



Etats septiques graves à l'admission

**Rémy Gauzit
Réanimation Ste Marthe
Hôtel Dieu - Paris V
Afssaps - Commission d'AMM**



Montpellier

JNI 11^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

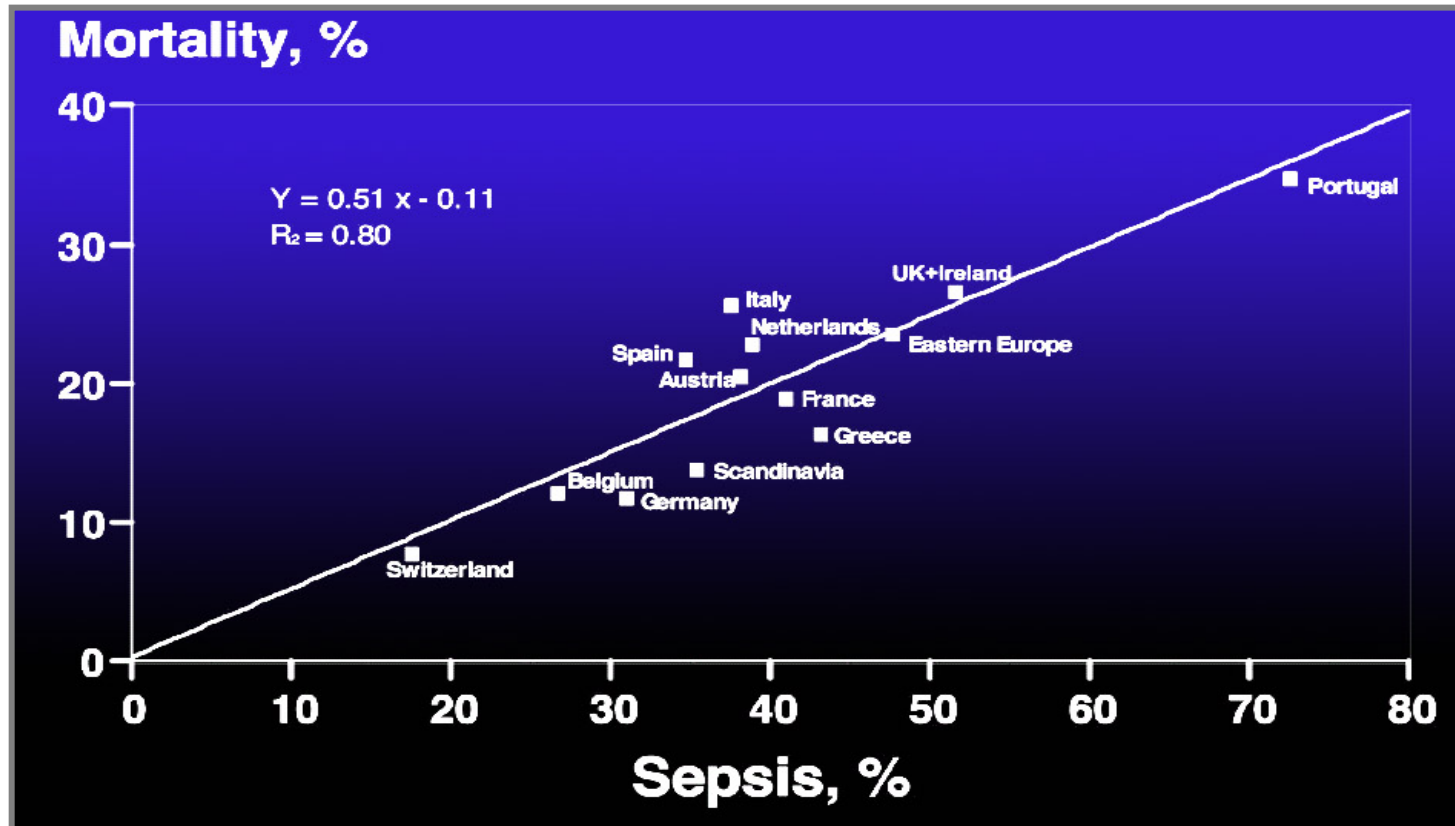
Du mercredi 9 au
vendredi 11 juin 2010
Corum - Montpellier



Déclaration de conflits d'intérêts : Remy Gauzit

- Intervenant au titre de consultant :
 - laboratoire MSD
 - laboratoire Janssen-Cilag
- Intervenant au titre d'orateur : laboratoire Sanofi-Aventis

Mortalité et choc septique



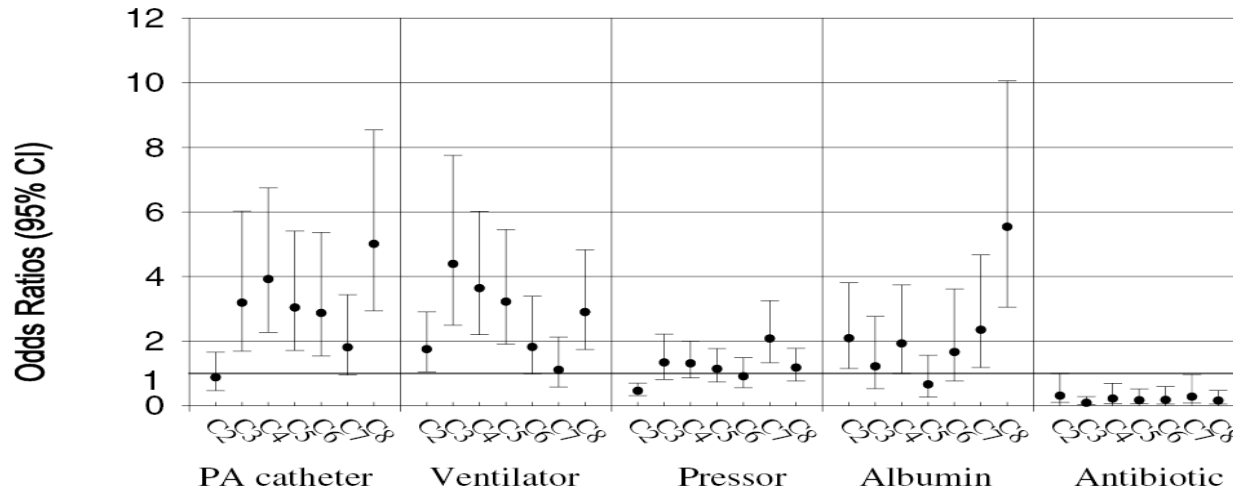
Si choc septique, mortalité : 54.2%

Severe sepsis: variation in resource and therapeutic modality use among academic centers



Juin 03

D Tony Yu¹, Edgar Black², Kenneth E Sands³, J Sanford Schwartz⁴, Patricia L Hibberd⁵, Paul S Graman⁶, Paul N Lanken⁷, Katherine L Kahn⁸, David R Snyderman⁹, Jeffrey Parsonnet¹⁰, Richard Moore¹¹, Richard Platt¹² and David W Bates¹³, for the Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group



- Hétérogénéité des pratiques, chez des patients eux mêmes hétérogènes
- Dispersion des moyens
 - diagnostiques
 - thérapeutiques
 - organisationnels

Un état septique, c'est....

Un exemple complexe de mise en route de procédures diagnostiques et thérapeutiques



Y a qu'à...

- Mettre en place les éléments physiques de la surveillance : voie veineuse centrale, cathétérisme artériel, éventuellement
- Intuber.
Faire un bilan biologique complet
- Assurer un diagnostic bactériologique par les prélèvements
- Mettre en route rapidement le traitement anti-infectieux par une antibiothérapie le plus souvent probabiliste (donc analyser la situation ou taper fort d'emblée)
- Rechercher de la source (parfois évidente, parfois à rechercher par l'imagerie) et éventuellement traitement de cette source (chirurgie, ablation d'un cathéter ...).
- Faire un remplissage précoce sur des objectifs prédéterminés.
- Transfuser si nécessaire.
- Régler le respirateur pour assurer une ventilation protectrice.
- Effectuer un test à l'ACTH et commencer les corticoïdes.
- Evaluer l'intérêt de protéine C activée.
- Dépister les bas débits cardiaques.
- Mettre en place un contrôle de la glycémie.

