

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2017

N° 210

T H È S E

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

(DES de Médecine Générale)

par

Monsieur Vincent DIOT

né le 22 novembre 1990 à Niort

présentée et soutenue publiquement le mercredi 25 octobre 2017

**NOUVELLES DÉFINITIONS DU SEPSIS ET SCORE Q-SOFA
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE AUX URGENCES DU CHU DE NANTES**

Président du Jury et Directeur de Thèse :
Professeur Philippe LE CONTE

➤ **Composition du Jury**

Président du Jury : Monsieur le Professeur Philippe LE CONTE

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Gilles POTEL
Monsieur le Docteur Emmanuel MONTASSIER
Monsieur le Docteur Séverin TIBERGHIEU

Monsieur le Professeur Philippe LE CONTE,
Merci de m'avoir proposé ce travail et d'avoir accepté de présider ce jury.
Je vous prie de trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Gilles POTEL,
Vous me faites l'honneur de participer à ce jury,
Soyez assuré de mes remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Emmanuel MONTASSIER,
Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse,
Sois assuré de ma profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Séverin TIBERGHIEU,
Merci pour ton aide précieuse tout au long de la réalisation de ce travail.
Merci pour tes conseils et ta disponibilité.
Sois assuré de ma grande reconnaissance.

À ma famille,

Pour votre soutien indéfectible durant ces années d'études, pour m'avoir accompagné dans cette voie, et avoir permis que mes choix se concrétisent,

Je ne saurais dire ici en seulement quelques mots tout ce que je vous dois car je vous dois tout, mille mercis ;

À mes amis, d'enfance, pictaviens, anciens co-externes, associatifs CREMeux, nantais, anciens co-internes, collègues, et aux autres croisés de manière probable ou improbable,

Pour votre soutien, votre humour, les soirées, les débats, les voyages, les sous-colles, les projets fous et moins fous, et tout ce qui est à venir ;

Aux équipes médicales et paramédicales rencontrées durant ces trois années d'internat, pour l'aide précieuse et l'exemple qu'elles m'ont donné.

➤ Serment Médical

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé (e) si j'y manque.

➤ Liste des abréviations

SOFA :	Sequential Organ Failure Assessment
q-SOFA :	quick-SOFA
PAS :	Pression Artérielle Systolique
PAM :	Pression Artérielle Moyenne
ACCP :	American College <i>of</i> Chest Physicians
SCCM :	Society <i>of</i> Critical Care Medicine
SIRS :	Syndrome de réponse inflammatoire systémique
SvO ₂ :	Saturation veineuse en oxygène
SpO ₂ :	Saturation pulsée en oxygène
FiO ₂ :	Fraction inspirée en oxygène
INR :	International Normalised Ratio
AVK :	Anti-vitamine K
TP :	Taux de prothrombine
SSC :	Surviving Sepsis Campaign
IOA :	Infirmier(-ère) organisateur(-trice) de l'accueil
EGDT :	Early Goal Directed Therapy

➤ Sommaire

I- Introduction	8
II- Revue de la littérature	9
<i>a. Les anciennes définitions des états septiques</i>	9
<i>b. Nouvelles définitions</i>	13
<i>c. Les scores de l'état septique aux urgences</i>	17
<i>d. Premières validations ou controverses</i>	21
<i>e. Prise en charge des états septiques graves</i>	25
III- Matériel et méthode	32
IV- Résultats	34
<i>a. Description de la population</i>	34
<i>b. Délais avant évaluations initiales et paramètres vitaux recueillis</i>	34
<i>c. Foyers infectieux</i>	36
<i>d. Devenir des patients</i>	38
<i>e. Antibiothérapie administrée aux urgences</i>	39
<i>f. Statistiques en lien avec le score q-SOFA</i>	41
<i>g. Réalisation des examens et thérapeutiques recommandés par la SSC</i>	42
<i>h. Réalisation de ces examens dans les 3 heures</i>	44
<i>i. Concordance globale avec les recommandations</i>	50
V- Discussion	51
VI- Conclusion	66
VII- Bibliographie	69
Résumé	75

I- Introduction

La pathologie septique grave est un problème fréquent. De nombreux auteurs et experts ont pointé la difficulté que son diagnostic pouvait représenter aux urgences. En cause, des présentations polymorphes et des critères parfois flous.

Récemment, en 2016, est parue la troisième conférence de consensus définissant sepsis et choc septique.

Certains experts ont proposé un score, rapide et facilement réalisable aux urgences, afin de dépister les patients à haut risque de mortalité : le q-SOFA.

Ce score comprend 3 items quottés chacun sur 1 point :

- ° la pression artérielle systolique (PAS) inférieure ou égale à 100mmHg ;
- ° la fréquence respiratoire supérieure ou égale à 22 mouvements par minute ;
- ° toute altération des fonctions mentales.

Ce travail est la première partie d'un projet plus global concernant le sepsis aux urgences du CHU de Nantes.

L'objectif est de faire l'état des lieux de la prise en charge qu'ont eu ces patients à l'égard de ce score positif, quant, entre autres, leur éventuel remplissage vasculaire, le délai de mise en œuvre d'une antibiothérapie ou encore leur devenir.

Le projet global comporte également une phase de formation des professionnels de santé des urgences du CHU (infirmiers d'accueil et d'orientation, médecins...) puis une troisième phase de réévaluation des pratiques après cette formation.

II- Revue de la littérature

a. Les anciennes définitions des états septiques

La première conférence de consensus sur les définitions des états septiques date de 1991. Elle a été menée conjointement par l'ACCP (American College of Chest Physicians) et la SCCM (Society of Critical Care Medicine) (1). Elle a individualisé au total quatre entités :

- Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (ou SRIS, qui n'est pas à proprement parler partie intégrante de l'état septique) ;
- Le sepsis ;
- Le sepsis sévère ;
- Le choc septique.

Ces définitions sont rappelées ci-dessous :

- Le SIRS

présence d'au moins deux des critères suivants :

- Température $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $< 36,0^{\circ}\text{C}$
- Fréquence cardiaque $> 90/\text{mn}$
- Fréquence respiratoire $> 20/\text{mn}$ ou $\text{paCO}_2 < 32\text{mmHg}$
- Leucocytose $> 12\ 000/\text{mm}^3$ ou $< 4\ 000/\text{mm}^3$ ou $> 10\%$ de forme immature

D'emblée, en 1991, la conférence de consensus propose cette définition mais indique qu'elle représente une réponse inflammatoire aspécifique de l'organisme, qui peut être ou non en lien avec une infection.

- Le sepsis

présence d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique en lien avec une infection documentée ou suspectée.

- Le sepsis sévère

présence d'un sepsis accompagné d'une hypo-perfusion tissulaire, d'une hypotension artérielle ou d'une défaillance aiguë d'un ou plusieurs organes. L'hypo-perfusion tissulaire regroupe dans cette définition l'acidose lactique, l'oligurie et l'altération des fonctions supérieures. L'hypotension artérielle y est quant à elle définie par une pression artérielle systolique inférieure à 90mmHg ou comme une baisse d'au moins 40mmHg par rapport à la pression artérielle de base.

- Le choc septique

présence d'une hypotension artérielle (PAS < 90mmHg ou PAM < 65mmHg), malgré un remplissage vasculaire bien mené.

Dans ces définitions, la pathologie septique est un continuum auquel le SIRS est un préalable (car nécessaire à la présence d'un sepsis, d'un sepsis sévère et d'un choc septique).

