



Choc septique: mise au point 2017

*Journée Régionale Formation IDE en Réanimation
ARS Lyon, Juin 2017*

Pr Carole Schwebel,
Médecine Intensive - Réanimation
CHU Grenoble-Alpes
Inserm U1039

Choc septique en 2017 : un problème de santé publique



- Tous concernés - Adultes-enfants
- Pays développés ou émergents
- Incidence élevée et croissante : 0,4 à 1/1000 hbts
- 5,2% des dépenses de santé USA
- 3ème cause de décès
- Mortalité aigüe et morbi-mortalité

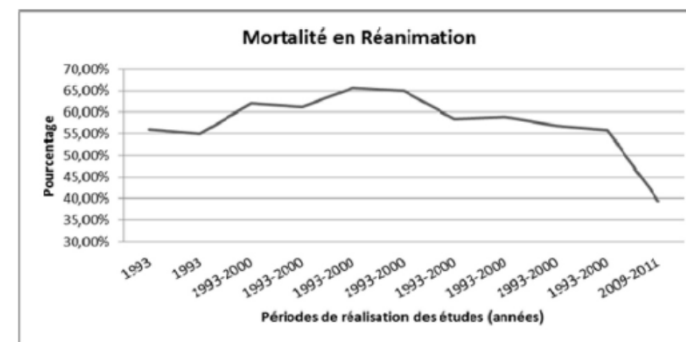
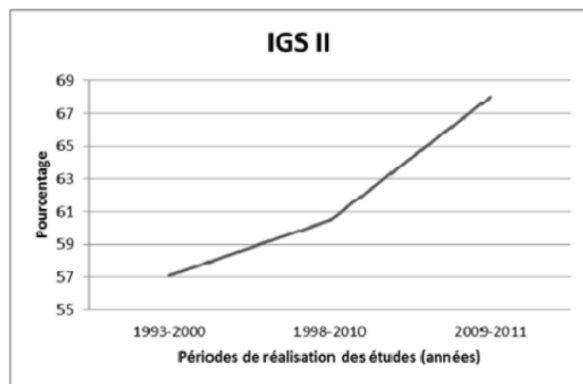
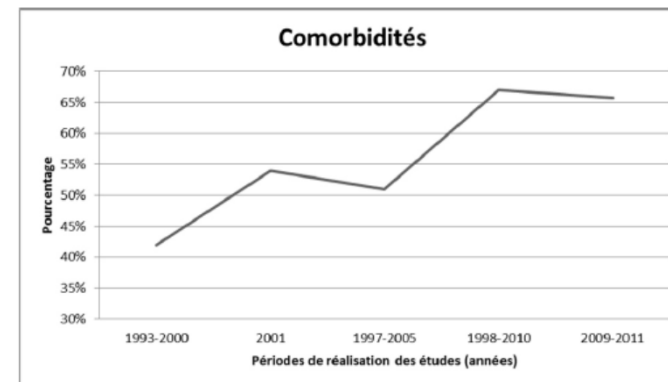
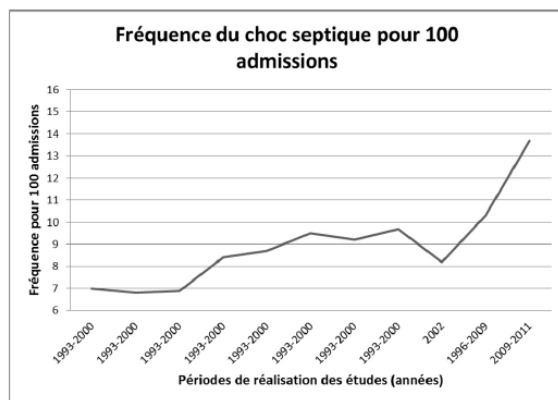


- Des évolutions / révolutions
- Des définitions
- Des connaissances physiopathologiques
- Des approches thérapeutiques
- Du pronostic

Le choc septique de l'adulte en France : vingt ans de données épidémiologiques

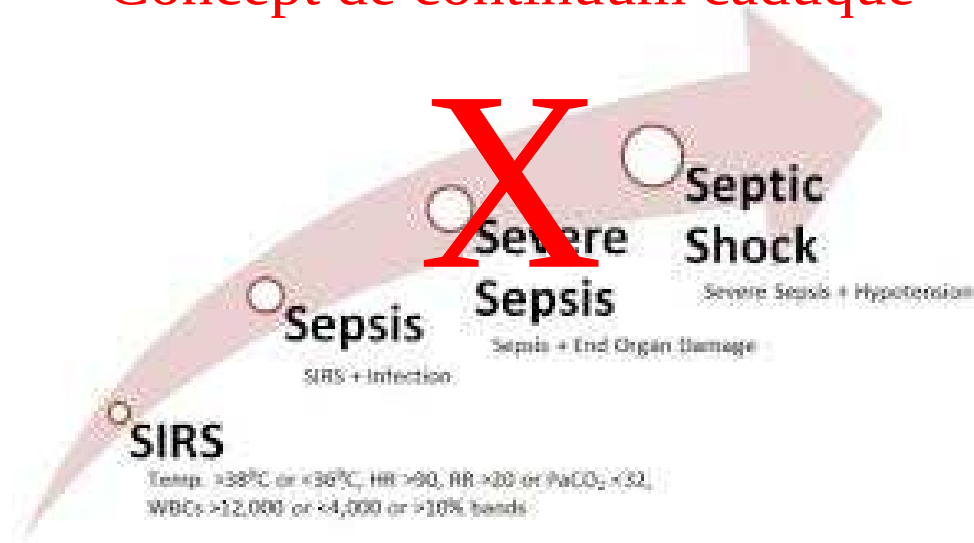
Septic Shock in Adult in France: 20 years of Epidemiological Data

Notre quotidien : 8 à 12% des motifs d'admission



Evolution des définitions période 1991 - 2015

Concept de continuum caduque



Box 1. SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

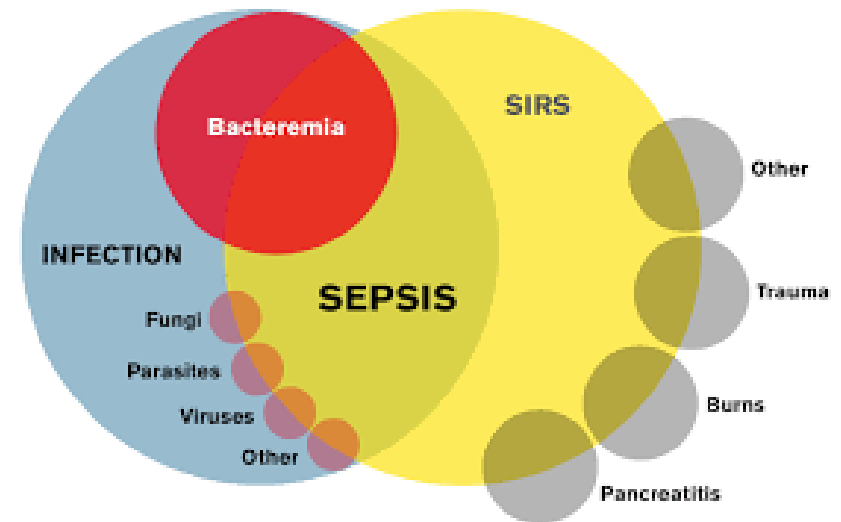
Two or more of:

Temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$

Heart rate $>90/\text{min}$

Respiratory rate $>20/\text{min}$ or $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mm Hg (4.3 kPa)}$

White blood cell count $>12,000/\text{mm}^3$ or $<4,000/\text{mm}^3$
or $>10\%$ immature bands



The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest*. 1992;101:1644-1655. Opal. *CCM*. 2000; 28: S81-2

Choc septique : nouvelle définition 2015

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

JAMA. 2016;315(8):801-810

Disparition notion SIRS et concept sepsis sévère

Current Guidelines and Terminology	Sepsis	Septic Shock
2015 Clinical criteria	Suspected or documented infection and an acute increase of ≥ 2 SOFA points (a proxy for organ dysfunction)	Sepsis ^a and vasopressor therapy needed to elevate MAP ≥ 65 mm Hg and lactate > 2 mmol/L (18 mg/dL) despite adequate fluid resuscitation ¹³

Choc septique = Anomalies circulatoires + cellulaires + métaboliques

Identifier les défaillances d'organes

Variation du SOFA score vs SOFA de référence

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /FiO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Les items du SOFA

