



Traiter un choc septique : la première heure

Romain HERNU

Service de Réanimation médicale
Groupement Hospitalier Édouard Herriot
CHU de Lyon

Epidémiologie

- Choc septique : 10% des admissions en réanimation
(Annane *et al.*, *Am J Crit Care Med* 2003)
- Mortalité élevée

Authors [reference]	Country or countries	Study period	Study design	Incidence, no. of cases/ 100,000 population	Mortality, %	Mean age, years
Angus <i>et. al.</i> [14]	United States	1995	Examination of state databases	300	29	63.8
Martin <i>et. al.</i> [2]	United States	1997–2002	Examination of national database	91	34	65.9
Padkin <i>et. al.</i> [13]	England and Wales	1997	Examination of national database	51	47	65.0
EPISEPSIS group [9]	France	2001	Multicenter cohort study	95	38	60.7
Finfer <i>et. al.</i> [10]	Australia and New Zealand	1999	Multicenter cohort study	77	35	65.0

Moss et al., Clin Inf Dis 2005

Généralités

The New England Journal of Medicine

EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

EMANUEL RIVERS, M.D., M.P.H., BRYANT NGUYEN, M.D., SUZANNE HAVSTAD, M.A., JULIE RESSLER, B.S.,
ALEXANDRIA MUZZIN, B.S., BERNHARD KNOBLICH, M.D., EDWARD PETERSON, PH.D., AND MICHAEL TOMLANOVICH, M.D.,
FOR THE EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY COLLABORATIVE GROUP*



2001

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 (14.0)	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

Golden
Hour

« Surviving Sepsis Campaign »



Campagne « Surviving Sepsis » (Survivre au sepsis) : Guide international pour la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique – 2012

R. Phillip Dellinger, MD¹; Mitchell M. Levy, MD²; Andrew Rhodes, MB BS³; Djillali Annane, MD⁴; Herwig Gerlach, MD, PhD⁵; Steven M. Opal, MD⁶; Jonathan E. Sevransky, MD⁷; Charles L. Sprung, MD⁸; Ivor S. Douglas, MD⁹; Roman Jaeschke, MD¹⁰; Tiffany M. Osborn, MD, MPH¹¹; Mark E. Nunnally, MD¹²; Sean R. Townsend, MD¹³; Konrad Reinhart, MD¹⁴; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS¹⁵; Derek C. Angus, MD, MPH¹⁶; Clifford S. Deutschman, MD, MS¹⁷; Flavia R. Machado, MD, PhD¹⁸; Gordon D. Rubenfeld, MD¹⁹; Steven A. Webb, MB BS, PhD²⁰; Richard J. Beale, MB BS²¹; Jean-Louis Vincent, MD, PhD²²; Rui Moreno, MD, PhD²³; and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup*

Définitions

SRIS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)	2 or more of the following criteria : - Temperature $> 38^{\circ}$ or $< 36^{\circ}$ - Heart rate > 90 beats/min - Respiratory rate > 20 breaths/min or $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg - WBC > 12000 cells/mm³, < 4000 cells/mm³, or $> 10\%$ immature (bands) forms
Sepsis	Documented infection together with 2 or more SIRS criteria
Severe sepsis	Sepsis associated with organ dysfunction, including, but not limited to, lactic acidosis, oliguria, hypoxemia, coagulation disorders, or an acute alteration in mental status
Septic shock	Sepsis with hypotension, despite adequate fluid resuscitation , along with the presence of perfusion abnormalities. Patients who are on inotropic or vasopressor agents may not be hypotensive at the time when perfusion abnormalities are detected

Levy et al., Intensive Care Med 2003

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

	Sepsis	Choc septique
Définition	Dysfonction d'organe menaçante causée par une réponse non régulée d'un organisme à un agent infectieux	Sepsis associé à une insuffisance circulatoire, ainsi qu'à des troubles métaboliques et cellulaires
Critères cliniques	• Infection suspectée ou documentée • Score SOFA ≥ 2 (ou augmentation de 2 points si dysfonction d'organe antérieure)	• Sepsis • Vasopresseurs pour PAM ≥ 65 mmHg • Lactates ≥ 2 mmol/l (malgré remplissage vasculaire adéquat)

Mortalité 10%

Mortalité 40%

Score SOFA



Severity
Organ
Failure
Assessment

SOFA score	0	1	2	3	4
Respirations PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulation Platelets 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Liver Bilirubin (mg/dL)	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
Cardiovascular^b Hypotension	No hypotension	MAP <70	Dopamine ≤5 or dobutamine (any)	Dopamine >5 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or norepinephrine >0.1
CNS Glasgow Coma Score	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinine (mg/dL) or urine output (mL/d)	<1.2	1.2–1.9	2.0–3.4	3.5–4.9 or <500	>5.0 or <200

