

Choc septique : définitions, épidémiologie, monitoring et principes thérapeutiques

N. Nessler^{1,2,3*}, M.A. Matthay⁴, P. Seguin^{1,2,3}

¹ *Intensive Care Unit, Anesthesia and Critical Care Department, Pontchaillou, University Hospital of Rennes, France*

² *Inserm, UMR 1214 NuMeCan, Hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 9, France*

³ *Université Rennes 1, Faculté de Médecine, 2 avenue du Professeur Léon Bernard CS 34317 - 35065 Rennes Cedex, France*

⁴ *Departments of Medicine and Anesthesia and the Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco, United States of America*

***Auteur correspondant**

Nicolas Nessler, Hôpital Pontchaillou, Pôle Anesthésie, SAMU, Urgences, Réanimations, Médecine Interne et Gériatrie (ASUR-MIG), 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 9, France.

Tel.: 33.2.99.28.42.46; Fax: 33.2.99.28.24.21; E-mail: nicolas.nessler@chu-rennes.fr

Absence de conflits d'intérêts.

Points essentiels

- Le choc septique est l'état de choc le plus fréquemment rencontré en réanimation (62%).
- Depuis 2016 et la conférence de consensus Sepsis-3, de nouvelles définitions sont proposées pour caractériser sepsis et choc septique.
- Les notions de SIRS et sepsis grave (ou sévère) disparaissent. L'accent est mis sur la dysfonction d'organe.
- L'épidémiologie, variable selon les méthodologies et basée sur les définitions précédentes fait état d'une diminution de la mortalité mais d'une augmentation de l'incidence du sepsis.

- Un score simplifié, le quick SOFA est proposé et pourrait permettre d'identifier parmi les patients infectés hospitalisés hors réanimation, ceux dont le pronostic serait le plus défavorable.
- La physiopathologie, complexe, associée, en réponse à l'invasion microbienne inflammation/immunosuppression, état procoagulant, dysfonction endothéliale et hypoxie tissulaire aboutissant *in fine* à la défaillance d'organe.
- Le monitoring hémodynamique cible essentiellement les données macrocirculatoires. Les dispositifs explorant la microcirculation doivent être encore évalués pour un emploi en pratique courante.
- La prise en charge initiale doit être précoce et agressive. Les deux piliers en sont le contrôle de l'infection et la stabilisation hémodynamique.
- L'expansion volémique, abondante à la phase initiale, fait appel aux cristalloïdes en première intention. Elle est restrictive après stabilisation
- La noradrénaline est le vasopresseur de choix. Un objectif de pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg est recommandée. Une cible plus élevée peut se discuter chez les patients hypertendus.



Avec un coût estimé à plus de 20 milliards de dollars en 2011 aux Etats-Unis, sepsis et choc septique représentent une préoccupation de santé publique majeure [1]. De plus, le choc septique, la classique forme de choc distributif, représenterait 62% des états de choc rencontrés en réanimation [2]. Pourtant, les controverses persistantes quant à la définition exacte du sepsis et du choc septique, avec pour corollaire une grande difficulté à préciser incidence et mortalité, ont conduit au développement de nouvelles définitions lors d'une conférence de consensus en 2016. Conséquence possible de ces difficultés de définition, et malgré la meilleure compréhension d'une physiopathologie complexe, aucune avancée thérapeutique majeure n'a émergé ces dernières années. Les progrès observés sont le résultat de l'application plus rigoureuse et plus prompte de principes thérapeutiques fondamentaux en lien avec une meilleure reconnaissance de la pathologie et une meilleure adhésion aux recommandations, dans le sillage de la *Surviving sepsis campaign* [3].

Définitions : une petite révolution en 2016

Deux mille sept cents ans séparent la première apparition du terme Sepsis chez Homère sous forme du verbe [σηπω] sepo, je pourris, et les définitions de Bone adoptées lors de la conférence de consensus de l'ACCP/SCCM de 1992 caractérisant le sepsis comme la réponse inflammatoire systémique (*Systemic Inflammatory Response Syndrome* ou SIRS) à l'infection [4,5]. Au cours de cette conférence, les notions de sepsis grave ou sévère (sepsis associé à une défaillance d'organe, une hypoperfusion ou une hypotension) et de choc septique (sepsis associé à une hypotension persistante malgré une expansion volémique adéquate) ont été également précisées. Ces définitions nosologiques ont été reconduites sans modification lors d'une seconde conférence de consensus en 2001 [6]. La persistance du terme sepsis au cours du temps dans une acception quasiment inchangée est remarquable et témoigne de la persistance d'une entité pathologique qui, malgré les évolutions de la médecine, frappe encore cruellement les communautés humaines [5]. L'épidémie récente liée au virus Ebola illustre dramatiquement ce propos. Mais la longévité du terme sepsis pourrait être expliquée par la grande diversité des situations pathologiques recouvertes par cette entité unique. Cette hétérogénéité masquée par des définitions peu spécifiques nuit à une lutte efficace contre le sepsis et ses conséquences en (1) ne permettant pas de connaître précisément l'incidence et la mortalité réelles de cette pathologie, (2) en favorisant un usage extensif des antibiotiques dans un contexte de résistance bactérienne et (3) en empêchant l'émergence de thérapeutiques nouvelles, jugées inefficaces lors d'essais cliniques mais incluant des cohortes de patients