PaO₂/FiO₂

Glasgow

PAMet Dose de vasopresseur

Créatinine ou diurèse

Plaquettes

Bilirubine



RECOGNISE • RESUSCITATE • REFER

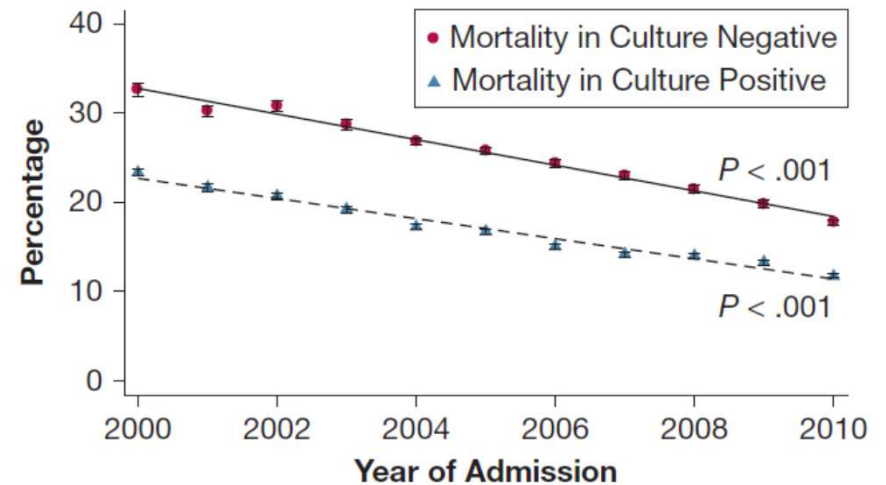
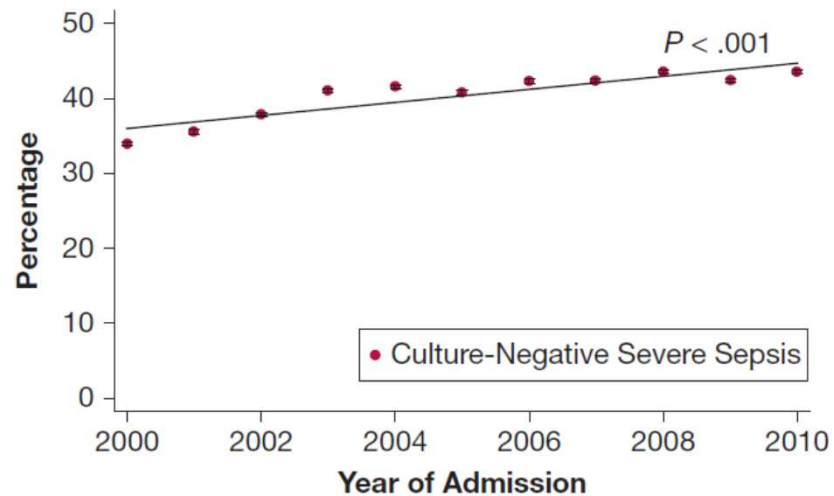
Les items du qSOFA – hors réa

FR > 22/min

Glasgow < 15

PAS < 100mmHg

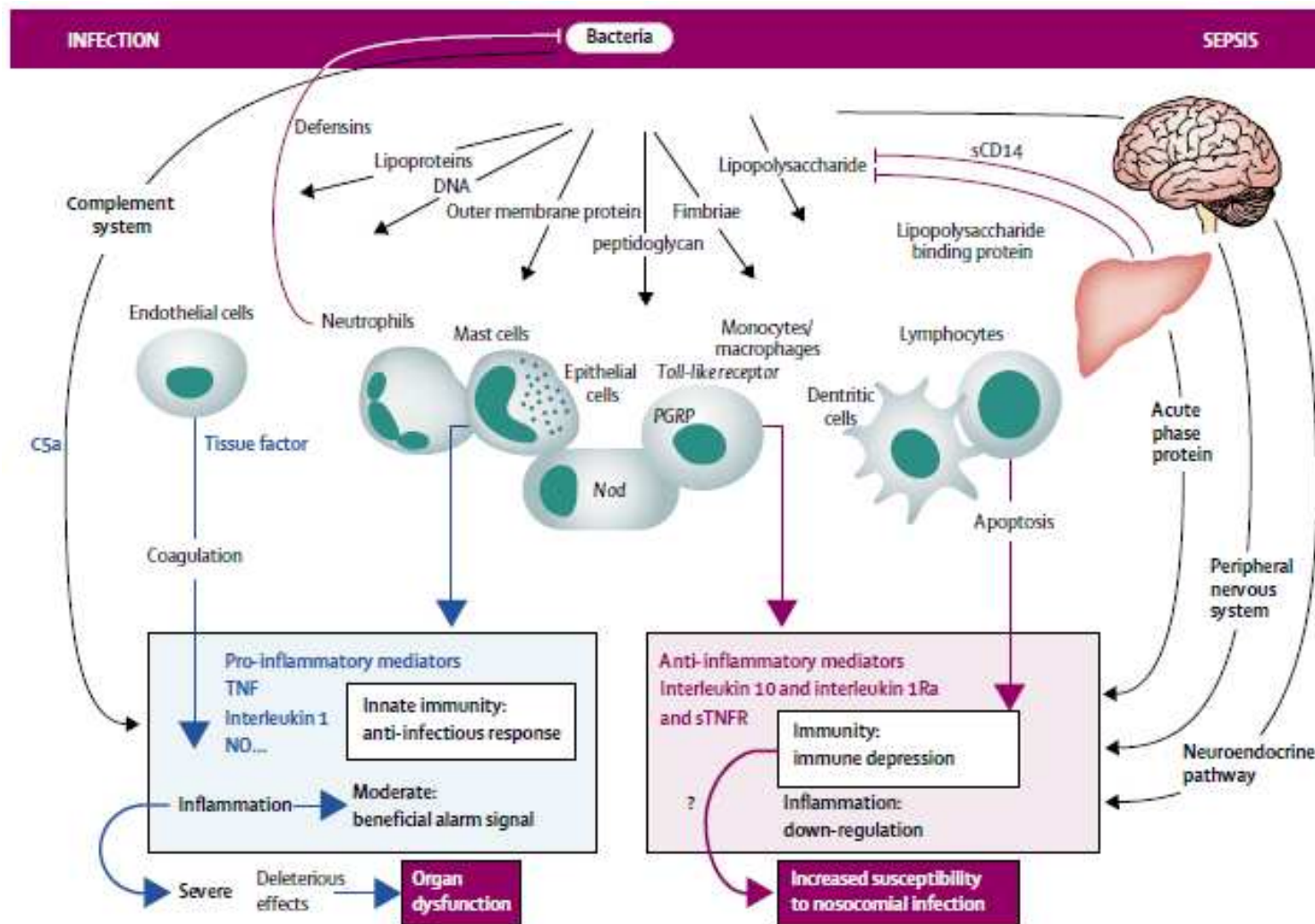
Choc septique vs septicémie vs documentation



