

Mise au point

Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant

Early management of severe sepsis and shock in children and adults

Groupe transversal sepsis^{1,*}

Service de réanimation médicale, CHU Henri-Mondor, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 51, avenue de Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France

Disponible sur internet le 27 novembre 2006

Résumé

La diffusion des recommandations émises par le groupe international de la « surviving sepsis campaign » a donné l'occasion de réunir un groupe multidisciplinaire pour émettre des recommandations concernant la prise en charge initiale et multidisciplinaire des états infectieux graves. Constitué de représentants de sept sociétés savantes, le groupe s'est focalisé sur l'identification précoce et la prise en charge initiale de ces malades, y compris dès le stade préhospitalier, et l'organisation de cette prise en charge. Les recommandations tiennent compte de la récente conférence de consensus commune à la Sfar et la SRLF sur la prise en charge hémodynamique. Elles sont destinées à servir de base à l'élaboration de guides synthétiques et d'évaluation de pratiques pour les services d'urgences et de réanimation.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The recent availability of the « Surviving Sepsis Campaign » guidelines provided the opportunity to gather an expert panel of emergency medicine, infectious diseases and intensive care physicians representing seven professional societies to elaborate this recommendation document. The guidelines document focuses on early identification and management of both adult and pediatric patients with severe sepsis, and the organization of health care systems for initial management of these patients. The document is expected to provide a basis for elaboration of clinical practice guidelines and clinical pathways for severe sepsis and their evaluation.

© 2006 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Infection ; Sepsis ; Choc septique ; Recommandations

Keywords : Infection; Sepsis; Septic shock; Guidelines

1. Préambule

Les *objectifs* du groupe de travail ont été précisés lors d'une réunion commune en juin 2005. Il s'agit :

- d'utiliser au mieux l'opportunité fournie par la « Surviving Sepsis Campaign » (SSC) [1] internationale pour promouvoir en France la prise en charge précoce des états septiques graves — après éventuelle actualisation de ses éléments lors de la conférence de consensus commune SRLF–Sfar sur leur prise en charge hémodynamique — et inciter à l'évaluation de la mise en pratique des recommandations, notamment dans les services d'urgences et de réanimation ;
- l'objectif général de cette action est *une amélioration du pronostic des états septiques graves*, dont on connaît la fréquence et la gravité grâce à plusieurs enquêtes récentes, y compris en France.

En pratique, *la précocité et la qualité de la prise en charge initiale* (le premier « bouquet d'objectifs » de la SSC), qui implique différents acteurs de manière coordonnée (Annexe

* Auteur correspondant. C. Brun-Buisson

Adresse e-mail : christian.brun-buisson@hmn.aphp.fr (C. Brun-Buisson).

¹ Liste des sociétés participantes et membres du Groupe transversal sepsis : *sociétés et organisations participantes* : ADARPEF, GFRUP, Samu de France, Sfar, SFMU, SPILF, et SRLF ; *membres du groupe d'experts* : D. Annane (SRLF), J. Carlet (SRLF–SPILF), J.-F. Dhainaut (SRLF), P. Gerbeaux (SFMU), P. Goldstein (Samu de France), J. Hamza (ADARPEF), F. Leclerc (G-Frup), P. Leconte (SFMU), P. Montravers (Sfar), Y. Malledant (Sfar), G. Orliaguet (ADARPEF), D. Payen (Sfar), J.-L. Pourriat (Sfar), A. Sadik (G-Frup), J.-P. Sollet (SPILF), B. Vallet (Sfar) ; *coordination* : C. Brun-Buisson (SRLF), C. Martin (Sfar).

1A), apparaissent comme des éléments déterminants du pronostic ; le second « bouquet d'objectifs » (Annexe 1B) apparaît beaucoup plus du ressort d'une prise en charge spécifique en réanimation et adaptée à chaque malade, se situant dans un second temps, en principe déjà dans le contexte d'une réanimation « avancée ».

Le groupe a ainsi convenu de produire un texte consensuel, focalisé sur :

- l'identification précoce des malades septiques, qu'il s'agisse d'adultes ou d'enfants et ;
- l'organisation de la prise en charge initiale, et notamment l'articulation entre les services d'urgences (y compris pré-hospitaliers) et de réanimation.

Ces documents sont destinés à être largement diffusés auprès des nombreux intervenants potentiels (urgences préhospitalières et Samu/SMUR, urgences hospitalières, urgences intrahospitalières, réanimations, etc.), pour servir de média de sensibilisation, d'information et de guide de pratique synthétiques.

NB : les recommandations figurant dans ce document sont susceptibles d'évoluer dans l'avenir en fonction de l'acquisition de nouvelles données, qui pourront justifier leur révision.

2. Identification précoce des états septiques graves chez l'adulte

2.1. Contexte : les états septiques graves en France

L'épidémiologie des syndromes septiques graves (SSG) en réanimation est maintenant bien connue, de même que leurs implications en termes de morbidité et de difficultés de prise en charge [2–10]. Elle l'est beaucoup moins en dehors des services de réanimation.

L'enquête récente (2001) « Episepsis », menée dans 205 services de réanimation français [7] a permis de montrer qu'environ 15 % des malades hospitalisés en réanimation présentaient un SSG (Tableau 1), le plus souvent dès l'admission (70 % des cas). Les infections en cause sont très majoritairement d'origine respiratoire (50 %) ou intra-abdominale (25 %), plus rarement urinaire (5 %) ou d'autre origine. L'infection est microbiologiquement documentée dans moins de 70 % des cas.

Tableau 1

Estimation de la prévalence des états septiques graves (SSG) dans diverses études, en réanimation et à l'hôpital

| Étude [référence] | Prévalence en réanimation | | Estimation rapportée à la population ^b | Prévalence hôpital |
|-----------------------------|--|-----------|---|--------------------|
| | pour 100 admis | IC 95 % | pour 100 000 admis (IC 95 %) | pour 1000 admis |
| Europe, 2001 [2] | 15,5 (10,1 ^a) ^c | 14,9–16,0 | – | – |
| France, 1995 [11] | 11,9 | 10,6–13,3 | – | 2,9 |
| France, 2004 [7] | 14,6 (11,6 ^a) | – | – | – |
| Pays-Bas, 1993 [12] | – | – | – | 4,6 |
| Nouvelle-Zélande, 2004 [10] | 11,8 ^a | 10,9–12,6 | 68 (66–69) ^a | – |
| Royaume-Uni, 2003 [9] | 27,1 ^a | – | 51 (46–58) ^a | – |

^a À l'admission en réanimation seulement.

^b Estimation d'incidence limitée aux malades hospitalisés en réanimation seulement.

^c Prévalence de 25,4 % chez les malades ayant une durée de séjour supérieure à 24 heures.

Bien qu'une tendance à l'amélioration du pronostic ait été observée dans la dernière décennie [4,7], la mortalité reste très élevée, de l'ordre de 30 % à 28 jours et de 40 % globalement. La durée de séjour médiane des malades est de 10–15 jours en réanimation, mais pour les malades qui survivent, la durée de séjour à l'hôpital s'étend souvent au-delà d'un mois (médiane 25 jours) ; 12 % ont une durée de séjour hospitalier supérieure à deux mois. Les coûts associés à cette prise en charge sont évidemment très élevés.

Plus généralement, on estime qu'environ 75 000 cas de SSG (ou choc) seraient hospitalisés dans les services de réanimation chaque année en France [7]. Les tendances évolutives observées aux États-Unis indiquent un accroissement relatif de leur incidence dans les deux dernières décennies (de 90 % en dix ans), [8] probablement associé au vieillissement de la population, à la fréquence d'utilisation des thérapeutiques immunodépressives et des dispositifs invasifs. Une identification plus exhaustive des cas a également pu contribuer à cette augmentation d'incidence.

En France, une enquête menée dans 24 hôpitaux en 1995 (85 700 admissions) retrouvait une incidence globale des SSG de 6,0 (IC 95 % 5,5–6,6) pour 1000 admissions [11] ; cette incidence était 40 fois supérieure (près de 12 %) dans les unités de réanimation par rapport aux services d'hospitalisation conventionnelle (près de 3 p. 1000). Néanmoins, ces derniers représentaient environ 50 % de l'ensemble des cas de SSG observés à l'hôpital, suggérant qu'une fraction importante des malades en état septique grave pourrait être prise en charge de manière plus précoce en réanimation ; cependant, la fraction de ces malades transférés en réanimation et le délai correspondant n'étaient pas connus. Parallèlement, l'incidence globale des bactériémies était relevée à près de 10 pour 1000, dont seulement environ 25 % sont observées en réanimation (Tableau 2).

En résumé, la prévalence des syndromes septiques est élevée en réanimation (environ 15 %), mais près de 50 % de l'ensemble des cas sont observés en dehors de la réanimation ; cela suggère l'importance d'une sensibilisation à ce syndrome pour une prise en charge précoce et adaptée. Par ailleurs, cette incidence est en augmentation constante, et même si la mortalité tend à diminuer, les SSG représentent une cause de mortalité majeure à l'hôpital.

Tableau 2

Estimation de l'incidence de bactériémies et de SSG dans les hôpitaux français, et selon le secteur d'hospitalisation [11]

| | Bactériémie ^a | | Sepsis grave ^{a,b} |
|--------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | Ensemble des épisodes | Épisodes associés à un SSG | |
| Hôpital | 9,8 (9,2–10,5) | 2,6 (2,2–2,9) | 6,0 (5,5–6,6) |
| Services | 8,2 (7,5–8,8) | 1,4 (1,1–1,7) | 2,9 (2,5–3,2) |
| Réanimations | 69 (59–80) | 45 (37–54) | 119 (106–133) |

^a Les taux sont donnés pour 1000 admissions (avec intervalle de confiance à 95 %). Un sepsis grave complique 26 % de l'ensemble des épisodes de bactériémie, dont 17 % de ceux survenant dans les services d'hospitalisation conventionnelle et 65 % des épisodes survenant en réanimation ($p < 10^{-4}$).

^b Inclus les épisodes de sepsis graves bactériémiques.

Dans l'objectif d'une identification et d'une orientation précoces des états septiques graves ou à risque de le devenir, en particulier lorsque le malade est vu initialement dans un Samu ou dans un service d'hospitalisation conventionnelle, et pour une prise en charge d'emblée optimale, plusieurs questions se posent à l'urgentiste ou au réanimateur :

- quels critères permettent de définir l'existence d'un sepsis ?
- comment suspecter l'existence probable d'un syndrome infectieux ?
- comment dépister et utiliser les critères de dysfonction d'organe ?
- quels sont les éléments d'orientation de la prise en charge initiale ?

L'approche que l'on peut adopter pour les états septiques est une approche similaire à celle utilisée pour les pneumopathies communautaires vues aux urgences — d'ailleurs principale cause des états septiques graves — visant à estimer la gravité ou le risque d'aggravation pour aider à l'orientation et la prise en charge initiale [13,14].

2.2. Définitions et identification des états septiques

L'état septique, quelle qu'en soit la gravité, est défini par la présence d'une infection — documentée ou fortement suspectée — et de signes caractérisant la « réponse inflammatoire » de l'organisme à celle-ci.

Tableau 3

Critères de SRIS et sepsis [15]

| | Critères diagnostiques | Valeur seuil |
|---|---|--|
| Bactériémie | Présence de germe(s) viable(s) dans le sang | Hémoculture positive |
| Tableau d'inflammation systémique aiguë (« SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique ») | Réponse inflammatoire systémique à une variété d'agressions cliniques 2 des signes suivants ^a | |
| | Température | > 38,3 °C ou < 36 °C |
| | Fréquence cardiaque | > 90/min |
| | Fréquence respiratoire ou PaCO ₂ | > 20/min ou PaCO ₂ < 32 mmHg |
| | Leucocytose | > 12 000 ou < 4000/mm ³ ou > 10 % de formes immatures |
| Infection Systémique (Sepsis) | Réponse inflammatoire systémique (SRIS) + Infection définie | « Cliniquement ou microbiologiquement documentée » |

^a Deux signes au moins sont nécessaires pour parler de SRIS ou de sepsis.

2.2.1. Critères classiques de SRIS

La classification des états septiques adoptée depuis 1992 — et toujours d'actualité — est basée sur l'intensité de la réponse de l'organisme à l'infection [15]. Elle distingue les sepsis « non compliqués » des syndromes septiques graves et des chocs septiques, caractérisés respectivement par l'apparition de dysfonction d'organes et une hypotension qui persiste malgré le remplissage vasculaire. Ces trois syndromes sont considérés comme les phases d'aggravation successives de l'infection et de la réponse inflammatoire à celle-ci, et le pronostic diffère nettement entre les trois stades, la mortalité (à 28 jours) passant respectivement de 10–15 à 20–30 % et 40–50 %.

Cette classification est basée sur quatre éléments cliniques très simples et « larges » caractérisant le « syndrome de réponse inflammatoire systémique » (SRIS : fièvre, tachycardie, tachypnée, hyperleucocytose), leur simplicité ayant justement pour objectif de permettre l'identification précoce des états septiques, en particulier des états septiques graves [15], incitant à prendre rapidement les mesures thérapeutiques appropriées [16]. Par convention, il est nécessaire que deux des critères soient présents pour parler de SRIS ou de sepsis (Tableau 3).

Deux obstacles à l'utilisation des critères de SRIS ont cependant été rapidement soulignés chez les malades de réanimation :

- les critères de SRIS sont tellement larges qu'ils n'ont aucune spécificité, en tout cas en réanimation (80 % des malades ont ces critères), et l'identification de l'infection devient alors prépondérante ;
- même avec ces critères larges, il persiste un nombre substantiel de malades ne remplissant pas les critères de SRIS alors qu'ils ont à l'évidence une infection grave et les autres signes de sepsis grave.

Enfin, la définition empirique (à « dire d'expert ») de ces critères fait que leur valeur (individuelle ou relative à d'autres critères potentiels) est discutée. Les critères de SRIS restent cependant un moyen « de dépistage », simple mais peu spécifique, des états septiques. Il est d'ailleurs possible que leur valeur soit meilleure en dehors de la réanimation, en particulier aux urgences, et ces critères cliniques simples sont directement utilisables en préhospitalier.