Ces définitions et termes ont été largement adoptés et repris par médecins et chercheurs. En introduction de la conférence de consensus de 2001 sur le sepsis, on apprend qu'une recherche Medline entre les dates de janvier 1992 et mai 2002 a trouvé près de 800 résultats d'articles avec le terme SRIS dans leur titre.

Néanmoins, avec l'évolution des connaissances quant au sepsis, ces définitions commencent à susciter quelques critiques car jugées non spécifiques (2). Les dysfonctions d'organes commencent à être vues comme des complications à prévenir (3), le SIRS comme un concept et non comme une maladie.

La conférence de consensus de 2001 (4), réunissant des experts de cinq sociétés savantes, a apporté des modifications à ces définitions posées par Bone. Le diagnostic de sepsis est à porter en présence d'une infection avérée ou suspectée, en présence d'une liste de critères élargis, afin de mieux rendre compte de la multiplicité des signes inflammatoires. Ces critères, répertoriés dans le tableau page suivante, sont ceux probablement présents lors de l'inflammation systémique en lien avec une infection.

<p>INFECTION (définie comme une réponse pathologique à la présence d'un micro-organisme) DOCUMENTÉE ou SUSPECTÉE associée à certains des critères suivants :</p>
<p>Paramètres généraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fièvre (température > 38,3°C) - Hypothermie (température < 36,0°C) - Fréquence cardiaque > 90/mn ou 2 déviations standards (DS) pour l'âge - Polypnée > 30/mn - Fonctions supérieures altérées - Œdème significatif ou balance entrée-sortie positive (> 20mL/kg par 24h) - Hyperglycémie (> 1,10 g/L) en l'absence de diabète
<p>Paramètres inflammatoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leucocytes > 12 000 /mm³ ou < 4 000 /mm³ ou plus de 10% de formes immatures - CRP > 2 DS de la normale - PCT > 2DS de la normale
<p>Paramètres hémodynamiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypotension artérielle (définie comme une PAS < 90mmHg ou PAM < 70mmHg ou baisse d'au moins 40mmHg par rapport à la valeur usuelle) - SvO₂ > 70% - Index cardiaque > 3,5 L/mn/m²
<p>Dysfonctions d'organes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypoxémie (PaO₂ / FiO₂ < 300) - Oligurie (définie comme < 0,5 mL/kg/h) - Augmentation de la créatininémie ≥ 0,5mg/dL - Anomalies de la coagulation (INR > 1,5) - Iléus (absence de gaz) - Thrombopénie (< 100 000/mm³) - Augmentation de la bilirubinémie > 70μmol/L
<p>Paramètres de perfusion tissulaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperlactatémie > 3,0 mmol/L - Allongement du temps de recoloration capillaire ou marbrures

Tableau 1. Critères du sepsis lors de la 2^{ème} conférence de consensus de 2001.

Néanmoins, ces critères ne changent pas fondamentalement les critiques déjà émises concernant ceux de 1991. Ils sont tout aussi peu spécifiques. Leur multiplicité les fait même juger encore moins spécifiques et ils sont donc peu utilisés car aucun de ces critères n'est considéré comme pertinent (5).

Les premières définitions du SIRS et du sepsis sont donc restées largement utilisées. Néanmoins, afin de clarifier les dénominations de sepsis sévère et de choc septique, les experts à l'origine de la Surviving Sepsis Campaign ont défini les états septiques graves (sepsis sévère et choc septique) comme suit :

- Sepsis sévère : existence d'un sepsis et d'une défaillance d'organe parmi :
 - Hypotension artérielle (PAS < 90mmHg, PAM < 70mmHg ou baisse de la PAS de plus de 40mmHg par rapport à la valeur habituelle)
 - Lactates > 2mmol/L
 - Diurèse horaire < 0,5mL/kg/h pendant deux heures malgré le remplissage vasculaire entrepris
 - Créatinine plasmatique > 176µmol/L
 - Rapport PaO₂ / FiO₂ < 250 en présence d'une pneumopathie ; < 200 en présence d'une pneumopathie
 - Bilirubine > 34 µmol/L
 - Plaquettes < 100 000/mm³
 - Coagulopathie (INR > 1,5 en l'absence d'AVK, ou TP < 50%)
- Choc septique : sepsis sévère avec hypotension artérielle ne répondant pas malgré un remplissage vasculaire bien conduit (30mL/kg).

Ces deux entités sont toujours sous-tendues par l'existence préalable d'un SIRS.

La difficulté qui est posée par la pathologie septique réside bel et bien dans son diagnostic : les critères de SIRS vus ci-dessus sont présentés par des patients soumis à un stress, sans pour autant qu'ils présentent un authentique problème septique.

Plusieurs études ont ainsi pointé la faible rentabilité des critères de SIRS. Une vaste étude multicentrique de cohorte (6) menée chez des patients de réanimation a ainsi montré que la stratification des patients selon les critères de Bone ne permettait pas de prédire le devenir et donc de détecter la sévérité. En 2014, une étude (7) a montré que la sensibilité des critères

étaient médiocres : la sensibilité des critères de SIRS quant à la sévérité de l'atteinte (définie ici comme un séjour de plus de 24 heures en unité de soins intensifs et/ou le décès intra-hospitalier) était de 52% (intervalle de confiance à 95% = 46-58%) chez l'ensemble des patients, de 66% (IC. 95% = 56-75%) chez ceux avec une infection présumée, et de 43% (IC. 95% = 36-51%) chez ceux sans infection présumée. De plus, sur les 1152 dossiers étudiés, 39% présentaient un SIRS. Parmi eux, 38% seulement avaient une infection suspectée ; et parmi ceux qui n'avaient pas les critères de SIRS, 21% avaient une suspicion d'infection.

Une autre, de 2006 (8) retrouve que pour 34% des patients présentant un sepsis sévère et pour 24% présentant un choc septique, les critères de SIRS n'étaient pas présents aux urgences.

C'est en partie pour répondre à cette problématique qu'entre 2014 et 2015 a eu lieu la troisième conférence de consensus sur le sepsis, « Sepsis 3 » (9).

b. Nouvelles définitions

À l'initiative de l'European Society of Intensive Care Medicine et de la Society of Intensive Care Medicine, afin de revoir les définitions rappelées plus haut, un groupe d'experts a été formé, composé de 19 membres. Ces nouvelles définitions répondent, selon ces experts, à une volonté de mieux prendre en compte les avancées quant à la physiopathologie du sepsis, et donc de mieux identifier les états septiques.

En effet, le sepsis est désormais défini comme une réponse disproportionnée via l'activation pro et anti-inflammatoire, de l'hôte infecté, avec ce que cela comporte en changements cardiovasculaires, neurologiques, hormonaux et métaboliques. Il s'agit d'une dysfonction d'organe(s) mettant en jeu la vie du patient, causée par une réponse de l'hôte disproportionnée, mal régulée, face à une infection.

Ainsi, le SIRS est jugée dans ce consensus comme peu discriminant et ne reflétant pas le caractère « disproportionné » que souhaitent désormais voir les experts faire partie de la définition du sepsis.

De plus, la dysfonction d'organe faisant désormais partie intégrante de la définition du sepsis, la notion de sepsis sévère devient superflue.

Les experts ont alors cherché à savoir quels critères pouvaient faire au mieux suspecter une telle réponse disproportionnée de l'hôte face à une infection et donc faire suspecter un sepsis.