septiques faussement homogènes [7]. La notion de SIRS, définie par la présence d'au moins deux des critères suivants : température $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, fréquence respiratoire $> 20/\text{mn}$, fréquence cardiaque > 90 bpm et numération leucocytaire $> 12\,000/\text{mm}^3$ ou $< 4\,000/\text{mm}^3$ fait l'objet de vives critiques pour sa grande sensibilité et trop faible spécificité. Ces critères sont observés lors de nombreux processus non-infectieux (trauma, brûlures, pancréatite ou ischémie-reperfusion) et la présence d'un SIRS est rapporté chez près de 90% des patients à l'admission en réanimation [8]. Pour certains auteurs, la présence des critères de SIRS dans la grande majorité des infections aboutit à l'utilisation abusive du terme sepsis qui dans l'esprit du clinicien est plutôt réservé aux cas les plus préoccupants, c'est à dire associés à une défaillance d'organe [9]. A l'inverse, l'analyse d'une cohorte de 109 663 patients australiens et néo-zélandais qui présentait une infection et une défaillance d'organe dans les 24 h suivant l'admission en réanimation soulignait l'absence des deux critères de SIRS requis chez un patient sur 8. En outre, la mortalité augmentait linéairement avec le nombre de critères de SIRS rendant ainsi caduque un seuil établi à deux critères [10].

L'ensemble de ces éléments a conduit à réviser les définitions du sepsis et du choc septique lors d'une troisième conférence de consensus internationale : Sepsis-3 [1]. Les sociétés savantes américaine (*Society of Critical Care Medicine*) et européenne (*European Society of Intensive Care Medicine*) ont rassemblé 19 experts internationaux. Ces derniers se sont réunis à 4 reprises entre janvier 2014 et 2015, ont poursuivi leurs échanges par courrier électronique et procédé à des votes. Ces définitions ont été ensuite validées par 31 sociétés savantes à travers le monde. L'accent a été mis sur la défaillance d'organe considérée par les auteurs comme plus à même de distinguer le sepsis d'une infection simple. Les critères de SIRS sont la réponse adaptée de l'organisme à l'infection et ne reflètent pas correctement la notion de gravité, implicite dans le terme sepsis. En conséquence, le sepsis est maintenant défini comme « *une dysfonction d'organe secondaire à une dérégulation de la réponse de l'hôte à l'infection et menaçant le pronostic vital* ». La notion de sepsis grave apparaît donc superflue et disparaît. Il faut noter que la notion d'infection n'est pas redéfinie. Les auteurs se sont ensuite attachés à transposer cette définition dans la pratique courante en proposant des critères cliniques à partir des scores *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) ou *Logistic Organ dysfunction System* (LODS), permettant l'identification de la dysfonction d'organe chez les patients infectés ou suspects de l'être. En l'absence de « gold-standard », les experts ont eu recours à l'analyse rétrospective de 5 bases de données (une cohorte principale et 4 cohortes de validation externe) rassemblant plus de 7 millions de patients issus

d'hôpitaux généraux ou universitaires aux Etats-Unis et en Allemagne [11]. Les patients étaient identifiés comme présentant une infection s'ils recevaient une antibiothérapie associée à l'envoi de prélèvements en bactériologie. Un nouveau score simplifié le quick SOFA (qSOFA) a en outre été développé à partir de la cohorte principale par régression logistique. Ce dernier incluait les 3 critères suivant : fréquence respiratoire ≥ 22 /mn, altération du statut mental et pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg. La performance des scores SOFA, qSOFA, LODS et des critères de SIRS pour prédire la mortalité hospitalière et une hospitalisation de plus de 72h en réanimation, a été évaluée dans la cohorte principale et confirmée dans les cohortes de validation. L'analyse a distingué les patients hospitalisés ou non en réanimation. Parmi les patients hospitalisés en réanimation, les scores LODS et SOFA prédisaient mieux la mortalité hospitalière que les critères de SIRS. Notamment, une augmentation du score SOFA ≥ 2 était plus discriminante que les critères de SIRS et associée à une mortalité de 10% et à une surmortalité d'un facteur 2 à 25 selon les caractéristiques démographiques et les comorbidités préexistantes. Le score SOFA étant le mieux diffusé et plus simple que le score LODS, les experts ont donc défini la dysfonction d'organe comme une augmentation du score SOFA ≥ 2 . En l'absence de dysfonction d'organe préexistante connue, le score SOFA à l'état de base est considéré comme étant égal à 0. Parmi les patients hospitalisés hors réanimation, le qSOFA s'avérait plus performant que le score SOFA ou les critères de SIRS, avec une mortalité hospitalière augmentée d'un facteur 3 à 14 selon les caractéristiques démographiques et les comorbidités préexistantes. Les experts recommandaient donc l'utilisation du qSOFA comme un outil d'alerte pour le clinicien l'incitant à rechercher une dysfonction d'organe associée, à initier ou intensifier une prise en charge et à considérer le recours aux soins intensifs ou à la réanimation. Depuis la performance du qSOFA pour prédire la mortalité hospitalière hors réanimation a été confirmée chez 879 patients suspects d'infection et consultant au sein de 30 départements de médecine d'urgence européen [12]. Le qSOFA apparaissait équivalent au SOFA et supérieur aux critères de SIRS et de sepsis grave. Cette étude laissait cependant en suspens la question de l'applicabilité réelle du qSOFA aux urgences, 149 patients étant exclus en raison de données manquantes ne permettant pas le calcul du score. En revanche, la performance du qSOFA semblait inférieure aux scores d'alerte, « *Modified Early Warning Score* » et « *National Early Warning Score* », développés antérieurement, pour prédire mortalité hospitalière et transfert en réanimation, comme le suggérait une analyse portant sur 30 667

patients suspects d'infection admis aux urgences ou hospitalisés en unités de soins traditionnelles [13]. La place exacte du qSOFA en pratique clinique reste donc à démontrer.