Vincent JL *et al.*, Intensive Care Med 1996

Nouvelle définition

EDITORIAL

Editorials represent the opinions of the authors and JAMA
and not those of the American Medical Association

New Definitions for Sepsis and Septic Shock
Continuing Evolution but With Much Still to Be Done

Quick SOFA	Fréquence respiratoire $\geq 22/\text{min}$
	Somnolence
	Pression artérielle systolique $\leq 100 \text{ mmHg}$

Si infection suspectée et présence d'au moins 2 des 3 critères suivants :
patients à très fort risque de sepsis grave

2 grands axes thérapeutiques

Traitement antibiotique



PEC hémodynamique



Traitement antibiotique

1. Prélèvements infectieux avant antibiotiques

2. Antibiothérapie précoce



Hémocultures avant antibiotiques

- Confirmation de l'infection (et agents pathogènes), adaptation secondaire du traitement antibiotique
- Systématiques si ces prélèvements ne retardent pas le traitement anti-infectieux (45 min)
- Au moins 2 paires d'hémocultures
- En « périphérie » (ponction percutanée) et sur chaque cathéter mis en place depuis plus de 48h (à prélever au même moment)
- Plus de 10 ml dans chaque tube



Hémocultures avant antibiotiques

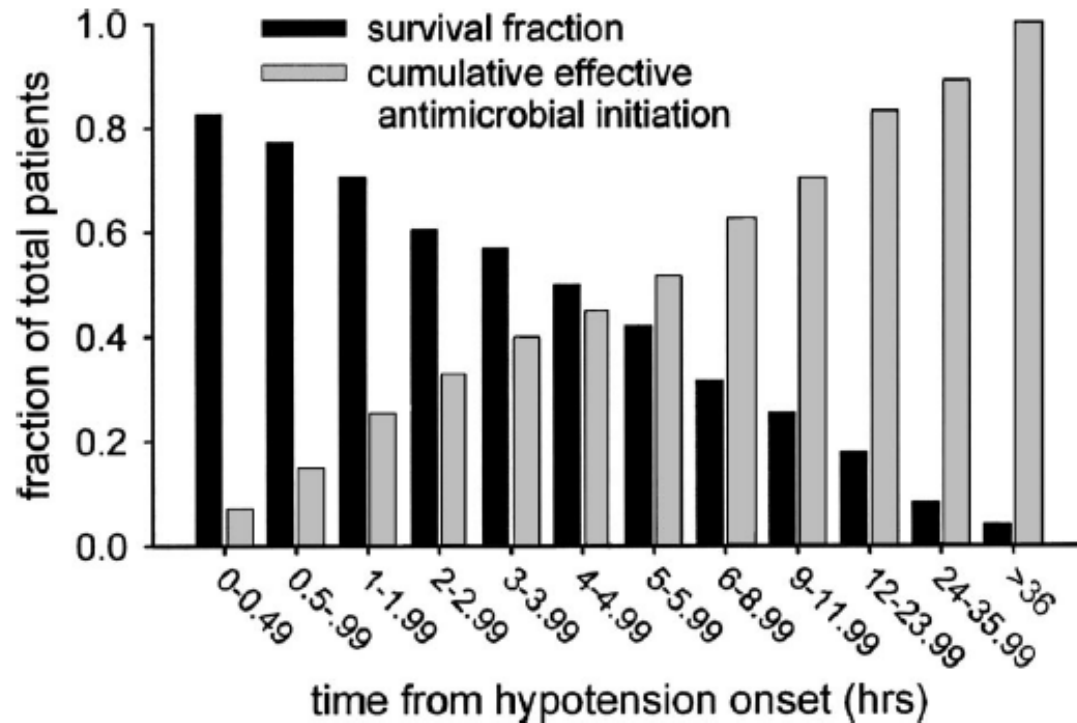
15 022 patients en choc septique
Etude avant-après implémentation d'un protocole de prise en charge du choc septique