Ils se sont ainsi basés sur l'étude de Seymour et al. (10) comparant différents scores de l'inflammation et de la dysfonction d'organe : le SIRS (correspondant aux critères de Bone), le SOFA, le Logistic Organ Dysfunction System (LODS), en mesurant leur corrélation avec la mortalité intra-hospitalière, la mortalité globale et la durée de séjour en soins intensifs supérieure ou égale à trois jours.

Revenons tout d'abord sur ces différents scores :

° Le premier, le SIRS, a été détaillé plus haut. Il correspond aux critères de réponse inflammatoire, basés sur l'article de 1992 de Bone (1). Ses limites ont été citées également plus haut.

° Le second, le score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment), a été développé en 1994 par le groupe de travail sur le sepsis de la société européenne de médecine intensive (ESICM). L'article initial (11) date de 1996. Le score a été développé pour décrire de manière quantitative et objective le degré de dysfonction d'organes, et pour les patients en soins intensifs / réanimation. Il a ainsi été créé pour améliorer la compréhension de l'histoire naturelle de la dysfonction d'organe et les interconnexions entre ces dysfonctions d'une part, et pour évaluer les effets de nouveaux traitements sur ces dysfonctions d'autre part. La relation entre le score SOFA et la mortalité a été étudiée sur 1643 dossiers de patients présentant un sepsis. Malgré des limites à cette étude (rétrospective, menée sur une base de données non créée à l'origine pour étudier spécifiquement le sepsis, ne permettant donc pas de quoter chaque dysfonction précisément), elle a montré que la mortalité semblait d'autant plus importante que le score SOFA était élevé. D'autres études (12) (13) viennent corroborer cette hypothèse. On peut détailler l'étude menée en 1999 par Ferreira, publiée en 2001 (14). Menée de manière prospective sur 352 patients admis dans un service de réanimation de Belgique, elle a montré que le SOFA initial, le plus élevé et le score moyen étaient bien corrélés avec la mortalité. En analyse univariée, le SOFA moyen et le SOFA le plus élevé du séjour en réanimation étaient le plus corrélés avec la mortalité. Un score maximal supérieur ou égal à 11 ainsi qu'un score moyen sur le séjour supérieur à 5 correspondaient à une mortalité de 80%. De même, une augmentation du SOFA, indépendamment de son niveau initial, au cours des 48 premières heures en réanimation, prédisait un taux de mortalité d'au moins 50%.

Le score étudie six paramètres cliniques et biologiques : la ventilation, le taux de plaquettes, le taux de bilirubine, l'état hémodynamique via la pression artérielle systolique, l'état neurologique via le score de Glasgow, et la fonction rénale via le taux de créatinine plasmatique.

Le score SOFA est détaillé dans le tableau 2 ci-dessous.

	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
PaO₂ / FiO₂	> 400	301-400	201-300	101-200 et ventilation assistée	≤ 100 et ventilation assistée
Plaquettes (x10³/mm³)	> 150	101-150	51-100	21-50	≤ 20
Bilirubine (mmol/L)	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204
Hypotension artérielle	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopa ≤ 5 ou toute dose de Dobu	Dopa > 5 ou adr ≤ 0,1 ou NAD ≤ 0,1	Dopa > 15 ou adr > 0,1 ou NAD > 0,1
Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Créatininémie en μmol/L (ou diurèse)	< 110	110-170	171-299	300-440 (ou diurèse < 500mL/j)	> 440 (ou diurèse < 200mL/j)

Tableau 2. Score SOFA

Les doses d'amines (Dopa : dopamine, adr : adrénaline, NAD : noradrénaline) sont exprimées en μg/kg/mn.

° Le score LODS (Logistic Organ Dysfunction System), développé en 1996 (15). Il a été créé pour évaluer de manière objective les dysfonctions d'organes des patients en réanimation. Composé de variables reflétant l'état de six systèmes (neurologique, cardio-vasculaire, rénal, pulmonaire, hématologique et hépatique), il associe le score global obtenu à une probabilité de mortalité. Pour chaque variable, les valeurs retenues sont les plus défavorables observées sur les 24 premières heures en réanimation. Chaque système est évalué et en fonction des variables étudiées reçoit un score de 0, 1, 3 ou 5. La mortalité est calculée selon la formule suivante : $(e^{\text{Logit}}) / (1 + e^{\text{Logit}})$ avec $\text{Logit} = -3,4043 + (0,4173 \times \text{LODS})$.

Le calcul de ce score est moins utilisé car nettement plus complexe.

Pour revenir à la troisième conférence de consensus sur le sepsis, ce sont au total 1,3 million de dossiers qui ont été étudiés, sur 12 centres hospitaliers de la région de Pittsburgh et du sud-ouest de la Pennsylvanie. Sur ce nombre, il a été retrouvé 148 907 patients suspects d'infections, définis comme étant ceux chez qui une analyse bactériologique a été demandée (hémoculture, ECBU...) et ayant reçu des antibiotiques.

Ces patients ont été répartis en deux cohortes de taille égale : une cohorte afin de comparer les scores existant, une autre afin de développer de nouveaux critères prédictifs de mortalité.

Le critère de jugement principal concernant ces différents scores était la mortalité intra-hospitalière. Le critère de jugement secondaire était composite : mortalité intra-hospitalière ou séjour en réanimation supérieur ou égal à 3 jours.

Pour chaque groupe, le pronostic était évalué selon deux valeurs statistiques : l'aire sous la courbe ROC et le risque des patients ayant un score SIRS, SOFA ou LODS supérieur ou égal à deux par rapport à ceux ayant un score inférieur à deux.

Parmi les 74 454 patients inclus dans la cohorte de validation des score pronostiques existants, 7932 patients étaient des patients de réanimation, et 66 522 des patients d'autres services.

En réanimation, les scores SOFA (AUROC = 0.74, IC 95% 0.73-0.76) et LODS (AUROC = 0.75, IC 95% 0.72-0.76) étaient mieux corrélés à la mortalité hospitalière que le SIRS (AUROC = 0.64, IC 95% 0.62-0.66). Le SOFA et le LODS n'étaient pas statistiquement différents.

L'augmentation du score SOFA d'au moins deux points était plus performante que le SIRS (AUROC = 0.70, IC 95% 0.68-0.71).

Le score SOFA était supérieur ou égal à deux chez 98% des patients décédés.

En dehors de la réanimation, la validité pronostique du score SOFA (AUROC = 0.79, IC 95% 0.78-0.80), du score LODS (AUROC = 0.82, IC 95% 0.81-0.83), et de l'augmentation du deux points ou plus du SOFA (AUROC = 0.78, IC 95% 0.78-0.79) était supérieure au SIRS (AUROC = 0.76, IC 95% 0.75-0.77). Parmi ces patients suspects d'infection, 30% n'avaient aucun critère de SIRS, 41% avaient un SOFA à zéro, et 45% un LODS à zéro. 68% des personnes décédées avaient un score SOFA supérieur ou égal à deux.

En raison de la complexité du score LODS, la conférence Sepsis 3 recommande donc l'utilisation du score SOFA pour représenter la dysfonction d'organe. Elle le définit comme une augmentation d'au moins 2 points par rapport à son niveau de base (soit zéro en dehors d'une dysfonction préexistante au sepsis).