Enfin, un dernier travail, réalisé à partir de la base de données Australienne et Néo-Zélandaise, portant sur 184 875 patients adultes hospitalisés en réanimation pour infection, a confirmé la meilleure performance du score SOFA en comparaison aux critères de SIRS et au qSOFA pour prédire la mortalité hospitalière [14].

La défaillance cardiovasculaire étant incluse en tant que dysfonction d'organe dans la nouvelle définition du sepsis, les experts se sont interrogés sur la nécessité de conserver la notion de choc septique. Cependant au-delà de la défaillance cardiovasculaire, si le choc septique se caractérise non seulement par des anomalies cellulaires et métaboliques communes au sepsis il s'en distingue surtout par une mortalité accrue. En conséquence, les experts ont proposé de définir le choc septique comme « *un sous-groupe de sepsis caractérisé par des anomalies circulatoires, métaboliques et cellulaires intenses associées à une mortalité plus importante que dans le Sepsis* ». Afin de proposer des critères cliniques opérationnels, les experts ont procédé à un processus en 3 étapes poursuivies en parallèle [11]. Dans un premier temps, une revue de la littérature associée à une méta-analyse portant sur 44 études observationnelles rapportant données épidémiologiques et devenir dans le sepsis a mis en évidence l'hétérogénéité des définitions utilisés et des taux de mortalité. Dans un second temps, par une approche Delphi les experts ont identifié 3 paramètres caractéristiques du choc septique: l'hypotension persistante malgré une expansion volémique adéquate, le recours aux vasopresseurs et l'hyperlactatémie. Ces 3 paramètres ont alors été testés dans la base de données de la Surviving sepsis campaign rassemblant près de 30 000 patients puis validés dans 2 bases de données de plus de 3 millions de patients incluant plus de 470 000 patients infectés. L'hypotension était définie comme une pression artérielle moyenne (PAM) <65 mmHg. Une lactatémie > 2 mmol/L a été retenue car combinant la sensibilité la plus forte pour la valeur la plus basse associée à une surmortalité. Six groupes de patients ont alors été définis selon qu'ils présentaient une PAM < 65 mmHg ou non, un recours aux vasopresseurs ou non, une lactatémie > 2 mmol/L ou non, isolément ou en association. Après analyse, la conjugaison de ces trois facteurs est apparue comme associée à la mortalité la plus importante (42%). La majorité (et non la totalité...) des experts (13/18) ont approuvé en conséquence la proposition d'identifier un patient en choc septique comme présentant un « *sepsis associé à une hypotension persistante requérant des vasopresseurs pour maintenir une PAM \geq 65mmHg et une lactatémie >2 mmol/L* ». Cette proposition a l'avantage d'englober la

défaillance cardiovasculaire et la dysfonction cellulaire. Elle rend cependant nécessaire le dosage du lactate sanguin, dont la disponibilité pourrait faire défaut, dans les pays émergents notamment.

Epidémiologie : un défi de taille

Les études épidémiologiques basées sur les définitions antérieures du Sepsis ont constitué un véritable challenge. Les différentes méthodes utilisées : registres prospectifs, bases de données administratives hospitalières, essentiellement anglo-saxonnes, ou données statistiques issues de certificat de décès ont chacune leurs avantages et inconvénients mais n'ont permis d'estimer qu'imparfaitement incidence et mortalité exactes liées au Sepsis [15]. Récemment, la base de données Australienne et Néo-Zélandaise qui rassemblait 1 037 115 patients hospitalisés en réanimation entre 2000 et 2012, objectivait une augmentation de la proportion des admissions pour sepsis grave de 7 à 11% associée à une diminution de la mortalité hospitalière de 35 à 18% [16]. Ces résultats contrastaient avec l'audit international Intensive Care Over Nation (ICON) en 2012 qui a rassemblé 10 069 patients inclus sur une période de 10 jours et issus de 730 réanimations dans le monde [17]. La proportion de patients en sepsis (défini par une infection associée à une défaillance d'organes) était de 29,5% et la mortalité hospitalière de 35%, celle-ci variait selon le continent d'origine entre 19,4 (Océanie) et 47,2% (Afrique) et, était associée au produit intérieur brut (OR= 2,10, IC95% [1,46-3,03]). Enfin, la cohorte française EPISS retrouvait, parmi les 10 941 patients admis dans 14 réanimations françaises entre 2009 et 2011, une proportion de choc septique de 13,7% [18]. Le choc septique était ici défini selon les critères de l'étude PROWESS-SHOCK et la mortalité hospitalière était de 49%. Le travail de Gaieski et al. [19] illustre de façon très éclairante l'impact de la méthodologie utilisée sur les considérables variations d'incidence et de mortalité du sepsis grave observées aux Etats-Unis. Ainsi, quatre méthodologies publiées antérieurement et faisant appel à l'*International Statistical Classification of Diseases, 9th Edition (ICD-9)* étaient appliquées à la base de données *Nation wide Inpatient Sample* entre 2004 et 2009, soit environ 40 millions de séjours hospitaliers dans 1050 hôpitaux issus de 44 états. Selon la méthodologie utilisée, l'incidence annuelle du sepsis pouvait varier d'un facteur 3,5. En revanche, l'augmentation annuelle de l'incidence était identique entre les méthodes, de 13%. La mortalité variait également du simple au double selon la méthodologie (entre 15 et 30%) mais toutes les méthodes rapportaient une diminution annuelle et constante de la mortalité au cours de la période d'observation. Cette diminution de la mortalité après un