Traitement : 2 axes prioritaires

- **Antibiothérapie**
- **Eradication d'un foyer**
 - drainage (chirurgie)
 - ablation de matériel

- **Traitement des défaillances**
- **Contrôles rapide désordres hémodynamique (+++)**

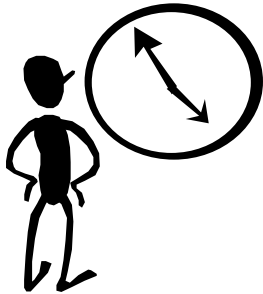
Infection

Traitements adjuvants
...HSHC, PnCa, insuline

Prise en charge d'un sepsis grave

Optimisation

1. Diagnostic rapide + évaluation sévérité
2. Procédures formalisées/standardisées
3. Objectifs clairs
4. Thérapeutiques adaptées
5. Place des traitements « adjuvants » ?



Importance ++++ du temps



ELSEVIER

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Conférence de consensus commune SFAR, SRLF (2005) 000-000

Texte court du consensus commun Sfar-SRLF : prise en charge
hémodynamique du sepsis grave (nouveau-né exclus)

Special Article

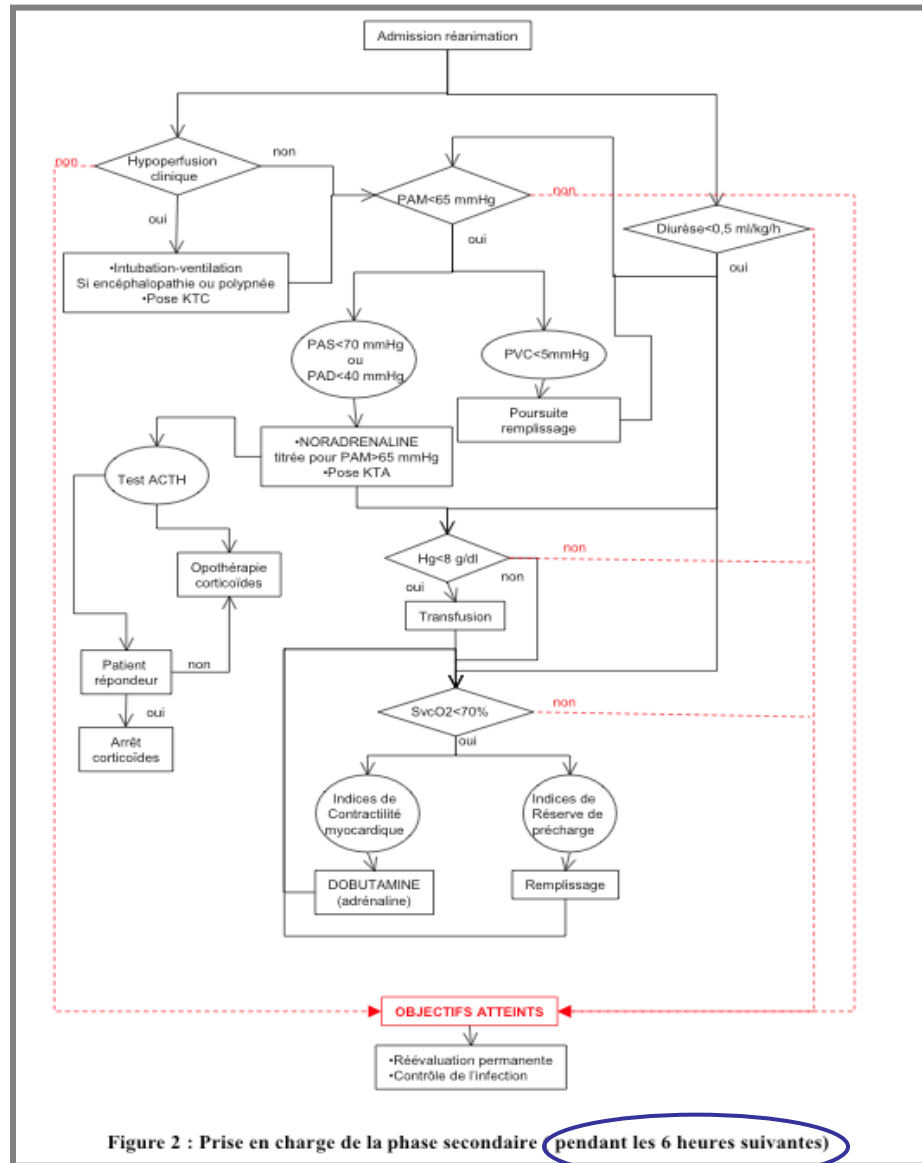
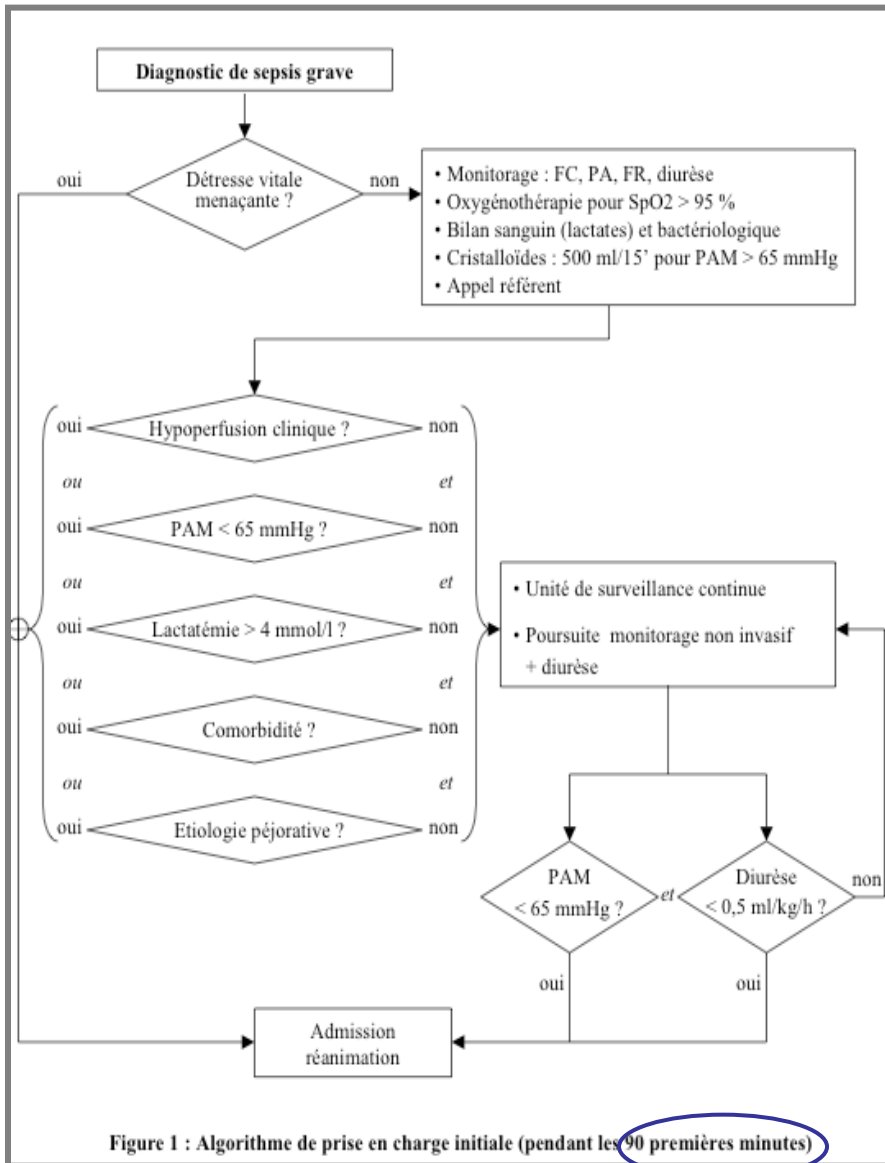
Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for
management of severe sepsis and septic shock: 2008

CCM 2008, ICM 2008

Mise en place de bundles...

« Bundle » ...?