Bundle target	Population	N	Unadjusted		Risk-adjusted		
			OR	P value	OR	95% CI	P value
Measure lactate	All ^a	15,022	0.86	<0.0001	0.97	[0.90, 1.05]	0.48
Obtain blood cultures before antibiotics	All ^a	15,022	0.70	<0.0001	0.76	[0.70, 0.83]	<0.0001
Commence broad-spectrum antibiotics	All ^a	15,022	0.78	<0.0001	0.86	[0.79, 0.93]	<0.0001
Achieve tight glucose control	All ^a	15,022	0.65	<0.0001	0.67	[0.62, 0.71]	<0.0001
Administer drotrecogin alfa	Multi-organ failure ^b	8,733	0.90	0.26	0.84	[0.69, 1.02]	0.07
Administer drotrecogin alfa	Shock despite fluids ^c	7,854	0.91	0.30	0.81	[0.68, 0.96]	0.02
Administer low-dose steroids	Shock despite fluids ^c	7,854	1.06	0.18	1.06	[0.96, 1.17]	0.24
Demonstrate CVP ≥ 8 mmHg	Shock despite fluids ^c	7,854	1.08	0.10	1.00	[0.89, 1.12]	0.98
Demonstrate ScvO ₂ $\geq 70\%$	Shock despite fluids ^c	7,854	0.94	0.24	0.98	[0.86, 1.10]	0.69
Achieve low plateau pressure control	Mechanical ventilation ^d	7,860	0.67	<0.0001	0.70	[0.62, 0.78]	<0.0001

Levy MM *et al.*, Intensive Care Med 2010

Antibiotique précoce

Antibiothérapie précoce : chaque heure perdue = 7% de mortalité



Kumar *et al.*, Crit Care Med 2006

Antibiotique précoce



Conclusions: Effective antimicrobial administration within the first hour of documented hypotension was associated with increased survival to hospital discharge in adult patients with septic shock. Despite a progressive increase in mortality rate with increasing delays, only 50% of septic shock patients received effective antimicrobial therapy within 6 hrs of documented hypotension. (Crit Care Med 2006; 34:1589–1596)

Kumar *et al.*, Crit Care Med 2006

Antibiotique à large spectre

- Dans la première heure suivant le diagnostic
- Par voie intra-veineuse
- Bithérapie
- Probabiliste
- Posologies « efficaces »



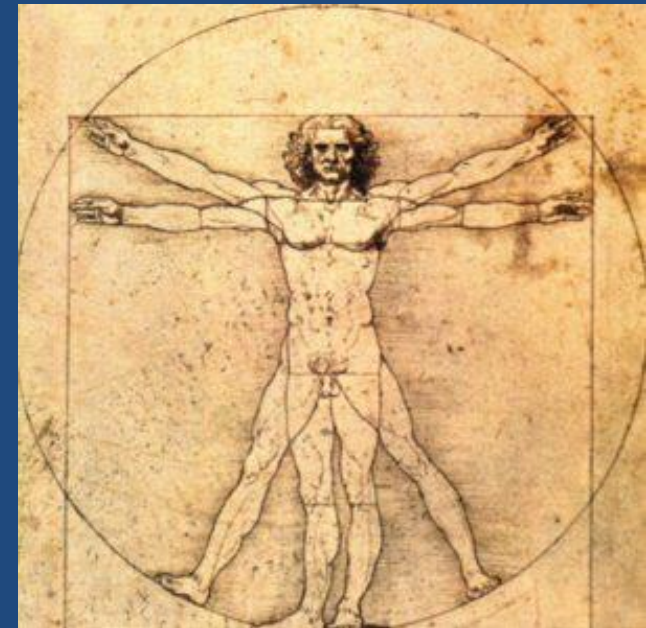
Prise en charge hémodynamique

1. Oxygénation

2. Remplissage vasculaire

3. Vasopresseurs

4. Monitoring



Oxygénation

L'état de choc se définit comme une défaillance du système circulatoire, aboutissant à une inadéquation entre l'apport et les besoins tissulaires périphériques en oxygène.



Risques liés à hyperpoxie <<< risques liés à hypoxie

Remplissage vasculaire

- Indispensable pour corriger hypovolémie absolue et relative
- Précocité du remplissage vasculaire
- Expansion volémique
- 25-30 ml/kg en bolus

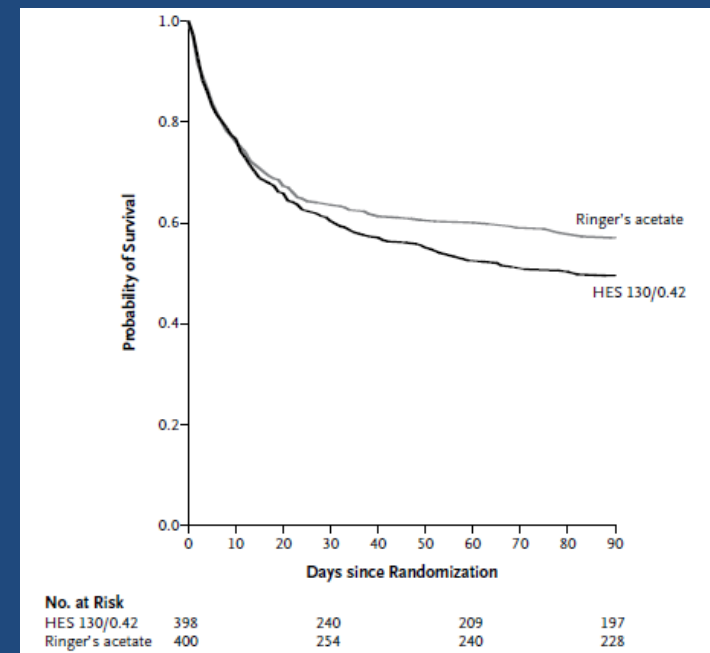


Quel soluté de remplissage?

