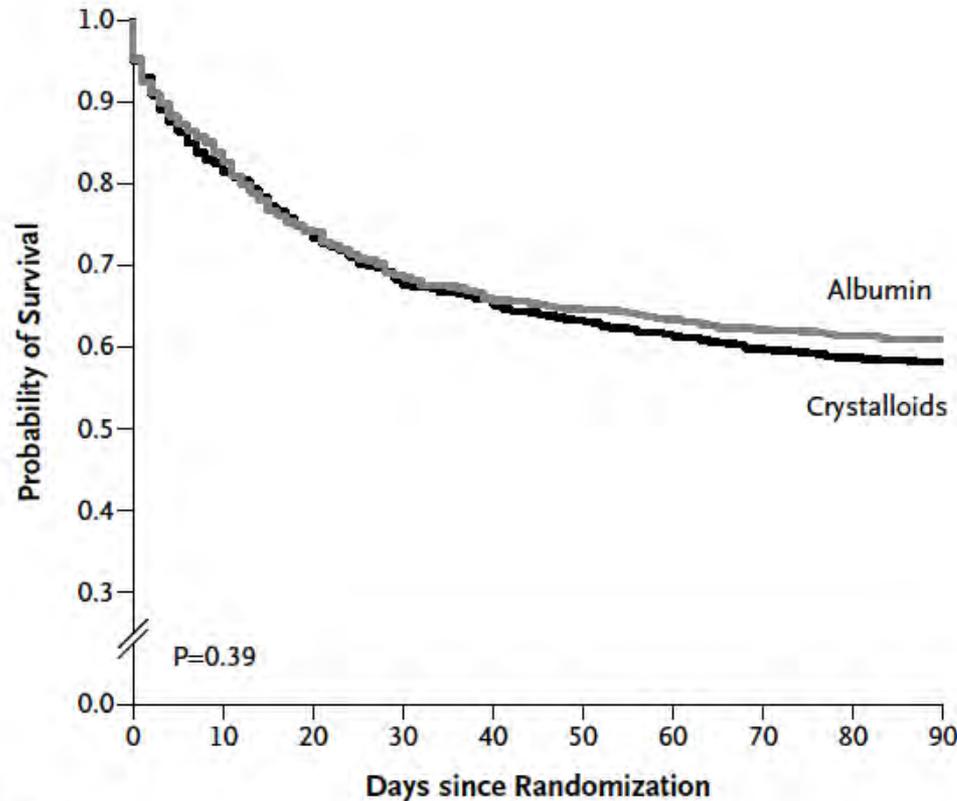
# Remplissage avec albumine

## efficacité : mortalité

Characteristic		<i>p</i> value	Odds ratio (95% CI)
Treatment assignment	Reference or unit of change		
Albumin	Saline	0.03	0.71 (0.52–0.97)
Baseline covariates			
Male	Female	0.04	1.40 (1.02–1.93)
Age	Per 1 year increase	<0.001	1.04 (1.03–1.05)
Postoperative admission	Non-operative	0.005	0.49 (0.30–0.80)
APACHE-II Score	Per 1 point increase	<0.001	1.05 (1.03–1.07)
SOFA, coagulation	Per 1 point increase	0.01	1.20 (1.03–1.39)
SOFA, liver	Per 1 point increase	0.09	1.15 (0.98–1.37)
Heart rate	Per 1 point increase	<0.001	1.01 (1.00–1.02)
Serum albumin	Per 1 g/l decrease	<0.001	1.05 (1.03–1.08)
Sepsis source			
Pulmonary	No confirmed source	0.3	0.69 (0.34–1.41)
Intra-abdominal		0.04	0.43 (0.19–0.96)
Urinary		0.003	0.25 (0.10–0.62)
Other confirmed source		0.2	0.58 (0.27–1.24)

# Etude ALBIOS

Albumine (20%; + cristalloïdes vs. cristalloïdes)



**No. at Risk**

Albumin	903	733	647	597	567	556	545	535	529	523
Crystalloids	907	729	652	598	676	551	538	521	511	504

Mais

- diminution de mortalité
  - analyse post-hoc
  - choc septique
- Effet hémodynamique
  - sevrage amines
  - SOFA hémodyn

# Surviving sepsis campaign (2013)

---

## Morceaux choisis : Remplissage

- **Cristalloïdes** en première intention (grade 1B) (ou **Ringer Lactate**)
- **Eviter les HEA** (grade 1B)
- **Albumine** en complément si de grands volumes de cristalloïdes sont nécessaires (grade 2C)
- Premier remplissage de 30 mL/kg **VOIRE PLUS** (grade 1C)
- Poursuite du remplissage tant que bénéfiques hémodynamiques
  - sur indices dynamiques (PPV, SVV)
  - ou statiques (PAM, FC) variables (sans grade)