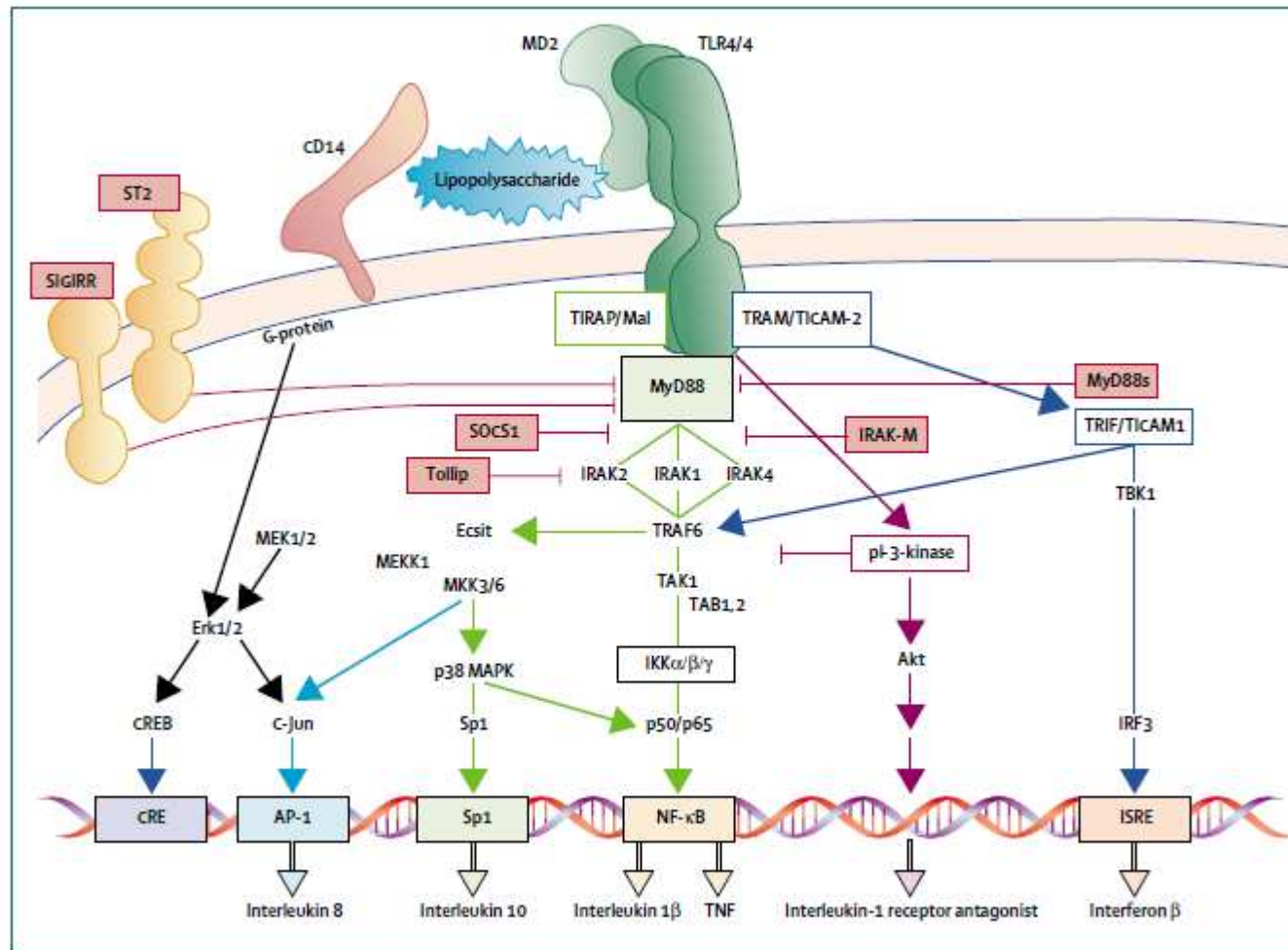
CHEST 2016; 150(6):1251-1259

Physiopathologie du choc septique

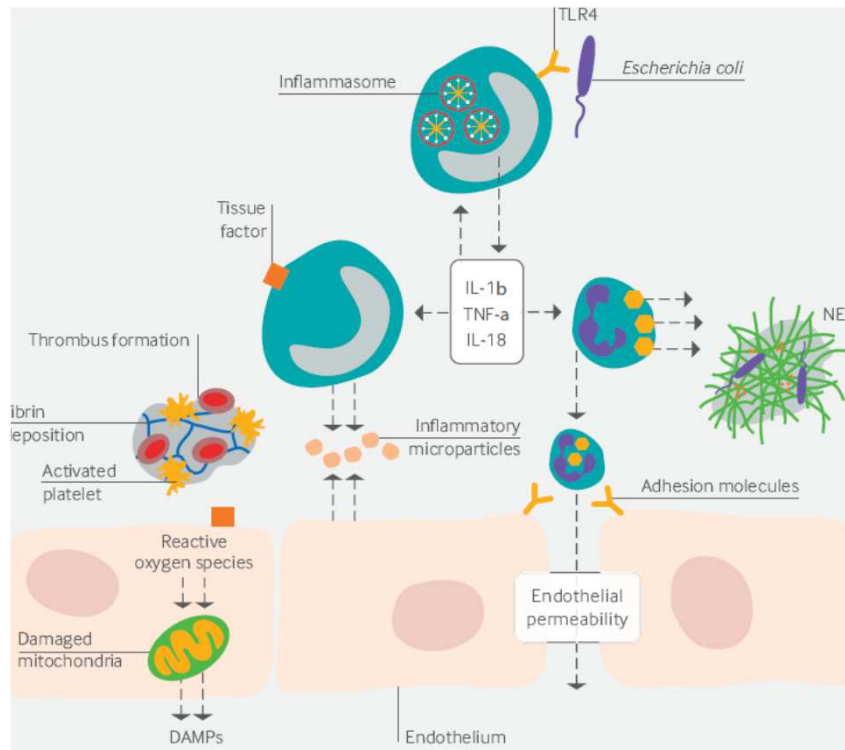
interactions dynamiques



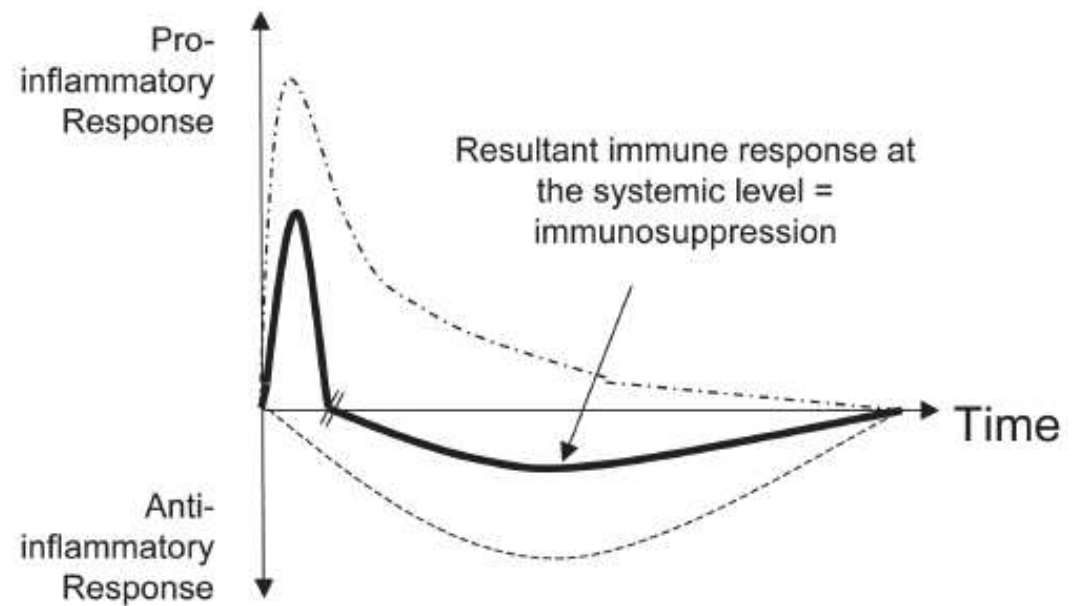
Cascade de signalisation intracellulaire



Physiopathologie du Choc septique : anomalie de la réaction hôte - pathogène

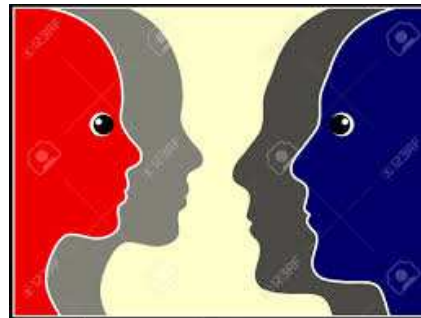


BMJ 2016;353:i1585



Choc septique : profils et facteurs de risques

- Âge : > 65ans
 - Rôle des comorbidités
 - Facteur indépendant : mortalité X 2,3
- Sexe et ethnie
- Immunodépression et néoplasies
 - 31%
- Susceptibilité génétique
 - Polymorphisme TLR4
 - Variant Fer gene
- Facteurs risques modifiables
 - alcoolisme



- Hétérogénéité ++
 - Profil patient
 - Sepsis communautaire
 - Sepsis nosocomial
 - Site d'infection
 - Pathogène causal

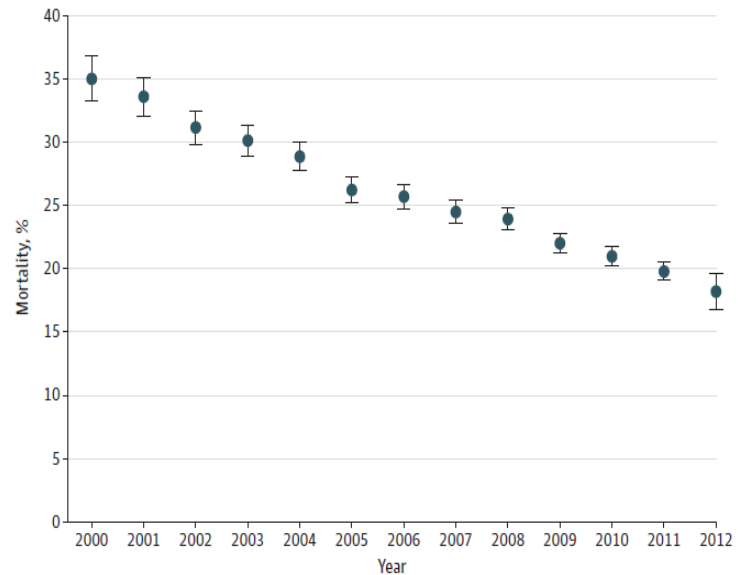
La mortalité du choc septique a diminué !

Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012

Kirsi-Majja Kaukonen, MD, PhD, EDIC; Michael Bailey, PhD; Satoshi Suzuki, MD; David Pilcher, FCICM; Rinaldo Bellomo, MD, PhD

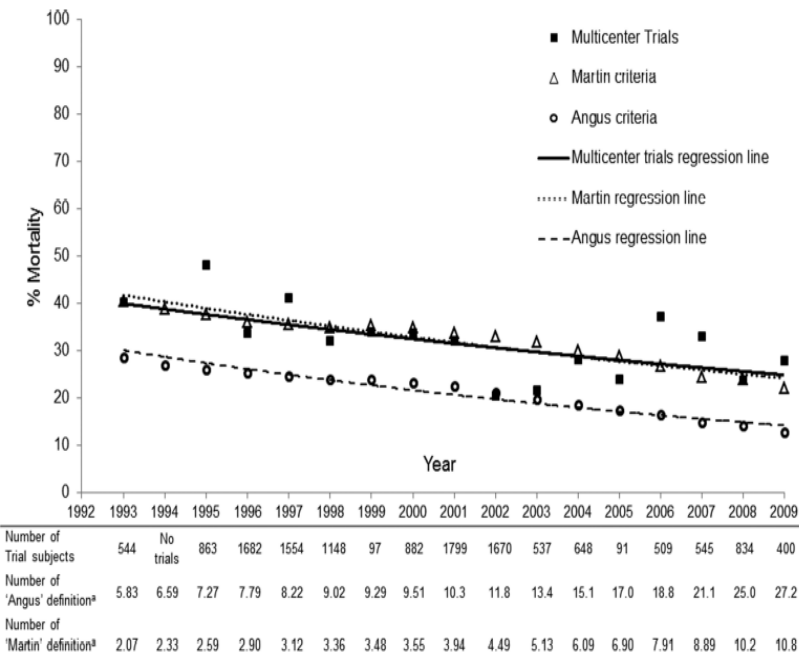
JAMA. 2014;311(13):1308-1316.