- Méthode **structurée** pour améliorer le **processus de soins** et donc le pronostic des patients
- Ensemble simple (?) et cohérent de **plusieurs pratiques** bien définies, fondées sur des **preuves scientifiques solides**
- **Mis en œuvre correctement** → meilleur résultat sur le pronostic des patients, que lorsque chaque mesure est utilisée seule



The Surviving Sepsis Campaign: Robust evaluation and high-quality primary research is still needed*

Finfer CCM 2010

Wanted: early goal-directed therapy for septic shock—dead or alive, but not critically ill!

Kalil ICM 2010

Remise en question de certains aspects des « bundles »

- Intervention et soutien « (très) intéressés » de l'industrie dans la *Surviving Sepsis Campaign*
- Contrôle glycémique stricte : efficacité ? délétère ?
Etude Corticus NEJM 2009, NICE SUGAR NEJM 2009
- Doute +++ sur l'efficacité de la PnCa
- Intérêt de HSHC ?

MAIS : importance +++ de la mise en place d'une procédure standardisée prenant en compte les grands principes de la prise en charge

Before–after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock*

Scott T. Micek, PharmD; Nareg Roubinian, MD; Tim Heuring, PharmD; Meghan Bode, PharmD; Jennifer Williams, APRN; Courtney Harrison, RN; Theresa Murphy, PharmD; Donna Prentice, MSN; Brent E. Ruoff, MD; Marin H. Kollef, MD

(*Crit Care Med* 2006; 34:2707–2713)

Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol*

Nathan I. Shapiro, MD, MPH; Michael D. Howell, MD; Daniel Talmor, MD, MPH; Dermot Lahey, BA; Long Ngo, PhD; Jon Buras, MD, PhD; Richard E. Wolfe, MD; J. Woodrow Weiss, MD; Alan Lisbon, MD

(*Crit Care Med* 2006; 34:1025–1032)

Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality*

Crit Care Med 2007 Vol. 35, No. 4

H. Bryant Nguyen, MD, MS; Stephen W. Corbett, MD, PhD; Robert Steele, MD; Jim Banta, PhD, MPH; Robin T. Clark, BS; Sean R. Hayes; Jeremy Edwards; Thomas Cho, MD; William A. Wittlake, MD

Prospective External Validation of the Clinical Effectiveness of an Emergency Department-Based Early Goal-Directed Therapy Protocol for Severe Sepsis and Septic Shock*

(*CHEST* 2007; 132:425–432)

Alan E. Jones, MD; Anne Focht, RN, MSN; James M. Horton, MD; and Jeffrey A. Kline, MD

- Tous → amélioration des pratiques
- La plupart → amélioration de la survie
- Même s'il existe des problèmes méthodologiques (design des études, analyse des résultats...)

The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis*

Mitchell M. Levy, MD; R. Phillip Dellinger, MD; Sean R. Townsend, MD; Walter T. Linde-Zwirble;
John C. Marshall, MD; Julian Bion, MD; Christa Schorr, RN, MSN; Antonio Artigas, MD; Graham Ramsay, MD;
Richard Beale, MD; Margaret M. Parker, MD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Konrad Reinhart, MD; Eliezer Silva, MD;
Maurene Harvey, RN, MPH; Susan Regan, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH; on behalf of the Surviving Sepsis
Campaign

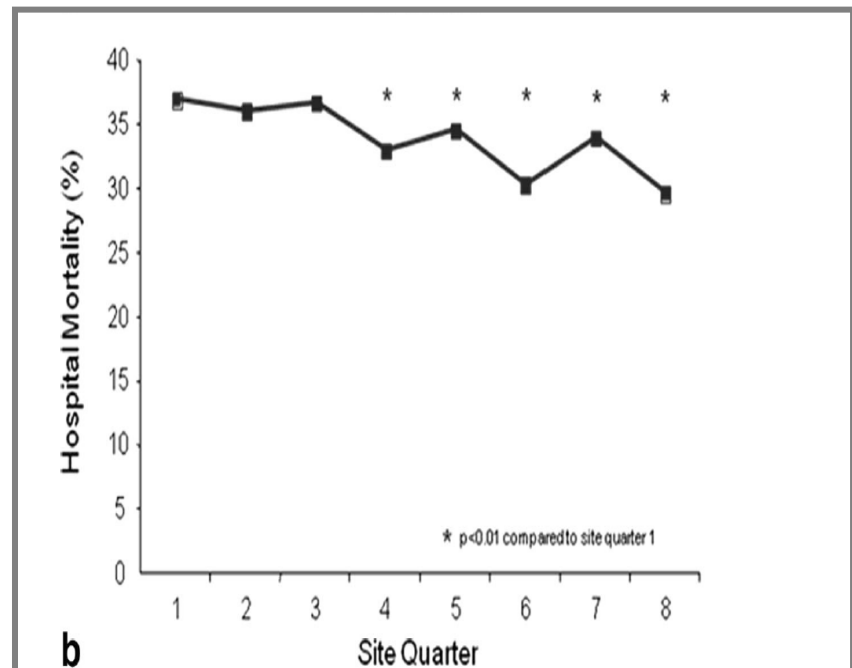
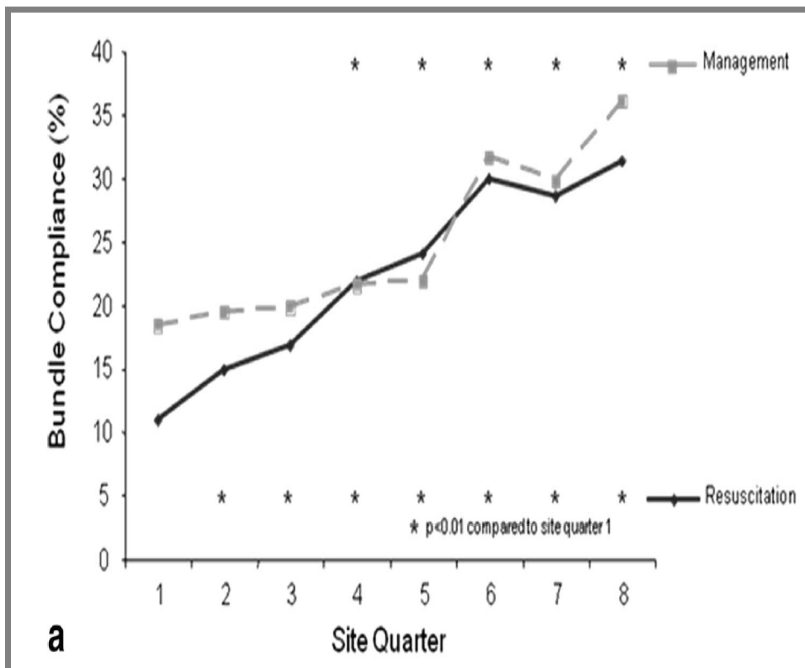
- 15 022 chocs septiques, 165 hôpitaux (USA, EU, Am Sud)
Rétrospectif, de janvier 2005 - mars 2008
Evaluation du respect des bundles à 6^{ème} h et 24^{ème} h
Analyse par périodes de 3 mois

The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis*

Feb 2010

Mitchell M. Levy, MD; R. Phillip Dellinger, MD; Sean R. Townsend, MD; Walter T. Linde-Zwirble; John C. Marshall, MD; Julian Bion, MD; Christa Schorr, RN, MSN; Antonio Artigas, MD; Graham Ramsay, MD; Richard Beale, MD; Margaret M. Parker, MD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Konrad Reinhart, MD; Eliezer Silva, MD; Maurene Harvey, RN, MPH; Susan Regan, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH; on behalf of the Surviving Sepsis Campaign

- 15 022 chocs septiques, 165 hôpitaux (USA, EU Am Sud)
Rétrospectif, de janvier 2005 - mars 2008
Evaluation du respect des bundles à 6^{ème} h et 24^{ème} h
Analyse par périodes de 3 mois



Diagnostic de sepsis grave

**Détresse vitale
menaçante ?**

organisée conjointement par

la Sfar et la SRLF

Prise en charge hémodynamique du
sepsis sévère (nouveau-né exclu)