épisode de sepsis a pu être observée au sein de plusieurs travaux épidémiologiques issus de pays développés [20,21]. En première intention, elle pourrait être vraisemblablement rapportée à l'amélioration de la qualité des soins, notamment dans le sillage de la Surviving sepsis campaign avec l'implantation de « bundles », soit un ensemble de mesures à appliquer idéalement dans les 6h et 24h qui suivent l'admission [3]. Mais le phénomène de Will Rogers décrit par Feinstein en oncologie pourrait jouer un rôle dans ces observations [22]. Il s'agirait de l'identification de nouveaux patients septiques, moins sévères, dont la mortalité est moindre, auparavant négligés, mais désormais reconnus par des cliniciens plus avertis du fait de campagnes d'information, de politiques publiques incitatives ou encore plus simplement d'une modification du codage de la maladie. Ainsi, aux États-Unis, l'item sepsis grave n'a été que récemment introduit dans l'ICD-9 [22,23] pouvant expliquer qu'entre 2003 et 2011, le nombre d'hospitalisations pour sepsis a augmenté de 126 à 342 pour 100 000 alors même que les hospitalisations pour bactériémie, infection urinaire ou pneumonie demeuraient stables ou diminuaient [23]. Quoi qu'il en soit, même si le taux de mortalité diminue, l'augmentation d'incidence induit une augmentation du nombre absolu des décès [15]. Une extrapolation à partir de 33 études épidémiologiques, sélectionnées après une revue de la littérature, mais uniquement issues de pays développés, estimait ainsi l'incidence globale du sepsis à 31 millions de cas annuels et du sepsis grave à 24 millions avec 6 millions de décès annuels [24].

Physiopathologie : une complexité rare !

Il paraît donc illusoire de prétendre à une exhaustivité totale dans le cadre de cette conférence. Pour aller plus loin, citons ces revues générales de la littérature récemment publiées dans des journaux de renom [25-27].

Inflammation/immunosuppression

Le *primum movens* demeure l'activation du système immunitaire inné (macrophages et dendrocytes, mais également cellules non immunitaires) par l'invasion microbienne et quasi simultanément par les signaux de danger émis par l'hôte. Ainsi, la liaison des motifs moléculaires liés au pathogène ou *Pathogen-associated Molecular Patterns* (PAMPs) et ceux liés aux dégâts cellulaires ou *Damage-associated Molecular Patterns* (DAMPs) à des récepteurs de reconnaissance spécifiques ou *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) induit la transcription de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire, l'immunité adaptative ou le métabolisme cellulaire. Les PAMPs et les DAMPs (encore appelés alarmines) peuvent être des glycoprotéines, des lipoprotéines ou des acides nucléiques microbiens (peptidoglycans,

lipopolysaccharide ou β -glucans) ou issus de l'hôte (Protéines S100 et High-mobility group B1 ou ADN et ARN). Les PRRs peuvent être exprimés à la surface cellulaire (récepteurs Toll-like ou C-type lectin) ou au niveau du cytosol (récepteurs *Nuclear-binding Oligomerization Domain-like* ou *Retinoic acid-Inducible Gene-like*). Après activation de ces récepteurs, les voies de signalisation intracellulaires aboutissent notamment à la translocation nucléaire de facteurs de transcription tels que Nuclear Factor κ -B ou Interferon Regulatory Factor 1, responsables de la transcription des interférons de type 1 ou de cytokines pro-inflammatoires telles que le Tumor Necrosis Factor α , les Interleukines (IL)1 ou IL6. Certains PRRs s'assemblent en outre en complexes moléculaires ou inflammasomes qui jouent un rôle majeur dans la maturation de cytokines telles que IL1 β et IL18 ou au cours de processus apoptotiques. De plus, le système du complément, notamment la fraction C5a et son récepteur, est également impliqué dans le recrutement de cellules immunes par chimiotactisme, l'amplification de la réponse cytokinique et l'induction d'un stress oxydatif au sein des polynucléaires neutrophiles (PNNs).

Une réponse anti-inflammatoire compensatrice est observée précocement après l'invasion microbienne. Elle est à l'origine d'une immunosuppression chronique observée chez les survivants et se traduit par une augmentation de la fréquence de pathologies opportunistes et des réactivations virales. Ainsi sont observées lymphopénie par apoptose, présence dans la circulation de PNNs de phénotype immature et cellules suppressives d'origine myéloïdes à l'origine de la production de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL 10 et le *transforming growth factor*. Les macrophages évoluent vers un phénotype M2 anti-inflammatoire dédié à la réparation tissulaire. La perte de l'expression par les cellules présentatrices d'antigène de la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II *human leukocyte antigen-antigen D related* (HLA-DR) constitue ainsi le marqueur d'une immunosuppression associée à un pronostic défavorable. De même, le phénotype lymphocytaire T Helper 2 prédomine associé à l'activité accrue des lymphocytes T régulateurs. Ainsi, l'observation d'une inflammation de faible intensité chronique associée à une immunosuppression chez les survivants d'un épisode septique a récemment abouti au concept de *Persistent Inflammation, immunosuppression and Catabolism Syndrome* ou PICS [28].