2.2.2. Identification des malades à risque de sepsis grave

Il y a un intérêt évident à identifier précocement les malades septiques à risque d'évolution défavorable [16]. Dans une proposition récente de révision des critères de sepsis (le système PIRO), d'autres paramètres que ceux du SRIS ont été inclus [17], qui permettraient d'affirmer l'existence du syndrome malgré l'absence des critères stricts classiques de SRIS ; ces critères comportent des symptômes cliniques (encéphalopathie) et des signes biologiques (élévation de la CRP, de la PCT). Cependant, la hiérarchie de ces critères, le nombre nécessaire et suffisant à porter un diagnostic de sepsis, et leur appartenance à l'un ou l'autre des stades de sepsis ne sont pas décrits de manière suffisamment précise pour être directement utilisable dans des recommandations de pratique clinique ; une validation de ces critères et de leur regroupement serait nécessaire. Ces nouvelles propositions concluent d'ailleurs que les critères de SRIS restent d'actualité dans l'état actuel des connaissances, même s'ils doivent être complétés.

Une étude européenne menée sur une cohorte de réanimation a étudié cette question de manière plus précise en analysant les variables associées à la survenue d'un SSG chez des malades ayant une infection documentée non compliquée lors du diagnostic [18]. Elle permet d'affiner les critères de SRIS, et d'y ajouter un certain nombre de variables indépendamment associées à l'apparition secondaire d'un sepsis grave ou d'un choc. Au nombre de 12, ces variables comprennent (Tableau 4) :

- trois des quatre critères de SRIS : la température ($> 38^{\circ}\text{C}$), la tachycardie ($> 120/\text{min}$), la ventilation mécanique (ou la tachypnée $\geq 30/\text{min}$), et la pression artérielle systolique ($< 110 \text{ mmHg}$) ;
- trois variables biologiques : natrémie ($> 145 \text{ mmol/l}$), hyperbilirubinémie ($> 30 \text{ }\mu\text{mol/l}$), et thrombopénie ($< 150\,000/\text{mm}^3$) ;

Tableau 4

Le score RISSC, permettant d'estimer le risque d'aggravation d'un malade septique vers un sepsis grave ou un choc septique en réanimation [18]

| Variable | Nombre de points | |
|---|------------------|---------------------------|
| | Score complet | Score abrégé ^a |
| Température $> 38,2^{\circ}\text{C}$ | 5 | 5 |
| Fréquence cardiaque $> 120/\text{min}$ | 3 | 3 |
| Pression artérielle systolique $< 110 \text{ mmHg}$ | 4 | 4 |
| Ventilation mécanique ^b | 6,5 | 6,5 |
| Plaquettes $< 150.10^9/\text{l}$ | 4 | 4 |
| Natrémie $> 145 \text{ mEq/l}$ | 4 | 4 |
| Bilirubinémie $> 30 \text{ }\mu\text{mol/l}$ | 3 | 3 |
| Bactériémie primaire | 6 | – |
| Pneumonie | 4 | 3,5 |
| Péritonite | 4 | 4 |
| Infection à cocci Gram positif | 2,5 | – |
| Infection à Gram négatif aérobie | 3 | – |

^a Le score complet est au maximum de 49 ; le score abrégé (omettant les variables microbiologiques) est au maximum de 37. Le calcul permet de stratifier le risque d'évolution en quatre classes (0–8, 8–16, 16–24, >24) de risque croissant.

^b Variable de substitution : fréquence respiratoire (ventilation spontanée) supérieure ou égale à 30 par minute.

- trois variables d'infection : pneumonie, péritonite, bactériémie primaire ;
- deux variables microbiologiques : infection à staphylocoque doré ou à BGN (bactérie à Gram négatif) aérobie (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*).

Chacune de ces variables est affectée d'un coefficient reflétant son poids spécifique, ce qui a permis d'établir un score de risque (RISSC) de progression vers l'aggravation (0 à 50) de l'infection, variant de moins 10 % à plus de 50 % (Tableau 5). L'absence de disponibilité immédiate des variables microbiologiques autorise néanmoins à calculer le score et le risque d'aggravation associé, ce qui pourrait permettre de l'utiliser à un stade précoce de la prise en charge, avant l'obtention des résultats des examens microbiologiques.

En dehors de la réanimation, il n'existe pas à notre connaissance de validation formelle des critères de SRIS ou du score RISSC, qui permettrait leur utilisation par exemple dans les services d'urgence. À noter cependant une étude, où ont été analysées les variables associées à la mortalité à 28 jours chez les malades septiques se présentant aux urgences [19]. On y retrouve la tachypnée, l'hypoxémie, la thrombopénie, l'encéphalopathie, l'infection respiratoire basse, mais aussi la présence d'un choc, et des variables liées au terrain (âge > 65 ans, résidence en maison de retraite ou long séjour, maladie rapidement fatale ou terminale) [Tableau 6] ; des points attribués à chaque variable permettaient d'établir un score de risque de décès, lequel variait de moins 1 à 50 %. Cette étude, focalisée sur la mortalité et non le risque d'aggravation du sepsis, n'a malheureusement pas individualisé les malades septiques initialement non graves, et la présence de facteurs associés à la mortalité reflétant le terrain est difficile à interpréter (limitation des soins ?). Bien que ces résultats soient potentiellement utiles, ils n'apparaissent pas aisément utilisables pour orienter la prise en charge des malades à risque aux urgences.

L'ensemble de ces données permet d'affiner la notion de malade septique à risque d'évolution grave. *Plus que les valeurs absolues de seuil, citées plus haut, c'est plutôt l'évolution des*

Tableau 5

Taux d'aggravation vers un sepsis grave, selon la classe de score RISSC au diagnostic

| Classe de score [score] | Risque estimé d'aggravation vers un sepsis grave, (%) | | |
|-----------------------------------|---|------|------|
| | j7 | j10 | j14 |
| <i>Faible risque [0-8]</i> | | | |
| A | 6,2 | 7,0 | 7,7 |
| B | 6,9 | 7,7 | 8,5 |
| <i>Risque modéré [8-16]</i> | | | |
| A | 11,9 | 13,2 | 14,5 |
| B | 13,6 | 15,2 | 16,7 |
| <i>Risque élevé [16-24]</i> | | | |
| A | 22,9 | 25,3 | 27,6 |
| B | 26,9 | 29,0 | 31,5 |
| <i>Risque très élevé [>24]</i> | | | |
| A | 42,8 | 46,7 | 50,1 |
| B | 45,0 | 48,9 | 52,4 |

A : estimation basée sur le score complet ; B : estimation basée sur le score simplifié, sans les critères microbiologiques.

Tableau 6
Le score MEDS [19]

| Variable | Odds ratio | 95 % CI | Points |
|---|------------|-----------|--------|
| Maladie terminale (<30 j) | 6,1 | 3,6–10,26 | |
| Tachypnée/hypoxie | 2,7 | 1,6–4,3 | 3 |
| Choc septique | 2,7 | 1,2–5,7 | 3 |
| Plaquettes < 150 000/mm ³ | 2,5 | 1,5–4,3 | 3 |
| Formes jeunes > 5 % | 2,3 | 1,5–3,5 | 3 |
| Âge > 65 ans | 2,2 | 1,3–3,6 | 3 |
| Pneumopathie | 1,9 | 1,2–3,0 | 2 |
| Résidant en secteur de long séjour/maison de retraite | 1,9 | 1,2–3,0 | 2 |
| Altération des fonctions supérieures | 1,6 | 1,0–2,6 | 2 |

Un score inférieur à 7 est associé à une mortalité inférieure à 5 %, entre 8–12, à une mortalité de 7 à 10 %, entre 12 et 15, à une mortalité de 15 à 20 %, et supérieure à 15, à une mortalité de 40 à 50 % [19].

signes cliniques ou biologiques vers ces seuils lors d'évaluations rapprochées qui doit attirer l'attention. L'identification précoce de ces malades devrait permettre d'instaurer rapidement des mesures de surveillance rapprochée, et de prendre les mesures thérapeutiques appropriées. Les tableaux suivants donnent une synthèse pratique de ces éléments (Encadré 1).

2.2.3. Identification des malades en sepsis grave et choc septique

Le stade de gravité suivant est celui du syndrome septique grave (SSG) constitué, qui impose une prise en charge rapide et d'emblée intensive ou « agressive ». Par définition, le SSG est l'association d'un sepsis à une ou plusieurs dysfonctions d'organes. Contrairement à la situation précédente, celle-ci pose moins de problèmes de définition, et ne pose que celui de l'identification précoce des signes et symptômes reflétant les dysfonctions d'organes, avant l'aggravation vers un choc septique... mais celle-ci est essentielle. En dehors des cas où le diagnostic de SSG ne fait aucun doute devant la constatation d'un purpura extensif, ou de lésions nécroticobulleuses évoquant une fasciite nécrosante, on s'attachera à dépister les signes de dysfonction viscérale associés au syndrome infectieux (Encadré 2).

Le principe du rattachement de ces symptômes et signes à un SSG est qu'ils ne sont pas *a priori* expliqués par une autre cause que l'infection, ce qui peut être difficile en présence de dysfonctions d'organe aiguë ou chronique préalable. Dans le doute, on considérera que l'infection est la cause de la dysfonction ou de son aggravation.

La présence d'une seule dysfonction associée à l'infection suffit à affirmer le diagnostic de SSG. Cependant, il est nécessaire qu'une dysfonction autre que celle directement en rapport avec le foyer infectieux existe pour porter le diagnostic (ex. : une PaO₂ basse ne suffit pas en cas d'infection pulmonaire).

En pratique, les dysfonctions circulatoire, respiratoire, rénale et l'encéphalopathie sont initialement au premier plan, les autres altérations biologiques (coagulation, et surtout hépatique) étant d'apparition plus tardive, en l'absence de choc d'emblée patent.

Encadré 1

Recommandation de pratique : détection des malades à risque élevé de SSG et conduite à tenir

Un malade adulte suspect d'infection et présentant au moins deux des symptômes suivants (inexpliqués par ailleurs) :

- température supérieure à 38,2 °C (ou hypothermie <36 °C) ;
- tachypnée supérieure ou égale à 30 par minute ;
- tachycardie supérieure à 120 par minute ;
- pression artérielle systolique inférieure à 110 mmHg ;

doit être considéré à risque d'évolution rapide vers un sepsis grave, ce d'autant que l'infection est d'origine :

- pulmonaire ;
- ou intra-abdominale ;
- ou, a fortiori, lorsqu'il existe des signes directs d'infection grave (purpura, lésions nécroticobulleuses de fasciite nécrosante...).

L'association aux signes précédents, ou l'apparition secondaire de :

- thrombopénie inférieure à 150 000 ;
- et/ou natrémie supérieure à 145 mmol/l ;
- et/ou bilirubine supérieure à 30 µmol/l ;

renforce l'estimation du risque d'aggravation.

En pratique, l'association d'au moins trois des dix signes précédents indique un risque relativement élevé d'aggravation dans les heures ou jours suivants (15–20 %) ; la présence de quatre signes fait passer ce risque à 20–30 %, et de cinq signes ou plus à plus de 30 %.

La notion de risque élevé de sepsis grave doit conduire à :

- demander un avis spécialisé de réanimation si le malade est hospitalisé en dehors d'une structure d'urgence ou de soins intensifs-réanimation ;
- obtenir sans délai un dosage de lactatémie artérielle ;
- prélever sans délai des hémocultures (deux rapidement espacées) et des prélèvements locaux accessibles en fonction du (des) site(s) infectieux suspecté(s) ;
- compléter et répéter le bilan biologique à la recherche de signes biologiques évolutifs témoins de l'apparition de dysfonction d'organe (TP, plaquettes, créatinine, bilirubine) ;
- demander les examens complémentaires d'imagerie utiles à la recherche de la source du foyer infectieux ;
- instaurer une surveillance rapprochée à la recherche de l'apparition de signes de dysfonction d'organe (pression artérielle, diurèse horaire) ;
- en fonction des premiers résultats et de l'évolution des trois à six premières heures, décider de l'orientation et de la suite de la prise en charge en concertation avec le réanimateur.

Encadré 2

Détection des SSG

Les organes ou fonctions vitales les plus rapidement symptomatiques sont :

- la fonction circulatoire :
 - hypotension systolique inférieure à 90 mmHg (ou baisse de 40 mmHg par rapport au chiffre de base) ou moyenne inférieure à 65 mmHg (ou PA diastolique <40 mm Hg) ;
 - hyperlactatémie artérielle supérieure à 2 mmol/l (ou > 1,5 fois la normale) ;
 - chez le malade sous surveillance hémodynamique, apparition d'un état hyperdynamique (i.e., augmentation de l'index cardiaque >3,5 l/min.m²) ;
- la fonction respiratoire :
 - PaO₂ inférieure à 60 mmHg ou SpO₂ inférieure à 90 % à l'air (a fortiori sous O₂) ;
 - ou PaO₂/FiO₂ inférieure à 300, ou baisse de ce rapport de plus de 20 % chez le malade sous assistance ventilatoire ;
- les fonctions supérieures : présence d'une encéphalopathie ou syndrome confusionnel, qui pourrait être traduit par la mesure du score de Glasgow inférieure à 14 ;
- la fonction rénale :
 - oligurie inférieure à 0,5 ml/kg par heure, persistante pendant trois heures malgré le remplissage ;
 - créatinine supérieure à 177 μmol/l (20 mg/l), ou élévation de plus de 50 % par rapport au chiffre de base ;
- la coagulation :
 - thrombopénie inférieure à 100 000/mm³ ou TP inférieur à 50 %, ou chute de plus de 30 % de la concentration des plaquettes ou du TP lors de deux prélèvements successifs ;
 - ou score de CIVD (ISTH) supérieur à 4 [20,21] ;
- la fonction hépatique :
 - hyperbilirubinémie supérieure à 34 μmol/l.

La persistance de l'hypotension (PAs <90 ou PAm < 65 mmHg) ou de signes francs d'hypoperfusion (lactatémie ≥ 4 mmol/l, oligurie) malgré les manœuvres initiales de remplissage vasculaire au cours d'un sepsis grave, ou d'emblée chez un malade ayant des signes d'infection, définit le choc septique.