Diagnostic de sepsis grave

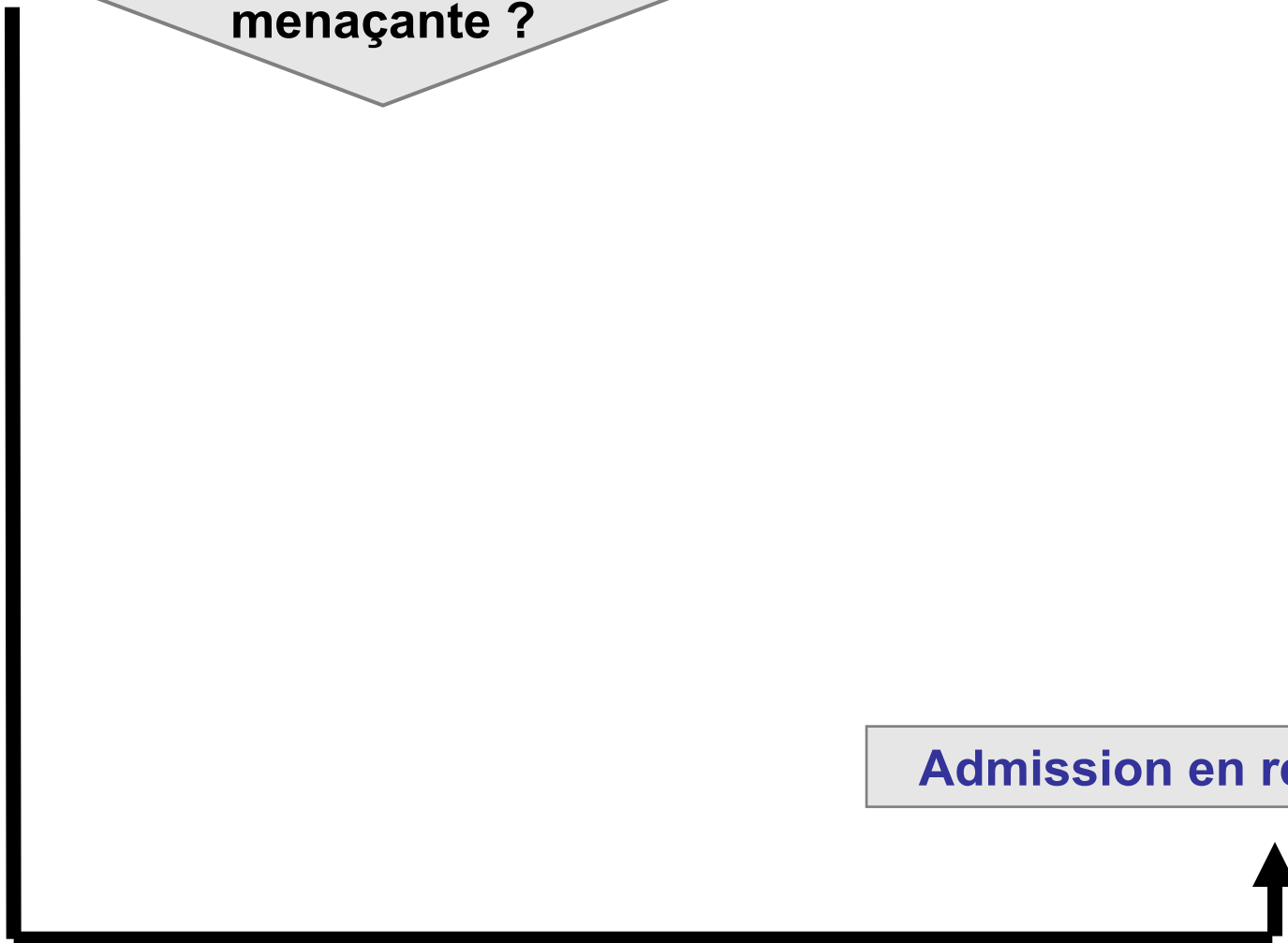
organisée conjointement par
la Sfar et la SRLF

Prise en charge hémodynamique du
sepsis sévère (nouveau-né exclu)

Oui

Détresse vitale
menaçante ?

Admission en réanimation



Diagnostic de sepsis grave

organisée conjointement par
la Sfar et la SRLF

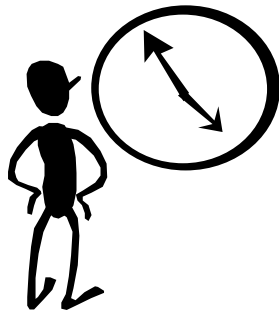
Prise en charge hémodynamique du
sepsis sévère (nouveau-né exclu)

Oui

Détresse vitale
menaçante ?

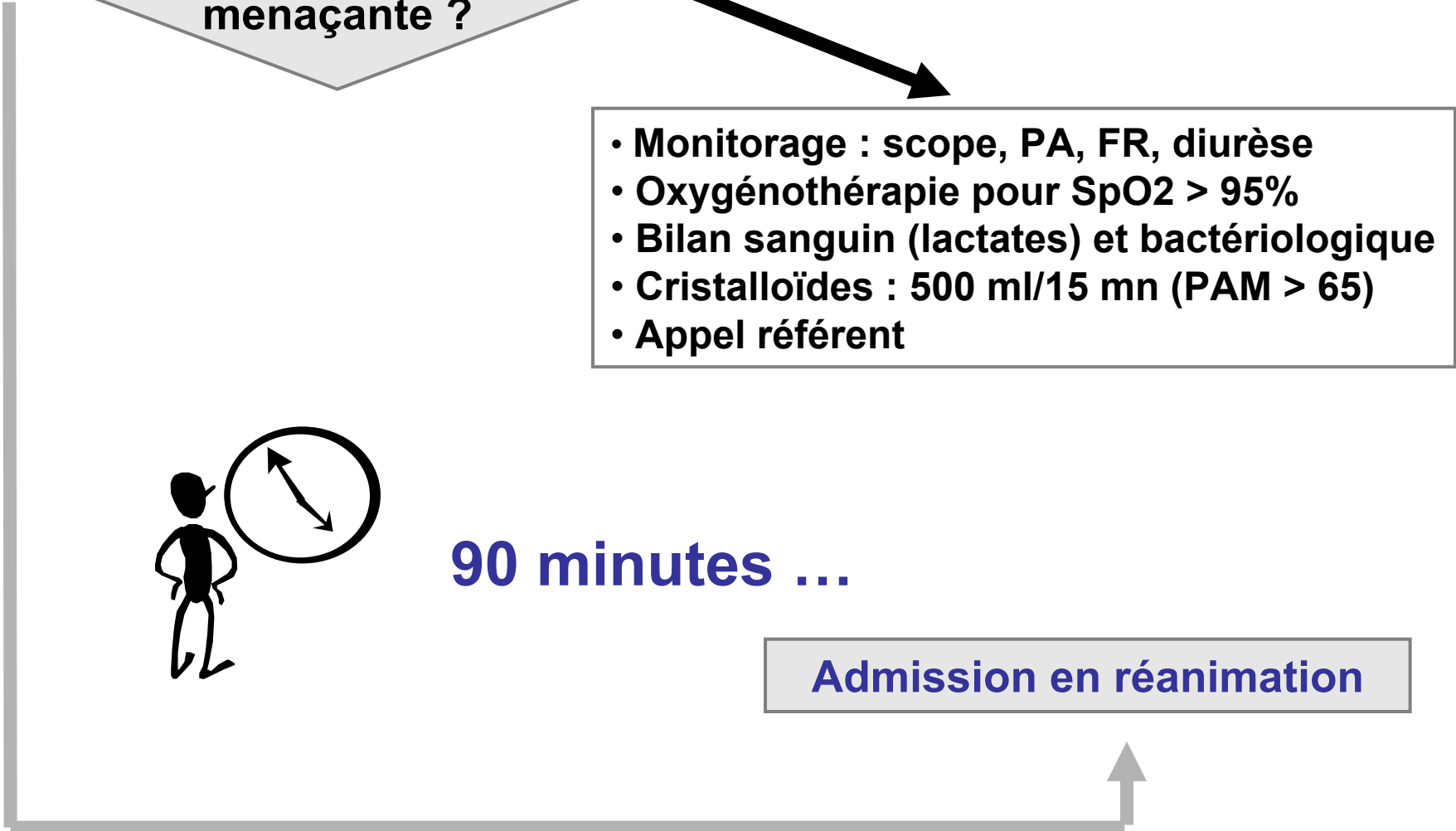
Non

- **Monitoring** : scope, PA, FR, diurèse
- **Oxygénothérapie** pour SpO2 > 95%
- **Bilan sanguin** (lactates) et bactériologique
- **Cristalloïdes** : 500 ml/15 mn (PAM > 65)
- **Appel référent**



90 minutes ...