Dysfonction endothéliale et état procoagulant

L'endothélium vasculaire joue un rôle prépondérant dans la physiopathologie du sepsis. A l'interface entre la circulation sanguine et les tissus, l'intégrité de la barrière endothéliale est

compromise par l'atteinte de son cytosquelette et des jonctions serrées sous l'effet des médiateurs de l'inflammation, du stress oxydant et de l'adhésion leucocytaire et plaquettaire. Cette dernière est favorisée par l'expression accrue de molécules d'adhésion (intégrines et selectines). L'atteinte conjointe du glycocalyx accentue la perméabilité endothéliale favorisant la fuite massive du plasma et des leucocytes vers les tissus à l'origine de l'œdème tissulaire. La mise en contact du facteur tissulaire et du facteur von Willebrand avec le collagène tissulaire induit un état procoagulant initiant la voie de coagulation extrinsèque et activant les plaquettes. Les anticoagulants endogènes, antithrombine ou protéine C activée, sont quant à eux sous exprimés alors que dans le même temps la fibrinolyse se voit fortement diminuée sous l'effet du *Plasminogen Activator Inhibitor 1*. La formation de microthrombi et la vasodilatation au niveau microcirculatoire contribue à diminuer la perfusion tissulaire et la production de DAMPs qui en résulte renforce alors le phénomène dans un véritable cercle vicieux. Ces phénomènes, physiologiques, sont à l'origine de dégâts tissulaires majeurs au cours du sepsis car ils se trouvent amplifiés et généralisés. *In fine* la consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation, ou coagulation intravasculaire disséminée, induit des saignements incontrôlés.

Dysfonction d'organe

Le défaut d'oxygénation tissulaire est au premier plan dans la genèse de la défaillance d'organe. Œdème tissulaire, hypotension, microthrombi et réduction de la déformabilité des érythrocytes au niveau microcirculatoire altèrent l'apport tissulaire en oxygène. De plus, la dysfonction mitochondriale sous l'effet du stress oxydant altère la respiration cellulaire. L'altération de l'état de conscience, l'hypoxémie, le choc, l'oligurie et/ou l'augmentation de la créatinine plasmatique, la thrombopénie et l'hyperbilirubinémie témoignent respectivement des atteintes neurologique, respiratoire, cardiovasculaire, rénale, hématologique et hépatique qui sont rassemblés au sein du score SOFA.

Monitoring hémodynamique : macro ou microcirculation ?

L'évaluation clinique est un préalable indispensable avant d'envisager un quelconque monitoring permettant d'orienter utilement le clinicien dans ses premières décisions thérapeutiques. L'aspect cutané (froid et moite, vasoconstricte, ou rouge et chaud, vasodilaté), l'oligurie (<0,5 mL/kg/h) et l'altération du statut mental (confusion, désorientation) renseignent au premier coup d'œil sur la perfusion tissulaire. L'absence de distension jugulaire ou d'œdèmes périphériques rend peu probable un diagnostic alternatif de choc

cardiogénique ou de choc obstructif. A la phase initiale, l'évaluation clinique pourra être utilement complétée par une échocardiographie qui éliminera une cause alternative de choc, confirmera typiquement une contractilité préservée et renseignera sur la taille des cavités cardiaques et la taille de la veine cave inférieure. Classiquement, l'insertion d'un cathéter artériel et d'un cathéter veineux central reste indiquée permettant monitoring continu de la pression artérielle et prélèvements sanguins itératifs pour l'un, délivrance des drogues vasoactives et mesure de la pression veineuse centrale (PVC) et de la saturation veineuse centrale en oxygène (ScvO₂) pour l'autre. De plus, l'analyse de la variabilité respiratoire de la pression pulsée peut permettre d'estimer la réponse à l'expansion volémique chez les patients ventilés à condition qu'ils soient parfaitement adaptés au ventilateur avec des volumes courants ≥ 8 mL/kg et en l'absence d'arythmies. L'épreuve de lever jambes estimera également utilement la réponse au remplissage. A l'issue de la phase de réanimation initiale, le monitoring du débit cardiaque doit être envisagé. Idéalement continu, il fait appel classiquement au cathéter artériel pulmonaire par une technique de thermodilution, offrant en outre l'avantage de fournir la mesure de la pression artérielle pulmonaire, des pressions de remplissage droite et gauche et de la saturation en O₂ du sang veineux mêlé (SvO₂). D'utilisation controversée notamment par son caractère invasif, il garde toute sa place dans les cas les plus complexes. D'autres lui préfèrent les dispositifs semi-invasifs qui mesurent le débit cardiaque par thermodilution transpulmonaire et/ou par analyse du contour de l'onde de pouls. Ces dispositifs permettent de plus le calcul d'indices utiles pour guider l'expansion volémique (volume télédiastolique global, eau pulmonaire extra-pulmonaire et variabilité du volume d'éjection). L'échocardiographie permet également l'estimation du débit cardiaque, mais opérateur dépendant, elle implique expertise de l'opérateur et répétition de l'examen. Aucun dispositif n'a prouvé une efficacité supérieure à un autre en termes de survie, l'enjeu se situant plutôt sur la pertinence de l'interprétation des mesures proposées et les décisions cliniques qui en découlent [29]. Enfin, si les différents éléments de monitoring disponibles permettent de cibler des objectifs macrocirculatoires, la stabilisation macrohémodynamique ne préjuge pas de la persistance de désordres microcirculatoires. En conséquence, des outils de monitoring ciblés sur la microcirculation ont été développés. Ainsi, la vidéomicroscopie (imagerie orthogonal polarization spectral et sidestream darkfield) permet la visualisation directe de la microcirculation par transillumination, au niveau sublingual. L'observation d'anomalies telles qu'une diminution de la densité capillaire et une altération flux sanguin capillaire est associée à un pronostic défavorable [30]. La spectrométrie proche infra-rouge

(*Near Infra-Red Spectroscopy*) permet d'estimer l'oxygénation tissulaire (StO₂), typiquement au niveau de l'éminence thénar. Après stabilisation ciblée sur des critères macrocirculatoires, une StO₂ abaissée apparaît associée à une surmortalité chez les patients en choc septique [31]. Cependant l'impact sur le devenir de thérapeutiques ciblées sur des critères microcirculatoires reste à démontrer. Enfin, si la mesure répétée du lactate sanguin ne permet pas de guider les thérapeutiques, le suivi de sa cinétique renseignera utilement sur l'efficacité des thérapeutiques engagées.