No. of patients 2708 3783 4668 5221 6375 6987 7627 8529 8797 10277 11367 12213 12512

Two Decades of Mortality Trends among Patients with Severe Sepsis: A Comparative Meta-analysis

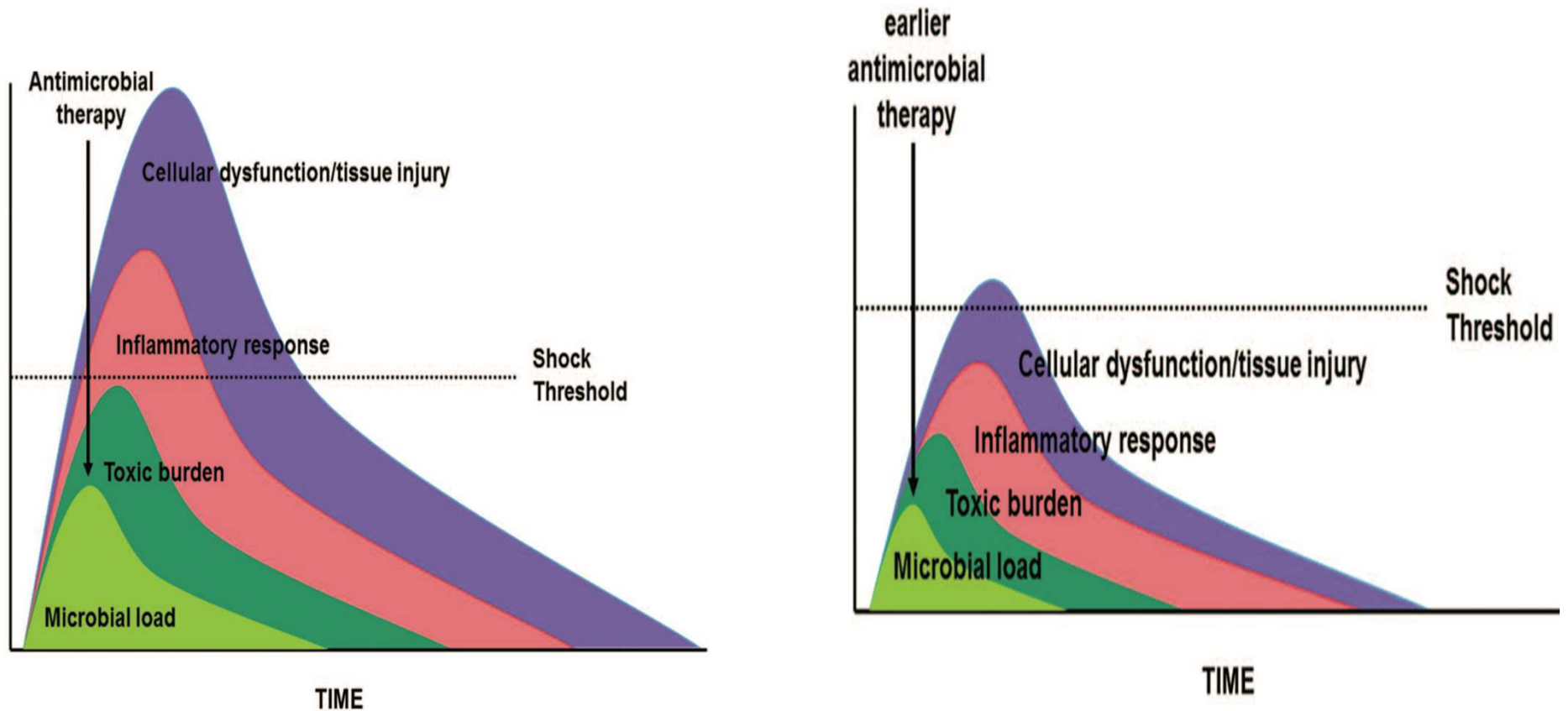
Crit Care Med. 2014; 42(3): 625-631.



Number of Trial subjects	544	No trials	863	1682	1554	1148	97	882	1799	1670	537	648	91	509	545	834	400
Number of 'Angus' definition ^a	5.83	6.59	7.27	7.79	8.22	9.02	9.29	9.51	10.3	11.8	13.4	15.1	17.0	18.8	21.1	25.0	27.2
Number of 'Martin' definition ^a	2.07	2.33	2.59	2.90	3.12	3.36	3.48	3.55	3.94	4.49	5.13	6.09	6.90	7.91	8.89	10.2	10.8

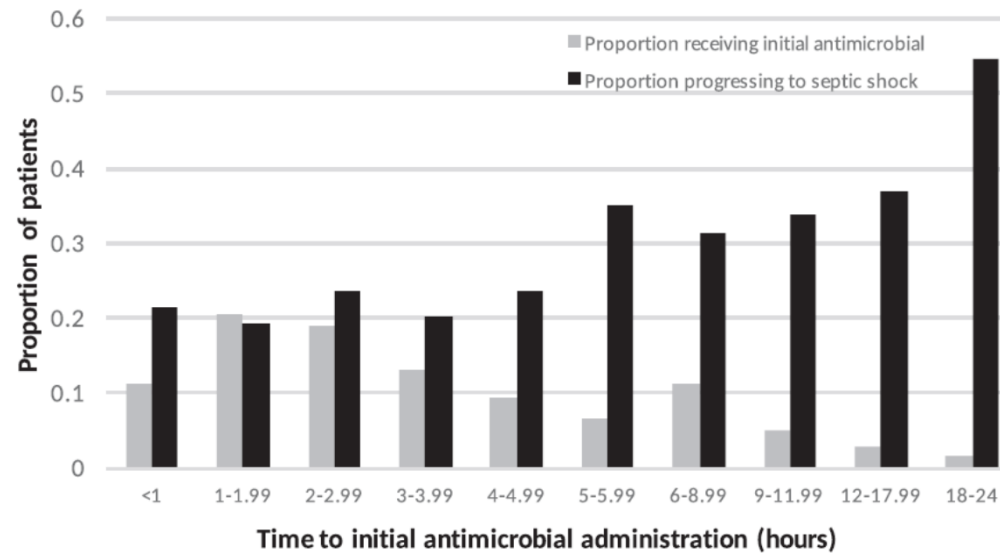
^a Survey-weighted number of patients identified each year through specified administrative data algorithm, x 10⁵

Rationnel du traitement anti-infectieux



A Kumar; Virulence, 2014; 5:1, 80–97.