Admission en réanimation



Avec quoi remplir ?

Cristalloïdes isotoniques

- Solutions « standards »
 - Chlorure de sodium 0,9%
 - Ringer lactate
- Solutions « balancées »
Isofundine®

Colloïdes de synthèse

- Gélatines fluides modifiées
 - 3% (Plasmion®)
 - 4% (Gelofusine®)
- Hydroxyéthylamidons
 - 240 kDa/0,5 (HEAfusine®, Hesteril®)
 - 130 kDa/0,4 (Restorvol®, Voluven®)

Solutions hypertoniques

- Hydroxyéthylamidon 200 kDa/0,5
 - HyperHES®)
- Dextran 70 (Rescuflow®)

Avec quoi remplir ?

Cristalloïdes isotoniques

- Solutions « standards »
 - Chlorure de sodium 0,9%
 - Ringer lactate
- Solutions « balancées »
Isfundine®

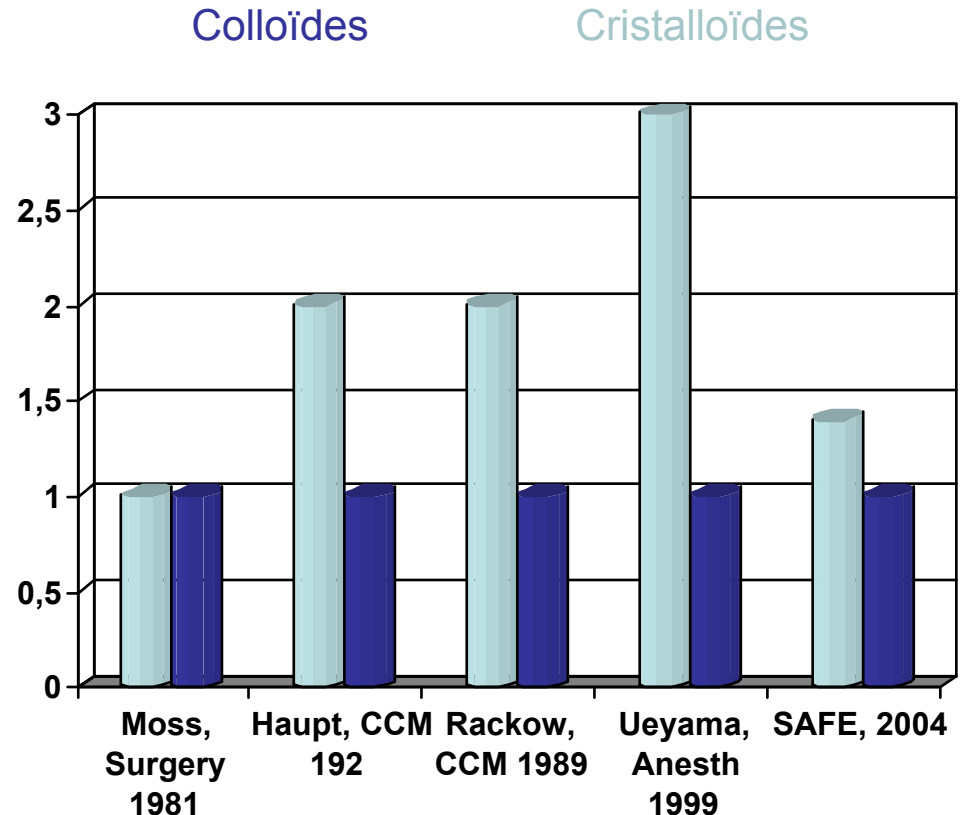
Colloïdes de synthèse

- Gélamines fluides modifiées
 - 3% (Plasmion®)
 - 4% (Gelofusine®)
- Hydroxyéthylamidons
 - 240 kDa/0,5 (HEAfusine®, Hesteril®)
 - 130 kDa/0,4 (Restorvol®, Voluven®)

Solutions hypertoniques

- Hydroxyéthylamidon 200 kDa/0,5
 - HyperHES®)
- Dextran 70 (Rescuflow®)

Volume nécessaire pour obtenir le même effet ?



Avec quoi remplir ?

1. Les produits sanguins stables ou labiles, les dextrans et les amidons de poids moléculaire $>$ à 150 KDa ne doivent pas être employés comme des solutés de remplissage
2. Les cristalloïdes et les autres colloïdes, quand ils sont titrés pour un même objectif hémodynamique, ont une efficacité équivalente.
3. Compte tenu d'un coût bien moindre et de leur innocuité, on peut recommander les cristalloïdes isotoniques, surtout à la phase initiale du choc.

Grade B

Transfusion : objectif Hb 8 à 9 g/100ml

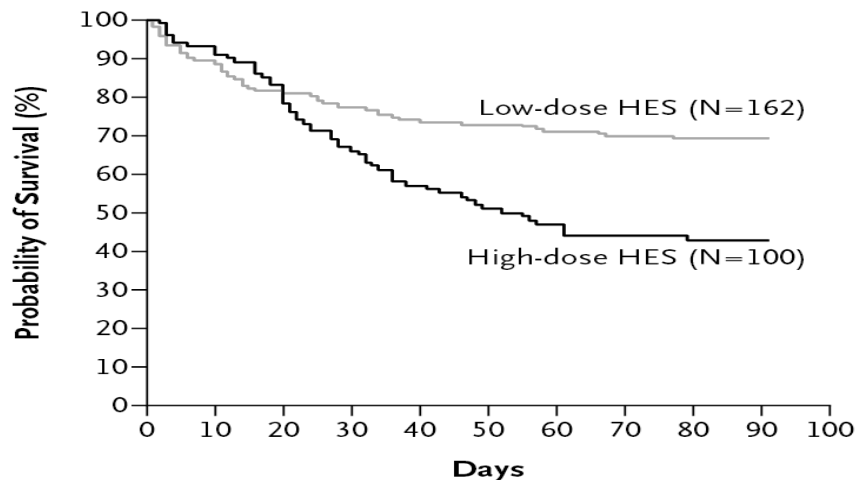
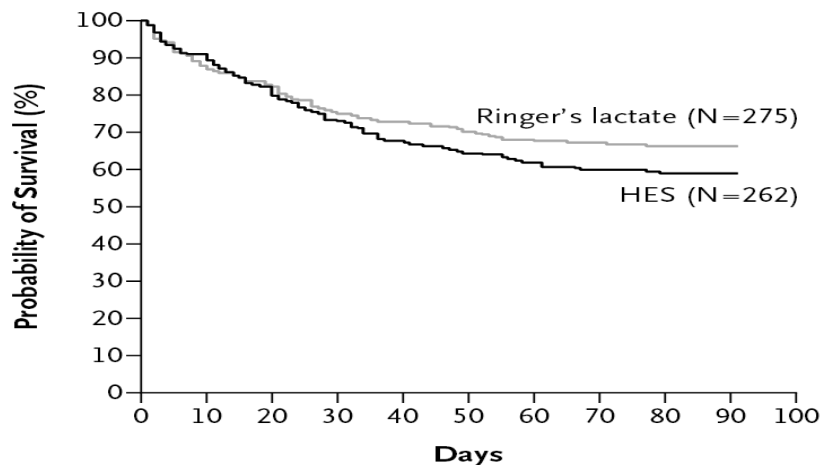
Grade C

organisée conjointement par
la Sfar et la SRLF

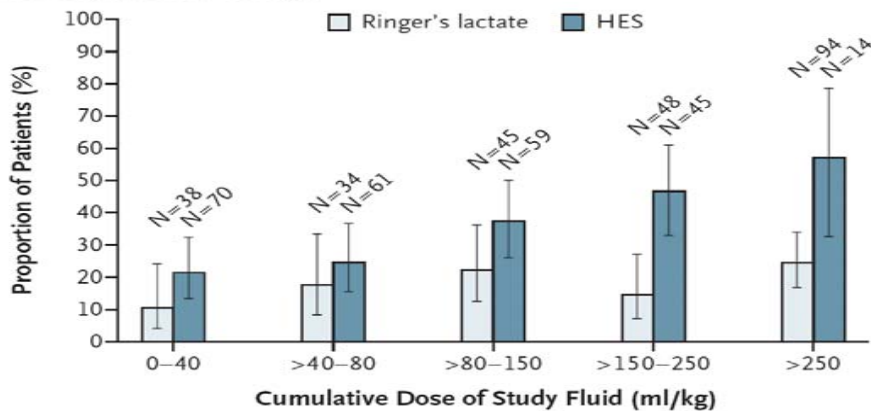
Prise en charge hémodynamique du
sepsis sévère (nouveau-né exclu)