L'identification des malades en choc septique ne pose en principe guère de problème, dès lors que cette possibilité est envisagée devant tout malade ayant une hypotension ou des signes d'hypoperfusion périphérique. Rattacher celle-ci à une infection grave repose sur la recherche du contexte infectieux d'une part et des autres signes de dysfonction d'organe généralement associés, d'autre part.

Encadré 3

Recommandation de pratique : conduite à tenir devant un SSG ou choc septique

En pratique, la présence d'un seul des signes ou groupement de signes précédents chez un malade suspect d'infection fait poser le diagnostic de SSG (ou de choc), et conduit à :

- mettre en place, sans délai, une voie d'abord vasculaire de bon calibre et démarrer un *remplissage vasculaire* par des bolus de cristalloïdes (500 ml/15 min), en évaluant la réponse hémodynamique à celui-ci (index cliniques de remplissage vasculaire, mesure de la PVC et ScvO₂, lactatémie, diurèse) ;
- prélever sans délai des *hémocultures* rapprochées (deux dans l'heure), et obtenir les autres prélèvements à visée microbiologique guidés par l'examen clinique ;
- et administrer des *antibiotiques sans délai* (au maximum dans les trois heures²), adaptés à l'origine présumée du foyer infectieux, à l'épidémiologie générale et locale, et aux risques spécifiques au malade, en tenant compte du résultat d'éventuels examens directs de prélèvements ;
- compléter si nécessaire, les examens biologiques (fonction rénale, glycémie, hématologie et coagulation) et obtenir un *dosage de lactatémie* s'il n'est déjà disponible, pour préciser les caractéristiques et le retentissement fonctionnel du syndrome septique ;
- instaurer une *surveillance rapprochée des fonctions vitales* (pression artérielle, diurèse, SaO₂, lactatémie) ;
- demander sans délai un *avis spécialisé* au réanimateur pour *évaluer le malade sur place et organiser la suite de la prise en charge et son transfert* en réanimation, *en tenant compte des aspects éthiques*³ ;
- l'absence de réponse satisfaisante au remplissage vasculaire au-delà de 60 minutes (égale choc septique) *impose le transfert rapide dans une structure de réanimation*, après avoir mis en route l'ensemble des mesures thérapeutiques précédentes, et éventuellement débuté un *traitement vasopresseur*.

La démarche initiale est la même que lors d'un sepsis grave (Encadré 3), et l'urgence thérapeutique n'en est que plus grande.

² L'antibiothérapie — en pratique une céphalosporine de troisième génération — doit être administrée dès la constatation d'un purpura d'allure infectieux.

³ Un sepsis grave peut être l'évènement terminal de l'évolution d'une maladie sous-jacente grave, fatale à court terme. Il est important que les médecins des Samu, des urgences et les réanimateurs — avec les documents fournis par l'entourage ou par les archives hospitalières (qui doivent être disponibles 24 h/24), et éventuellement appel du médecin référent s'il est connu — se donnent les moyens de décider rapidement de la prise en charge et de l'intensité des soins adaptées au contexte.

2.3. Identification des Infections chez l'adulte

L'identification d'une infection et de sa source est une démarche simultanée et intriquée à l'évaluation de sa gravité et du stade de sepsis, et à la mise en route du traitement symptomatique adapté [22].

La question essentielle associée à cette démarche diagnostique est celle de *l'opportunité d'une intervention*, en pratique d'un *geste de drainage* d'une collection suppurée (par radiologie interventionnelle, endoscopie ou intervention chirurgicale), ou d'ablation d'un foyer ou d'un corps étranger infecté. Le plus souvent il s'agit alors d'un foyer intra-abdominal (péritonites, abcès parenchymateux ou intra-abdominal, rétention d'urines infectées).

Lorsqu'une telle intervention est envisageable, elle doit toujours être effectuée dans les meilleurs délais, après les manœuvres de réanimation appropriées (remplissage vasculaire, substances vasoactives, intubation et ventilation mécanique, correction de troubles métaboliques...), et dans toute la mesure du possible, stabilisation de l'état hémodynamique et respiratoire. Elle nécessite une coordination entre les différents intervenants (urgentiste, anesthésiste-réanimateur, chirurgien ou radiologue...).

2.3.1. Approche clinique et diagnostic différentiel

L'urgentiste ou le médecin de salle conventionnelle sera plutôt confronté au malade « d'allure infecté » (c'est-à-dire en pratique présentant deux des critères de SRIS) dont il faudra alors rapidement évaluer la gravité par la démarche précédente.

Inversement, chez un malade déjà hospitalisé en soins intensifs ou en réanimation, le réanimateur est plus souvent confronté à un malade « d'allure septique » dont la présentation clinique est à l'évidence celle d'un état septique grave, et il engage la démarche de recherche du foyer infectieux, s'il n'est pas apparent d'emblée. Dans les infections survenant à l'hôpital, particulièrement en réanimation, il est plus souvent confronté à une abondance possible de portes d'entrées, parmi lesquelles il convient de faire le tri, qu'à leur absence apparente.

Dans les deux cas, la question la plus immédiate est de *rat-tacher le syndrome clinique à la présence d'une infection*, et de *tenter d'éliminer les autres causes de réponse inflammatoire non infectieuse*. Des définitions pour le diagnostic des infections au cours des états septiques, utilisables en pratique clinique [23] ou spécifiquement adaptées aux études cliniques du sepsis [24], résultant de consensus d'experts, ont été récemment publiées.

Devant un malade présentant un SRIS (ou même un « SRIS grave », SRIS associé à des dysfonctions d'organe sans cause infectieuse identifiée), il faut s'efforcer, parallèlement à la recherche d'une infection, d'éliminer les autres causes du syndrome (Tableau 7). Dans ce cas, les éventuelles dysfonctions associées sont souvent alors le témoin d'une atteinte organique primitive et peuvent permettre d'orienter le diagnostic vers un diagnostic spécifique autre que celui d'infection. Certains d'entre eux ne peuvent cependant être que des diagnostics d'élimination (tel que syndrome inflammatoire postchirurgical

ou traumatique) ; de plus, une infection peut compliquer chacun d'entre eux.

2.3.2. Infections en cause

Les infections à l'origine des états septiques graves peuvent être très diverses, qu'elles soient communautaires ou liées aux soins, mais sont néanmoins largement *dominées par les infections respiratoires, puis intra-abdominales, suivies loin derrière par les infections urinaires, de la peau et tissus mous* et, chez les malades déjà hospitalisés, les infections *intra-vasculaires*. Ce sont donc ces sources d'infection qui doivent être recherchées en priorité (Encadré 4). D'autres infections à l'origine d'états septiques graves sont moins fréquentes, et de diagnostic plus ou moins aisé : méningites, endocardites, infections ostéoarticulaires...

Les signes biologiques spécifiques d'atteinte d'organe ne sont guère utiles à l'orientation diagnostique (sauf peut-être ceux témoignant d'une infection hépatobiliaire), de même que les examens non spécifiques (CRP, PCT...) qui ne font que conforter l'impression générale d'un état infectieux plus ou moins grave, ou témoigner de son retentissement général.

Il est bien rare qu'en cas de syndrome septique grave ou imminent, un (ou plusieurs) foyer infectieux ne soit pas suspecté cliniquement. *L'imagerie* (échographie, tomодensitométrie) dirigée par l'examen clinique et les symptômes donne le plus souvent une orientation diagnostique.

2.3.3. Antibiothérapie initiale et aide de la microbiologie

La *précocité et la qualité (caractère adapté) de l'antibiothérapie initiale* sont des éléments majeurs du pronostic des états septiques graves, sinon le plus important [25–27], à côté de la prise en charge hémodynamique. Il est donc essentiel de se donner les moyens de ces objectifs, chaque fois que possible, sans verser dans l'excès d'antibiothérapies inutiles.

Les données cliniques permettent généralement de guider *les prélèvements locaux des sites accessibles*, en complément

Tableau 7
Pathologies non-infectieuses potentiellement associées à un SRIS (liste non exhaustive) [24]

| Syndrome | Pathologies associées |
|-----------------------------------|---|
| Agression tissulaire | Pancréatite Infarctus tissulaire (myocarde, pulmonaire) Maladie thromboembolique Érythrodermie Hémorragie méningée Rejet de greffe Chirurgie majeure-traumatisme-hématomes |
| Métabolique | Crise hyperthyroïdienne Insuffisance surrénale aiguë |
| Pathologie inflammatoire | Maladie de Still de l'adulte, LED en poussée Syndrome catastrophique des APL, PTT DRESS syndrome |
| Effet indésirable d'un traitement | Réaction à un produit dérivé du sang Administration de cytokines (G-CSF, IL2...) Syndrome malin des neuroleptiques et syndromes de sevrage Hyperthermie maligne associée à l'anesthésie (produits halogénés, succinylcholine...) |
| Pathologie tumorale | Cancers solides (du rein...), lymphomes Syndrome de lyse tumorale |

Encadré 4

Démarche clinique pour le diagnostic d'infection

La démarche diagnostique devant un malade infecté ou « d'allure septique » est sensiblement la même : recherche des *antécédents et contacts* plus ou moins récents avec le milieu de soins, de *manœuvres invasives ou présence de matériel étranger*, des *pathologies sous-jacentes et facteurs de risque* d'infection ou *immunodépression*, symptômes récents et prise éventuelle de traitement en particulier anti-infectieux, et *recherche de signes en foyer*, cliniques et par 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.

des *hémocultures systématiques* prélevées d'emblée, en demandant chaque fois que possible un *examen direct*, qui orientera le traitement antibiotique. En cas de pneumonie, une recherche d'antigénurie pneumocoque (ou légionelle) peut fournir une orientation diagnostique rapide. Pour rappel, l'administration d'antibiotiques doit être effectuée dès la constatation d'un liquide louche ou purulent lors d'une ponction lombaire (PL), associée à l'administration de dexaméthasone [28].

La valeur des prélèvements locaux est très grande lorsqu'il s'agit de *sites normalement stériles* prélevés dans de bonnes conditions d'asepsie (LCR, urines, cavité péritonéale, bronches distales...); ils doivent toujours être interprétés avec prudence en cas de prélèvement en « milieu ouvert » (urines chez un malade sondé, plaies et drains, expectoration ou aspiration trachéale...), en particulier chez le malade déjà hospitalisé.

Une fois cette démarche rapidement effectuée, *le choix des antibiotiques* et la décision d'administration peuvent être pris (dans les trois heures de l'admission ou du diagnostic), tandis que *le traitement symptomatique* (remplissage vasculaire) est poursuivi.

Le choix du traitement antibiotique est fonction du *mode d'acquisition de l'infection* (communautaire ou lié aux soins), du *foyer infectieux présumé* et de *l'épidémiologie générale et éventuellement locale* (notamment pour les infections hospitalières)

Tableau 8

Administration initiale des antibiotiques au cours des états septiques graves et posologies proposées chez l'adulte [29]**

| Familles | Antibiotiques (DCI) | Posologie de la première injection | Mode d'administration |
|------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Bêta-lactamines | Amoxicilline | 2 g | i.v.l |
| | Amoxicilline + acide clavulanique | 2 g | i.v.l |
| | Oxacilline | 1 g | i.v.l |
| | Ticarcilline | 5 g | i.v.l |
| | Pipéracilline | 4 g | i.v.l |
| | Pipéracilline + tazobactam | 4 g | i.v.l |
| | Céfotaxime | 2 g | i.v.l |
| | Céftriaxone | 2 g | i.v.l |
| | Ceftazidime ^a | 2 g | i.v.l |
| | Céfépime | 2 g | i.v.l |
| | Imipénème | 1 g | i.v.l |
| Aminosides | Gentamicine | 5 mg/kg | Perfusion 30 min |
| | Amikacine | 15 mg/kg | Perfusion 30 min |
| | Tobramycine ^a | 5 mg/kg | Perfusion 30 min |
| Glycopeptides | Vancomycine | 15 mg/kg | Perfusion 1 h. |
| Fluoroquinolones | Ofloxacin | 400 mg | i.v.l |
| | Ciprofloxacine | 400 mg (800 mg ^a) | i.v.l |
| Macrolides | Érythromycine | 1 g | Perfusion de 1 h |
| | Spiramycine | 3 MU | Perfusion de 1 h |
| Nitroimidazolés | Métronidazole | 500 mg | Perfusion 30 min |

** Vérifier l'absence de contre-indication aux antibiotiques proposés ; i.v.l : intraveineux lent.

^a Si suspicion de *Pseudomonas aeruginosa*.

res) associée à ce type d'infection, et de la *pharmacodynamie des molécules* utilisées et des *risques d'intolérance* prévisibles.

Les doses prescrites doivent être maximales d'emblée [22, 29], *parentérales, souvent avec une dose de charge initiale*, en particulier pour les bêta-lactamines (Tableau 8).

En l'absence d'orientation étiologique initiale devant un état septique grave, on débutera un *traitement empirique par une association définie localement* (le plus souvent une bêta-lactamine à large spectre active sur les staphylocoques, les streptocoques et les entérobactéries dans les infections communautaires, ou une céphalosporine active sur le pyocyanique dans les infections nosocomiales, en association avec un aminoside).

Dans tous les cas, *le traitement doit être réévalué dès réception des premiers résultats microbiologiques* (qu'ils soient positifs ou négatifs) et, de manière systématique, 48 heures après le début du traitement.

3. États septiques graves de l'enfant

3.1. Contexte

Le sepsis reste une cause majeure de morbidité et de mortalité chez l'enfant (deuxième cause aux États-Unis après les accidents et les traumatismes). Comme chez l'adulte, sa détection précoce et la rapidité de sa prise en charge conditionnent en grande partie le pronostic [30]. Cela a été bien démontré pour les infections néonatales, la dengue hémorragique, les

infections à méningocoque, et plus généralement le choc septique de l'enfant où chaque heure de retard au remplissage vasculaire ou au traitement inotrope augmente la mortalité de 40 % [31]. Même si la mortalité des sepsis graves de l'enfant a beaucoup diminué ces 30 dernières années (de 97 % en 1966 à 10 % actuellement), la mortalité hospitalière varie de 7 % chez les enfants ayant une seule défaillance d'organe à 53 % chez ceux ayant plus de quatre défaillances d'organes [30]. La mortalité par choc septique de l'enfant se situe encore entre 20 et 40 % [32].