Impact de l'antibiothérapie sur l'évolution clinique

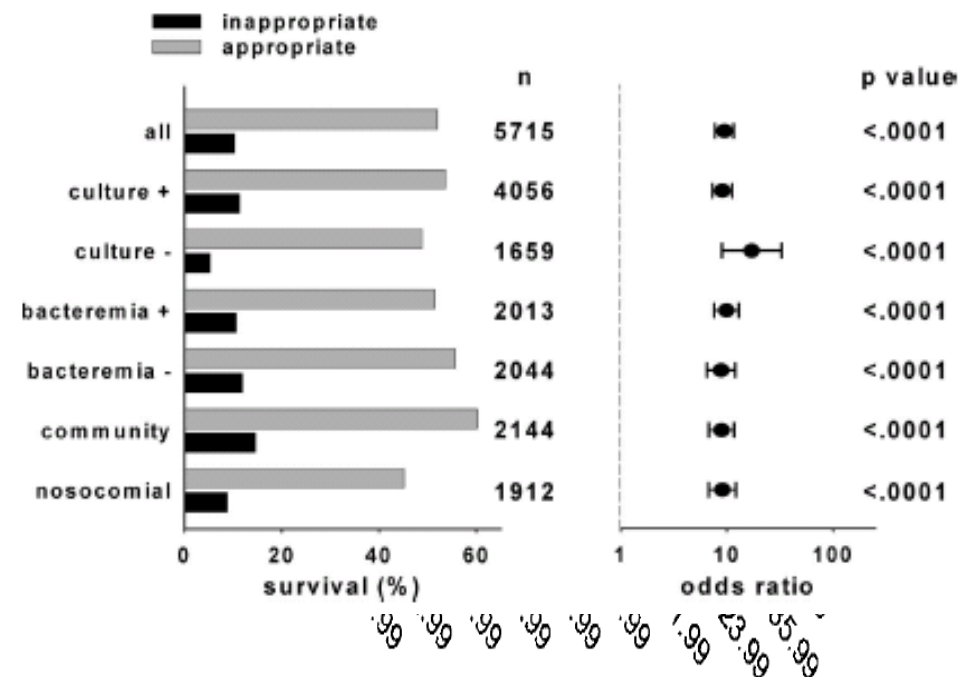
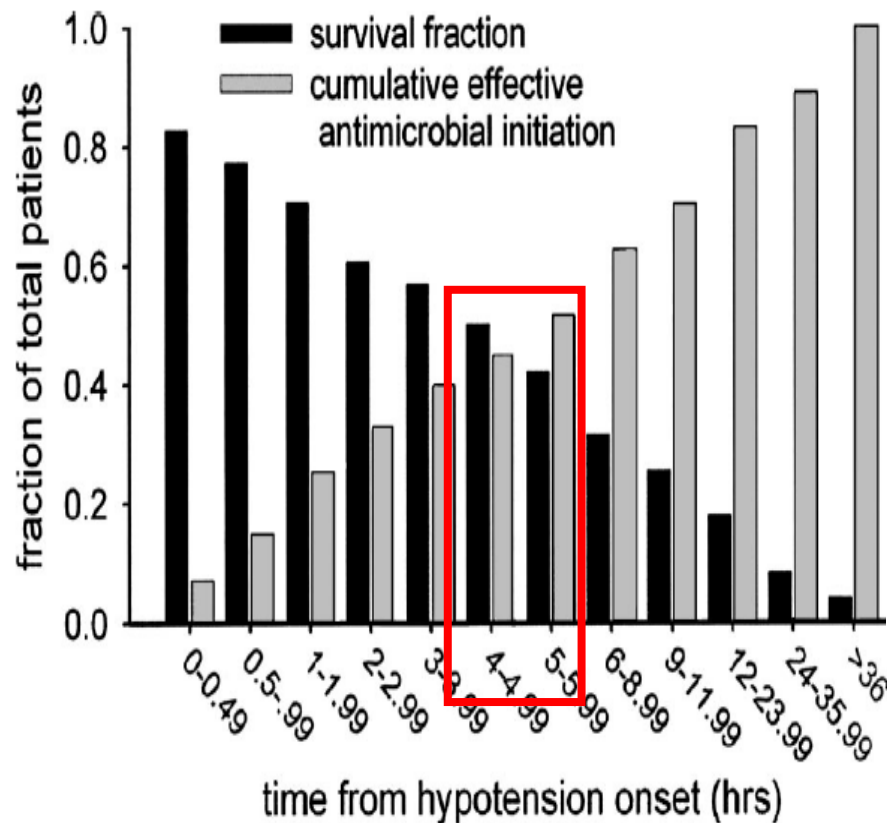


Crit Care Med 2017; 45:623–629.

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

Crit Care Med 2006; 34:1589–1596

Le retard à l'AB est préjudiciable

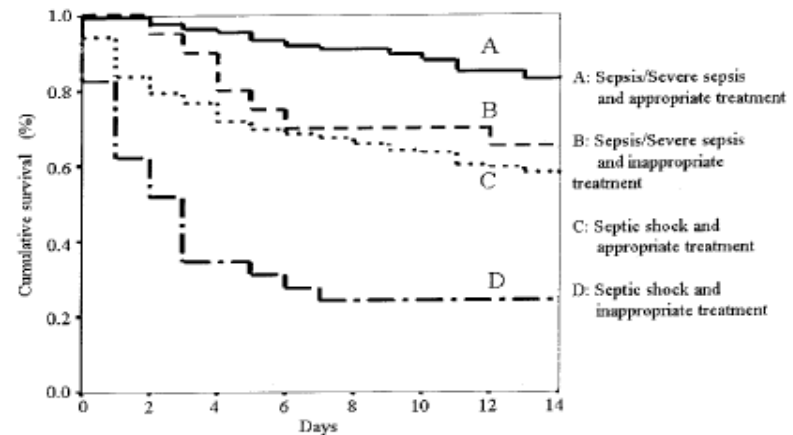
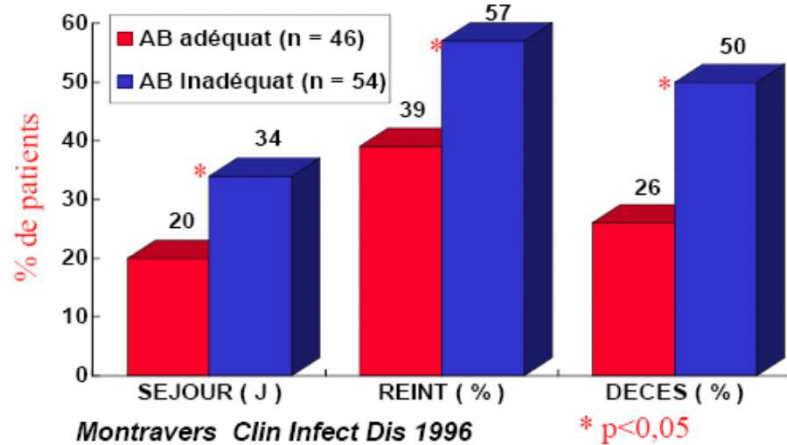


CHEST 2009; 136:1237–1248

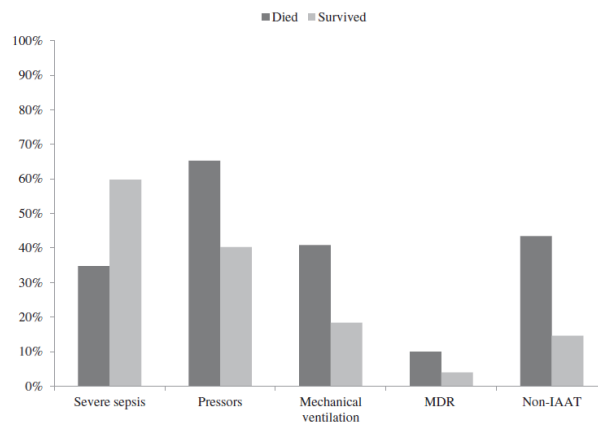
1 heure de délai = augm. 7.6% de la mortalité!

Antibiothérapie : oui ! mais ADAPTEE

100 péritonites postopératoires



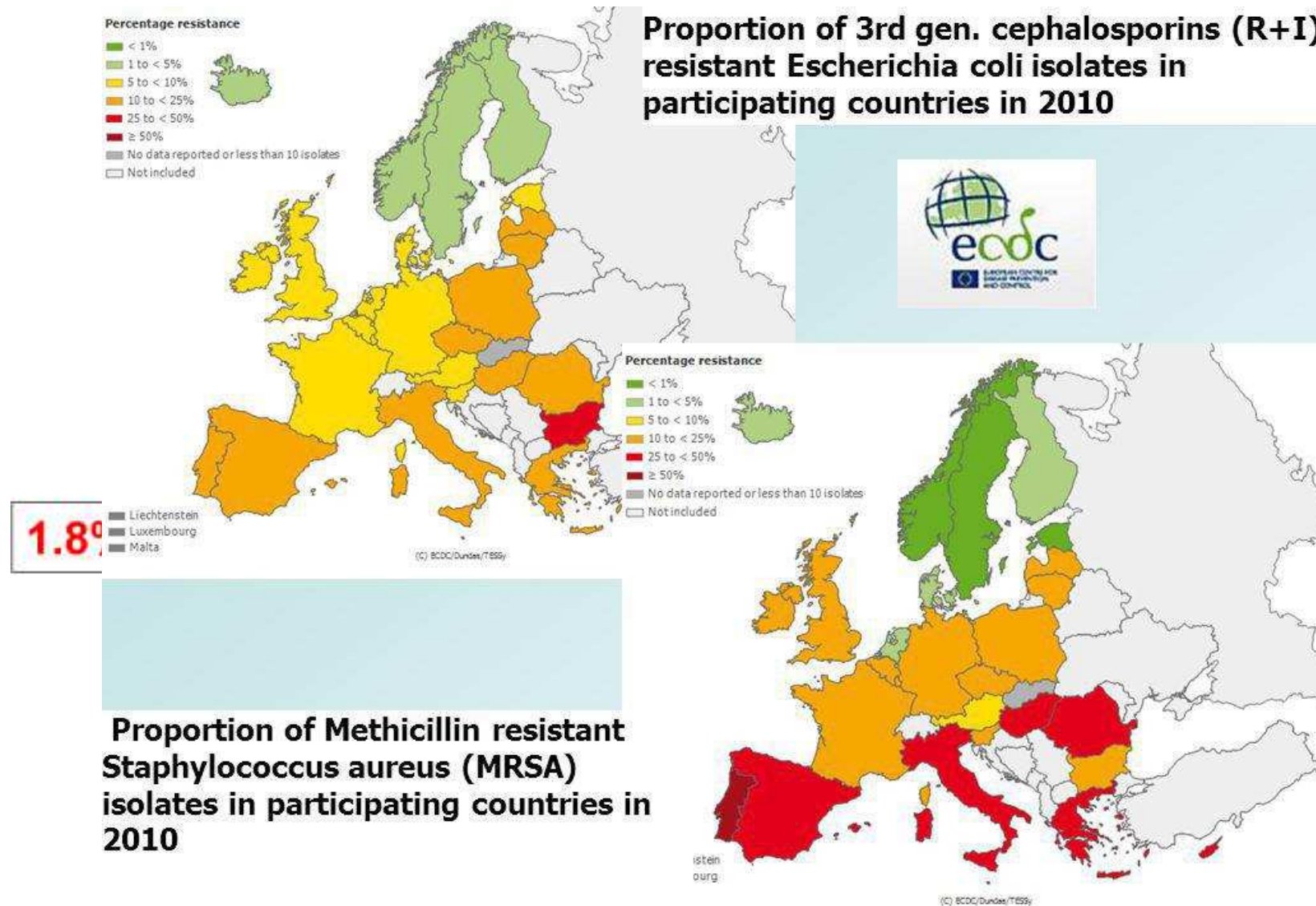
(CHEST 2003; 123:1615-1624)