ORIGINAL ARTICLE

Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis



Renal-Replacement Therapy



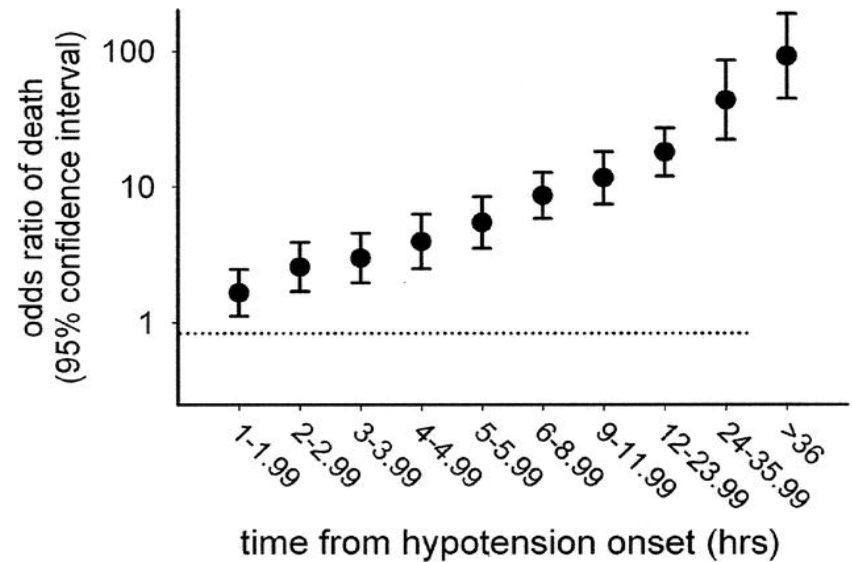
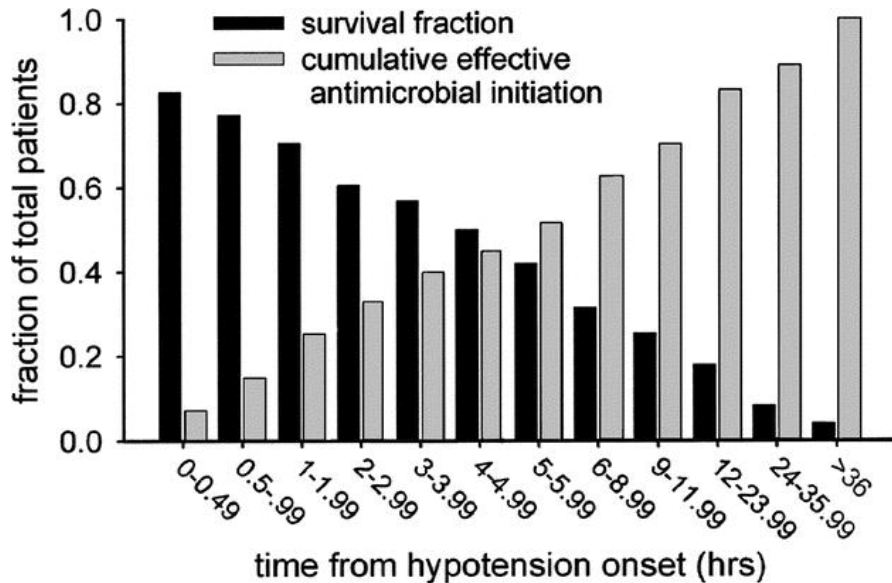
« Low-dose » ≤ 22 ml/kg/j
 Dose cumulée 48.3 ml/kg [21.9-96.2]
 « High-dose » > 22 ml/kg/j
 Dose cumulée 136.0 ml/kg [79-180]

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

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

Jun 2006

2 154 chocs septiques Analyse rétrospective



Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: The PNEUMOREA prospective multicenter study*



Novembre 2006

Marc Auburtin, MD; Michel Wolff, MD; Julien Charpentier, MD; Emmanuelle Varon, MD;
 Yves Le Tulzo, MD, PhD; Christophe Girault, MD; Ismaël Mohammadi, MD; Benoît Renard, MD;
 Bruno Mou...

Dans le choc septique, les antibiotiques ...c'est automatique ... et dans la 1ère heure

Table 1
 3-month

SAPS
 Peni
 Inter

antibiotic treatment			
CSF leukocyte count >10 ³ /μL	0.30	0.10–0.944	.04

SAPS, Simplified Acute Physiology Score; CSF, cerebrospinal fluid.

Variables univariately associated with 3-month mortality event on Table 1 were introduced in the model at the first step of a stepwise selection procedure.

*Per point.

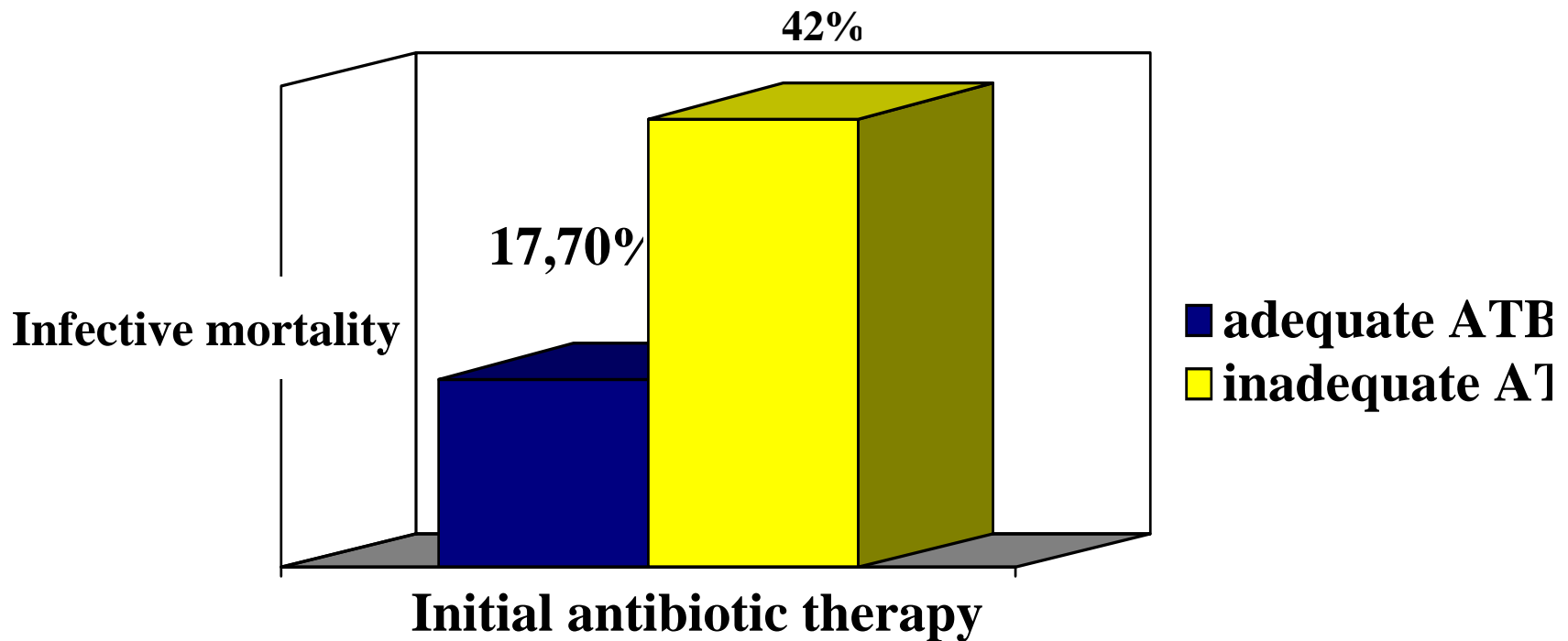
Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections*