# Surviving sepsis campaign (2013)

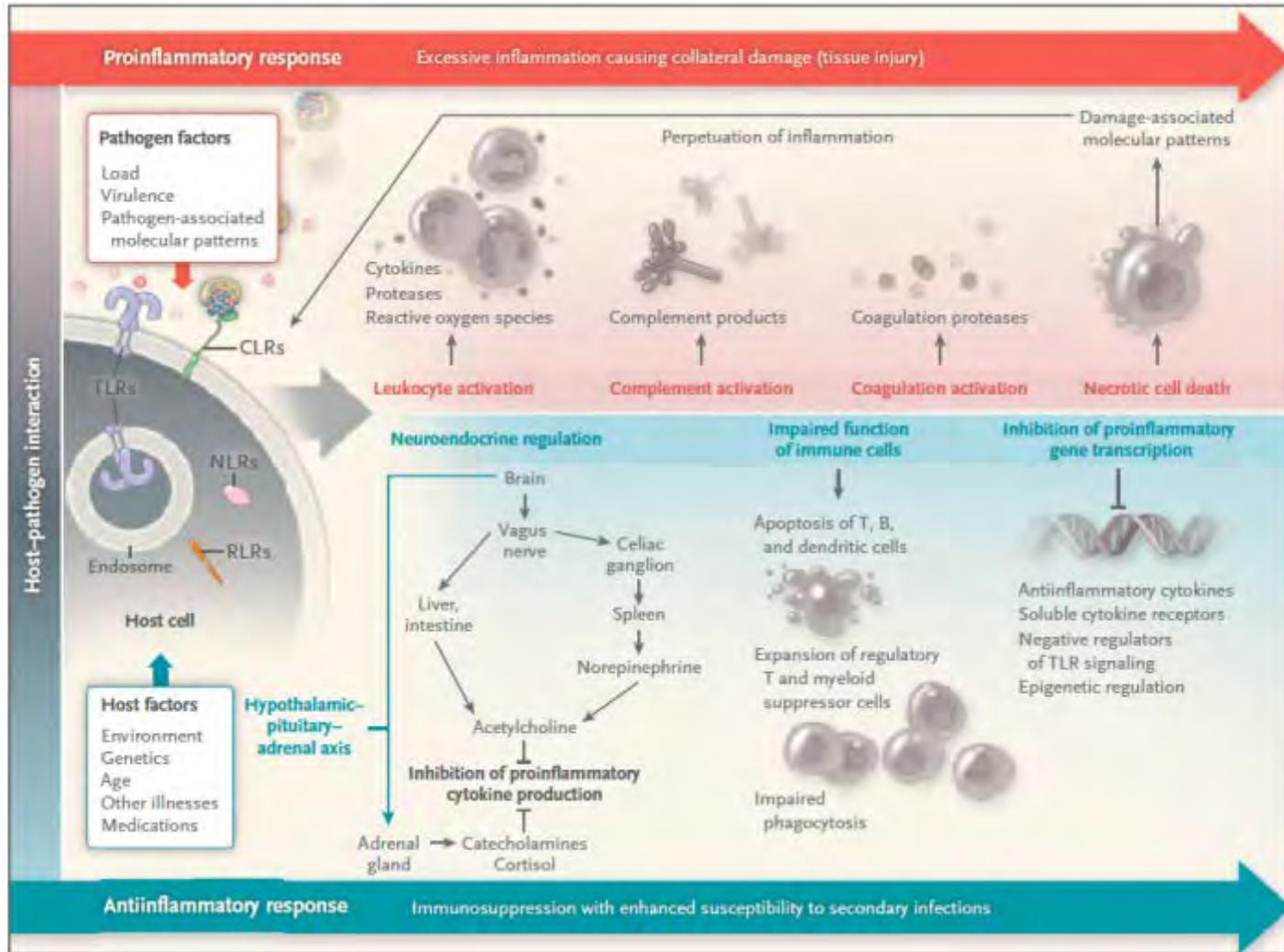
---

## Vasopresseurs et inotropes

- **Cible initiale PAM = 65 mm Hg** (grade 1C)
- **Noradrénaline en première intention** (grade 1B)
  - Si inefficace adjonction de ou substitution par adrénaline (grade 2B)
  - noadrénaline  $\pm$  vasopressine 0.03 unités/min (sans grade)
  - au-delà de 0.03-0.04 unités/min en sauvetage (sans grade)
  - Dopamine uniquement chez certains patients (grade 2C)
  - Pas de dopamine à visée « rénale » (grade 1A)
- **Cathéter artériel dès que possible** (sans grade)
  - **Dobutamine test** jusqu'à 20 micrograms/kg/min si :
  - dysfonction myocardique (Pressions élevées, bas débit)
  - ou persistance signes d'hypoperfusion malgré cibles de remplissage et de PAM atteintes (grade 1C)