La dysfonction d'organe est définie par rapport au score SOFA, dont le détail est donné dans le tableau 2 ci-dessus. Il a été montré dans cette étude qu'un score SOFA supérieur ou égal à 2 était associé avec un risque de mortalité de 10% (10).

Le sepsis est donc désormais défini comme une réponse disproportionnée de l'hôte face à une infection, avec dysfonction(s) d'organe(s), représentée(s) par un score SOFA supérieur ou égal à 2.

Cependant, l'étude de Seymour admet volontiers que le score SOFA nécessite des données biologiques et n'est donc pas facilement accessible, notamment aux urgences.

Le choc septique, quant à lui, est défini comme la combinaison :

- d'une hypotension artérielle (pression artérielle moyenne inférieure à 65mmHg) dans un contexte de sepsis, et ce malgré un remplissage vasculaire donc nécessitant le recours aux amines vasopressives ;
- d'une hyperlactatémie > 2mmol/L.

Le taux de mortalité rencontré lors de la combinaison de ces deux critères était situé entre 35% et 54% dans l'étude de Shankar-Hari et al. (16) ayant permis de définir cette entité.

c. Les scores de l'état septique aux urgences

Une partie de l'intérêt des scores pronostiques vus plus haut réside dans leur capacité à identifier le plus précocement possible les patients dont l'évolution va être défavorable, afin d'agir en conséquence.

L'identification de ces patients dès le service des urgences semble donc un but logique.

Ainsi, différents scores ont été développés en ce sens.

- Le score RISSC

On peut citer le score RISSC, dans sa version abrégée.

Il découle d'un score à 12 items, développé à partir d'une cohorte de patients de réanimation (6). La version complète de ce score comprend des données microbiologiques et donc non accessibles de manière précoce. La version courte, composée de 9 items, est présentée ci-dessous.

L'objectif de ce score est de prédire l'évolution d'un sepsis en sepsis sévère ou choc septique. Il n'a néanmoins pas été validé en dehors de la réanimation.

<i>Variable étudiée</i>	<i>Score</i>
Température corporelle > 38,2°C	5
Fréquence cardiaque > 120/mn	3
Pression artérielle systolique < 110mmHg	4
Ventilation mécanique ou fréquence respiratoire > 30/mn	6,5
Plaquettes < 150 000/mm ³	4
Natrémie > 145 mEq/L	4
Bilirubine totale > 30 µmol/L	3
Pneumonie	3,5
Péritonite	4

Tableau 3. Score RISSC abrégé

En fonction de ce score, stratifié en 4 niveaux, est calculé le risque de survenue d'un sepsis sévère ou d'un choc septique.

Néanmoins la stratification en quatre niveaux de risques a été déterminée à partir du score complet, dont dépend la présence d'une septicémie et du type de bactérie en cause. Il n'est donc pas exclu que les pronostics qui en découlent soient différents de ceux présentés.

<i>Classes</i>	<i>Score RISSC total</i>	<i>Survenue d'un sepsis sévère ou choc septique à J28</i>
Faible risque	0-8	8,8%
Risque modéré	8-16	16,5%
Haut risque	16-24	31%
Très haut risque	> 24	55%

Tableau 4. Stratification du risque d'évolution d'un sepsis vers la sévérité en fonction du score RISSC

- Le score MEDS

Le score MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis), est un score pronostique de mortalité à 28 jours (17), qui reste effectif à un an (18). Bien que développé aux urgences, il n'est cependant pas validé pour être décisionnel à l'échelon individuel.

<i>Critère</i>	<i>Score</i>
Âge > 65 ans	3
Vie en maison de retraite	2
Affection rapidement mortelle	6
Infection respiratoire basse	2
Myélémie > 5%	3
Fréquence respiratoire > 20/mn ou SpO ₂ < 90%	3
Choc septique	3
Plaquettes < 150 000 /mm ³	3
Altération des fonctions supérieures, confusion	2

Tableau 5. Score MEDS

<i>Classes</i>	<i>Score MEDS total</i>	<i>Mortalité à J28</i>
Très bas	0-4	1,1%
Bas	5-7	4,4%
Modéré	8-12	9,3%
Haut	13-15	16,1%
Très haut	> 15	39%

Tableau 6. Mortalité à J28 selon le score MEDS

- Le q-SOFA

Dans l'étude de Seymour et al. (10), ayant servi de base au groupe d'experts de la conférence de consensus de 2016 apportant les nouvelles définitions du sepsis, l'autre cohorte issue des 12 centres hospitaliers de Pittsburgh et du sud-ouest de Pennsylvanie, de 74 453 patients, dont 7836 en réanimation et 66 617 en dehors, a permis grâce à une analyse statistique, de définir qu'un nouveau score, le q-SOFA (pour *quick* SOFA), s'il était supérieur ou égal à 2, avait une meilleure performance pronostique que le score SOFA complet chez les patients en dehors des services de réanimation, avec une aire sous la courbe ROC à 0.81 (IC 95% : 0.80-0.82) pour le q-SOFA, contre pour le SOFA une AUROC à 0,79 (IC 95% : 0,78-0,80). De même, il serait plus performant que les critères de SIRS, avec AUROC à 0,76 (IC 95% : 0,75-0,77).

Ce score, dans sa version originale, comprend les éléments suivants : une altération du score de Glasgow (inférieur ou égal à 13), une fréquence respiratoire supérieure ou égale à 22 mouvements par minute, une pression artérielle systolique inférieure ou égale à 100mmHg.

Il a par la suite été décidé par les experts d'une évaluation plus simple des fonctions supérieures : tout score de Glasgow inférieur à 15 étant considéré comme une altération des fonctions supérieures.

Cependant, chez les patients de réanimation, le q-SOFA (AUROC = 0.66, IC 95% 0.64-0.68) s'avère moins performant que la version complète, le SOFA (AUROC = 0.74, IC 95% 0.73-0.76).

Une autre étude (19), publiée en 2016, n'a d'ailleurs pas montré de différence entre le q-SOFA et les critères de SIRS, pour les patients admis en soins intensifs.

L'avantage de ce nouveau score est de ne pas dépendre de variables biologiques. Il peut donc être réalisé au lit du patient, à partir de données cliniques simples.

L'objectif selon les experts étant que ce score permette au médecin de s'interroger sur l'existence d'éventuelles dysfonctions d'organes chez les patients ayant un q-SOFA supérieur ou égal à 2, de débiter ou d'augmenter des thérapeutiques nécessaires, et, pour les patients chez qui une infection n'était pas suspectée, de se poser la question de l'existence d'une telle entité.

<i>Critère clinique évalué</i>	<i>Valeur seuil</i>	<i>Score</i>
Fréquence respiratoire	≥ 22	1
Pression artérielle systolique	≤ 100 mmHg	1
Glasgow / fonctions supérieures (FS)	< 15 ou toute altération des FS	1

Tableau 7. Score q-SOFA

Le score est considéré comme positif s'il est supérieur ou égal à 2

d. Premières validations ou controverses

L'utilisation de ce nouveau score, le q-SOFA, dédié aux patients en dehors de réanimation, et donc aux urgences, a été l'objet d'études afin de prouver sa validité.