Essai randomisé multicentrique : HES vs Ringer Lactate, RV > 33 ml/kg
798 patients en choc septique
Critère de jugement principal : mortalité hospitalière ou recours à EER

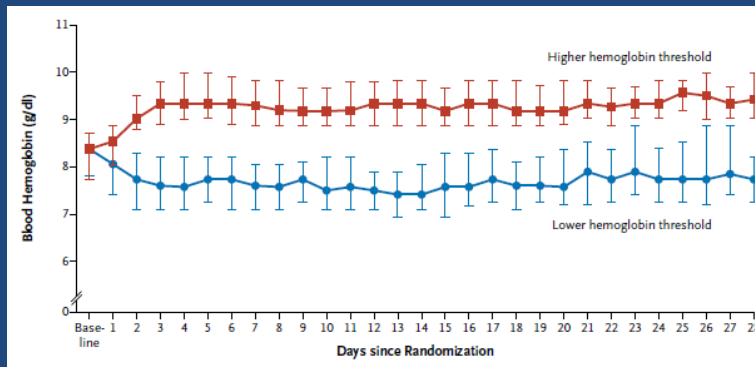
Table 3. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	HES 130/0.42 (N=398)	Ringer's Acetate (N=400)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Primary outcome				
Dead or dependent on dialysis at day 90 — no. (%)	202 (51)	173 (43)	1.17 (1.01–1.36)	0.03
Dead at day 90 — no. (%)	201 (51)	172 (43)	1.17 (1.01–1.36)	0.03
Dependent on dialysis at day 90 — no. (%)	1 (0.25)	1 (0.25)	—	1.00
Secondary outcome measures				
Dead at day 28 — no. (%)	154 (39)	144 (36)	1.08 (0.90–1.28)	0.43
Severe bleeding — no. (%)†	38 (10)	25 (6)	1.52 (0.94–2.48)	0.09
Severe allergic reaction — no. (%)‡	1 (0.25)	0	—	0.32
SOFA score at day 5 — median (interquartile range)	6 (2–11)	6 (0–10)	—	0.64
Use of renal-replacement therapy — no. (%)‡	87 (22)	65 (16)	1.35 (1.01–1.80)	0.04
Use of renal-replacement therapy or renal SOFA score ≥3 — no. (%)§	129 (32)	108 (27)	1.20 (0.97–1.48)	0.10
Doubling of plasma creatinine level — no. (%)†	148 (41)	127 (35)	1.18 (0.98–1.43)	0.08
Acidosis — no. (%)†¶	307 (77)	312 (78)	0.99 (0.92–1.06)	0.72
Alive without renal-replacement therapy — mean % of days‖	91	93	—	0.048
Use of mechanical ventilation — no. (%)†	325 (82)	321 (80)	1.02 (0.95–1.09)	0.61
Alive without mechanical ventilation — mean % of days‖	62	65	—	0.28
Alive and out of hospital — mean % of days‖	29	34	—	0.048