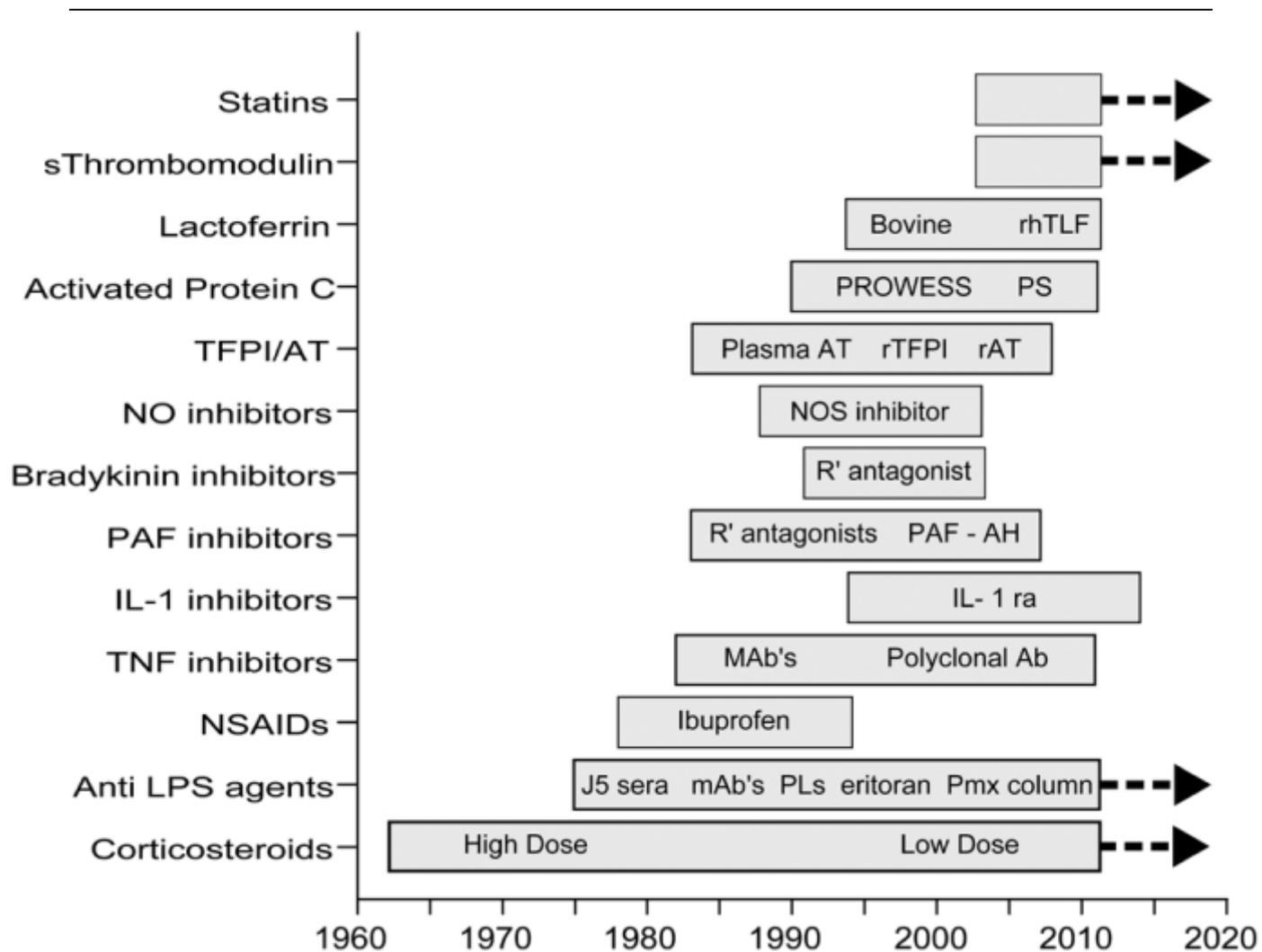
# Adjuvants

## Traitements adjuvants (spécialisés) du sepsis



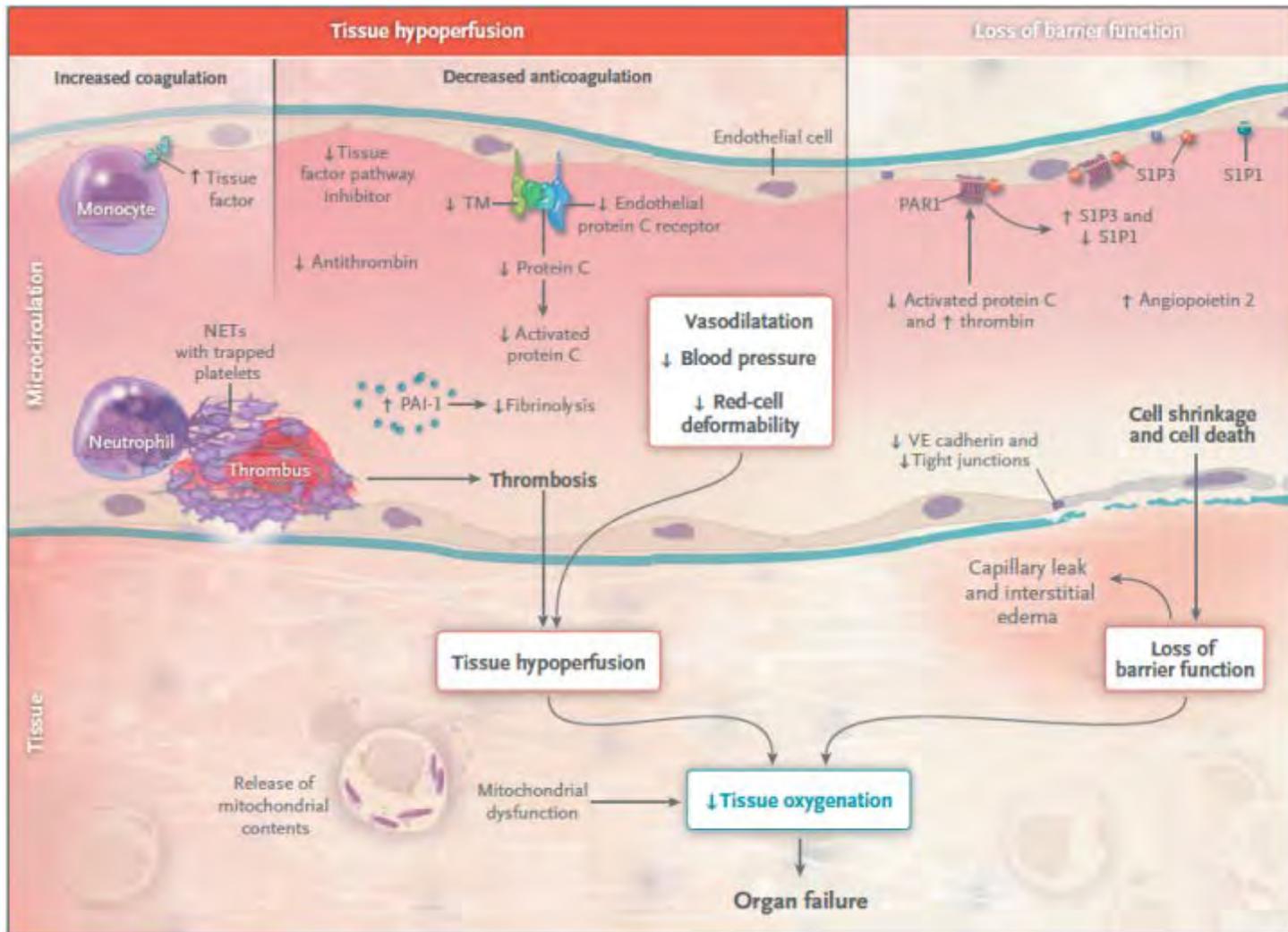
# Adjuvants

## Traitements adjuvants (spécialisés) du sepsis



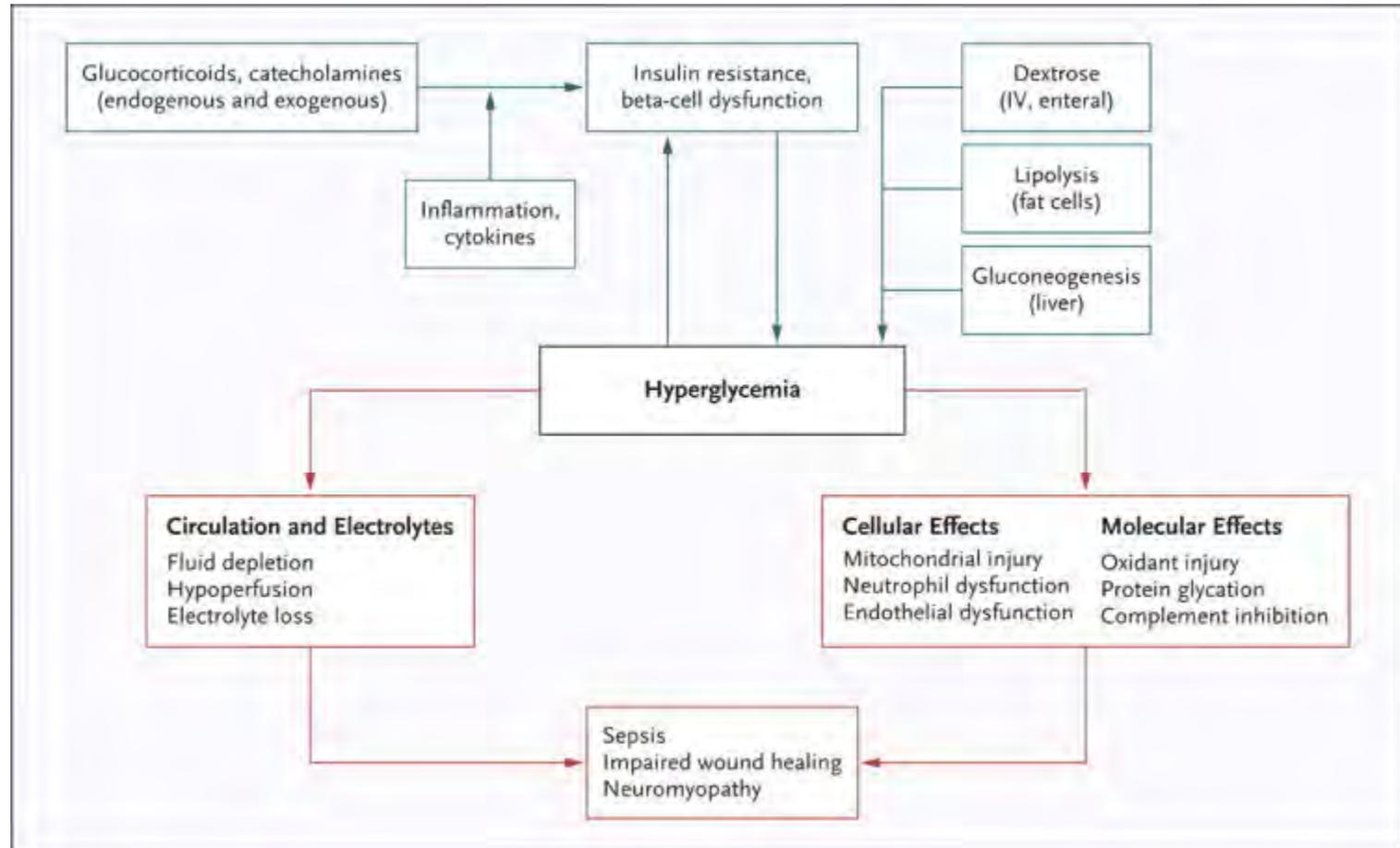
# Adjuvants

## Traitements adjuvants (spécialisés) du sepsis



## contrôle glycémique

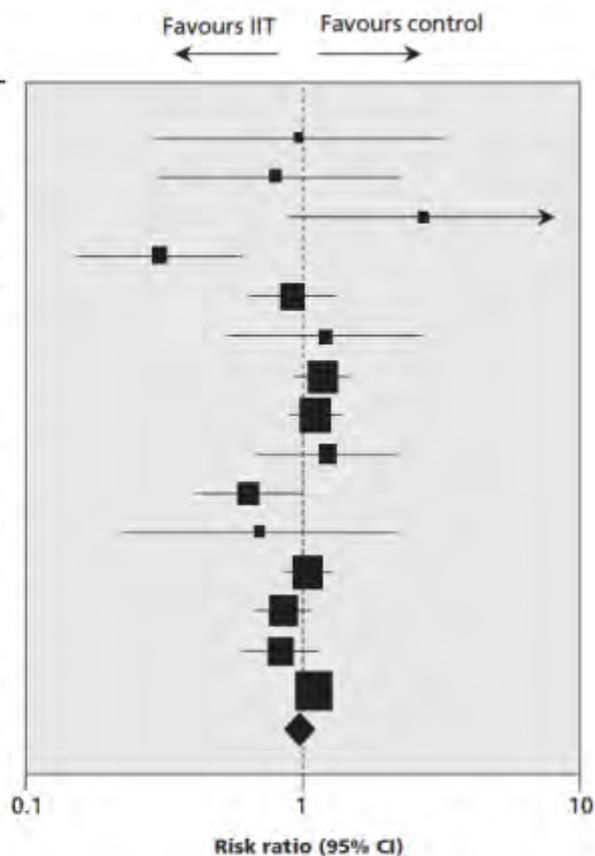
### physiopathologie



## contrôle glycémique

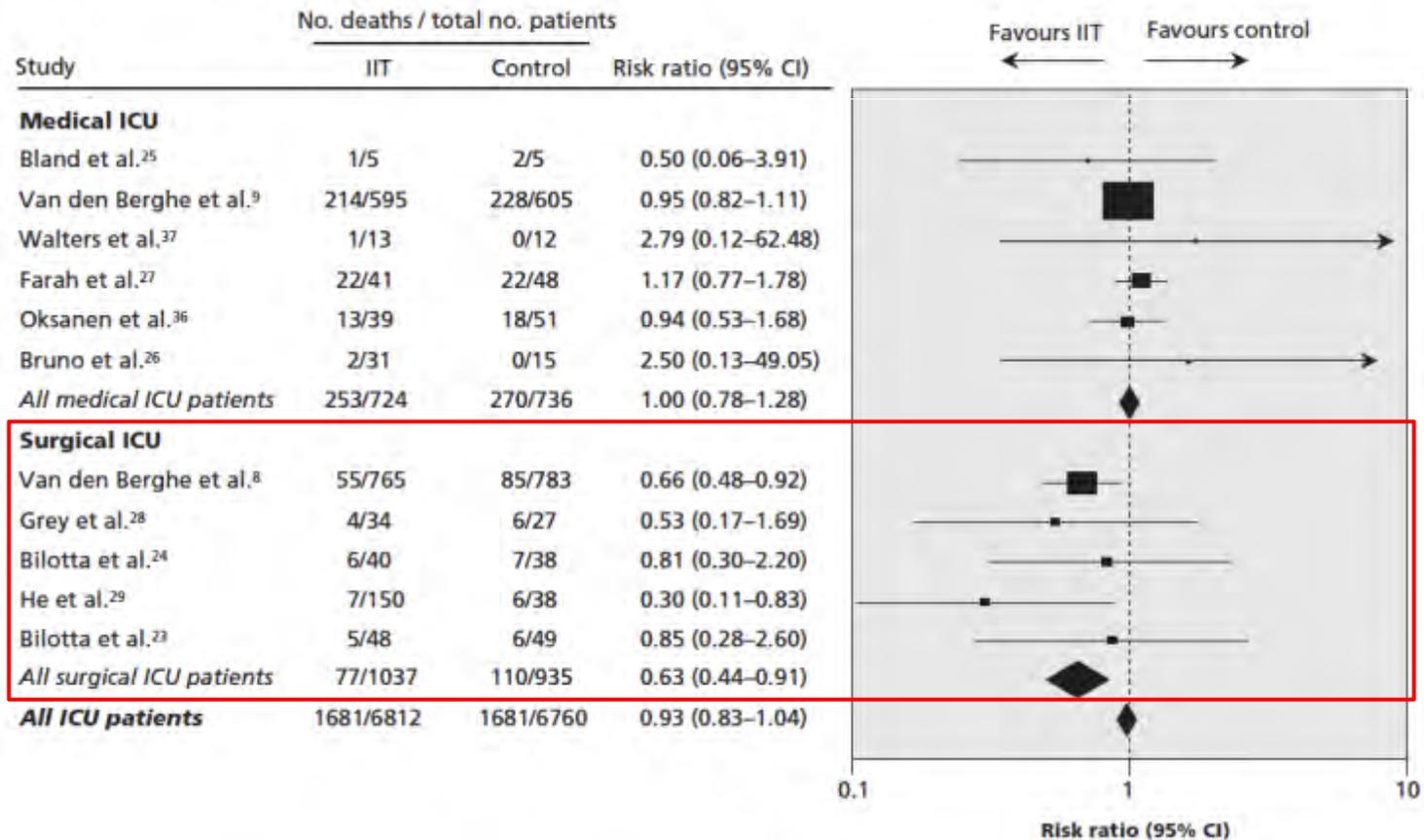
efficacité : mortalité

Study	No. deaths / total no. patients		Risk ratio (95% CI)
	IIT	Control	
<b>Mixed ICU</b>			
Yu et al. <sup>39</sup>	4/28	4/27	0.96 (0.27–3.47)