Zilberberg et al. Critical Care 2014, 18:596

Le site
le(s) germe(s)
le terrain

Ecologie bactérienne mouvante



Choc septique :urgence antibiotique!

les étapes essentielles de la réflexion

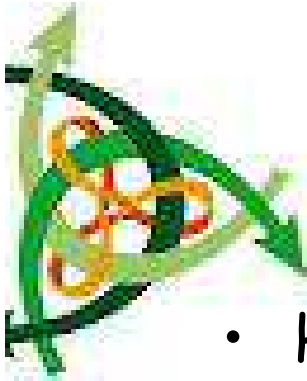
- AB empirique - AB appropriée
 - Terrain - site d'infection
 - Diffusion
 - posologie - voie d'administration
 - monitoring de l'AB
- « Pêcher par excès plus que par défaut »
- 2 niveaux de réflexion
 - individuelle : amélioration pronostic
 - collective: prévention résistance - maîtrise des coûts
- Durée de l'antibiothérapie
 - réévaluation +++
 - Désescalade

Antibiothérapie ET contrôle de la source

Outcome Measurements	All Patients, n = 3,663	Patients Not Requiring Source Control, n = 2,490	Patients Requiring Source Control, n = 1,173	p
Duration of mechanical ventilation, d, mean (sd)	6.88 (13.2)	6.78 (13.0)	7.11 (13.6)	0.480
Duration of vasopressors, d, mean (sd)	4.26 (7.2)	4.01 (6.6)	4.8 (8.4)	0.002
ICU stay, d, mean (sd)	11.8 (15.4)	11.6 (15.03)	12.3 (16.02)	0.202
Hospital stay, d, mean (sd)	29.04 (28.6)	27.4 (27.8)	32.5 (30.1)	< 0.001
Mortality, n (%)				
ICU	875 (23.9)	626 (25.1)	249 (21.2)	0.010
Hospital	1,088 (29.7)	756 (30.4)	332 (28.3)	0.203

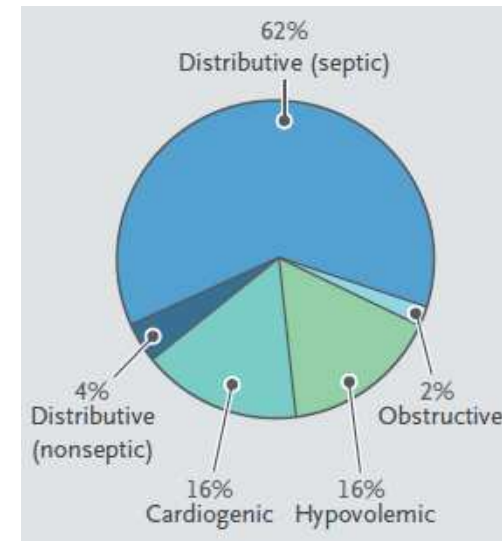
[Crit Care Med 2017; 45:11–19]

- Situations cliniques identifiées
 - Infections graves parties molles
 - Péritonite
 - Cholangite
 - Infarctus mésentérique
 - Dispositifs intravasculaires
- Approche mini-invasive vs invasive



Défaillance hémodynamique: mécanismes complexes et intriqués

- Hypovolémie
- Dysfonction myocardique
- Vasodilatation
- Hypo-réactivité vasculaire
- Extraction de l'oxygène



- Dimension macrocirculatoire et microcirculatoire
- Échelle cellulaire - endothéliale
- Niveau mitochondrial

La prise en charge précoce (anti-infectieuse et **hémodynamique**) a permis cette baisse de mortalité [boucles d'intervention "bundles"]

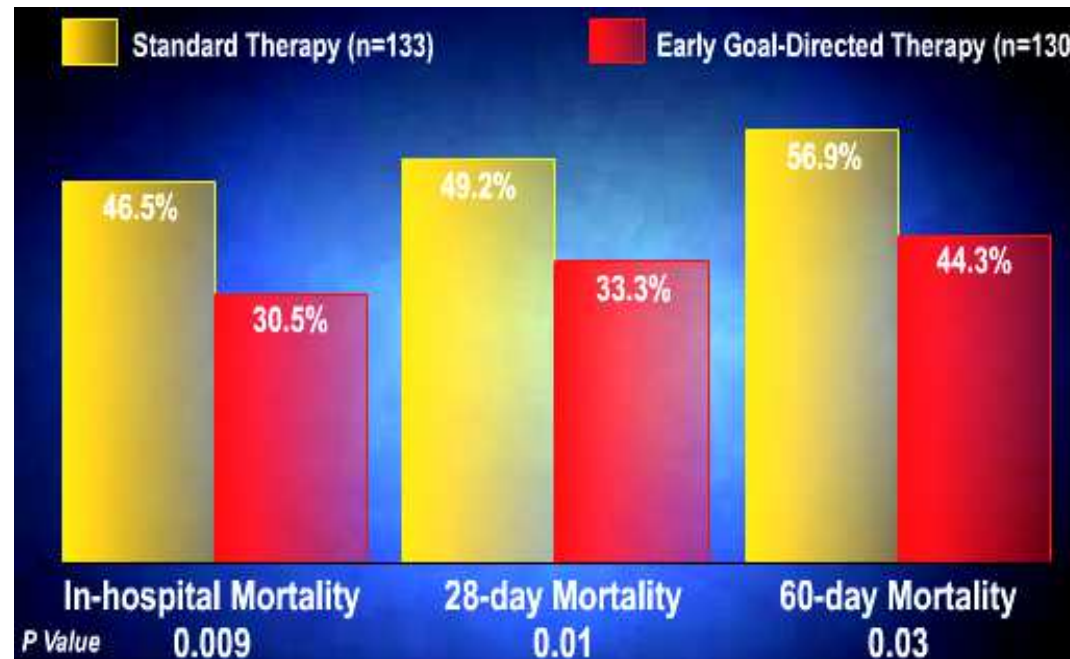
The New England
Journal of Medicine

Copyright © by the Massachusetts Medical Society



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

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



Remplissage: incontournable mais.....

- Quels solutés?

- Hydroxy-éthyl-amidon :
 - étude 6S délétère
- Solutions balancées vs Serum salé isotonique
 - étude SPLIT, NS
- Albumine
 - études Albios-EARSS NS; FEAST harm
 - étude TRIS NS
- Place de la transfusion

- Combien ? Et Quel(s) bénéfice(s)?

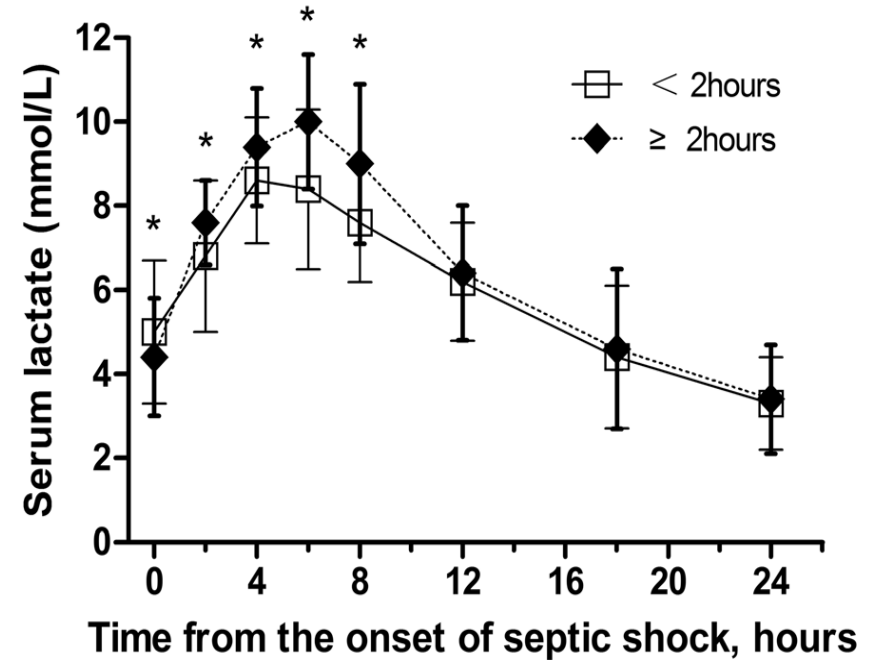
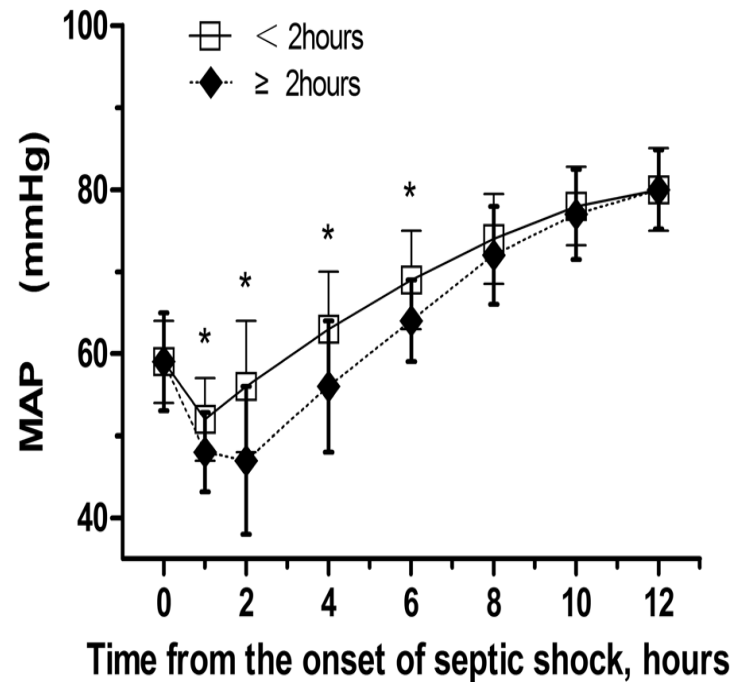
- EGDT , Rivers trial 2001
- Et les autres ProCESS, ARISE