Février 1999

A Risk Factor for Hospital Mortality Among Critically Ill Patients

Marin H. Kollef, MD, FCCP; Glenda Sherman, RN; Suzanne Ward, RN and Victoria J. Fraser, MD



Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock

*Anand Kumar, MD; Paul Ellis, MD; Yaseen Arabi, MD, FCCP;
Dan Roberts, MD; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD, FCCP;
Peter Dodek, MD; Gordon Wood, MD; Aseem Kumar, PhD; David Simon, MD;
Cheryl Peters, RN; Muhammad Ahsan, MD; Dan Chateau, PhD; and the
Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group**

Analyse rétrospective de 5 715 chocs septiques ATB inadaptée dans 20 % des cas

- **Survie 10 % vs 52 % si adéquation**
- **Risque de décès si ATB inadéquate :**
OR 8,9; 95%CI, 6,6 to 12,2
- **Diminution de survie variable selon la pathologie:**
 - x 2,3 si *S. pneumoniae*
 - x 17,6 pour bactériémie primaire

FR d'ATB inadaptée

- | | |
|-----------------------------|------------------------|
| - Chimiothérapie | - Corticothérapie |
| - BPCO | - Ins Rénale chronique |
| - Toxicomane | - Infection KT |
| - <i>S.aureus</i> , levures | - Inf nosocomiale |

Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008

CCM 2008, ICM 2008

Antibiothérapie

- Begin intravenous antibiotics as early as possible and always within the first hour of recognizing severe sepsis (1D) and septic shock (1B)
- Broad-spectrum: one or more agents active against likely bacterial/fungal pathogens and with good penetration into presumed source (1B)
- Reassess antimicrobial regimen daily to optimize efficacy, prevent resistance, avoid toxicity, and minimize costs (1C)
- Consider combination therapy in *Pseudomonas* infections (2D)
- Consider combination empiric therapy in neutropenic patients (2D)
- Combination therapy $\leq 3-5$ days and de-escalation following susceptibilities (2D)
- Duration of therapy typically limited to 7-10 days, longer if response is slow or there are undrainable foci of infection or immunologic deficiencies (1D)
- Stop antimicrobial therapy if cause is found to be noninfectious (1D)

Optimisation Pk/Pd

Choc septique : conditions défavorables

- sepsis, choc, ventilation mécanique, oedèmes
- dysfonction rénale, hépatique, hypo albuminémie
- interactions médicamenteuses...



Diffusion tissulaire altérée

Modifications Pk

- Vd ↗ (x 2 à 4) → Cmax diminuée
- demie-vie ↗ (x 2 à 3) → Crésiduelle augmentée
- clearance rénale ↗ si sepsis ou ↘ si ins rénale

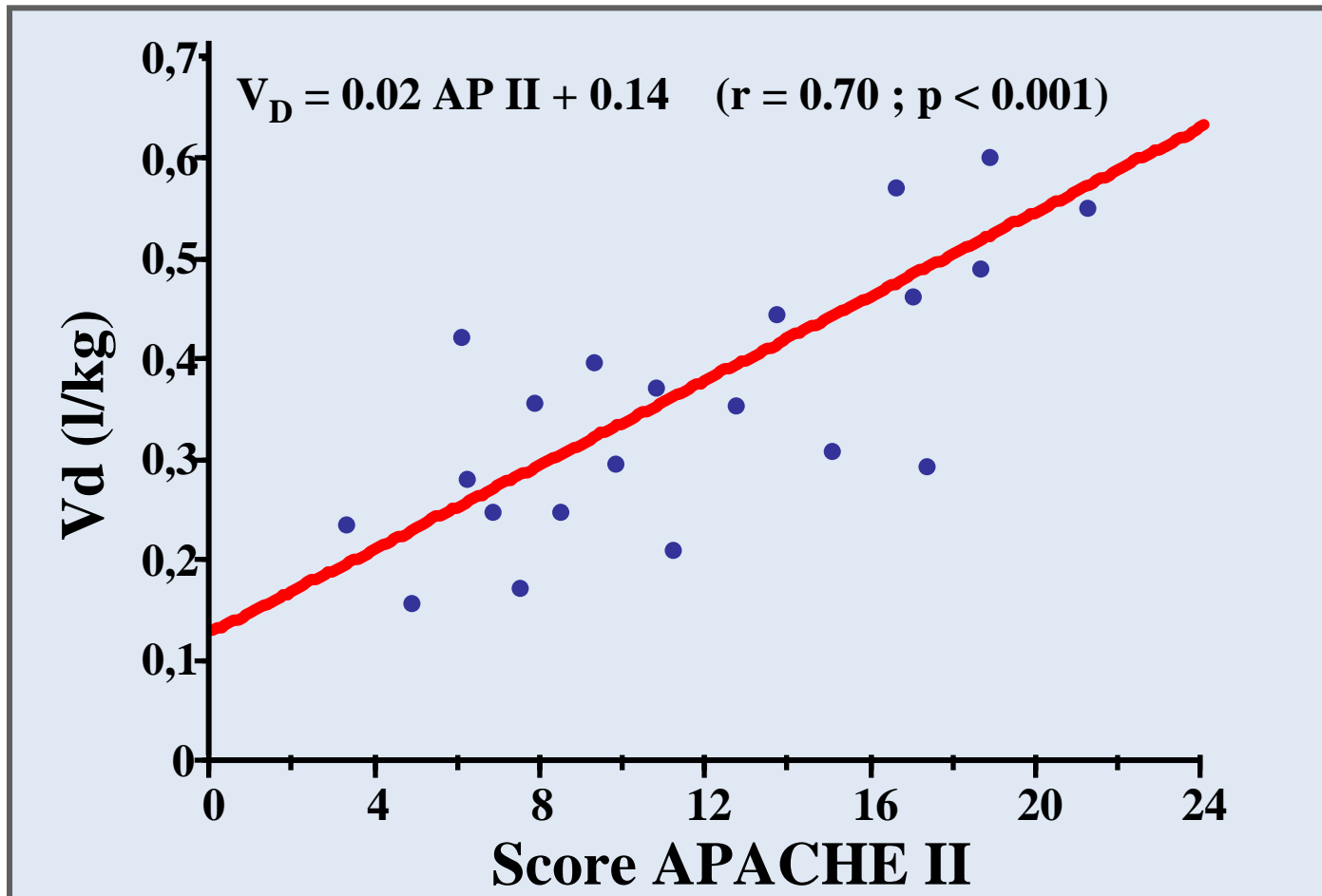
Risque de sous dosage → fortes posologies initiales