Les états septiques graves peuvent s'observer chez des sujets immunocompétents (purpura fulminans), ou immunodéficients (déficits immunitaires congénitaux ou acquis), atteints de comorbidités (malformations cardiaques ou urinaires), grands brûlés, polytraumatisés, ou hospitalisés en réanimation [31–33]. La population de malades ayant une affection chronique prédisposante est en augmentation régulière [31].

Les infections de l'enfant à l'origine d'un sepsis grave, d'origine communautaire ou nosocomiale, sont par ordre décroissant : les infections respiratoires (37 %), les bactériémies primitives (25 %), puis les infections génito-urinaires, abdominales, des tissus mous, du système nerveux central et enfin les endocardites. Les principaux germes en cause sont les staphylocoques, les streptocoques de tous types, les *Pseudomonas* et les méningocoques [30].

Chez le nourrisson et le jeune enfant, les trois germes les plus fréquemment à l'origine d'une infection communautaire étaient traditionnellement *Streptococcus pneumoniae* (la vaccination est récente), *Neisseria meningitidis* du sérotype B (la vaccination a diminué l'incidence du sérotype C dans les pays où elle est pratiquée), et *Haemophilus influenzae type b* (pratiquement éradiqué par la vaccination). L'incidence des

streptocoques A est en augmentation ; cela touche tous les groupes d'âge, mais surtout le groupe d'un à quatre ans [34].

Les infections fongiques occupent une place croissante chez l'immunodéprimé ; enfin, dans 20 à 30 % des cas l'origine de l'infection n'est pas identifiée [35].

3.2. Définitions et identification des états septiques de l'enfant

La conférence de consensus internationale tenue en 2002 a proposé de nouvelles définitions des états septiques de l'enfant, afin d'homogénéiser les études thérapeutiques [36]. Elles incluent les valeurs des paramètres cliniques et biologiques définissant le SIRS (Tableau 9), et celles de la pression artérielle systolique en fonction de six tranches d'âge (Tableau 10), ainsi que les définitions des défaillances d'organes chez l'enfant (Tableau 11) [36]. La sévérité de ces dysfonctions peut être également quantifiée par le score PE-LOD (*paediatric logistic organ dysfunction*) [Tableau 12], dont seule l'utilisation en réanimation a été validée [37].

3.2.1. Identification des malades à risque de sepsis grave et de choc septique

Dans les services d'urgence, l'accueil ne peut être fait en permanence par un médecin : il est donc nécessaire de déléguer la fonction de tri à une infirmière puéricultrice formée à l'urgence. Les outils utilisés pour classer les situations, des plus urgentes aux plus anodines, doivent être simples, précis, rapides et hautement discriminants ; l'échelle de triage et de gravité (ETG) canadienne a été adaptée à l'enfant, mais n'est pas encore validée [39]. Un outil de « triage » basé sur les variables cliniques du SIRS et celles utilisées pour la réanimation pédiatrique avancée a été développé chez les enfants admis dans un hôpital universitaire indien [40] ; l'analyse en régres-

Tableau 9
Définitions des états septiques de l'enfant d'après la Conférence de Consensus de 2002 [36]

| | |
|---|--|
| SIRS (<i>systemic inflammatory response syndrome</i>) | Deux des critères suivants, dont au moins la température ou la leucocytose Température >38,5 °C ou <36 °C, Fréquence cardiaque >2DS pour l'âge ou bradycardie (<1 an), fréquence respiratoire >2DS pour l'âge ou ventilation mécanique, leucocytose >12 000/mm ³ ou <4000/mm ³ |
| Sepsis | SIRS + infection (prouvée ou suspectée) |
| Sepsis grave | Sepsis associé à une défaillance cardiovasculaire ou à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ^a ou au moins deux autres défaillances d'organe (définitions Tableau 10) |
| Choc septique | Sepsis associé à une défaillance cardiovasculaire (Tableau 10) |

^a Le SDRA est défini par un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 200 et des infiltrats radiologiques diffus en l'absence d'élévation de la pression auriculaire gauche.

Tableau 10
Valeurs des variables cliniques et biologiques définissant le syndrome de réponse inflammatoire systémique chez l'enfant, selon l'âge [36]

| Âge | Fréquence cardiaque (b/min) | | Fréquence respiratoire (c/min) | Pression artérielle systolique (mmHg) | Leucocytes × 10 ³ /mm ³ |
|------------------|-----------------------------|-------------|--------------------------------|---------------------------------------|---|
| | Tachycardie | bradycardie | | | |
| j1–1 semaine | >180 | <100 | >50 | <65 | >34 |
| 1 semaine–1 mois | >180 | <100 | >40 | <75 | >19,5 ou <5 |
| 1 mois–1 an | >180 | <90 | >34 | <100 | >17,5 ou <5 |
| 2–5 ans | >140 | – | >22 | <100 | >15,5 ou <6 |
| 6–12 ans | >130 | – | >18 | <105 | >13,5 ou <4,5 |
| 13–18 ans | >110 | – | >14 | <117 | >11 ou <4,5 |

Des valeurs anormales de pression artérielle moyenne (en mmHg) ont été proposées par le GFRUP : un jour inférieur à 35 ; <1 mois <45 ; <2 ans <50 ; <10 ans <60 [32,33]. Ces valeurs sont plus faciles à utiliser que la différence (pression artérielle moyenne [PAM] – pression veineuse centrale [PVC] [ou pression intra-abdominale] [PIA]) en fonction de l'âge, à prendre en compte après la mise en place d'un cathéter veineux central [38].

Tableau 11
Critères de défaillances d'organes chez l'enfant [36]

Défaillance cardiovasculaire

Malgré un remplissage vasculaire ≥ 40 ml/kg en 1 heure
Hypotension artérielle $< 2DS$ pour l'âge
Ou nécessité d'agents vasoactifs
Ou deux signes d'hypoperfusion parmi les suivants
Hyperlactatémie > 2 fois la normale
Acidose métabolique avec base déficit > 5 mmol/l
Oligurie $< 0,5$ ml/kg par heure
Temps de recoloration cutané > 5 secondes
Différence de température centrale/périphérique > 3 °C

Défaillance respiratoire

$PaO_2/FiO_2 < 300$ en l'absence de cardiopathie cyanogène et de maladie respiratoire antérieure
Ou une $PaCO_2 > 65$ mmHg ou > 20 mmHg par rapport à la $PaCO_2$ de base
Ou une $FiO_2 > 50$ % pour maintenir une $SpO_2 \geq 92$ %
Ou la nécessité d'une ventilation mécanique

Défaillance neurologique

Score de coma Glasgow ≤ 11
Ou une altération de la vigilance avec diminution > 3 par rapport au score de base

Défaillance hématologique

Thrombopénie $< 80\,000/mm^3$ (ou diminution de la numération des plaquettes de > 50 % par rapport aux trois jours précédents chez les patients d'hématologie)
Ou INR > 2

Défaillance rénale

Créatininémie ≥ 2 fois la normale (ou $\times 2$ par rapport à la valeur de base)

Défaillance hépatique

Bilirubine totale > 78 $\mu mol/l$ (non applicable au nouveau-né)

sion logistique permettait de déterminer un score performant pour prédire la mortalité hospitalière (Tableau 13). Cependant, le nombre d'enfants ayant un sepsis n'était pas précisé dans la population étudiée ; de plus, ce score qui prend en compte la SpO_2 , ne peut être utilisé à domicile.

Il n'y a pas, comme chez l'adulte, de score de progression évaluant le risque d'aggravation de l'infection. Les scores de gravité généraux (PRISM : *paediatric risk of mortality*, pré-ICU PRISM, PIM : *paediatric index of mortality*) ont pour objectif principal de prédire la mortalité hospitalière à l'échelon d'une population et non au niveau individuel. Il en est de même de la plupart des scores de gravité du sepsis de l'enfant, notamment ceux spécifiques au purpura fulminans élaborés dans les services de réanimation [41–43].

Les manifestations cliniques des états septiques sont très polymorphes et dépendent de la prédisposition (âge, prédisposition immunitaire et génétique, comorbidités), de la nature de l'infection (agent causal et site d'infection), de la nature et de l'amplitude de la réponse inflammatoire systémique secondaire à l'infection, et enfin des dysfonctions d'organes générées. Le tableau clinique de sepsis peut être trompeur s'il s'agit de manifestations neurologiques isolées, d'une polypnée sans hypoxie, d'une insuffisance rénale aiguë, voire d'une hypotension artérielle sans fièvre. Il faut évoquer la possibilité d'un état septique grave devant cette symptomatologie clinique atypique sans cause apparente et rechercher les critères de SIRS (et son éventuelle étiologie non infectieuse), un foyer infectieux et d'autres signes de dysfonctions d'organes.

Enfin, les enfants immunodéprimés, dont les aspléniques, peuvent brutalement présenter un état de choc septique même en présence d'une température peu élevée et de symptômes mineurs.

La *tachycardie sinusale* est la première manifestation évocatrice d'un état septique, mais elle n'est pas spécifique et peut avoir des origines multiples comme l'anxiété, la fièvre, la douleur, l'hypovolémie, l'hypoxie. Les *modifications de l'état mental* sont reprises en partie du score de Yale élaboré par McCarthy et al. [44], établi pour faire le diagnostic de bactériémie occulte (c.-à-d. d'hémoculture positive sans foyer infectieux clinique initialement identifié) chez le jeune enfant fébrile. Ce score prend en compte le cri, la réaction envers les parents, la conscience, la coloration, l'hydratation et la réponse à l'entourage ; chacun de ces six paramètres est coté de 1 (normal) à 3 et 5 (très altéré). Dans l'étude initiale [44], 97,3 % des enfants ayant un score inférieur à 10 n'avaient pas d'infection sévère et 92,3 % des enfants ayant un score supérieur à 16 avaient une maladie « sérieuse ». Chez 55 enfants ayant de la fièvre et des pétéchies, l'association « ILL » (*irritability, lethargy, low capillary refill*) avait une valeur prédictive négative d'infection bactérienne grave de 100 % mais une valeur prédictive positive de seulement 20 % [45].

Le diagnostic de *sepsis compliquant une bactériémie occulte* est, en effet, difficile chez un enfant fébrile. Parmi les enfants de moins de trois ans se présentant dans les services d'urgences avec une fièvre, 20 % n'ont pas de foyer infectieux à l'examen ; 10 à 20 % d'entre eux ont une infection bactérienne sérieuse, incluant bactériémie occulte (4–10 %), méningite bactérienne, ostéomyélite, pyélonéphrite et pneumonie [46]. Le risque qu'une bactériémie se complique d'infection focalisée ou d'un sepsis grave est beaucoup plus faible pour *S. pneumoniae* (1,8 %) que pour *N. meningitidis* (56 %) [47]. Le risque de septicémie (avec méningite) est plus grand chez les nourrissons de moins de trois mois ayant une température de moins de 36 °C ou de plus de 38 °C et des modifications du comportement ou un examen anormal que chez les enfants plus âgés [47].

Les facteurs prédictifs de bactériémie sont l'âge, l'aspect clinique (tel que le score de Yale [44]) et les marqueurs biologiques. Isaacman et al. ont également proposé un modèle prédictif du risque de bactériémie, incluant la température, le sexe et le nombre total de polynucléaires neutrophiles [48].

Le dosage des marqueurs biologiques peut être utile au diagnostic dans les tableaux cliniques atypiques. Parmi ces marqueurs, la protéine C réactive (CRP) manque de spécificité (augmentation au cours des processus inflammatoires non infectieux, augmentation, certes moindre, dans les infections virales, absence de corrélation claire avec le pronostic) ; l'interleukine 6 (IL-6) manque aussi de spécificité et pose des problèmes pratiques de dosage en routine. La procalcitonine (PCT) semble la plus performante pour le diagnostic et le pronostic du sepsis, et du choc septique ; toutefois la valeur seuil est variable d'une étude à l'autre (2 à 20 ng/ml) et la spécificité est parfois médiocre [49].

Tableau 12
Score PELOD (*pediatric logistic organ dysfunction*) [37]

| | Nombre de points | | | |
|---|--------------------|--------------|----------------|-----|
| | 0 | 1 | 10 | 20 |
| <i>Dysfonctions d'organe et variables^a</i> | | | | |
| <i>Neurologique</i> | | | | |
| Score de coma Glasgow | 12–15 | 7–11 | 4–6 | 3 |
| | Et | | Ou | |
| Réactions pupillaires | Les 2 réactives | | Les 2 fixées | |
| <i>Cardiovasculaire^b</i> | | | | |
| Fréquence cardiaque, battements/min | | | | |
| <12 ans | ≤ 195 | | >195 | |
| ≥ 12 ans | ≤ 150 | | >150 | |
| | Et | | Ou | |
| PA systolique, mmHg | | | | |
| <1 mois | >65 | | 35–65 | <35 |
| [1 mois–1 an[| >75 | | 35–75 | <35 |
| [1–12 ans[| >85 | | 45–85 | <45 |
| ≥ 12 ans | >95 | | 55–95 | <55 |
| <i>Rénal</i> | | | | |
| créatinine, μmol/l (mg/dl) | | | | |
| <7 jours | <140 (<1,59) | | ≥ 140 (≥ 1,59) | |
| [7 jours–1 an[| <55 (<0,62) | | ≥ 55 (≥ 0,62) | |
| [1–12 ans[| <100 (<1,13) | | ≥ 100 (≥ 1,13) | |
| ≥ 12 ans | <140 (<1,59) | | ≥ 140 (≥ 1,59) | |
| <i>Respiratoire^c</i> | | | | |
| PaO ₂ (mmHg) /FiO ₂ | >70 | | ≤ 70 | |
| (PaO ₂ (kPa) /FiO ₂) | (>9,3) | | (≤ 9,3) | |
| | Et | | Ou | |
| PaCO ₂ , mmHg (kPa) | ≤ 90 (≤ 11,7) | | >90 (>11,7) | |
| | Et | | | |
| Ventilation mécanique ^c | Pas de ventilation | Ventilation | | |
| <i>Hématologique</i> | | | | |
| GB × 10 ⁹ /l | ≥ 4,5 | 1,5–4,4 | <1,5 | |
| | Et | Ou | | |
| Plaquettes, × 10 ⁹ /l | ≥ 35 | <35 | | |
| <i>Hépatique</i> | | | | |
| TGO, UI/l | <950 | ≥ 950 | | |
| | Et | Ou | | |
| Temps de prothrombine (%); INR | >60; <1,40 | ≤ 60; ≥ 1,40 | | |

Toutes les variables doivent être renseignées, mais elles ne sont mesurées que si l'état clinique de l'enfant le justifie ; une variable non mesurée doit être considérée comme normale. La valeur la plus pathologique (donnant le score le plus élevé) des 24 heures est utilisée pour le calcul du score. Pour le calcul du score PELOD, on comptabilise pour chaque DO la valeur de la variable donnant le score le plus élevé. Le nombre maximum pour une DO est de 20 points, et le score PELOD maximum est de 71 points.