Principes thérapeutiques : rapidité et agressivité !

Les deux principaux piliers de la prise en charge du choc septique sont le contrôle de l'infection et la stabilisation hémodynamique. La réponse thérapeutique se doit d'être précoce et agressive dès l'identification du sepsis. Des recommandations pour la prise en charge du sepsis et du choc septique issues de la *Surviving sepsis campaign* impliquant 55 experts issus de 25 sociétés savantes mises à jour en 2016 sont disponibles pour guider les cliniciens [3]. Au début des années 2000, l'essai thérapeutique monocentrique d'E. Rivers a popularisé la pratique des « Early goal directed therapy » (EGDT) ou « bundles », soit un ensemble de mesures de réanimation ciblées sur des objectifs prédéfinis de PVC, PAM, débit urinaire et de SvcO₂, cette dernière éventuellement optimisée par la transfusion sanguine ou l'adjonction d'inotropes. Cette pratique avait montré sa supériorité sur une prise en charge dite standard [32]. Cependant ce résultat n'a pas pu être confirmé dans 3 essais multicentriques récents rassemblant plus de 4000 patients [33]. Une amélioration de la prise en charge globale des patients issus des groupes contrôles expliquent probablement ces résultats ainsi qu'une moindre gravité des patients inclus. Si cette pratique ne peut être formellement recommandée, ces travaux soulignent cependant la nécessité d'une prise en charge sans délai.

Contrôle de l'infection

Un traitement anti-infectieux par voie intraveineuse, empirique mais orienté en fonction de l'étiologie suspectée, doit être initié sans délai, idéalement dans l'heure qui suit la reconnaissance du sepsis. Le fait que tout retard à l'initiation d'une antibiothérapie soit associé à une surmortalité semble universellement admis, bien qu'uniquement documenté par des études observationnelles rétrospectives [34]. Des prélèvements microbiologiques, incluant des hémocultures, issus des sites potentiellement sources de l'infection devront être obtenus avant de débiter l'antibiothérapie à condition de ne pas retarder son initiation. Le choix de

l'antibiothérapie, typiquement à large spectre repose sur l'origine anatomique suspectée de l'infection, l'exposition récente à une antibiothérapie, l'acquisition hospitalière ou non et la connaissance de l'écologie bactérienne locale. Un spectre large implique fréquemment le recours à une association d'antibiotiques à la phase initiale. Par contre, l'association à visée synergique, controversée, n'est pas recommandée ; elle peut cependant se discuter dans des cas spécifiques à visée antitoxinique (choc toxique streptococcique et lincosamides) ou immunomodulatrice (macrolides et pneumocoque). La désescalade est la règle une fois le germe identifié et sa sensibilité connue, bien qu'aucun germe ne soit identifié dans 30% des cas. Les doses prescrites doivent prendre en compte les profondes altérations pharmacodynamique et pharmacocinétique observées au cours du choc septique (augmentation du volume de distribution, hypoalbuminémie, débit cardiaque augmenté, défaillance rénale ou hépatique) aboutissant à des doses plasmatiques insuffisantes et inefficaces ou au contraire à des surdosages toxiques. Les dosages pharmacologiques itératifs sont souhaitables quand ils sont disponibles. Enfin, une durée courte de 7 à 10 jours semble appropriée dans la majorité des cas et pourrait même être raccourcie, notamment quand la source de l'infection a pu être contrôlée chirurgicalement ou après drainage (sepsis intra-abdominal ou rétention d'urines purulentes et pyélonéphrites non compliquées), l'intérêt étant de limiter l'émergence de bactéries multirésistantes et/ou la survenue de complications du type colite à *C. Difficile*. Certaines situations imposent cependant des antibiothérapies plus prolongées notamment quand la pénétration antibiotique n'est pas optimale (infections osseuse, abcès non drainés, matériel) ou selon le pathogène (bactériémie à *S. aureus*, candidémies). Enfin, quand il est possible, le contrôle de la source infectieuse est indispensable dans un délai maximum de 6h à 12h. En cas d'infection sur cathéter, celui-ci est rapidement ôté.

Stabilisation hémodynamique

L'expansion volémique est une pierre angulaire de la réanimation des patients en choc septique. L'apport en fluide est utilement guidé selon les outils de monitoring cités plus haut. Si de larges volumes sont habituellement perfusés à la phase initiale (30 mL/kg dans les 3 premières heures), une utilisation plus parcimonieuse est recommandée une fois la situation stabilisée, en raison de l'impact délétère d'une balance hydro-sodée positive, et plus particulièrement en cas de SDRA associé. Le choix du fluide se porte en première intention sur les cristalloïdes, en l'absence de supériorité démontrée des colloïdes et compte tenu de

leur coût. Les données actuelles ne permettent pas de recommander un soluté balancé plutôt qu'un soluté salé isotonique. Si en raison de volumes importants de cristalloïdes, le choix se portait vers un colloïde, l'albumine serait préférentiellement recommandée, malgré le faible niveau de preuve. En effet, les amidons sont proscrits compte tenu des risques de surmortalité et de toxicité rénale observés dans de nombreuses études multicentriques [35]. Les données concernant les gélatines sont quant à elle quasi-inexistantes. En l'absence de syndrome coronarien, d'hypoxémie sévère ou d'hémorragie active, un seuil transfusionnel de 7 g/dL apparaît suffisant comme l'a récemment démontré l'étude multicentrique Transfusion Requirements in Septic Shock (TRISS) [36]. L'apport en plasma frais congelé ou plaquettes en cas d'anomalies de la coagulation ou de thrombopénie n'est pas recommandé en dehors de situations hémorragiques et/ou de procédures chirurgicales ou invasives à risques. Toutefois la transfusion prophylactique de plaquettes reste proposée pour seuil de 10 000/mm³ malgré l'absence de données dans la littérature.