Variabilités +++

- inter patients
- intra patient au cours du temps, suivant l'évolution clinique

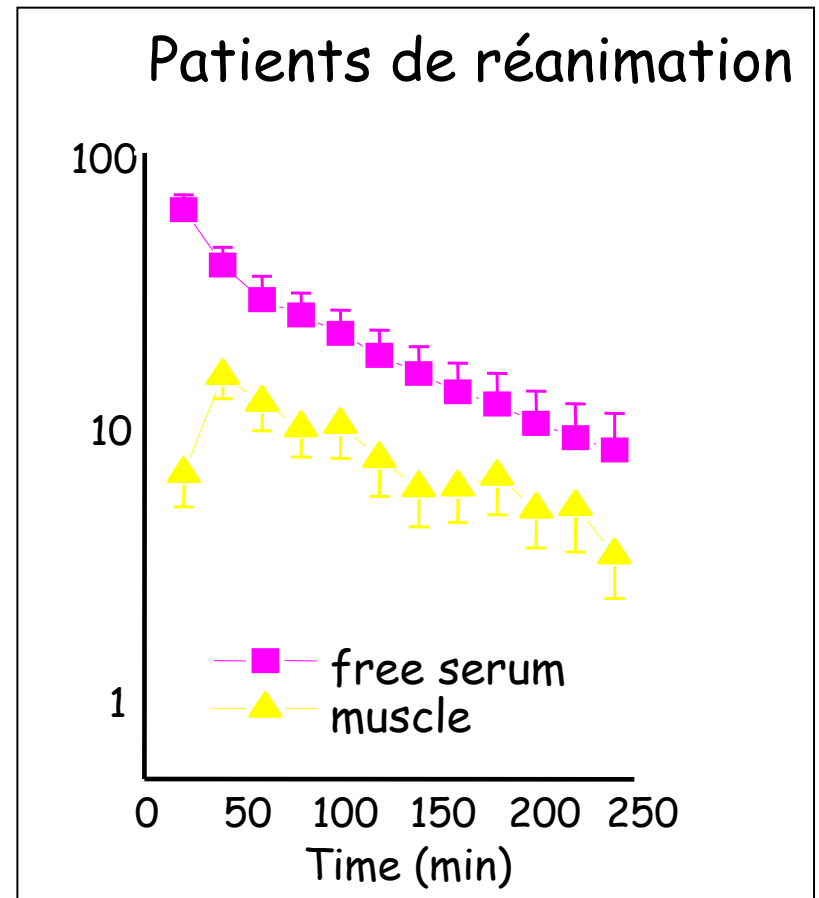
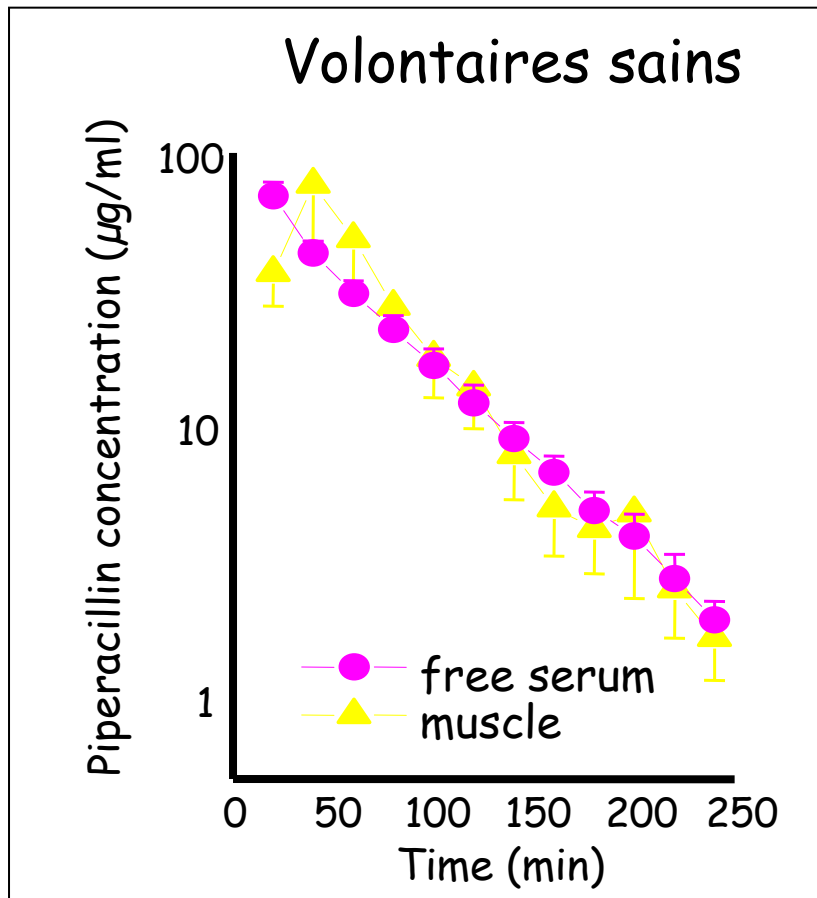
Pk chez les patients de réanimation

VD de l'AMK : proportionnel à la gravité



Pk chez les patients de réanimation

Diffusion de la pipéracilline



Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008

CCM 2008, ICM 2008

Identification et contrôle de la source

- A specific anatomic site of infection should be established as rapidly as possible (1C) and within first 6 hrs of presentation (1D)
- Formally evaluate patient for a focus of infection amenable to source control measures (e.g. abscess drainage, tissue debridement) (1C)
- Implement source control measures as soon as possible following successful initial resuscitation (1C) (exception: infected pancreatic necrosis, where surgical intervention is best delayed) (2B)
- Choose source control measure with maximum efficacy and minimal physiologic upset (1D)
- Remove intravascular access devices if potentially infected (1C)

Diagnostic de sepsis grave

- Monitoring : scope, PA, FR, diurèse
- Oxygénothérapie pour $SpO_2 > 95\%$
- Bilan sanguin (lactates) et bactériologie
- Cristalloïdes : 500 ml/15 mn ($PAM > 65$)
- Appel référent

Oui

Détresse vitale
menaçante ?

Non

Réévaluation +++

Hypoperfusion clinique ?

Non

Unité de Surveillance Continue
Monitoring non invasif poursuivi

PAM < 65 mmHg?

Réévaluation +++

Lactate > 4 mmol/l ?

PAM < 65 mmHg ?

Oui

Comorbidité ?

Diurèse < 0,5 ml/kg/h ?

Oui

Etiologie péjorative ?

Admission en réanimation

organisée conjointement par
la Sfar et la SRLF

Prise en charge hémodynamique du
sepsis sévère (nouveau-né exclu)

Texte court du consensus commun Sfar–SRLF : prise en charge hémodynamique du sepsis grave (nouveau-né exclus)

3.1. Traitement vasoconstricteur

Les médicaments vasoconstricteurs doivent être utilisés si le remplissage vasculaire ne permet pas d'obtenir une PAM > 65 mmHg (grade B). L'utilisation précoce de ces agents est recommandée car elle permet de limiter la survenue des défaillances viscérales (grade E).

La noradrénaline étant la plus puissante des amines vasoconstrictrices, elle doit être utilisée en première intention (grade E).

La vasopressine (0,01 à 0,04 U/min) ou la terlipressine (bolus de 1 à 2 mg) peut être utilisée dans les chocs réfractaires (grade E).

Texte court du consensus commun Sfar–SRLF : prise en charge hémodynamique du sepsis grave (nouveau-né exclus)

3.2. Traitement inotrope positif

L'adjonction systématique des inotropes n'est pas recommandée (grade E).

L'indication des inotropes, chez un patient ayant bénéficié d'un traitement bien conduit (optimisation de la volémie, administration de vasopresseurs et correction d'une anémie), ne peut pas se justifier par une valeur isolée de débit cardiaque. Il est recommandé qu'elle soit toujours associée à une valeur de la $SvcO_2$ inférieure à 70 % (grade B).

Il est recommandé d'évaluer l'efficacité du traitement inotrope sur l'amélioration de la $SvcO_2$, la baisse de la lactémie et la surveillance des paramètres évaluant la fonction myocardique (grade E).

L'association de la dobutamine à la noradrénaline permet d'adapter de façon séparée les composantes α_1 - et β_2 -adrénergiques, elle est recommandée en première intention (grade E). L'adrénaline apparaît aussi efficace mais ses effets métaboliques peuvent restreindre son utilisation.

Optimisation de la prise en charge d'un patient en choc septique ?

Le pronostic est lié au temps qui passe...

- **Reconnaissance rapide**
 - du sepsis
 - de ses formes « graves »
- **Antibiothérapie précoce et adaptée**
- **Stratégie/organisation locale formalisée**
 - médicale
 - ET paramédicale
- **Objectifs et délais clairement énoncés, connus de tous**

FAIRE VITE et BIEN, mais uniquement ce que nous savons faire.....

Why Dont' Physicians Follow Clinical practice Guidelines?

A framework for improvement

Cabana, JAMA, 1999

120 enquêtes publiées entre 1966 et 1997

- **Sept sous groupes de barrières:**
 - **absence d'information sur l'existence de reco (n = 46)**
 - **existence connue mais non assimilée (n = 31)**
 - **désaccord avec les recommandations (n = 33)**
 - **manque d'initiative personnelle pour appliquer ou faire appliquer les recommandations (n = 19)**
 - **croyance que la recommandation n'aura pas d'effet favorable (n = 8)**
 - **inertie pour changer les pratiques (n = 14)**
 - **barrières externes liées aux patients, à l'environnement ou aux recommandations elles mêmes (n = 34)**