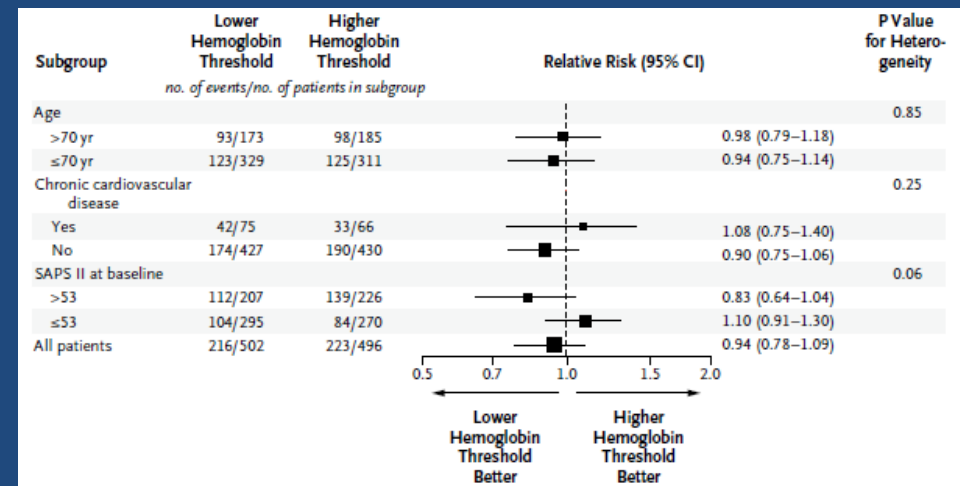
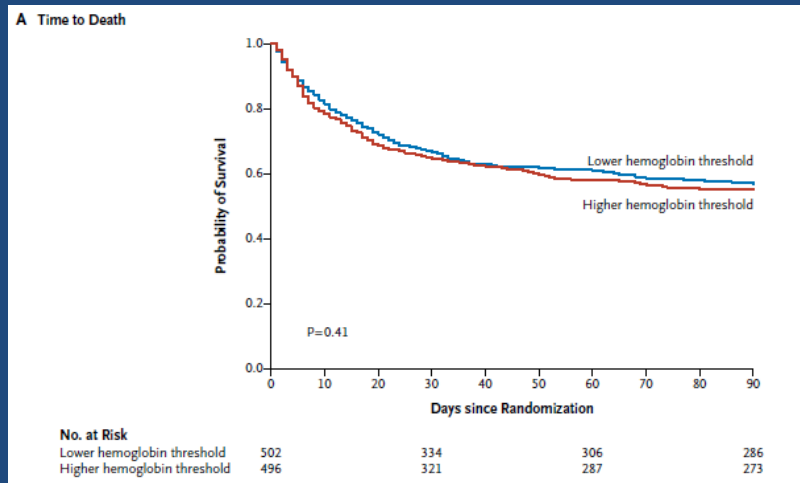


Perner *et al.*, N Engl J Med 2012

Support transfusionnel



Stratégie « libérale »
Vs
Stratégie « conservatrice »



Holst *et al.*, NEJM 2014

Vasopresseurs

- Indispensable pour restaurer la pression de perfusion tissulaire
- Effet vasoconstricteur
- Permet :
 - De prévenir et limiter la survenue et la progression des défaillances viscérales
 - Pourrait permettre également de limiter le volume de remplissage vasculaire
- Drogue de choix : Noradrénaline
- Surveillance PA invasive

Cible de Pression artérielle

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 24, 2014

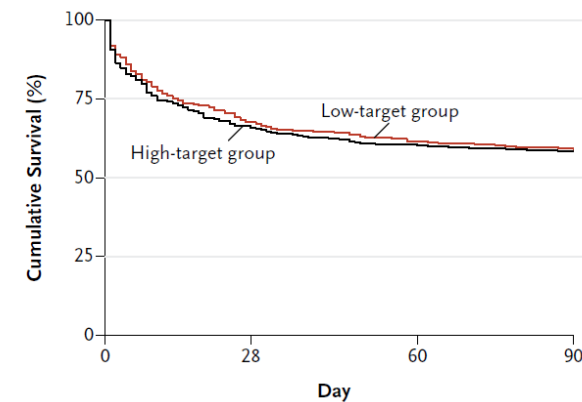
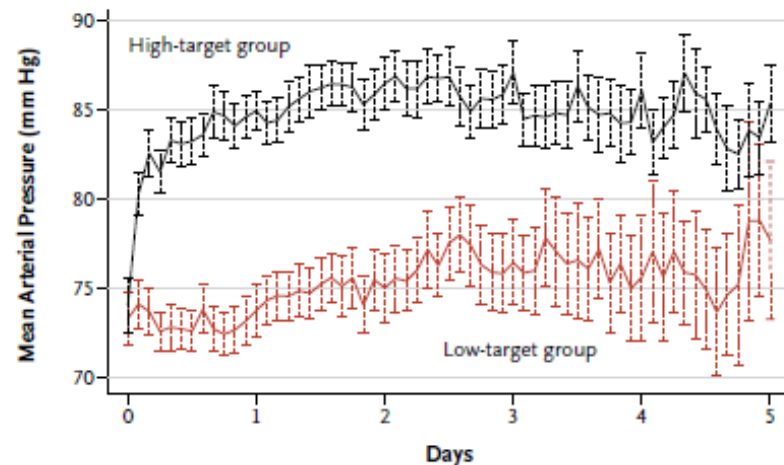
VOL. 370 NO. 17