Henderson et al. <sup>31</sup>	5/32	7/35	0.78 (0.28–2.22)
Mitchell et al. <sup>35</sup>	9/35	3/35	3.00 (0.89–10.16)
Wang et al. <sup>38</sup>	7/58	26/58	0.27 (0.13–0.57)
Azevedo et al. <sup>22</sup>	38/168	42/169	0.91 (0.62–1.34)
McMullin et al. <sup>34</sup>	6/11	4/9	1.23 (0.49–3.04)
Devos et al. <sup>13</sup>	107/550	89/551	1.20 (0.93–1.55)
Brunkhorst et al. <sup>11</sup>	98/247	102/288	1.12 (0.90–1.39)
Iapichino et al. <sup>32</sup>	15/45	12/45	1.25 (0.66–2.36)
He et al. <sup>30</sup>	16/58	29/64	0.61 (0.37–1.00)
Zhang et al. <sup>40</sup>	4/168	6/170	0.67 (0.19–2.35)
De La Rosa Gdel et al. <sup>12</sup>	102/254	96/250	1.05 (0.84–1.30)
Arabi et al. <sup>10</sup>	72/266	83/257	0.84 (0.64–1.09)
Mackenzie et al. <sup>33</sup>	39/121	47/119	0.82 (0.58–1.15)
NICE-SUGAR <sup>18</sup>	829/3010	751/3012	1.10 (1.01–1.20)
<i>All mixed ICU patients</i>	1351/5051	1301/5089	0.99 (0.87–1.12)



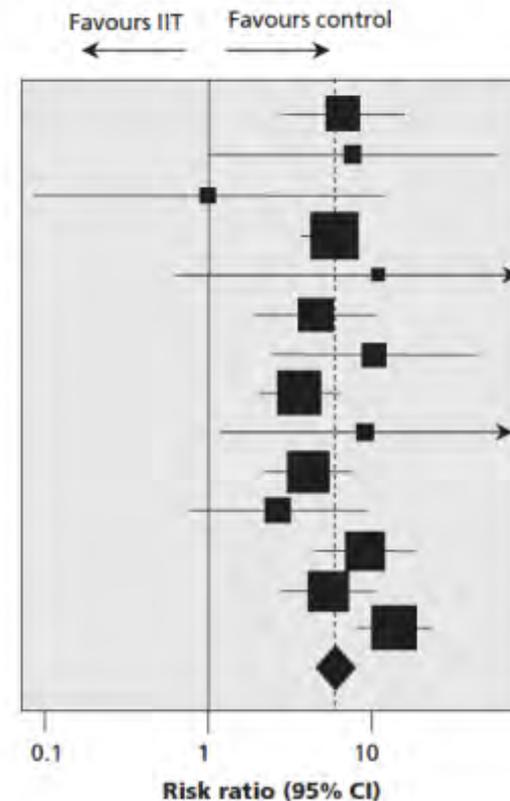
## contrôle glycémique

efficacité : mortalité



## Mais...contrôle "lâche"...non-intensif

Study	No. events / total no. patients		Risk ratio (95% CI)
	IIT	Control	
Van den Berghe et al. <sup>8</sup>	39/765	6/783	6.65 (2.83–15.62)
Henderson et al. <sup>31</sup>	7/32	1/35	7.66 (1.00–58.86)
Bland et al. <sup>25</sup>	1/5	1/5	1.00 (0.08–11.93)
Van den Berghe et al. <sup>9</sup>	111/595	19/605	5.94 (3.70–9.54)
Mitchell et al. <sup>35</sup>	5/35	0/35	11.00 (0.63–191.69)
Azevedo et al. <sup>22</sup>	27/168	6/169	4.53 (1.92–10.68)
De La Rosa Gdel et al. <sup>12</sup>	21/254	2/250	10.33 (2.45–43.61)
Devos et al. <sup>13</sup>	54/550	15/551	3.61 (2.06–6.31)
Oksanen et al. <sup>36</sup>	7/39	1/51	9.15 (1.17–71.35)
Brunkhorst et al. <sup>11</sup>	42/247	12/290	4.11 (2.21–7.63)
Iapichino et al. <sup>32</sup>	8/45	3/45	2.67 (0.76–9.41)
Arabi et al. <sup>10</sup>	76/266	8/257	9.18 (4.52–18.63)
Mackenzie et al. <sup>33</sup>	50/121	9/119	5.46 (2.82–10.60)
NICE-SUGAR <sup>18</sup>	206/3016	15/3014	13.72 (8.15–23.12)
<i>Overall</i>	654/6138	98/6209	5.99 (4.47–8.03)