Pendant un mois en 2016 a donc été menée une étude internationale observationnelle multicentrique baptisée SCREEN (20). Pendant ces quatre semaines, l'ensemble des patients étant passés par l'un des trente centres de l'étude (en France, en Suisse, en Espagne et en Belgique) pour une suspicion d'infection étaient inclus et suivis jusqu'à leur sortie de l'hôpital, ou, le cas échéant, jusqu'à leur décès. Après cette phase d'inclusion et de suivi, tous les dossiers étaient repris par deux experts dont la mission était de déterminer si les signes présentés aux urgences par les patients correspondaient bien à une infection. Ceux pour qui ces experts ne parvenaient pas à cette conclusion étaient exclus. Les données nécessaires au calcul du q-SOFA, du SOFA (quand elles étaient disponibles), et relatives aux anciennes définitions du sepsis, étaient collectées. L'évaluation a porté sur les performances du q-SOFA pour prédire la survenue de l'évènement principal, à savoir la mortalité intra-hospitalière. Ont également été étudiées les survenues d'évènements secondaires : l'admission en soins intensifs, le séjour en

soins intensifs de plus de 72 heures, et un composite décès ou séjour en soins intensifs de plus de 72 heures.

L'objectif principal de l'étude était de confirmer un taux de mortalité de plus de 10% pour les patients avec un q-SOFA supérieur ou égal à 2.

1088 patients ont donc été inclus, suite à quoi 60 d'entre eux ont été exclus car n'avaient finalement pas d'infection retenue par les experts, et 149 autres car il manquait des données pour calculer leur score q-SOFA. Au total, ce sont donc 879 dossiers qui ont été analysés.

La mortalité globale était de 8%. Pour les patients avec un q-SOFA inférieur à 2, elle était de 3% (IC 95% : 2%-5%) ; pour ceux avec un score d'au moins 2, elle était de 24% (IC 95% : 18%-30%).

L'aire sous la courbe ROC a ensuite été calculée pour les scores q-SOFA, SOFA, SIRS et d'une définition du sepsis sévère (SIRS supérieur ou égal à 2 et lactatémie supérieure ou égale à 2mmol/L). Les meilleurs résultats ont été obtenus pour les scores q-SOFA et SOFA. Respectivement AUROC à 0,80 (IC 95% : 0,74-0,85) et 0,77 (IC 95% : 0,71-0,82). Pour le SIRS, l'aire sous la courbe était de 0,65 (IC 95% : 0,59-0,70) ; comme pour le sepsis sévère.

Ces résultats vont dans le sens d'une meilleure corrélation entre mortalité et score q-SOFA supérieur ou égal à 2.

D'autres travaux, quant à eux rétrospectifs, ont des conclusions allant dans le même sens.

La première étude que l'on peut citer (21), de Chen et al s'est intéressé à la comparaison du score q-SOFA avec le score CRB-65, score pronostique des pneumopathies communautaires. Elle en a conclu que les patients avec un score q-SOFA à 2 ou 3 avaient une mortalité et un taux d'admission en soins intensifs plus importants que les mêmes avec score CRB-65 identiques. Elle n'a pas mis en évidence de différence significative dans les valeurs AUROC de ces différents scores.

L'étude de Wang et al. (22) s'est quant à elle intéressée à la comparaison des scores q-SOFA, SOFA, MEDS et APACHE II, quant à la mortalité à 28 jours des patients suspects d'infection admis aux urgences d'un hôpital de Pékin, et leur admission en unité de soins intensifs. Elle s'est basée sur l'étude rétrospective de 477 dossiers entre juillet et décembre 2015. Ses résultats ne montrent pas de différence significative entre les performances pronostiques de ces différents scores dans le cas de l'admission en soins intensifs. En revanche, ils suggèrent que

bien que similaire au SOFA et APACHE II dans la prédiction de mortalité à J28, sa performance est moindre que le score MEDS.

Finkelsztejn et al (23) se sont intéressés à la comparaison des scores q-SOFA et SIRS concernant les patients admis en réanimation pour suspicion d'infection, venant d'autres services (y compris les urgences). Les scores en question étaient ceux présentés par les patients avant leur admission en soins intensifs. 152 patients ont été inclus pour cette étude prospective. La suspicion d'infection était le critère d'inclusion, et était basée sur la suspicion clinique, ayant entraîné la prescription d'antibiotiques. 67% d'entre eux provenaient des urgences. La performance pronostique, basée sur l'aire sous la courbe ROC, montrait une différence significative en faveur du q-SOFA concernant la mortalité intra-hospitalière. En revanche il n'a pas montré de différence significative concernant la durée de ventilation mécanique, la durée des dysfonctions d'organes ni encore la durée de dysfonction rénale.

On peut également citer une étude qui vient sous-tendre que le score q-SOFA pourrait éventuellement, sous réserve d'autres validations par des études complémentaires, être bien corrélé à des événements tels que la mortalité, l'hospitalisation, l'admission en soins intensifs et les séjours prolongés en hospitalisation, et ce que les patients soient ou non suspects d'infection. Il s'agit d'une étude rétrospective, parue en 2017 et réalisée par Singer et al. (24), ne montrant par exemple pas de différence significative dans les performances pronostiques du q-SOFA concernant la mortalité entre les patients suspects d'infection (AUROC = 0,75, IC 95% : 0,71-0,78) et ceux ne l'étant pas (AUROC = 0,70, IC 95% : 0,65-0,74).

Cependant, il faut également faire état des réserves existant quant à ce score. Créé avec les nouvelles définitions du sepsis et du choc septique, l'ensemble s'appuie sur des analyses rétrospectives de cohortes de patients issus de tous services, atteints parfois d'infections nosocomiales, et non validé initialement pour les patients des urgences de manière prospective. De même, plusieurs auteurs (25–27) critiquent les nouvelles définitions. Selon eux, elles ne sont pas guidées par des avancées majeures dans la compréhension physiopathologique du sepsis et ne changent donc pas foncièrement le problème de l'absence de gold-standard pour diagnostiquer les patients atteints par une pathologie septique. De plus, ils regrettent l'absence

d'experts issus de pays en voie de développement, où le sepsis est pris en charge différemment. Pour eux, la définition du sepsis, basée sur un SOFA supérieur ou égal à deux, de même que l'utilisation aux urgences d'un score q-SOFA supérieur ou égal à deux, risque de sélectionner des patients plus sévèrement atteints qu'à l'heure actuelle. Cela porterait donc préjudice aux populations des pays moins favorisés. Pour eux, citant des travaux (28,29), réalisés avec les anciennes définitions, qui ont montré qu'une prise en charge rapide améliorerait le pronostic des patients, le risque est d'attendre la défaillance d'organes avant de parler de sepsis, et donc de le méconnaître.

Une critique revient fréquemment concernant le score q-SOFA : les critères de SIRS ont été décriés car peu spécifiques et pouvant être présent indépendamment de la présence d'une infection. Or, les items du score q-SOFA ne sont pas plus spécifiques d'une infection : ni la fréquence respiratoire, ni la pression artérielle systolique, ni même l'altération des fonctions supérieures (30).

Une étude rétrospective (31) a comparé sensibilité et spécificité du q-SOFA avec d'autres scores utilisés aux urgences : le SIRS, le Modified Early Warning Score (MEWS) et le National Early Warning Score (NEWS). Il en ressort que ces deux derniers scores sont plus performants que le q-SOFA afin de prédire la mortalité intra-hospitalière et le transfert en réanimation. Néanmoins, on peut pointer que ces scores comprennent plus de variables et sont donc plus compliqués d'utilisation. De plus, leur utilisation en pratique courante n'est pas la règle selon le pays concerné.