Pour le PELOD journalier, quand une variable n'est pas mesurée un jour donné, elle est considérée comme soit identique à la valeur précédente (si le médecin considère que la valeur de la variable n'a pas changé), soit normale (si le médecin considère que la valeur de la variable est normale).

Valeurs entre crochets ([...]) : supérieures ou égales à la valeur inférieure, et strictement inférieures à la valeur supérieure ; FiO₂ : fraction inspiratoire en O₂ ; INR : *international normalized ratio*.

^a Dysfonction neurologique. Score de coma de Glasgow : si le patient est sédaté, reporter la valeur du score de Glasgow estimée avant la sédation. Évaluer uniquement les patients ayant une affection aiguë du SNC (système nerveux central) connue ou suspectée. Réactions pupillaires : les pupilles non-réactives doivent être supérieures à 3 mm. Ne pas évaluer après utilisation de dilatateur médicamenteux.

^b Dysfonction cardiovasculaire. Fréquence cardiaque et PA (pression artérielle) systolique : ne pas évaluer durant les périodes de pleurs ou d'agitation liée à des stimulations ou à la douleur.

^c Dysfonction respiratoire. PaO₂ : mesure artérielle uniquement. Le rapport PaO₂/FiO₂ est considéré comme normal chez les enfants ayant une cardiopathie cyanogène. PaCO₂ : peut être mesurée à partir d'un échantillon artériel, capillaire ou veineux. Ventilation mécanique : l'utilisation d'un masque de ventilation n'est pas considérée comme une ventilation mécanique.

Dans l'étude de Thayyil et al. [50], incluant 72 enfants de 1 à 36 mois admis dans deux hôpitaux pour fièvre supérieure à 39° sans signes focaux d'infection, la PCT n'était pas plus performante pour le diagnostic d'infection bactérienne grave que les autres marqueurs (CRP et leucocytose) ; une PCT supérieure à 0,5 ng/ml avait une valeur prédictive négative (VPN) et positive (VPP) respectivement de 97 et 18 % (une valeur > 2 ng/ml ayant des valeurs de VPN de 93 % et de VPP de 31 %). La combinaison CRP supérieure à 50, PCT

supérieure à 2 ng/ml et leucocytose supérieure à 15 000 avait la meilleure VPP (57 %) et un score de Mc Carthy supérieur ou égal à 9 la meilleure VPN [50].

Le dosage de la lactatémie apprécie le degré d'hypoxie tissulaire et a de plus une valeur pronostique, corrélée à l'état hémodynamique. Les autres signes de gravité du sepsis sont le déficit de base et la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). En plus de ces marqueurs biologiques, il faut réaliser rapidement un dosage de glycémie et de calcémie ionisée (de

Tableau 13
Score de « triage » incluant la pondération de chaque paramètre [40]

| Paramètres | Valeurs | Points |
|--------------------------------|---|--------|
| Fréquence cardiaque | Nourrisson > 160 b/mn | 0,2 |
| | Enfant > 150 b/mn | 0,2 |
| Fréquence respiratoire | Nourrisson > 60 c/mn | 0,4 |
| | Enfant > 50 c/mn | 0,4 |
| Température | > 38 °C ou < 36 °C | 1,2 |
| Pression artérielle systolique | Nourrisson < 65 mmHg | 1,2 |
| | Enfant < 75 mmHg | 1,2 |
| SpO ₂ | < 90 % | 1,4 |
| Temps de recoloration cutanée | > 3 secondes | 1,2 |
| Conscience | Non alerte (réagit à la voix, ou réagit à la douleur, ou ne réagit pas) | 2,2 |
| Âge | > 60 mois | 0 |
| | ≥ 12 et < 60 mois | 0,3 |
| | ≥ 1 et < 12 mois | 1,0 |
| | < 1 mois | 2,2 |

Analyse en régression logistique multiple : le score maximum, qui se calcule par addition des points, peut être de 9,8 ; la mortalité était de 0,4 % pour un score inférieur ou égal à 1 et de 75 % pour un score supérieur à 7 ; l'aire sous la courbe ROC était de 88,7 % ; la meilleure valeur prédictive était de 2,5 (sensibilité : 84,1 % ; spécificité : 82,2 %).

nombreux services d'urgences et de réanimation possèdent aujourd'hui des automates) ; leur correction permet parfois d'améliorer spectaculairement l'état hémodynamique.

3.2.2. Identification des enfants en sepsis grave et choc septique

Le diagnostic d'état septique (sepsis) doit être évoqué si la triade fièvre–tachycardie–troubles vasomoteurs (allongement du temps de recoloration cutanée [TRC], marbrures cutanées ou vasoplégie) est associée à des modifications de l'état mental (irritabilité inconsolable, absence d'interaction avec les parents, difficulté à être réveillé) [38]. Comme chez l'adulte, l'état septique grave associe un sepsis à une ou plusieurs défaillances d'organe causée(s) ou aggravée(s) par l'infection (Tableau 11). Cependant, contrairement aux adultes, il n'est pas indispensable qu'une dysfonction autre que celle directement en rapport avec le foyer infectieux existe pour porter le diagnostic de sepsis grave.

Le choc septique est défini par l'association d'un sepsis à une défaillance cardiovasculaire, isolée ou non. L'hypotension artérielle n'est pas indispensable au diagnostic [38]. En pratique, le diagnostic de choc septique doit être retenu en cas de suspicion d'infection (hypo- ou hyperthermie) associée à des signes d'hypoperfusion (Tableau 11) [36]. Les signes de choc « froid » ou « chaud », définis par un groupe d'experts dont l'objectif était de décrire une symptomatologie permettant d'évoquer le diagnostic de choc septique précocement, avant l'apparition de l'hypotension artérielle, sont les suivants :

- perfusion diminuée avec altération de la conscience ;
- TRC supérieur à deux secondes (choc froid) ou immédiat (choc chaud) ;
- pouls périphériques faibles (choc froid) ou bondissants (choc chaud) ;
- marbrures des extrémités (choc froid), ou diminution de la diurèse inférieure à 1 ml/kg par heure [38].

Les pouls périphériques peuvent être moins perçus en cas d'hypothermie et de vasoconstriction ; les troubles de la conscience peuvent être évalués selon l'acronyme AVPU (Alert, Voice response, Pain response, Unconscious) ; quant à la diurèse, difficile à apprécier au début, elle est surtout utile pour évaluer l'efficacité du traitement du choc.

3.3. Identification des infections chez l'enfant

3.3.1. Approche clinique et infections en cause

Certains tableaux cliniques sont évocateurs de l'origine de l'infection ou de l'agent causal. Ainsi :

- un purpura fébrile doit faire craindre une origine bactérienne (essentiellement méningococcique) et l'évolution vers un purpura fulminans. Ce diagnostic doit être évoqué « chez tout enfant malade présentant des signes infectieux et un purpura comportant au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de diamètre supérieur ou égal à 3 mm »⁴, particulièrement s'il existe un aspect toxique (teint gris ou pâleur, irritabilité, léthargie, changement du comportement vis-à-vis de l'entourage, refus alimentaire et modification du cri). Toutefois, l'amélioration du pronostic des infections à méningocoque passe par leur reconnaissance avant le stade ci-dessus. Ainsi, de nombreux pays, notamment l'Angleterre et l'Australie, ont développé des programmes de formation des médecins et des familles à la reconnaissance précoce des infections à méningocoque, notamment en leur apprenant le test de la vitropression. À cet effet des sites Web fournissent, en accès libre, des algorithmes très utiles (www.britishinfectionsociety.org, www.meningitis.org, www.health.gov.au, www.dhs.vic.gov.au).

Les infections à méningocoque sont représentées par :

- les méningites (80 à 85 % des cas) ;
- les septicémies (incluant le purpura fulminans) sans méningite ni infection focale (15 à 20 %) ;
- les infections focales beaucoup plus rares (pneumonie, otite, épiglottite, conjonctivite, arthrite, urétrite, péricardite) ;
- les méningococcémies « chroniques » ou récidivantes.

Leur symptomatologie peut être masquée par la prescription d'un antibiotique per os, qui n'éradiquera cependant pas la bactériémie [51]. Les septicémies à méningocoque sont, parmi les différentes causes de septicémies de l'enfant, celles qui ont le potentiel évolutif le plus rapide (purpura fulminans) ; pourtant, 40 % des infections invasives à méningocoque seulement s'accompagnent d'un purpura, lequel apparaît 6 à 12 heures après les premiers symptômes, alors qu'il faut reconnaître précocement ces infections pour en réduire le risque de décès.

La symptomatologie initiale des méningococcémies, parfois trompeuse [41], a été bien résumée par Yung et McDonald, qui

⁴ Prophylaxie des infections invasives à méningocoque. Circulaire N° DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002. BEH 2002 ; 39 : 189–195.

proposent *neuf clés diagnostiques d'infections à méningocoque* en cas de fièvre sans signe en foyer [52] :

- le purpura (ne s'effaçant pas à la vitropression) lorsqu'il est associé à la fièvre doit faire penser au méningocoque ;
- le rash maculeux ou maculopapuleux (rarement urticarien) s'effaçant à la vitropression évoque d'abord une virose dont la rougeole ; toutefois, il est évocateur d'infection à méningocoque lorsque l'état général est altéré (de plus, l'éruption de rougeole survient après au moins 48 heures de fièvre) ;
- les vrais frissons incontrôlables, débutant brutalement et pouvant durer 10 à 20 minutes, doivent faire suspecter une infection bactérienne ;
- les douleurs au niveau des extrémités, du cou, du dos ou autres (abdomen, articulations) doivent toujours inquiéter chez l'enfant fébrile ;
- les vomissements avec céphalées ou douleurs abdominales sont possibles, tout comme la diarrhée, signe non-spécifique de bactériémie ;
- l'évolution rapide et la répétition des consultations sur une période de 24 à 48 heures doivent être prises au sérieux ;
- l'inquiétude des parents, des proches et des amis est à prendre en compte, car ce sont souvent eux les meilleurs juges de l'état de santé de l'enfant ;
- l'âge n'a pas en lui-même de valeur pour le diagnostic d'infection à méningocoque, mais la fréquence la plus importante est observée dans la tranche d'âge de 3 à 12 ans ;
- le contact avec un patient atteint d'infection à méningocoque est rare car les cas secondaires ne représentent pas plus de 5 % du total ; toutefois, un tel contact est un bon argument de suspicion.

Dans la pratique, c'est en présence d'un purpura que le diagnostic d'infection à méningocoque est le plus souvent évoqué, et dans le doute, mieux vaut donner des antibiotiques par excès [51,52]. Dans la population des enfants se présentant à l'hôpital avec un purpura fébrile, jusqu'à 15 % ont une infection à méningocoque : si un purpura localisé exclusivement au territoire cave supérieur est très invraisemblablement dû au méningocoque, un purpura diffus d'un diamètre d'au moins 2 mm associé à une altération de l'état général a plus de 97 % de risque d'être dû au méningocoque [41].

Quelle valeur accorder aux examens biologiques lorsque l'on suspecte une origine méningococcique ? Dans la série de

Brogan et Raffles [45], la leucocytose et la CRP étaient peu prédictives d'infections à méningocoque (cette dernière notamment en cas d'infection de durée < 12 heures). Sur un collectif de 108 enfants ayant une éruption fébrile (l'infection à méningocoque était confirmée chez 64), la PCT (valeur seuil : 2 ng/ml) était plus sensible (94 %) et plus spécifique (93 %) que la CRP et la leucocytose pour le diagnostic d'infection à méningocoque [53]. Toutefois, des examens normaux n'excluent pas une forme fulminante pouvant évoluer vers le décès [54].

En dehors du purpura fébrile, d'autres tableaux doivent être rappelés :

- *une infection respiratoire* est évoquée devant une toux avec hyperthermie, hypoxie, râles crépitants et infiltrat radiologique ;
- *une infection intra-abdominale* est suspectée devant une fièvre avec vomissements, douleurs abdominales et abdomen tendu et tympanique ;
- *une infection urinaire* est évoquée devant des urines troubles, des signes de cystite ou de pyélonéphrite et la présence de leucocytes et de nitrites à la bandelette urinaire ;
- *une infection cutanée, articulaire et méningée* s'accompagne de signes cliniques spécifiques.

3.3.2. Antibiothérapie initiale et aide de la microbiologie

Comme chez l'adulte, le pronostic des états septiques graves dépend de la précocité et de la qualité de l'antibiothérapie initiale. Chez l'enfant, c'est pour les infections à méningocoques que l'on dispose du plus grand nombre de données ; la dernière étude française a confirmé l'intérêt de l'antibiothérapie précoce préhospitalière (odds ratio de mortalité significativement plus bas chez les enfants ayant reçu un antibiotique avant l'admission à l'hôpital ; *A. Perrocheau, communication personnelle*). De même, les nourrissons de moins de trois mois ayant une température inférieure à 36 °C ou supérieure à 38 °C et des modifications du comportement ou un examen anormal, ainsi que les enfants de moins de trois ans fébriles et ayant des signes « toxiques » doivent être hospitalisés, rapidement évalués, et surtout, traités par antibiotiques [47]. Ainsi, devant des signes cliniques d'infection bactérienne invasive une antibiothérapie probabiliste doit être débutée aussi précocement que possible, ainsi qu'un éventuel traitement symptomatique du sepsis grave.