Le recours aux drogues vasoactives est également un élément cardinal de la réanimation du patient en choc septique. La noradrénaline est le vasopresseur de premier choix. Elle se révèle plus efficace et présente moins d'effets secondaires (tachycardie ou troubles du rythme) que la dopamine. Elle est titrée pour obtenir un objectif de PAM \geq 65 mmHg. Un niveau supérieur pourrait être bénéfique chez les patients préalablement hypertendus, avec notamment le recours moins fréquent à l'épuration extra-rénale, mais reste à démontrer [37]. L'adrénaline peut être proposée en deuxième intention si les objectifs de PAM ne sont pas atteints. Enfin, en cas de persistance de signes d'hypoperfusion (vasoconstriction périphérique, lactate sanguin élevé, SvcO₂ basse) et de bas débit cardiaque, à condition que volémie et PAM soient optimisées, de faibles doses de dobutamine peuvent être associées. Un essai multicentrique ne retrouvait cependant pas de différences de mortalité lorsque les patients en choc septique recevaient soit adrénaline soit l'association dobutamine/noradrénaline [38]. Enfin, la corticothérapie (hydrocortisone 200 mg/jour) n'est recommandée qu'en cas d'instabilité hémodynamique persistante malgré une réanimation adéquate. Classiquement poursuivie 5 à 7 jours, elle pourrait être rapidement diminuée une fois les vasopresseurs sevrés.

Les autres éléments de la prise en charge font appel aux bonnes pratiques habituelles de réanimation et incluent ventilation protectrice, nutrition entérale précoce quand elle est possible, contrôle de la glycémie (< 11 mmol/L), titration de la sédation et mobilisation précoce.

Conclusion

De nouvelles définitions du sepsis et du choc septique permettront peut-être d'en faciliter la reconnaissance précoce et mieux estimer son épidémiologie. Cependant, des progrès restent nécessaires afin de caractériser des groupes de patients distincts selon les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués. La mise en évidence de marqueurs cliniques et biologiques témoignant de ces processus permettra ainsi de guider les thérapeutiques dans le cadre d'une médecine personnalisée et de conduire des essais cliniques sur des populations moins hétérogènes. Si les progrès observés découlent essentiellement d'une amélioration de la prise en charge symptomatique, l'espoir d'un traitement étiologique demeure avec un intérêt actuel pour l'atténuation de l'immunoparalysie et la correction de la dysfonction d'organe. Enfin, les conséquences à long terme du sepsis ainsi que la gestion du sepsis au sein des pays en voie de développement, où la mortalité reste élevée, sont deux champs d'exploration ouverts qui méritent être investis.

Références

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, vol. 315, 2016, pp. 801–10. doi:10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Vincent J-L, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013;369:1726–34. doi:10.1056/NEJMra1208943.
- [3] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304–77. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
- [4] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, vol. 101, 1992, pp. 1644–55.
- [5] Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word "sepsis". *Intensive Care Med* 2006;32:2077–7. doi:10.1007/s00134-006-0392-2.
- [6] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.*, vol. 31, 2003, pp. 1250–6. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
- [7] Shankar-Hari M, Deutschman CS, Singer M. Do we need a new definition of sepsis? *Intensive Care Med* 2015;41:909–11. doi:10.1007/s00134-015-3680-x.
- [8] Dulhunty JM, Lipman J, Finfer S, Sepsis Study Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group. Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis? Results from a multi-centre Australian and New Zealand intensive care unit study. *Intensive Care Med* 2008;34:1654–61. doi:10.1007/s00134-

008-1160-2.

- [9] Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013;381:774–5. doi:10.1016/S0140-6736(12)61815-7.
- [10] Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629–38. doi:10.1056/NEJMoa1415236.
- [11] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 2016;315:762–74. doi:10.1001/jama.2016.0288.
- [12] Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y-E, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *Jama* 2017;317:301–8. doi:10.1001/jama.2016.20329.
- [13] Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:906–11. doi:10.1164/rccm.201604-0854OC.
- [14] Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *Jama* 2017;317:290–300. doi:10.1001/jama.2016.20328.
- [15] Cohen J, Vincent J-L, Adhikari NKJ, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015;15:581–614. doi:10.1016/S1473-3099(15)70112-X.
- [16] Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *Jama* 2014;311:1308–16. doi:10.1001/jama.2014.2637.
- [17] Vincent J-L, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med* 2014;2:380–6. doi:10.1016/S2213-2600(14)70061-X.
- [18] Quenot J-P, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Critical Care* 2013;17:R65. doi:10.1186/cc12598.
- [19] Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013;41:1167–74. doi:10.1097/CCM.0b013e31827c09f8.
- [20] Iwashyna TJ, Cooke CR, Wunsch H, Kahn JM. Population burden of long-term survivorship after severe sepsis in older Americans. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1070–7. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03989.x.
- [21] Wilhelms SB, Huss FR, Granath G, Sjöberg F. Assessment of incidence of severe sepsis in Sweden using different ways of abstracting International Classification of Diseases codes: difficulties with methods and interpretation of results. *Crit Care Med* 2010;38:1442–9. doi:10.1097/CCM.0b013e3181de4406.