Choc septique et support vasopresseur

- Une évidence
 - Altérations macro et micro-circulatoires
 - Insuffisance du remplissage seul
 - impact délétère potentiel d'une stratégie libérale
- Des questions
 - Timing d'introduction
 - Dose
 - Objectifs

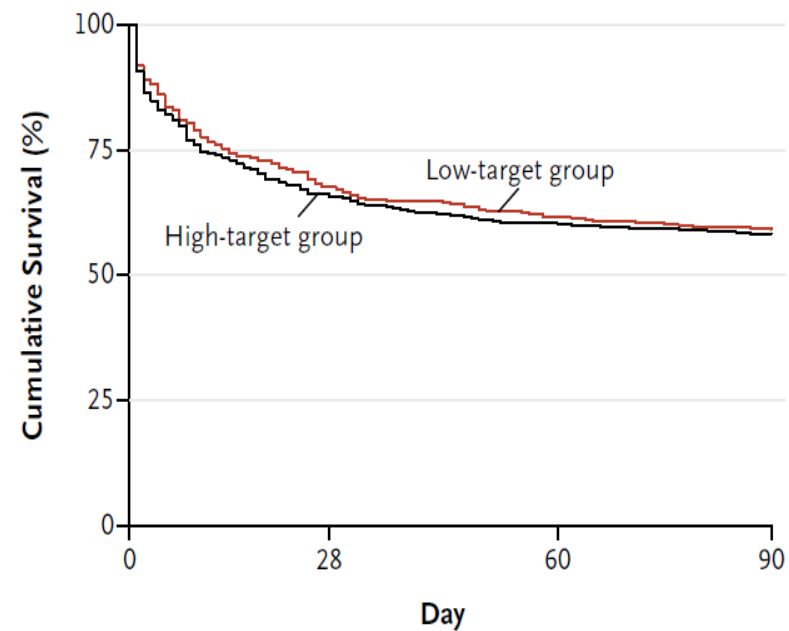
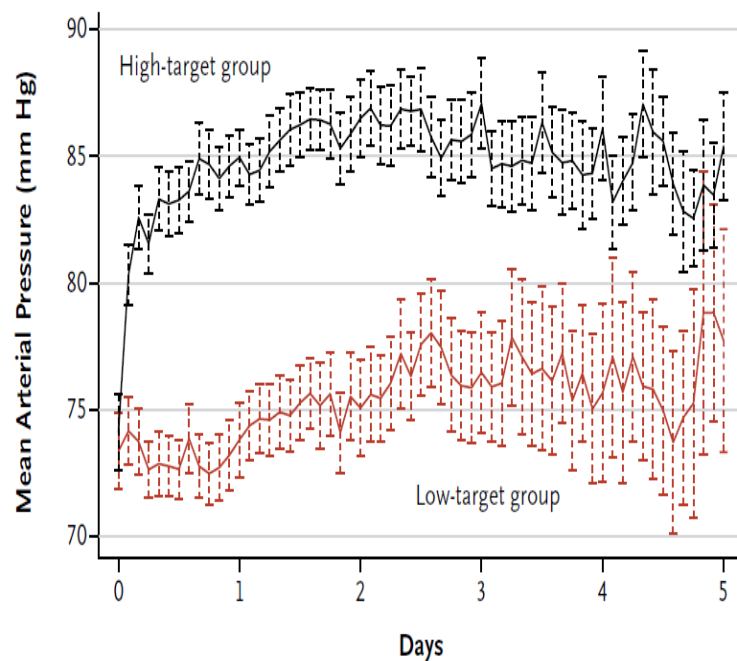
Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock

Bai et al. Critical Care 2014, 18:532



L'introduction précoce de NA impacte sur PAM, Taux de lactates, durée hypotension et mortalité

Quel objectif de PAM cible dans le choc septique ? 65 vs 85 mm Hg

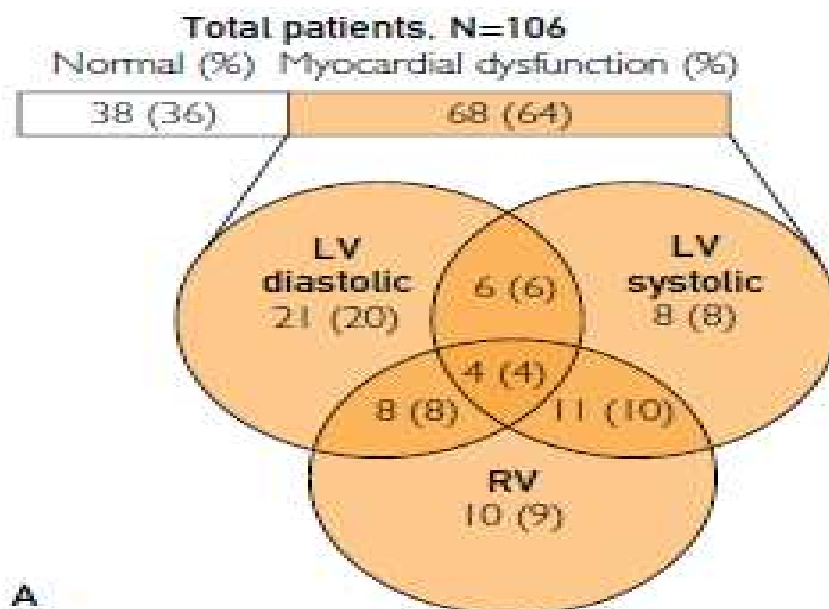


No. at Risk
Low target
High target

379	256	233	225
375	249	227	219

Clinical Spectrum, Frequency, and Significance of Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock

Mayo Clin Proc. 2012;87(7):620-628



Dysfonction biventriculaire, précoce et réversible (7j)

- Dysfonction systolique du Vg

baisse fraction éjection
 dilatation du volume télédiastolique
 débit cardiaque normal ou élevé

- Dysfonction diastolique du Vg

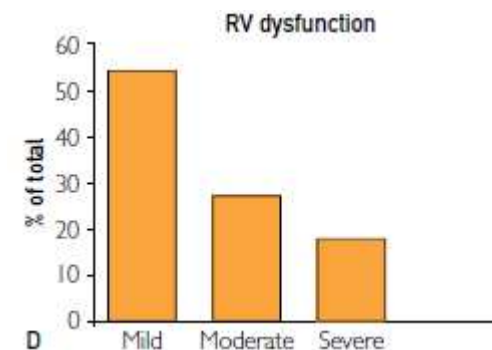
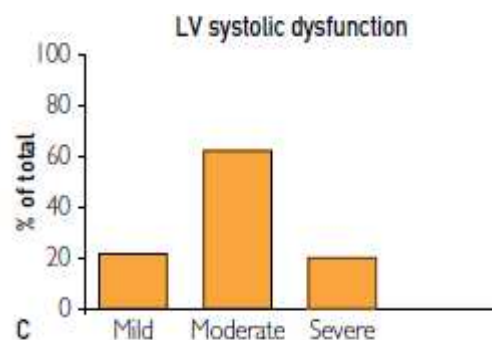
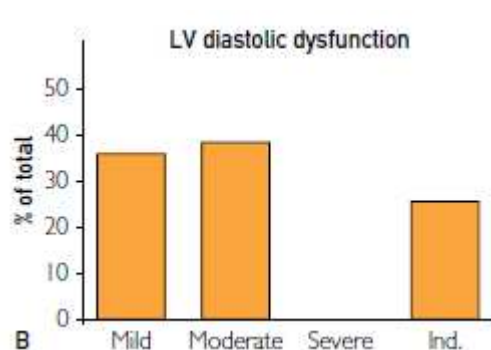
atteinte de la compliance et de la relaxation
 (réponse au remplissage)

- Dysfonction systolique du Vd

baisse fraction éjection
 dilatation du volume télédiastolique

- Dysfonction diastolique du Vd ?