Les principes généraux de la prescription des antibiotiques (choix orienté, réévaluation) sont les mêmes que chez l'adulte.

Tableau 14

Propositions d'antibiothérapie initiale des états septiques de l'enfant [55,56]

| Type d'infection | Antibiotiques |
|---|---|
| Méningococcémie ou autre infection septicémique | Ceftriaxone (50 à 100 mg/kg une fois par jour) ou céfotaxime (50 mg/kg toutes les 6 ou 8 heures) |
| Staphylococcémie | Ajouter ^a oxacilline (15 à 25 mg/kg i.v. toutes les 6 à 8 heures) ou vancomycine (15 mg/kg toutes les 6 heures) ± gentamicine (3 à 5 mg/kg une fois par jour en i.v. sur 30 minutes) |
| Méningite bactérienne | Ajouter ^a vancomycine (15 mg/kg toutes les 6 heures) si âge supérieur à 1 mois, jusqu'à obtention de la sensibilité du pneumocoque |
| Infection gastro-intestinale ou génito-urinaire | Ajouter ^a amikacine (20 mg/kg une fois par jour ; 10 avant deux mois ± métronidazole (15 mg/kg en dose de charge, puis 7,5 mg/kg toutes les 6 ou 8 heures) |

^a À ajouter à l'une des deux céphalosporines de troisième génération ci-dessus.

Les antibiotiques proposés [55,56] sont indiqués au Tableau 14.

À côté de l'antibiothérapie, la prise en charge d'un sepsis grave, et a fortiori d'un choc septique, implique d'autres mesures qui doivent être mises en œuvre rapidement par un personnel formé. Il a ainsi été montré que, trois facteurs étaient indépendamment associés à un risque accru de décès dans les infections à méningocoque de l'enfant : une prise en charge par une équipe non pédiatrique, n'impliquant pas un senior, et un traitement inotrope inadéquat, tout cela témoignant d'une absence d'identification précoce du choc [57].

4. Conclusion

Le tableau clinique des états septiques de l'enfant est, comme chez l'adulte, polymorphe, mais le profil hémodynamique du choc septique de l'enfant est particulier. Seule la détection précoce du sepsis de l'enfant (importance de la formation des médecins de première ligne, notamment des généralistes) et la rapidité de la prise en charge (importance de la communication avec les experts de l'hôpital de référence) ont fait la preuve de leur effet sur la diminution de la mortalité du sepsis grave.

5. Organisation de la prise en charge et articulation entre les Samu et les services d'urgences et de réanimation

Cette prise en charge s'applique aussi à l'enfant et les spécificités pédiatriques sont indiquées dans le texte (*en italique*) lorsque nécessaire.

5.1. Stratégie de prise en charge précoce

Il est admis que le sepsis représente une affection pour laquelle la rapidité de mise œuvre d'un traitement efficace constitue un élément pronostique majeur. Compte tenu de la physiopathologie des lésions tissulaires, et par analogie avec certaines maladies aiguës (comme l'accident vasculaire cérébral ou l'infarctus du myocarde), la rapidité de mise en œuvre d'un traitement adapté et efficace est de nature à améliorer significativement la qualité de la prise en charge et le pronostic de ces patients. Jusqu'à récemment, le niveau de preuve était cependant faible parce que le nombre d'études cliniques de bonne qualité qui s'étaient attachées à montrer que la précocité de l'intervention thérapeutique influençait le pronostic du sepsis, était paradoxalement réduit.

Les travaux réalisés par Rivers et al. [16] ont montré qu'il était possible d'obtenir une réduction importante de la mortalité en utilisant une stratégie de prise en charge précoce strictement hémodynamique (car ne comprenant ni protéine C activée, ni corticothérapie à faible dose, ni enfin de contrôle glycémique strict). Il est actuellement impossible de statuer clairement sur l'effet à attendre de l'emploi de l'ensemble de ces modalités de prise en charge sur la population des patients atteints de sepsis grave. Sans parier sur un effet synergique, il est cependant rai-

sonnable d'en espérer au minimum un effet additif, de nature à engendrer une amélioration notable du pronostic.

Le principe de supériorité d'une stratégie de prise en charge précoce, fondée sur l'obtention d'objectifs thérapeutiques prédéterminés et selon une stratégie définie à l'avance et connue de tous les acteurs de la chaîne de soins, n'est pas nouveau. Ce principe était communément considéré comme acquis avant même la publication de l'étude menée par Rivers et al. [16]. Jusqu'à cette date, ce raisonnement reposait avant tout sur le bon sens et sur une bonne connaissance de la physiopathologie des dysfonctions d'organes observées au cours de l'évolution du sepsis, suggérant une moindre réversibilité des lésions cellulaires et tissulaires septiques constituées.

Ce principe de supériorité était également indirectement soutenu par une méta-analyse des données d'études cliniques réalisées chez les patients de réanimation « à haut risque » de morbimortalité [58], évaluant l'intérêt d'une stratégie de maximalisation précoce de l'index cardiaque et/ou du transport en oxygène par rapport à une stratégie conventionnelle, où les mêmes objectifs étaient visés mais les malades inclus plus tardivement, parfois jusqu'à la 72^e heure par rapport à la survenue de l'agression initiale. Selon les résultats de cette méta-analyse [58], regroupant 21 études, le bénéfice d'une stratégie d'optimisation hémodynamique précoce, de type « early goal-directed therapy » apparaît dès lors que l'on s'adresse à la catégorie des patients les plus à risque (mortalité du groupe témoin supérieure à 20 %) et à la condition que la stratégie « agressive » soit appliquée le plus précocement possible, le plus souvent avant même l'apparition de la première défaillance d'organe (réduction relative du risque de mortalité de $-0,23 \pm 0,07$, $p < 0,05$). Cependant, les caractéristiques des patients inclus dans ces études (essentiellement chirurgie à risque), et le délai de mise en œuvre de l'intervention réalisée (avant la 12^e heure en cas de chirurgie programmée, avant la 24^e heure en cas de trauma et avant l'apparition de la première défaillance d'organe pour les autres patients) constituaient les deux principaux facteurs limitant l'application de ces résultats à la population des patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique.

Une seule étude contrôlée et randomisée a montré un bénéfice (jugé sur une réduction significative de la mortalité) d'une prise en charge hémodynamique rapide, intégrant plusieurs critères de jugement successifs, dans la population spécifique des patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique [16]. Dans ce travail monocentrique nord-américain, les auteurs ont comparé deux stratégies de prise en charge des patients septiques, appliquées pendant les six premières heures, dans un service d'urgences. Tous les patients inclus sur une durée de trois ans présentaient soit un sepsis sévère (infection plus au moins deux critères de SIRS + lactatémie artérielle supérieure à 4 mmol/l) ou un choc septique (infection plus au moins deux critères de SIRS + hypotension artérielle résistante au remplissage vasculaire). Tous les patients recevaient des soins habituels et faisaient l'objet d'une stratégie fondée sur l'obtention de valeurs prédéterminées pour différents paramètres hémodynamiques (pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg, pression veineuse centrale comprise entre 8 et 12 mmHg et

diurèse supérieure à 0,5 ml/kg par heure) essentiellement basée sur le recours au remplissage vasculaire puis à l'emploi de vasopresseurs. Outre ces objectifs communs aux deux groupes, la stratégie appliquée au groupe interventionnel, comportait la mise en place d'un cathéter veineux central permettant la surveillance continue de la saturation veineuse centrale en oxygène (ScvO₂) avec un objectif de maintien de la ScvO₂ supérieure à 70 %. Ce dernier critère pouvait être atteint si nécessaire en ayant recours à différents traitements (transfusions globulaires si hémocrite inférieur à 30 %, dobutamine, sédation et ventilation mécanique), selon un algorithme établi à l'avance. Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes (263 patients chacun) au moment de la randomisation.

Les résultats de cette étude montrent que, par rapport au groupe témoin, les patients du groupe interventionnel ont reçu au cours des six premières heures une quantité plus importante de volume de remplissage (5,0 versus 3,5 l, $p < 0,001$), de transfusions érythrocytaires ($p < 0,001$) et plus fréquemment un traitement par dobutamine ($p < 0,01$). En revanche, les patients du groupe témoin ont reçu au cours du suivi (jusqu'à la 72^e heure) plus de transfusions érythrocytaires ($p < 0,001$) et de vasopresseurs ($p = 0,03$), et ont plus souvent nécessité le recours à la ventilation mécanique ($p < 0,01$) et au cathétérisme artériel pulmonaire ($p = 0,04$). La mortalité hospitalière a été significativement inférieure dans le groupe interventionnel (30,5 versus 46,5 % ; $p = 0,009$) et un écart de mortalité entre les deux groupes persistait au 28^e jour ($p < 0,01$) et au 60^e jour ($p = 0,03$).

Une étude récente menée dans un centre hospitalier communal aux États-Unis a tenté de mettre en évidence l'impact de l'application d'une procédure rapide d'intervention d'une équipe multidisciplinaire (urgentistes, réanimateurs et infirmières) sur la prise en charge des patients en état de choc aux urgences et dans les services [59]. Dans cette étude non randomisée, de type « avant-après », un groupe témoin historique ($n = 86$) a été comparé à un groupe de patients ayant bénéficié de la procédure interventionnelle ($n = 103$) implantée au sein de la structure hospitalière. Cette procédure incluait une formation des personnels médicaux et infirmiers visant à un diagnostic précoce du choc, la mise en place d'une filière de prise en charge entre urgences et réanimation, une incitation à débiter les thérapeutiques précocement. Les objectifs et l'approche thérapeutique initiale étaient similaires à ceux appliqués dans l'étude de Rivers et al. [16]. Le résultat principal consiste en une réduction significative de la mortalité hospitalière dans le groupe interventionnel par rapport au groupe témoin historique (28,2 versus 40,7 % ; $p = 0,02$). Ces résultats sont associés à une réduction de certains délais de prise en charge (intervention du réanimateur, transfert en soins intensifs, mise en place des cathéters). Ils plaident en faveur de la mise en place d'une procédure de ce type chez les patients présentant un état de choc aux urgences ou dans les services de soins. Le contexte hospitalier particulier de cette étude, comportant la mise en place d'une équipe mobile d'intervention rapide dans l'établissement fait que ses résultats ne sont pas immédiatement transposables. L'étude de Sebat et al. [59] présente également deux limites principales :

- moins de la moitié des patients inclus dans cette étude présentait une cause septique à l'origine du choc (36 % dans le groupe témoin versus 49 % dans le groupe interventionnel) ;
- le dessin de l'étude (de type « avant-après ») rend ses conclusions fragiles.

L'étude de Rivers et al. [16] est donc à ce jour la seule qui montre, avec un niveau de preuve satisfaisant, la supériorité d'une stratégie de prise en charge basée sur l'obtention rapide d'objectifs hémodynamiques prédéfinis dans la population spécifique des patients se présentant aux urgences pour un sepsis sévère ou un choc septique. *Chez l'enfant, il n'existe pas de données infirmant ou confirmant cette approche.*

Cependant, transposer l'ensemble de cette stratégie des hôpitaux nord-américains aux services d'urgences et de réanimation des hôpitaux français pour les patients pris en charge pour ces mêmes pathologies n'est pas évident. Les obstacles sont de deux ordres :

- le fonctionnement des services d'urgences français ne semble pas adapté à la prise en charge des patients les plus instables (cathétérisme artériel et veineux central, utilisation de substances vasopressives, recours à la ventilation mécanique) avec pour conséquence — supposée — un transfert en milieu de réanimation plus rapide que dans le système nord-américain ;
- les caractéristiques du système de soins français, dans lequel les Samu réalisent un tri des patients en préhospitalier, qui aboutit fréquemment à une admission directe en soins intensifs des patients présentant des caractéristiques similaires à celles des patients inclus dans l'étude de Rivers.

Si la stratégie adoptée par Rivers et al. [16] n'est pas nécessairement transposable dans son ensemble, il n'en reste pas moins que s'impose l'intérêt d'une organisation adaptée à une intervention précoce, visant à atteindre rapidement des objectifs thérapeutiques prédéfinis.

5.2. Si une telle « stratégie d'optimisation précoce et ciblée » est adoptée, quels objectifs sont visés ?

Les objectifs retenus devraient correspondre à des paramètres pertinents, simples à mesurer au moment et sur le lieu de leur mesure, et devraient être de nature à générer des interventions qui ont prouvé leur faisabilité et leur capacité à diminuer la mortalité du sepsis. Ces interventions qui doivent, elles aussi être applicables dans la pratique courante, doivent être répertoriées, permettant un audit rétrospectif de la qualité des soins réalisés.

Ces objectifs doivent comporter des critères de jugement qui permettent d'estimer avec une précision maximale l'adéquation des thérapeutiques initialement entreprises, et doivent inciter à une réévaluation régulière aboutissant, le cas échéant, au recours à des thérapeutiques supplémentaires.

Lieu de la réanimation : la prise en charge doit être débütée aux urgences où elle peut être poursuivie pendant les premières

heures [16]. Mais l'accent doit être mis sur la nécessité d'un transfert rapide en réanimation, seul lieu où un monitoring adapté et des techniques supplétives (ventilation mécanique, épuration extrarénale...) pourront être entrepris. Cette stratégie exige un changement des comportements : reconnaissance précoce de l'événement « sepsis » (définitions claires, connues de tous les professionnels de santé impliqués, depuis les urgences), chaîne de prise en charge établie, stratégies adaptées aux situations locales...

5.2.1. De l'extrahospitalier au service d'accueil des urgences

Les signes permettant l'identification précoce des sepsis graves diffèrent en fonction de la population cible, médecin généraliste, SMUR, services d'urgence mais doivent être les plus simples possibles et reposer uniquement sur des critères cliniques pour les deux premiers. La connaissance de la pression artérielle habituelle du patient constitue un élément important permettant de dépister des sepsis graves devant une pression artérielle modérément abaissée.