## contrôle glycémique

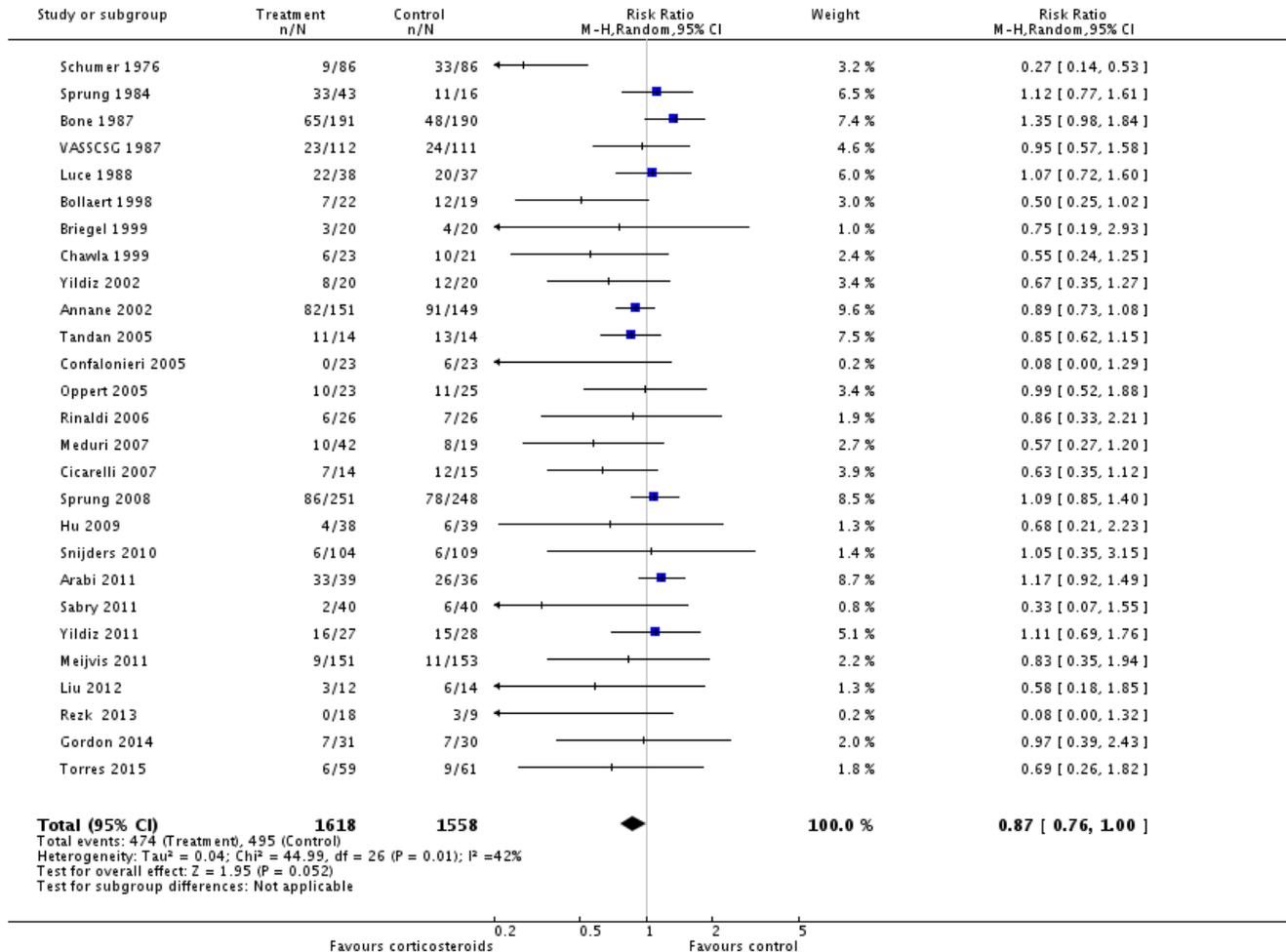
---

### contrôle de la glycémie par insuline IVSE

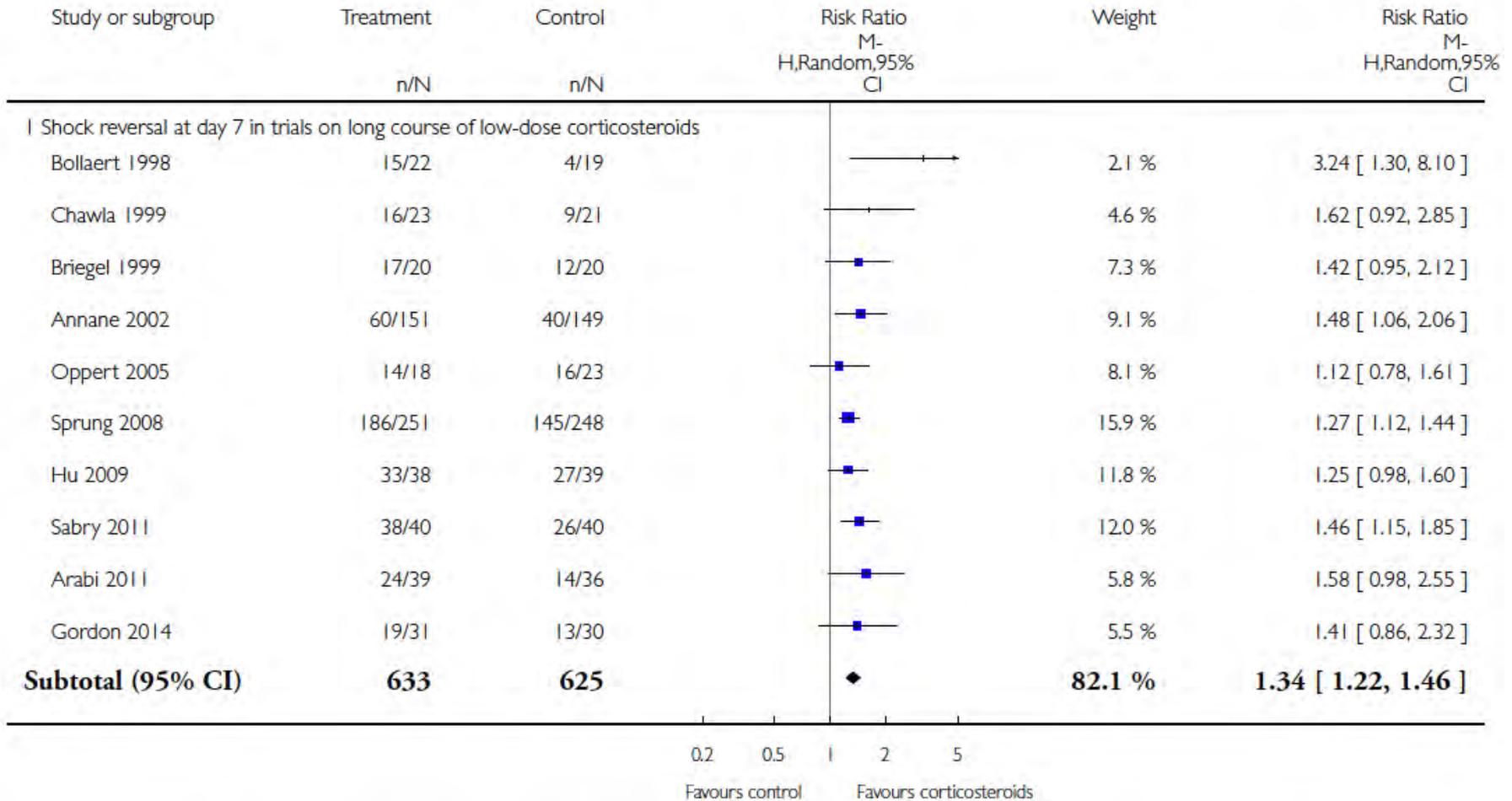
- par un protocole d'insuline en administration continue
- visant à maintenir la **glycémie capillaire < 8,4 mmol/l**
- corrigerait les troubles métaboliques septiques
- expose aux hypoglycémies : **surveillance/h (/2h)**
- Bénéfice sur la mortalité prouvé chez les patients **post-opératoires**