A



Les différentes phases de la prise en charge hémodynamique

	Salvage	Optimization	Stabilization	De-escalation
Phase Focus	Obtain a minimal acceptable blood pressure	Provide adequate oxygen availability	Provide organ support	Wean from vasoactive agents
	Perform lifesaving measures	Optimize cardiac output, SvO ₂ , lactate	Minimize complications	Achieve a negative fluid balance

N Engl J Med 2013;369:1726-34.

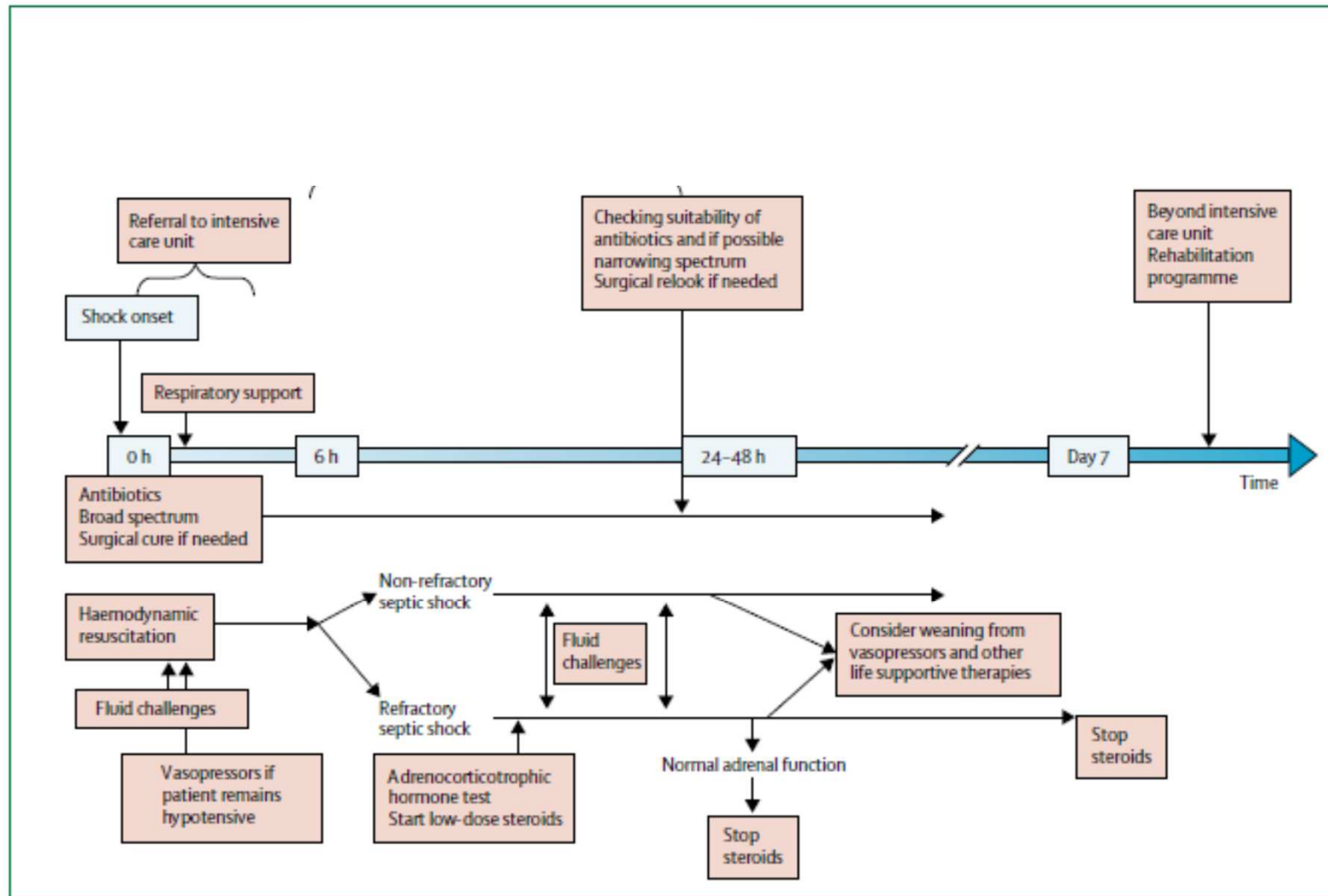
Prioriser-Hiérarchiser-Evaluer-Monitorer

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

- Administration antibiothérapie dans l'heure
- Remplissage 30ml/kg dans les 3 heures
 - Cristalloïdes en 1ere intention
 - Albumine 2eme intention
- Noradrénaline : vasopresseurs de 1ere intention
 - Objectifs de PAM de 65 mmHg
 - Adrénaline- Vasopressine
 - corticoïdes
- Monitoring hémodynamique et lactate plasmatique



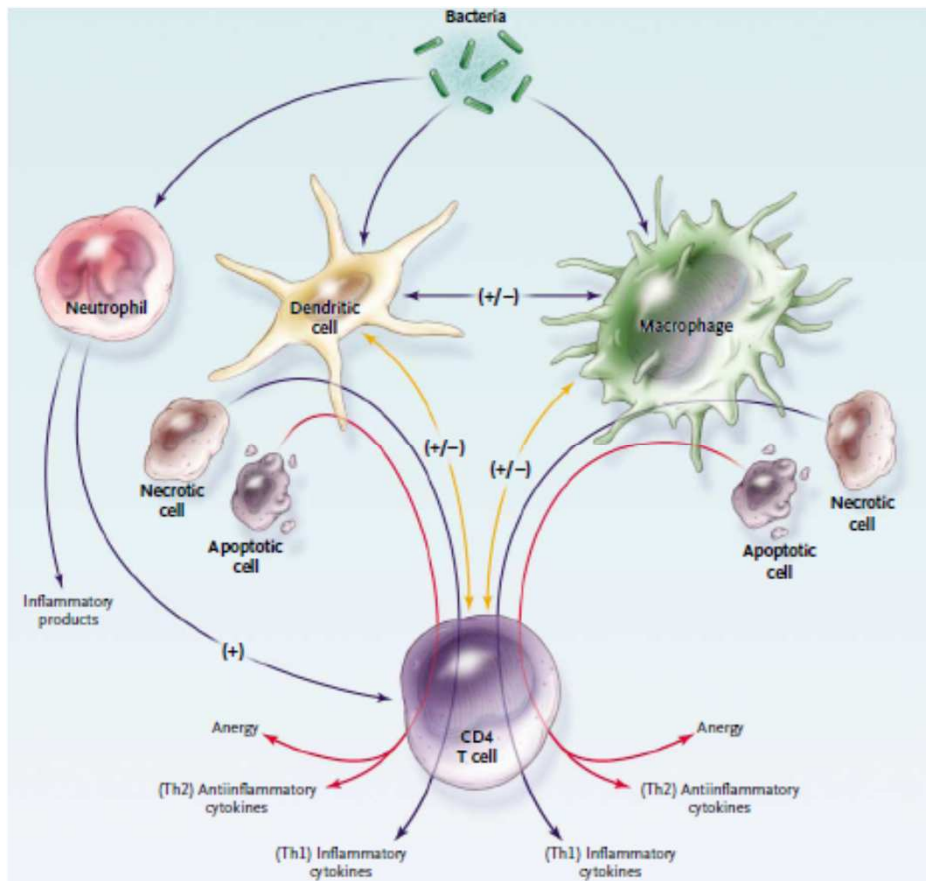
Au lit du patient...



Les autres approches physiopathologiques

- Des espoirs déçus :
 - Traitement anti-inflammatoire-anti-cytokines
 - AC anti TNF-Il-1ra,
 - Facteurs anti-virulence
 - Anti LPS, 1990s
 - Ac monoclonaux anti endotoxines, Jama 2000
 - Anti-TLR4 – étude ACCESS, Jama 2013
- Des promesses non tenues Protéine C activée
 - PROWESS
 - PROWESS-Shock
- Des perspectives attendues ?
 - Coagulopathie du sepsis / corticothérapie/immunomodulation

Immunodépression induite par le sepsis : nouvelle voie thérapeutique?



- Apoptose et dysfonction lymphocytaire
- Déplétion et apoptose cellules dendritiques
- Phagocytose altérée
- Désactivation monocytes
- Réduction expression HLA-DR
- Expression PD-1 et CTLA-4
- Altération production de cytokines in vivo

Les perspectives et les questions ouvertes

- Définir la stratégie optimale hémodynamique
- Disposer de tests microbiologiques rapides
- Développer de nouvelles stratégies anti-infectieuses
- Réduire ARDS et IRA du sepsis
- Identifier des phénotypes homogènes de patients
- Apprécier les conséquences précises

Sepsis : la priorité du millénaire



Anticipation - Anti-infectieux – Administration fluides - Amines