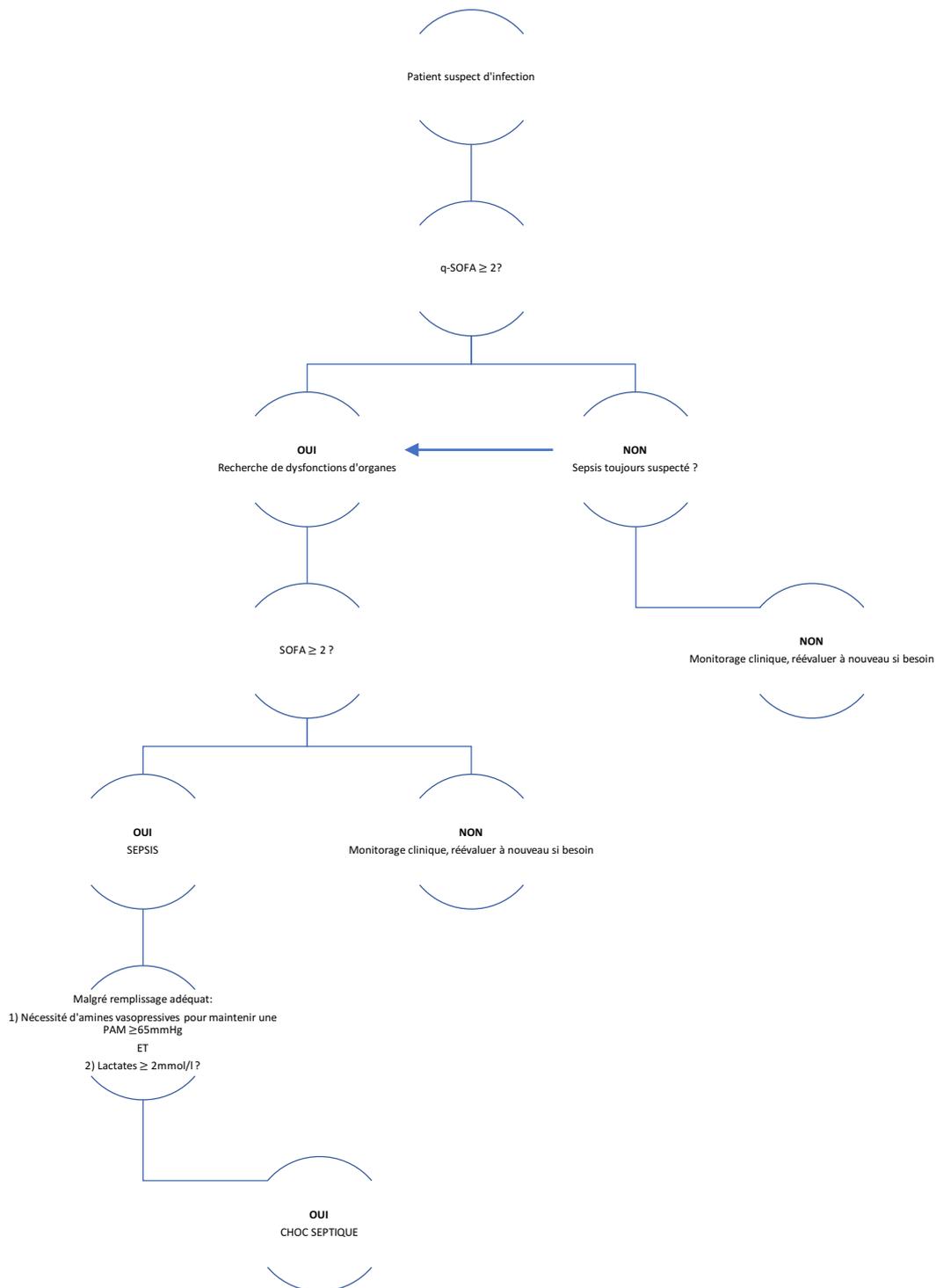
Enfin, des études prospectives d'ampleur concernant ces nouvelles définitions sont demandées. Car les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign, que nous allons développer ci-dessous, sont basées sur les définitions antérieures. Le changement des définitions allant de pair avec parfois un changement de seuil thérapeutique, il faudrait pour beaucoup étudier si l'attente d'un score SOFA à 2 pour parler de sepsis et traiter comme tel n'entraînerait pas un retard diagnostique et donc viendrait amoindrir les bénéfices obtenus via la prise en charge précoce recommandée.

e. Prise en charge des états septiques graves

Nous venons de le voir, le principal enjeu est de déterminer l'existence de la pathologie septique et d'en rechercher les signes de gravité.

La conférence de consensus « Sepsis 3 » (9) a établi une proposition d'algorithme pour identifier ces signes et clarifier les nouvelles définitions.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, l'introduction du score q-SOFA a pour objectif de repérer les patients à risque d'évolution défavorable.



Algorithme 1. Identification et définitions des situations cliniques des patients suspects d'infection.

Le repérage de ces patients, à pronostic plus sombre, est essentiel.

On peut citer afin de s'en rendre compte une étude de 2011 de Westphal (32). Menée au Brésil dans deux hôpitaux, il s'agit d'une étude prospective de cohorte, menée selon un design avant / après. Les infirmières ont ainsi été formées entre les deux phases à la reconnaissance des signes de mauvaise évolution du sepsis, à leur recherche chez tous les patients, et à prévenir l'équipe médicale via le recours à une infirmière référente en présence de deux ou plus des signes suivants : l'hypotension (PAS < 90mmHg), la tachycardie (FC > 90/mn), la polypnée (> 20/mn), l'hyperthermie, l'oligurie (< 0,5mL/kg/h), l'altération des fonctions supérieures, le besoin en oxygène. Ainsi, l'étude a permis de montrer une diminution de la mortalité entre les deux phases (61,7% versus 38,2%, $p < 0,01$).

De cette reconnaissance précoce doit découler une prise en charge adaptée.

Des recommandations de la prise en charge des états septiques sévères sont éditées régulièrement depuis 2004 par la « Surviving Sepsis Campaign », entité créée en 2002 par la réunion de onze sociétés savantes s'occupant des infections sévères, avec pour objectif de réduire la mortalité du sepsis.

Ces recommandations sont en partie basées sur un travail publié en 2001, mené par Emanuel Rivers (33). Etude prospective mono-centrique menée à Détroit entre 1997 et 2000, elle a comparé deux modes de prise en charge des patients se présentant pour sepsis sévère ou choc septique : une prise en charge « classique » menée à la discrétion des réanimateurs, versus une prise en charge selon l'« Early Goal Directed Therapy » (EGDT), basée sur un protocole fixant des objectifs précoces autour du monitoring de la pression artérielle moyenne, de la pression veineuse centrale et de la saturation veineuse en oxygène au niveau de la veine cave supérieure. Les objectifs thérapeutiques étaient les mêmes dans les deux groupes, basés sur les recommandations en vigueur : obtenir une pression veineuse centrale entre 8 et 12mmHg, une pression artérielle moyenne supérieure à 65mmHg et une diurèse supérieure à 0,5mL/kg/h. Les deux groupes différaient dans leur prise en charge par trois points : le groupe EGDT était pris en charge aux urgences par une équipe dédiée pendant les six premières heures ; les besoins en remplissage ainsi qu'en amines et les besoins transfusionnels étaient évalués toutes les 30 minutes selon un algorithme précis ; et enfin le monitoring continu de la ScvO₂, si elle était inférieure à 70%, permettait de poser l'indication transfusionnelle ou de traitement par dobutamine en fonction de l'hématocrite. La différence concernant la mortalité était importante.