High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock

Pierre Asfar, M.D., Ph.D., Ferhat Meziani, M.D., Ph.D., Jean-François Hamel, M.D., Fabien Grelon, M.D., Bruno Megarbane, M.D., Ph.D., Nadia Anguel, M.D., Jean-Paul Mira, M.D., Ph.D., Pierre-François Dequin, M.D., Ph.D., Soizic Gergaud, M.D., Nicolas Weiss, M.D., Ph.D., François Legay, M.D., Yves Le Tulzo, M.D., Ph.D., Marie Conrad, M.D., René Robert, M.D., Ph.D., Frédéric Gonzalez, M.D., Christophe Guitton, M.D., Ph.D., Fabienne Tamion, M.D., Ph.D., Jean-Marie Tonneller, M.D., Pierre Guezennec, M.D., Thierry Van Der Linden, M.D., Antoine Vieillard-Baron, M.D., Ph.D., Eric Mariotte, M.D., Gaël Pradel, M.D., Olivier Lesieur, M.D., Jean-Damien Ricard, M.D., Ph.D., Fabien Hervé, M.D., Damien du Cheyron, M.D., Ph.D., Claude Guerin, M.D., Ph.D., Alain Mercat, M.D., Ph.D., Jean-Louis Teboul, M.D., Ph.D., and Peter Radermacher, M.D., Ph.D.,
for the SEPSISPAM Investigators*

798 patients en choc septique
Objectifs de PAM :

- Cible haute : 80-85 mmHg
- Cible basse : 65-70 mmHg



No. at Risk				
Low target	379	256	233	225
High target	375	249	227	219

Objectifs de PAM individualisés

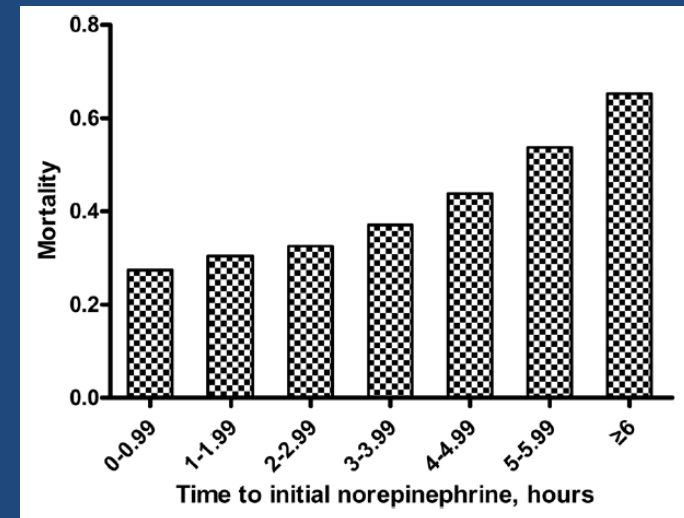
Asfar et al., N Engl J Med 2014

Remplissage vasculaire et vasopresseurs

Remplissage
vasculaire



Vasopresseurs



Variable	Adjusted Odds Ratio of Death	95% Confidence interval	P value
Risk factors			
Time to initial norepinephrine administration (h)	1.392	1.138–1.702	0.003
Time to initial antimicrobial treatment (h)	1.330	1.067–1.659	0.011
Serum lactate at septic shock onset (mmol/L)	1.710	1.174–2.537	0.005
APACHE II score	1.243	1.096–1.409	<0.001
Protective factors			
Effective antimicrobial therapy	0.477	0.231–0.982	0.040
Volume of intravenous fluids within 6 h (L)	0.676	0.468–0.977	0.033

Bai *et al.*, Crit Care 2014

Inotropes

- Recours aux inotropes si :
 - altération fonction ventriculaire gauche
 - PRVG élevées
 - Débit cardiaque non élevé
- Drogue de choix : Dobutamine
- Posologies faibles

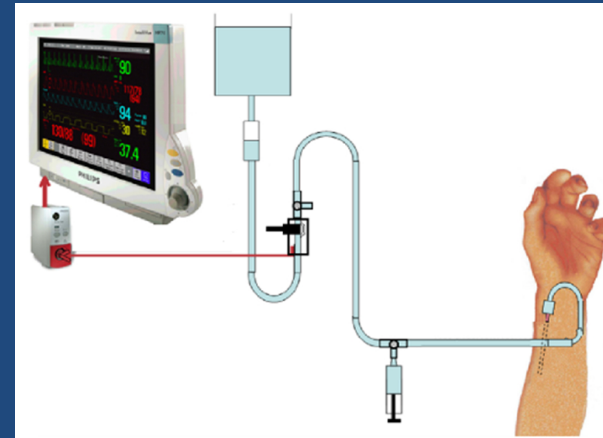
Monitoring

Voie veineuse centrale



- Pression veineuse centrale
- Saturation veineuse central en oxygène
- Gradient veino-artériel de la PCO₂

Cathéter artériel



- Monitoring PA invasive
- Prélèvements artériels répétés

Echographie cardiaque

- Indispensable et ubiquitaire
- Informations « faciles » : taille des ventricules, contractilité
- Evaluation hémodynamique globale : PRVG, débit cardiaque, fonction VD, péricarde...
- Examen non invasif, pouvant être répété
- Nombreuses formations