5.2.1.1. Médecins généralistes. Ceux-ci ne disposent que d'éléments strictement cliniques, le message doit donc reposer uniquement sur ces données ; un sepsis sévère doit donc être suspecté devant l'association dans un contexte infectieux de :

- fréquence cardiaque (FC) supérieure à 90/min, fréquence respiratoire (FR) supérieure à 20 min ;
- température supérieure à 38 °C ou inférieure à 36 °C ;
- PAS inférieure à 90 mmHg ou inférieure à 40 mmHg par rapport à la pression artérielle habituelle ou une altération des fonctions supérieures (*enfants* : voir Tableau 10).

5.2.1.2. Samu–SMUR. Au centre de régulation, la présence de troubles des fonctions supérieures, de lésions purpuriques ou d'une détresse respiratoire aiguë dans un contexte évocateur d'un sepsis doit faire déclencher l'envoi d'une équipe SMUR.

Les médecins des équipes SMUR ne disposent également que de critères cliniques et le même message que ci-dessus peut être proposé. Cependant, sur le plan thérapeutique, ils sont en mesure de débiter un remplissage vasculaire, une oxygénothérapie et éventuellement des amines sympathomimétiques. Enfin, le Samu est en mesure de proposer une admission directe dans un service de réanimation en cas de sepsis sévère avéré ou dans un service d'urgence en transmettant les informations sur la gravité potentielle de la maladie en cours.

5.2.1.3. Services d'urgence. L'infirmier d'organisation de l'accueil a un rôle fondamental dans l'identification précoce des sepsis graves dans le but de détecter ces patients pour une prise en charge la plus précoce possible ; ce rôle est d'autant plus important que le service est surchargé. Il est donc recommandé :

- de prendre systématiquement les constantes chez tout patient ;

- d'inclure la suspicion de sepsis sévère dans la priorité une de la classification utilisée, souvent issue de la classification canadienne de tri ;
- d'inclure la suspicion de sepsis dans la priorité deux.

5.2.2. Quatre-vingt-dix premières minutes : mesures d'urgence et orientation des patients (d'après la conférence de consensus 2005 Sfar–SRLF) [www.Sfar.org et www.srlf.org]

Les mesures à prendre sont appelées sur la Fig. 1, elles comportent en particulier :

- le diagnostic de sepsis grave à partir d'un référentiel prédéfini ;
- la mise en place d'un monitoring minimal non invasif : oxymétrie de pouls, fréquence cardiaque, pression artérielle, fréquence respiratoire, diurèse (sondage urinaire) ;
- l'instauration systématique d'une oxygénothérapie avec un niveau de SpO₂ recommandé supérieur à 95 % ;
- la mise en route immédiate d'un remplissage vasculaire au débit de 500 ml de cristalloïdes (20 ml/kg chez l'enfant) en 10–15 minutes, renouvelés (jusqu'à 60 ml/kg en une heure) pour obtenir une PAM supérieure à 65 mmHg chez l'adulte (*enfants* : voir Tableau 10) ;
- une hypotension artérielle d'emblée très marquée (systolique <70 mmHg et/ou diastolique <40 mmHg chez l'adulte) incite à une prescription rapide de vasopresseurs (noradrénaline), associée au remplissage, du fait du risque de désamorçage de la pompe cardiaque, et au transfert immédiat en réanimation ;
- la réalisation des prélèvements sanguins nécessaires à l'évaluation des défaillances viscérales (gaz du sang artériels, lactatémie, ionogramme sanguin comprenant l'urée et la créatinine, la glycémie, numération formule sanguine, temps de prothrombine [TP], temps de céphaline activée [TCA] fibrinogène) et à la mise en route des traitements (hémocultures, groupe sanguin et bilan prétransfusionnel, prélèvements microbiologiques) ;
- l'appel du médecin préalablement défini comme référent dans l'évaluation du sepsis grave qui décidera du choix du traitement antibiotique probabiliste.

Cette période doit permettre d'évaluer la réponse clinique au remplissage, le degré des dysfonctions d'organes associées et l'existence de facteurs aggravants liés aux comorbidités et/ou à la nature de l'infection. Ces éléments déterminent l'orientation du patient :

- *patient en sepsis grave rapidement résolutif* : résolution des signes cliniques d'hypoperfusion, absence de comorbidité significative, type d'infection établi et de pronostic généralement favorable : transfert dans une unité pouvant assurer une surveillance non invasive continue avec objectifs tensionnels (PAM > 65 mmHg chez l'adulte ; *enfants* : voir Tableau 10), et de diurèse (> 0,5 ml/kg par heure), ainsi que le dépistage d'une défaillance viscérale. Tout objectif non atteint doit faire discuter l'admission secondaire dans une unité de réanimation ;

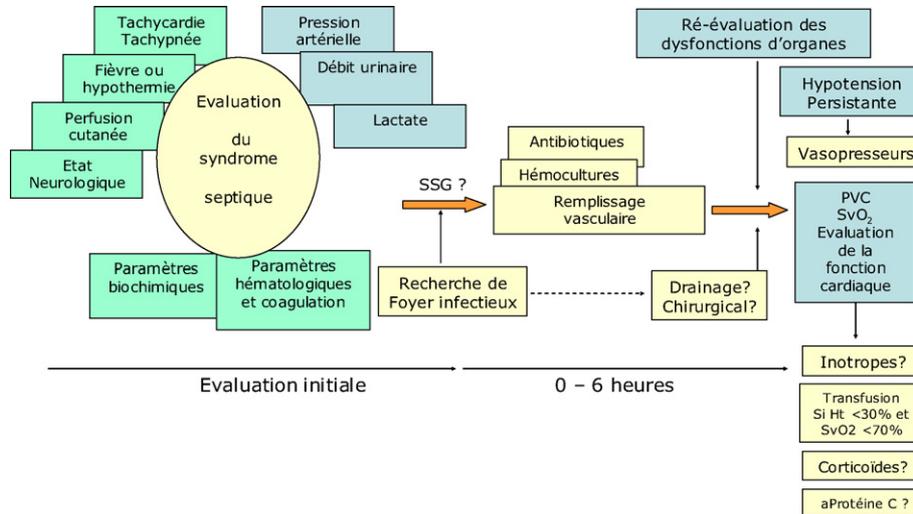


Fig. 1. Démarche diagnostique et thérapeutique initiale devant un syndrome septique.

- *patient en choc septique* : persistance totale ou partielle des signes d'hypoperfusion clinique, lactatémie initiale supérieure à 4 mmol/l, présence de comorbidité significative, de signes de défaillance viscérale, type d'infection indéterminé ou aggravant le pronostic. La présence de l'un de ses facteurs conduit à l'admission d'emblée ou le plus rapidement possible dans une unité de réanimation.

La stratégie thérapeutique proposée dans cette phase est résumée dans la Fig. 2.

5.2.3. Au cours des six heures suivantes (d'après la conférence de consensus – www.sfar.org et www.srlf.org)

Les thérapeutiques sont initiées ou poursuivies afin d'atteindre des objectifs mesurables, fiables, et hiérarchisés (Fig. 2). Si un objectif n'est pas atteint, la thérapeutique est guidée par des moyens diagnostiques complémentaires.

5.2.3.1. Objectifs.

- disparition des signes cliniques d'hypoperfusion : marbrures, troubles de conscience ;
- obtention d'une PAM supérieure à 65 mmHg chez l'adulte (*enfants* : voir Tableau 10) : il n'existe pas de bénéfice supplémentaire à viser un objectif de PAM plus élevé [60,61]. Un niveau supérieur de PAM chez les patients hypertendus chroniques pourrait sembler logique mais ne peut être recommandé en l'absence d'étude spécifique ;
- obtention d'une diurèse supérieure à 0,5 ml/kg par heure, en l'absence de diurèse osmotique ou d'administration de diurétique ;
- maintien d'une SvcO₂ supérieure à 70 % : sa mesure permet la détection d'une baisse du débit cardiaque ou d'une anémie profonde et incite à des explorations et interventions thérapeutiques complémentaires ;
- maintien d'une concentration d'hémoglobine entre 8 et 9 g/dl chez l'adulte (10 g/dl chez l'enfant).

5.2.3.2. *Investigations complémentaires*. Ces investigations sont entreprises lorsque l'un ou l'autre des objectifs précédemment décrits n'est pas atteint, il s'agit alors :

- de l'évaluation de la réserve de précharge : la poursuite du remplissage vasculaire est guidée par les paramètres dynamiques et modulée selon la survenue d'une défaillance rénale et/ou respiratoire ;
- de l'évaluation de la fonction cardiaque : mesure du débit cardiaque et d'indices de contractilité.

5.2.3.3. Traitements.

- le *remplissage vasculaire* débuté dès l'admission du malade au service des urgences doit être poursuivi durant les six premières heures sur les objectifs précédemment définis. La rapidité de correction du déficit volémique est un élément crucial de prévention des défaillances d'organes ultérieures ;
- la perfusion continue d'*amines vasoconstrictrices* est indiquée devant la non-obtention des objectifs de PAM et/ou de diurèse fixés. Un niveau de PAS inférieure à 70 mmHg et/ou de PAD inférieure à 40 mmHg chez l'adulte incitent à l'introduction d'emblée des amines vasoconstrictrices associées au remplissage du fait du risque de désamorçage de la pompe cardiaque [62] ;
- l'introduction d'un *traitement inotrope positif* n'est pas systématique et doit être discutée si les objectifs ne sont pas atteints, selon les résultats des investigations complémentaires. La perfusion d'agent inotrope positif (dobutamine) est débutée sur des données authentifiant une défaillance myocardique (dysfonction ayant un retentissement sur des paramètres d'alerte tels que PAM, diurèse, SvcO₂, lactatémie) [62] ;
- le traitement substitutif par *hémisuccinate d'hydrocortisone* (50 mg × 4 par 24 heures) est initié, après réalisation d'un test dynamique à l'ACTH, et sans en attendre les résultats ;
- le recours à la *ventilation mécanique* est préconisé et généralement réalisé en cas de défaillance respiratoire et/ou neurologique ; elle peut cependant accentuer les répercussions de l'hypovolémie.

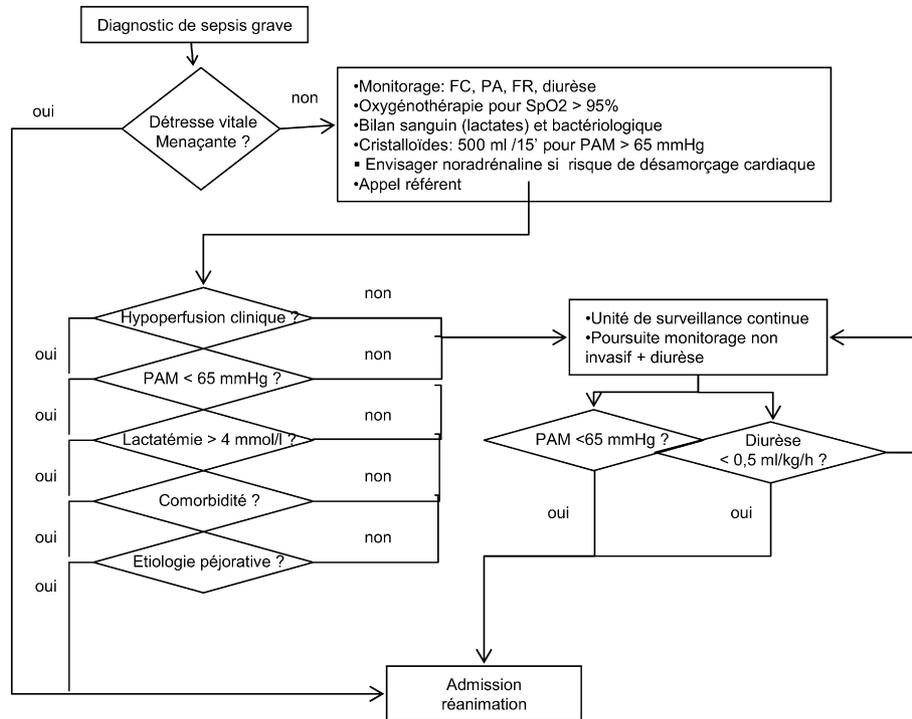


Fig. 2. Algorithme de prise en charge initiale (90 premières minutes).

5.2.3.4. Moyens.

- **cathéter central** : sa pose est le plus précoce possible par voie jugulaire ou sous-clavière, au mieux dans l'heure suivant l'admission en réanimation. Il permet d'assurer une perfusion fiable des catécholamines sur une voie dédiée, de mesurer en continu la $SvcO_2$ ou d'en effectuer des mesures ponctuelles. Il permet enfin de détecter des valeurs seuil de PVC (< 5 mmHg) en dessous desquelles un bénéfice d'un remplissage supplémentaire peut être attendu ;
- **cathéter artériel** : par une mesure continue, il permet une meilleure détection des épisodes hypotensifs et améliore ainsi le contrôle de l'objectif thérapeutique. Il autorise des prélèvements sanguins itératifs et le monitoring d'indices dynamiques d'estimation de réserve de précharge. Son délai de mise en place doit être d'autant plus court que l'état hémodynamique est précaire. Le site d'insertion est généralement radial. La voie fémorale est envisagée en cas d'hypotension sévère, de positivité du test d'Allen (absence de vascularisation du pouce après compression de l'artère radiale), ou lorsque la mesure du débit cardiaque par thermodilution par voie transpulmonaire est envisagée ;
- **examens biologiques** : la répétition avant la sixième heure du bilan initial permet de mesurer la $SvcO_2$ (si elle n'était pas monitorée), de juger de la nécessité d'une transfusion globulaire, et de suivre l'évolution des paramètres de défaillance d'organes. L'évolution de la lactatémie est un bon indice pronostique en l'absence d'insuffisance hépatocellulaire grave : elle reflète l'efficacité des interventions thérapeutiques et l'évolution naturelle de la maladie ;

- moyens d'évaluation de la *fonction cardiaque* : selon l'équipement, les choix et les compétences au sein de chaque service, elle sera réalisée chez l'adulte par le cathétérisme cardiaque droit, l'échocardiographie doppler, le débit cardiaque transpulmonaire ou la mesure du débit aortique thoracique descendant par effet Doppler (chez l'enfant, les techniques les plus utilisées sont l'échocardiographie doppler, le débit cardiaque transpulmonaire). Les contre indications ou la présence d'un facteur limitant l'application d'une de ces techniques doivent faire préférer une méthode alternative ;
- le *contrôle du foyer infectieux* (imagerie médicale, prélèvements bactériologiques, acte chirurgical, ablation d'un cathéter infecté...) doit être assuré dans cette même période et ne doit pas être retardé par le respect des délais définis précédemment ;
- la stratégie thérapeutique utilisée dans cette phase est présentée dans la Fig. 3.