Le risque relatif de décès à J60 des patients du groupe EGDT par rapport au groupe standard était de 0,67 (IC 95% : 0,46-0,96 ; $p = 0,03$).

L'EGDT est également constitué de l'identification précoce des patients à haut risque, de la réalisation des prélèvements microbiologiques adéquats, du contrôle du foyer infectieux, et de l'utilisation d'une antibiothérapie adaptée.

Bien que largement repris, ce travail a également ses détracteurs, surtout en ce qui concerne l'utilité du monitoring de la ScvO₂ (34).

À cette image, il a été réalisé depuis trois grandes études multicentriques : l'étude ProCESS aux États-Unis (35), l'étude ARISE en Australie (36), et l'étude PROMISE au Royaume-Uni (37).

Aucune de ces trois études n'a montré de différence entre les groupes traités selon la méthode de Rivers et leurs groupes contrôles.

Par exemple, l'étude ARISE (36), étude prospective, multicentrique, randomisée, menée dans 51 centres hospitaliers en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Finlande, en Irlande et à Hong-Kong, entre octobre 2010 et août 2014, a inclus 1600 patients. Il n'y a pas eu de différence significative dans la mortalité entre les deux groupes : 18,6% dans le groupe EGDT et 18,8% dans le groupe standard ($p = 0,90$).

Plusieurs explications sont possibles. En 2016, dans le MAPAR (Mise Au Point en Anesthésie Réanimation), Jean-Louis Vincent et Daniel De Backer en proposent plusieurs. Ainsi, les malades inclus dans l'étude de Rivers étaient plus sévèrement atteints (ils avaient une ScvO₂ plus basse, étaient plus souvent traités par ventilation mécanique et avaient un taux de mortalité plus élevé), et ce possiblement du fait des conditions plus défavorisées de la population traitée à Détroit (comorbidités et/ou recours plus tardif aux soins). Ou bien à cause d'un biais de sélection dans les études ultérieures : selon les auteurs, le fait que moins d'un malade par mois et par centre ait été inclus dans ces études laisserait supposer que les patients les plus graves ne l'auraient peut-être pas été. 20% des patients des trois études citées n'ont pas été admis en réanimation (38).

Une piste évoquée est également que la prise en charge des patients en choc septique a progressé, en partie grâce à l'étude de Rivers, et que donc leur réanimation initiale serait plus énergique et précoce.

Ces divergences d'opinions et de résultats expliquent en partie les quelques évolutions dans les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign entre 2004 et 2016 (39–42).

Suite à la publication des trois études que nous venons de citer, les objectifs de la prise en charge de la pathologie septique grave avaient été définis comme suit :

- Objectifs dans les 3 heures suivant l'entrée aux urgences :
 - Doser les lactates
 - Réaliser des hémocultures avant le début de l'antibiothérapie
 - Administrer une antibiothérapie large spectre
 - Effectuer un remplissage vasculaire de 30mL/kg en cristalloïdes pour les patients hypotendus ou avec une hyperlactatémie $\geq 4\text{mmol/L}$

- Objectifs dans les 6 heures suivant l'entrée aux urgences :
 - Débuter un traitement par amines si persiste une hypotension malgré le remplissage, avec un objectif de PAM $\geq 65\text{mmHg}$
 - Dans le cas où persisterait une hypotension après remplissage adéquat, ou si le taux de lactates initial était supérieur ou égal à 4mmol/L, réévaluer la volémie et la perfusion tissulaire (*)
 - Doser à nouveau les lactates s'ils étaient élevés initialement

(*) : évaluation de l'état hémodynamique et des besoins en remplissage soit :

- en répétant l'examen clinique en évaluant les signes vitaux, cardiopulmonaire, temps de recoloration capillaire, la fréquence cardiaque, les marbrures

soit deux méthodes d'évaluation parmi :

- mesure de la pression veineuse centrale
- mesure de la ScvO₂
- échographie à visée hémodynamique au chevet du patient
- réponse à une épreuve de remplissage ou lever passif de jambes

La mise à jour des recommandations la plus récente date de 2016 (42). Elle a néanmoins été publiée avant les nouvelles définitions du sepsis et du choc septique. C'est pourquoi elle comporte encore les termes sepsis sévère et choc septique.

Les recommandations de 2016 sont classées par domaines. Sont reprises ci-dessous celles étant le plus fréquemment à mettre en œuvre aux urgences :

- Réanimation initiale
 - Débuter immédiatement le traitement et la réanimation du sepsis sévère et du choc septique, qui sont des urgences.
 - Administrer au moins 30mL/kg en cristalloïdes aux patients présentant une hypoperfusion induite par le sepsis (remplissage initial), dans les 3 premières heures
 - Le remplissage ultérieur doit être guidé par de fréquentes évaluations de l'état hémodynamique (évaluation clinique ou méthode invasive comme non-invasive, selon les disponibilités)
 - Évaluation hémodynamique plus poussée en cas de situations cliniques ne permettant pas de diagnostiquer précisément le type de choc
 - La cible tensionnelle pour les patients est une PAM \geq 65mmHg
 - Objectif de normalisation des lactates en cas d'hyperlactatémie initiale

- Diagnostic
 - Prélèvements microbiologiques (dont hémocultures aéro- et anaérobies) à réaliser avant l'antibiothérapie si cela n'entraîne pas un retard conséquent dans l'initiation de celle-ci

- Antibiothérapie
 - Début d'une antibiothérapie intraveineuse dès que possible après reconnaissance du sepsis sévère ou du choc septique, dans l'heure.
 - Antibiothérapie large spectre empirique afin de couvrir les bactéries les plus vraisemblablement en cause
 - Adaptation de l'antibiothérapie dès que le pathogène est connu, ainsi que son antibiogramme
 - Double antibiothérapie (avec deux classes différentes d'antibiotiques) dans le choc septique
 - Désescalade thérapeutique en cas de double antibiothérapie dès l'amélioration clinique

- Contrôle du foyer infectieux
 - Diagnostic urgent des sepsis sévères et chocs septiques en lien avec des foyers infectieux spécifiques devant être contrôlés, y compris par intervention qui soit être faite dès que possible
 - Ablation des dispositifs intravasculaires pouvant être en lien avec la pathologie septique, dès qu'un autre accès est disponible

- Remplissage
 - À poursuivre tant qu'il permet l'amélioration de l'hémodynamique
 - Avec des cristalloïdes

- Amines
 - La noradrénaline est l'amine de choix

- Transfusion sanguine
 - Concentrés globulaires uniquement si l'hémoglobine descend en dessous de 7g/dL, en l'absence d'ischémie myocardique, d'hypoxémie sévère ou d'hémorragie aiguë par exemple

- Ventilation mécanique
 - Si nécessaire, le volume courant sera idéalement de 6mL/kg (de poids théorique)

III- Matériel et méthode

a. Caractéristiques de l'étude

Étude épidémiologique descriptive, rétrospective, menée sur dossiers informatisés de 250 patients sélectionnés parmi ceux ayant reçu des antibiotiques lors de leur passage aux urgences entre le 31 octobre 2015 et le 31 octobre 2016, et ayant un q-SOFA supérieur ou égal à 2, calculé a posteriori à partir des données saisies dans les dossiers.

b. Critères d'inclusion

Première étape de screening du score qSOFA de 535 patients ayant reçu des antibiotiques aux urgences du CHU de Nantes entre le 15 novembre 2016 et le 4 janvier 2017.