# Corticoïdes : mortalité ?

Review: Corticosteroids for treating sepsis  
 Comparison: 1 Steroids versus control  
 Outcome: 1 28-Day all-cause mortality



# Corticoïdes = sevrage des amines



# Raisons des échecs des essais thérapeutiques

---

## 1. Diminution de la mortalité

pré-requis des protocoles :

- Reconnaissance précoce du sepsis
- Antibiothérapie dans l'heure-3h
- Eradication du foyer infectieux lorsque possible
- Equipes plus sensibilisées aux outils d'évaluation hémodynamique
- à la gestion rapide avec buts (protocoles ou non, EGDT ou non)

# Raisons des échecs des essais thérapeutiques

---

## 1. Diminution de la mortalité

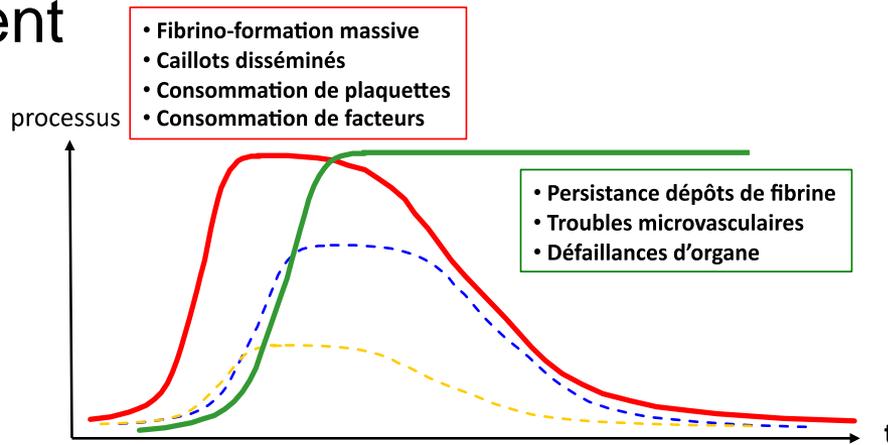
**Table 3 Expected change in (B) relative mortality rates (10-90%) as a function of population sizes**

Control mortality rate (%)	Decreased in relative mortality rates according to population sizes (%)								
	10	20	30	40	50	60	70	80	90
10	26978	6432	2720	1452	880	576	398	286	210
20	12044	2896	1236	666	408	270	190	138	104
30	7050	1714	740	404	250	168	120	88	68
40	4544	1120	490	272	172	118	84	64	50
50	3032	762	340	192	124	86	64	50	40
60	2022	522	238	138	92	66	50	40	32
70	1298	350	166	100	68	50	40	32	26
80	758	220	110	70	50	38	32	26	22
90	352	118	66	46	34	28	24	22	20

Population sizes were calculated from Stata 12.0 software with an absolute  $\alpha$  risk of 5% (bilateral) and a power of 80%.

# Raisons des échecs des essais thérapeutiques

## 2. Non-phénotypage des patients en rapport au traitement



### ↗ Coagulation

- FT
- FVIIa
- Thrombine
- Monomères fibrine (D-dimères)

### ↗ Inhibition de la coagulation

- PC / aPC / TM / EPCR
- TFPI
- (TAT) • AT

### ↗ (insuffisante) Fibrinolyse

- tPA, uPA
- Plasmine
- D-dimères, PDF

### ↗↗↗ Inhibition de la fibrinolyse

- TAFIa
- (PAP) • a2AP
- PAI-1

# Conclusions

---

les déterminants pronostics du sepsis sont :

- la reconnaissance précoce
  - signes précoces ( $\pm$  outils Sepsis-3 : qSOFA)
  - $\pm$  biomarqueurs (surtout par la négative VPN++)
- l'antibiothérapie
  - dans l'heure
  - adéquate
  - optimisée~gravité
- la recherche et l'éradication d'un foyer accessible
- une prise en charge réanimatoire
  - mise en condition, remplissage, vasopresseurs, monitoring
  - protocolée
  - buts prédéterminés

# Conclusions

---

## perspectives :

- Amélioration
  - dépistage précoce (effets définitions Sepsis-3?)
  - diagnostic microbiologique rapide
  - délais d'antibiothérapie
  - dosage des antibiotiques
- Phénotypage physiopathologique des patients
  - réévaluation de thérapeutiques prometteuses
  - diagnostic et prise en charge de l'immunoparalysie du sepsis