5.2.4. De 6 à 24 heures : adaptation des traitements initiaux et discussion des thérapeutiques adjuvantes

- les objectifs thérapeutiques précédents demeurent valides ;
- traitement vasoconstricteur : la décroissance des doses de vasoconstricteurs doit être envisagée lorsque la stabilité des objectifs thérapeutiques est persistante, et ce, sous couvert d'une réévaluation régulière de la réserve de précharge. La persistance d'un état de choc réfractaire aux traitements peut amener, à titre de sauvetage, à proposer un traitement de recours par vasopressine ou terlipressine ;

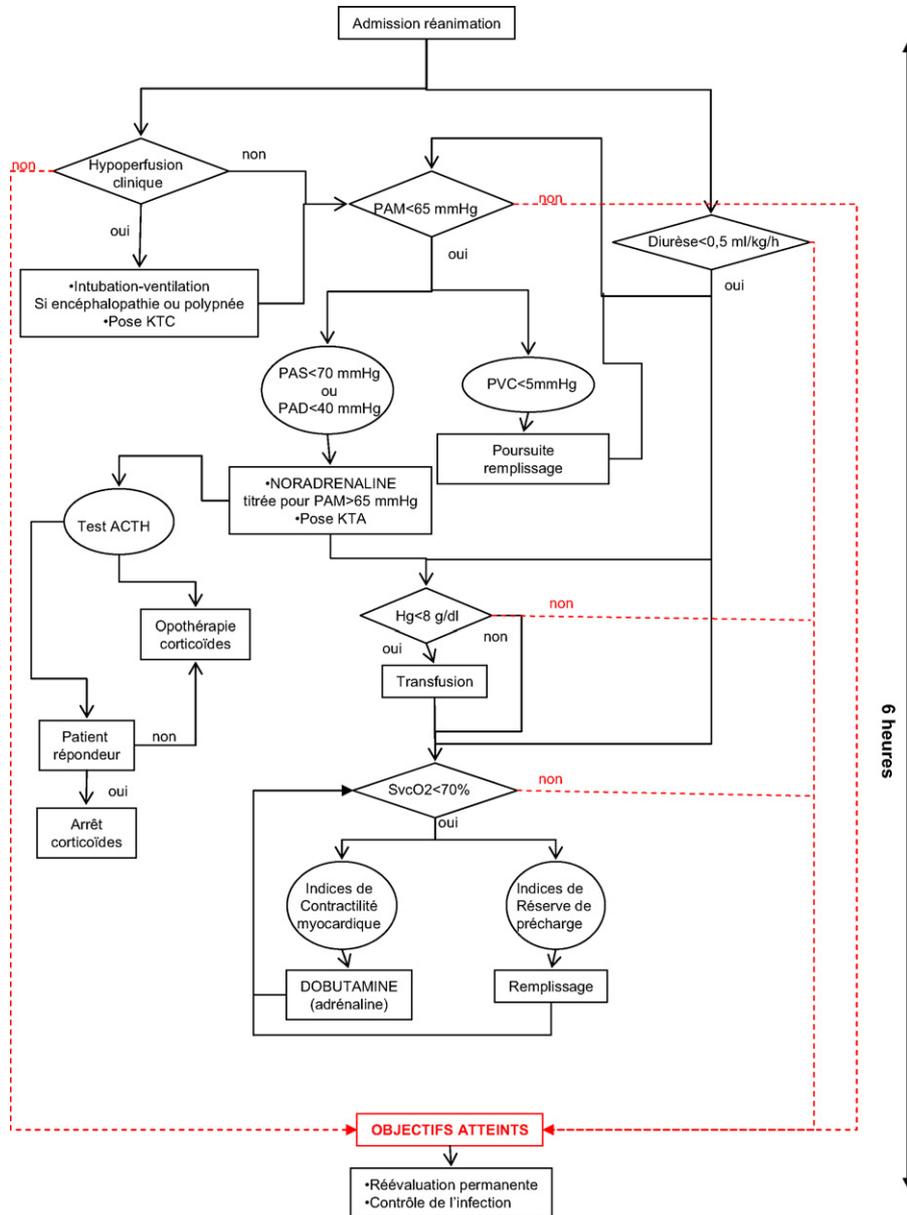


Fig. 3. Prise en charge de la phase secondaire (6 heures suivantes).

- l'hémisuccinate d'hydrocortisone est arrêté si le patient est répondeur au test dynamique à l'ACTH, il doit être poursuivi au moins cinq jours dans le cas contraire ;
- l'adaptation de l'antibiothérapie et l'éradication des foyers infectieux sont fondamentales pour l'amélioration des défaillances, dont la défaillance hémodynamique ;
- l'administration de protéine C activée est envisagée en l'absence de contre-indication et en fonction du protocole du service ;
- prescription d'une prophylaxie de la thrombose veineuse en l'absence de contre-indication, et d'une prophylaxie antiulcéreuse selon le protocole du service ;
- viser à maintenir la glycémie inférieure à 8,3 mmol/l, en assurant un apport calorique adapté ;

- utiliser une stratégie de ventilation protectrice (pression de plateau ≤ 30 cm H₂O) chez les patients recevant une ventilation mécanique.

Ces principes généraux sont applicables à l'enfant, en dehors de l'absence d'efficacité démontrée de la protéine C activée, et de recommandation pour la prophylaxie de la thrombose veineuse.

Remerciements

Les auteurs remercient J.-M. Boyer et les membres de la commission de médecine d'urgence de la SRLF pour leur relecture du texte, ainsi que G. Chéron, F. Dubos, D. Floret,

E. Javouhey, S. Leteurtre et J.-C. Mercier pour leur relecture du texte consacré au sepsis de l'enfant.

Annexe 1. Les objectifs thérapeutiques de la « Campagne survivre au sepsis » (Surviving Sepsis Campaign) [1]

A.1. Objectifs pour les six premières heures

- mesurer la concentration artérielle de *lactate* ;
- prélever des *hémocultures* avant l'administration des antibiotiques ;
- prescrire dans les trois heures une antibiothérapie probabiliste à large spectre ;
- en cas d'*hypotension* (PAS < 90 mmHg ou PAM < 70 mmHg) ou d'*hyperlactatémie* (lactatémie > 4 mmol/l) :
 - débiter une *expansion volémique* avec 20–40 ml de cristalloïde (ou l'équivalent de colloïde) par kilogramme (kg) de poids corporel estimé ;
 - utiliser des *vasopresseurs* pour maintenir la PAM supérieure ou égale à 65 mmHg, si l'hypotension persiste malgré l'expansion volémique initiale ;
- en cas d'*hypotension* ou d'*hyperlactatémie* ($a > 4$ mmol/l) persistantes, mesurer la PVC et la ScvO₂ ou la SvO₂ :
 - *maintenir la PVC* entre 8 et 12 mmHg ;
 - envisager un *traitement inotrope* positif (et/ou une transfusion par concentrés globulaires si l'hématocrite est inférieur ou égal à 30 %) si la ScvO₂ est inférieure à 70 %, ou la SvO₂ inférieure à 65 %, et la PVC supérieure ou égale à 8 mmHg.

PAS : pression artérielle systolique ; PAM : pression artérielle moyenne ; PVC : pression veineuse centrale. ScvO₂ : saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang veineux en veine cave supérieure ; SvO₂ : saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang veineux mêlé.

B.1. Objectifs pour les premières 24 heures

- utiliser une stratégie de *ventilation protectrice*, maintenant une pression de plateau inférieure à 30 cm H₂O, chez les patients recevant une ventilation mécanique ;
- maintenir la *glycémie* inférieure à 8,3 mmol/l, selon le protocole du service ;
- administrer de *faibles doses de corticoïdes* en cas de choc septique nécessitant l'utilisation de vasopresseurs pendant plus de six heures, selon le protocole du service ;
- envisager l'administration de *drotrécogine alpha activée* (Xigris[®]) en l'absence de contre-indication, chez les malades à haut risque de décès, et selon le protocole du service.

Références

- [1] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536–55.
- [2] Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108–21 (Erratum p.526).
- [3] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303–10.
- [4] Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B. Current Epidemiology of Septic Shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:165–72.
- [5] Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995;274:968–74.
- [6] Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000;26:S64–74.
- [7] Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISepsis: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:580–8.
- [8] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–54.
- [9] Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003;31:2332–8.
- [10] Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:589–96.
- [11] Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults: A multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:617–24.
- [12] Kieft H, Hoepelman AIM, Zhou W, Rozenberg-Arski M, Struyvenberg A, Verhoef J. The sepsis syndrome in a Dutch University Hospital. Clinical observations. *Arch Intern Med* 1993;153:2241–7.
- [13] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243–50.
- [14] Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377–82.
- [15] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger EP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1656–62.
- [16] 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.
- [17] 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* 2003;31:1250–6.
- [18] Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, Antonelli M, Goodman SV, Martin C, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:461–8.
- [19] Shapiro NI, Wolf RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: A prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 2003;31:670–5.
- [20] Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2004;32:2416–21.

- [21] Taylor Jr. FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation - On behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 2001;86:1327–30.
- [22] Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S495–512.
- [23] Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:1538–48.
- [24] Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S466–94.
- [25] Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003;115:529–35.
- [26] Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146–55.
- [27] Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123:1615–24.
- [28] van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006;354:44–53.
- [29] Conférence d'experts de la SFAR. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. 2004; http://www.sfar.org/s/article.php?id_article=253.
- [30] Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:695–701.
- [31] Carcillo JA. Reducing the global burden of sepsis in infants and children: a clinical practice research agenda. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S157–64.
- [32] Leclerc F, Cremer R, Noizet O, et al. Choc septique : définition, physiopathologie, circonstances de survenue, et perspectives thérapeutiques. 2003; 67–82.
- [33] Martinot A, Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, Fourier C, Hue V. Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology, and outcome. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:277–81.
- [34] Georges S, Perrocheau A, Laurent E, Lévy-Bruhl D. Infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* et *Streptococcus pyogenes* en France en 2001–2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2004;34:165–8.
- [35] Maar SP. Emergency care in pediatric septic shock. *Pediatr Emerg Care* 2004;20:617–24.
- [36] Goldstein B, Giroir BP, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2–8.
- [37] Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Martinot A, et al. Cumulative influence of organ dysfunctions and septic state on mortality of critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:348–53.
- [38] Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1365–78.
- [39] Haas H. Triage scales in paediatric emergency departments. *Arch Pediatr* 2005;12:703–5.
- [40] Kumar N, Thomas N, Singhal D, Puliyl JM, Sreenivas V. Triage score for severity of illness. *Indian Pediatr* 2003;40:204–10.
- [41] Hazelzet JA. Diagnosing meningococemia as a cause of sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:S50–4.
- [42] Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, Martinot A, Sadik A, Fourier C. Scores de gravité à l'admission des méningococémies. *Reanim Urgences* 1999;8:33–41.
- [43] Leteurtre S, Leclerc F, Martinot A, Cremer R, Fourier C, Sadik A, et al. Can generic scores (Pediatric risk of mortality and pediatric index of mortality) replace specific scores in predicting the outcome of presumed meningococcal septic shock in children? *Crit Care Med* 2001;29:1239–46.
- [44] McCarthy PL, Lembo RM, Baron MA, Fink HD, Cicchetti DV. Predictive value of abnormal physical examination findings in ill-appearing and well-appearing febrile children. *Pediatrics* 1985;76:167–71.
- [45] Brogan PA, Raffles A. The management of fever and petechiae: making sense of rash decisions. *Arch Dis Child* 2000;83:506–7.
- [46] Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med* 2000;36:602–14.
- [47] Brook I. Unexplained fever in young children: how to manage severe bacterial infection. *BMJ* 2003;327:1094–7.
- [48] Isaacman DJ, Shults J, Gross TK, Davis PH, Harper M. Predictors of bacteremia in febrile children 3 to 36 months of age. *Pediatrics* 2000;106:977–82.
- [49] Van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. *Lancet Infect Dis* 2004;4:620–30.
- [50] Thayyil S, Shenoy M, Hamaluba M, Gupta A, Frater J, Verber IG. Is procalcitonin useful in early diagnosis of serious bacterial infections in children? *Acta Paediatr* 2005;94:155–8.
- [51] Heyderman RS. Early management of suspected bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in immunocompetent adults—second edition. *J Infect* 2005;50:373–4.
- [52] Yung AP, McDonald MI. Early clinical clues to meningococcaemia. *Med J Aust* 2003;178:134–7.
- [53] Carrol ED, Newland P, Riordan FA, Thomson AP, Curtis N, Hart CA. Procalcitonin as a diagnostic marker of meningococcal disease in children presenting with fever and a rash. *Arch Dis Child* 2002;86:282–5.
- [54] Jarvis PR, Wilkinson KN. Meningococcal septicaemia: do not be reassured by normal investigations. *Emerg Med J* 2004;21:248–9.
- [55] Peters MJ, Lister P. Early care of severe sepsis and multiple organ failure in children. *Hosp Med* 2004;65:553–6.
- [56] Sparrow A, Willis F. Management of septic shock in childhood. *Emerg Med Australas* 2004;16:125–34.
- [57] Ninis N, Phillips C, Bailey L, Pollock JL, Nadel S, Britto J, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ* 2005;330:1475.
- [58] Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002;30:1686–92.
- [59] Sebat F, Johnson D, Musthafa AA, Watnik M, Moore S, Henry K, et al. A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients. *Chest* 2005;127:1729–43.
- [60] Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanese J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005;33:780–6.
- [61] Ledoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2729–32.
- [62] Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S455–65.