REVIEW

Open Access

Echocardiography as a guide for fluid management



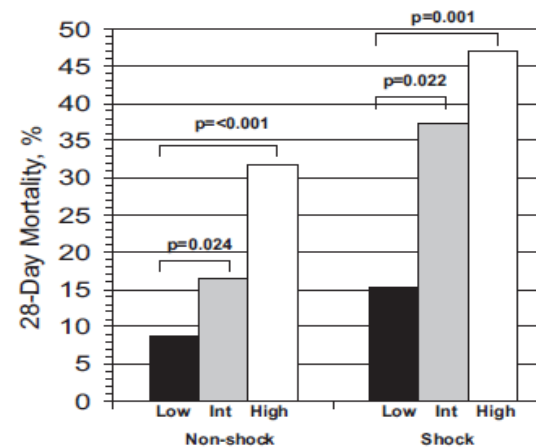
John H. Boyd^{1,2*}, Demetrios Sirounis^{1,2}, Julien Maizel^{4,5} and Michel Slama^{4,5}

Acide lactique

- Indicateur de l'hypoperfusion périphérique
- Normale $< 2 \text{ mmol/l}$
- Bonne valeur pronostique :



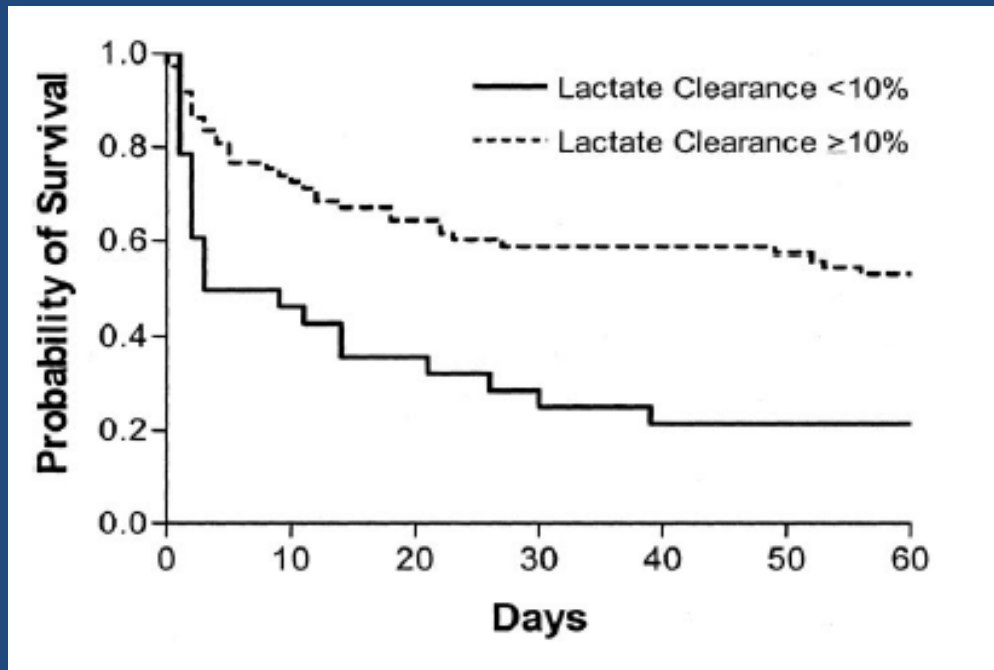
Low : $< 2 \text{ mmol/l}$
Int : $2-3,9 \text{ mmol/l}$
High : $\geq 4 \text{ mmol/l}$



Acide lactique

- « Clairance » des lactates

Baisse des lactates de plus de 10% dans les 6 premières heures = diminution de la mortalité



N'Guyen *et al.*, *Crit Care Med* 2004

Traitements adjuvants

- Insulinothérapie
- Corticostéroïdes à faibles doses (*Annané et al., Cochrane Database Syst Rev 2015*)
- Béta-bloquants (*Morelli et al., JAMA 2013*)
- Vasopressine
- Modulation spécifique du système immunitaire