- [22] Iwashyna TJ, Angus DC. Declining case fatality rates for severe sepsis: good data bring good news with ambiguous implications. *Jama* 2014;311:1295–7. doi:10.1001/jama.2014.2639.
- [23] Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory mandates for sepsis care--reasons for caution. *N Engl J Med* 2014;370:1673–6. doi:10.1056/NEJMp1400276.
- [24] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:259–72. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC.
- [25] Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *Bmj* 2016;353:i1585.
- [26] Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent J-L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16045. doi:10.1038/nrdp.2016.45.
- [27] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369:840–51. doi:10.1056/NEJMra1208623.
- [28] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72:1491–501. doi:10.1097/TA.0b013e318256e000.
- [29] Vincent J-L, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Rocca Della G, Vallet B, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. *Crit Care* 2011;15:229. doi:10.1186/cc10291.
- [30] Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, Creteur J, Vincent J-L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1825–31.
- [31] Léone M, Blidi S, Antonini F, Meyssignac B, Bordon S, Garcin F, et al. Oxygen tissue saturation is lower in nonsurvivors than in survivors after early resuscitation of septic shock. *Anesthesiology* 2009;111:366–71. doi:10.1097/ALN.0b013e3181aae72d.
- [32] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–77. doi:10.1056/NEJMoa010307.
- [33] Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong C-R, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISE Investigators. *Intensive Care Med* 2015;41:1549–60. doi:10.1007/s00134-015-3822-1.
- [34] Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014;42:1749–55. doi:10.1097/CCM.0000000000000330.
- [35] Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:347–55. doi:10.7326/M14-0178.
- [36] Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1381–91. doi:10.1056/NEJMoa1406617.
- [37] Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1583–93.

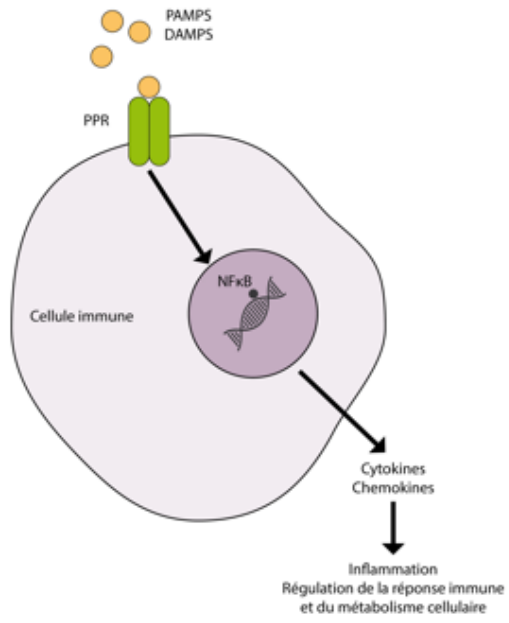
doi:10.1056/NEJMoa1312173.

- [38] Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert P-E, Charpentier C, Martin C, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007;370:676–84. doi:10.1016/S0140-6736(07)61344-0.

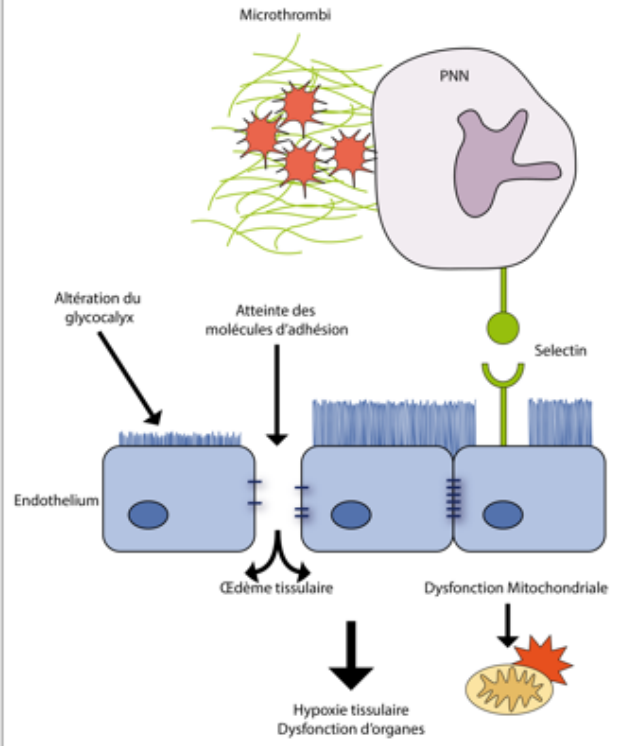
Tableau : Nouvelles Définitions du Sepsis et du Choc septique : Conférence de consensus internationale Sepsis-3

- Le **sepsis** est défini comme une dysfonction d'organe secondaire à une dérégulation de la réponse de l'hôte à l'infection et menaçant le pronostic vital.
- La dysfonction d'organe se définit comme une augmentation du score SOFA ≥ 2 .
En l'absence de dysfonction d'organe préexistante connue, le score SOFA à l'état de base est considéré comme étant égal à 0.
- Le **choc septique** se définit comme un sous-groupe de sepsis caractérisé par des anomalies circulatoires, métaboliques et cellulaires intenses associées à une mortalité plus importante que dans le sepsis.
- Le tableau clinique du choc septique associe un sepsis, une hypotension persistante requérant des vasopresseurs pour maintenir une PAM ≥ 65 mmHg et une lactatémie >2 mmol/L.

PAM=pression artérielle moyenne ; SOFA= *Sequential Organ Failure Assesment*



A



B