Amélioration du pronostic

Effacité des programmes d'éducation

Table 2. Performance of Process-of-Care Measurements

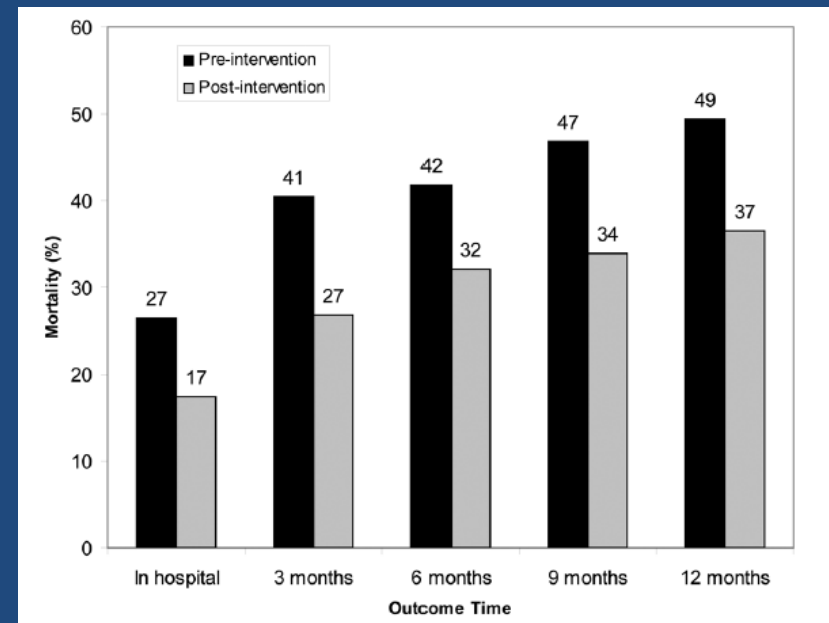
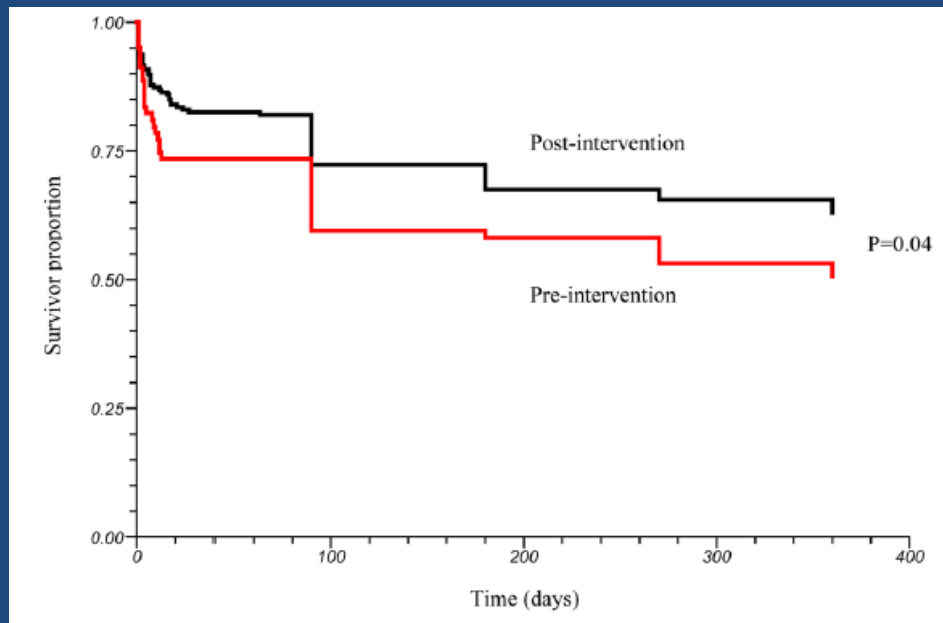
Type of Measure	Preintervention Cohort (n = 854)	Postintervention Cohort (n = 1465)	P Value
	Mean (SD) [95% CI]		
Time from presentation, min			
Serum lactate measured	152.5 (46.5) [137.4-167.5]	140.4 (37.4) [130.8-150.1]	.18
Blood culture obtained	136.5 (65.5) [120.0-153.0]	116.4 (46.3) [106.2-126.6]	.03
Antibiotics administered	156.0 (67.0) [139.9-172.0]	129.4 (36.8) [120.2-138.6]	.003
Central venous pressure ≥8 mm Hg achieved	238.4 (88.6) [219.4-257.3]	241.6 (93.4) [226.7-256.5]	.79
Central venous oxygen saturation ≥70% achieved	245.0 (212.0) [203.9-286.3]	258.9 (200.5) [235.4-282.5]	.55

Abbreviations: CI, confidence interval; ICU, intensive care unit.

Ferrer et al., JAMA 2008

Amélioration du pronostic

285 patients en choc septique aux urgences
Etude avant-après « Early goal-directed therapy »



Bénéfices maintenus à long-terme

Puskarich et al., Crit Care 2009

« Take home message »

- Urgence vitale : Golden Hour
- Reconnaissance et prise en charge agressive
- Approche personnalisée
- Différents acteurs des urgences
- Priorités :
 - Remplissage vasculaire
 - Antibiothérapie