Sur ces 535 dossiers, 186 avaient un qSOFA ≥ 2 . Soit 34,7% d'entre eux.

Sélection aléatoire via algorithme informatique de hasard de 786 dossiers parmi ceux des patients ayant reçu des antibiotiques lors de leur passage aux urgences du CHU de Nantes entre le 31 octobre 2015 et le 31 octobre 2016.

Screening du score qSOFA de ces 786 patients. Parmi ceux-ci, 250 présentaient un score supérieur ou égal à 2. Soit 31,8% d'entre eux.

Saisie de la base de données pour ces 250 patients.

c. Données recueillies

Les données recueillies pour analyse, via le dossier médical informatisé des urgences, sur le logiciel « Firstnet », ainsi que sur le serveur de résultats de biologie et via les compte-rendu d'hospitalisation, étaient :

- Identité du patient
- Âge
- Sexe
- Date et heure d'admission aux urgences

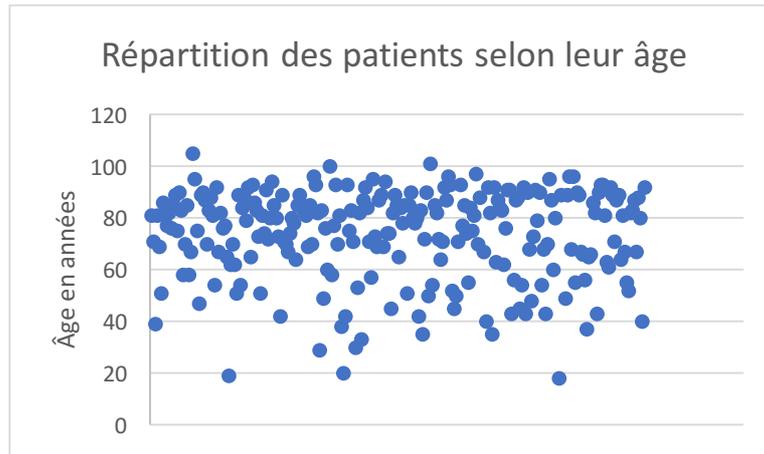
- Date et heure d'évaluation par l'infirmier(-ère) organisateur(-rice) de l'accueil (IOA)
- Fréquence respiratoire mesurée par l'IOA
- Pression artérielle systolique mesurée par l'IOA
- Score de Glasgow mesuré par l'IOA
- Température corporelle mesurée par l'IOA
- Date et heure de l'évaluation par un médecin
- Fréquence respiratoire lors de l'évaluation médicale
- Pression artérielle systolique lors de l'évaluation médicale
- Score de Glasgow lors de l'évaluation médicale
- Température corporelle lors de l'évaluation médicale
- Date et heure de l'obtention d'un score qSOFA ≥ 2
- Fréquence respiratoire lors de l'obtention d'un score qSOFA ≥ 2
- Pression artérielle systolique lors de l'obtention d'un score qSOFA ≥ 2
- Score de Glasgow lors de l'obtention d'un score qSOFA ≥ 2
- Nature du foyer infectieux suspecté aux urgences
- Date et heure du prélèvement des hémocultures
- Date et heure du prélèvement des lactates
- Taux des lactates mesurés
- Date et heure de début du remplissage vasculaire
- Volume reçu en remplissage vasculaire dans les 3 heures suivant son début
- Date et heure d'administration d'une antibiothérapie
- Molécules antibiotiques administrées
- Date et heure de sortie des urgences
- Service de destination le cas échéant
- Foyer infectieux final à l'issue du séjour
- Date et heure de sortie d'hospitalisation
- Statut vivant ou décédé lors de la sortie d'hospitalisation

IV- Résultats

a. Description de la population

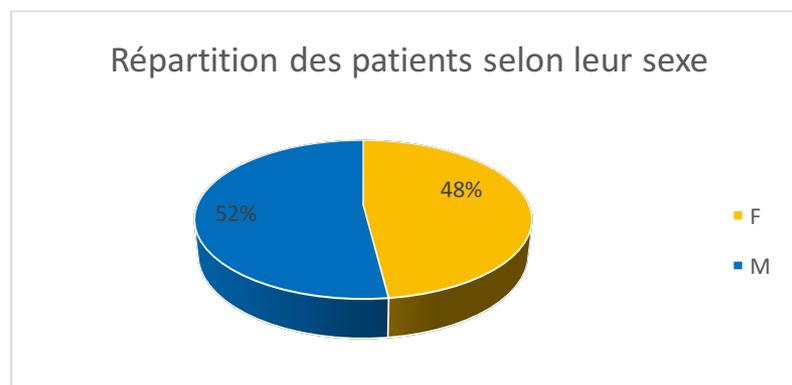
- Âge

Sur les 250 dossiers étudiés, l'âge des patients allait de 18 à 105 ans, avec un âge moyen de 73,76 ans (+/- 17,332).



- Sexe

Il y avait 130 hommes (soit 52%) et 120 femmes (soit 48%).



b. Délais avant évaluations initiales et paramètres vitaux recueillis

- Délai avant prise en charge par l'infirmier(ère) d'accueil

Le délai d'accueil par l'IDE était compris entre 0 et 158 minutes, avec une moyenne à 14,32 minutes (+/- 17,451).

- Délai entre l'arrivée des patients et leur observation médicale

Ce délai était compris entre 0 et 573 minutes, avec une moyenne à 104,12 minutes (+/- 110,673) (soit 1h42 environ).

- Paramètres vitaux lors de l'accueil

La température corporelle se situait entre 33°C et 41°C, avec une moyenne de 37,45°C (+/- 1,353).

La pression artérielle systolique se situait entre 69mmHg et 202mmHg, avec une moyenne à 119,47mmHg (+/- 25,771).

La fréquence cardiaque se situait entre 40 et 168, avec une moyenne à 98,66 (+/- 22,276).

La fréquence respiratoire se situait entre 13 et 51, avec une moyenne à 25,70 (+/- 6,459). À noter cependant qu'elle ne figurait pas dans le relevé IOA dans 13 dossiers.

Le score de Glasgow était compris entre 3 et 15, avec une moyenne à 14,09 (+/- 1,877)

- Paramètres vitaux lors de l'évaluation médicale

La température corporelle se situait entre 32°C et 40°C, avec une moyenne de 37,51°C (+/- 1,352).

La pression artérielle systolique se situait entre 50mmHg et 192mmHg, avec une moyenne à 116,62mmHg (+/- 26,188).

La fréquence cardiaque se situait entre 35 et 160, avec une moyenne à 97,97 (+/- 22,030).

La fréquence respiratoire se situait entre 14 et 48, avec une moyenne à 25,36 (+/- 5,983). À noter cependant qu'elle ne figurait pas dans le relevé dans 11 dossiers.

Le Glasgow était compris entre 3 et 15, avec une moyenne à 13,88 (+/- 2,012).

- Paramètres liés au qSOFA

Le délai entre l'admission aux urgences et l'obtention d'un score qSOFA supérieur ou égal à 2 était compris entre 0 et 1459 minutes, avec une moyenne à 138,17 minutes (+/- 199,295), soit environ 2h18.

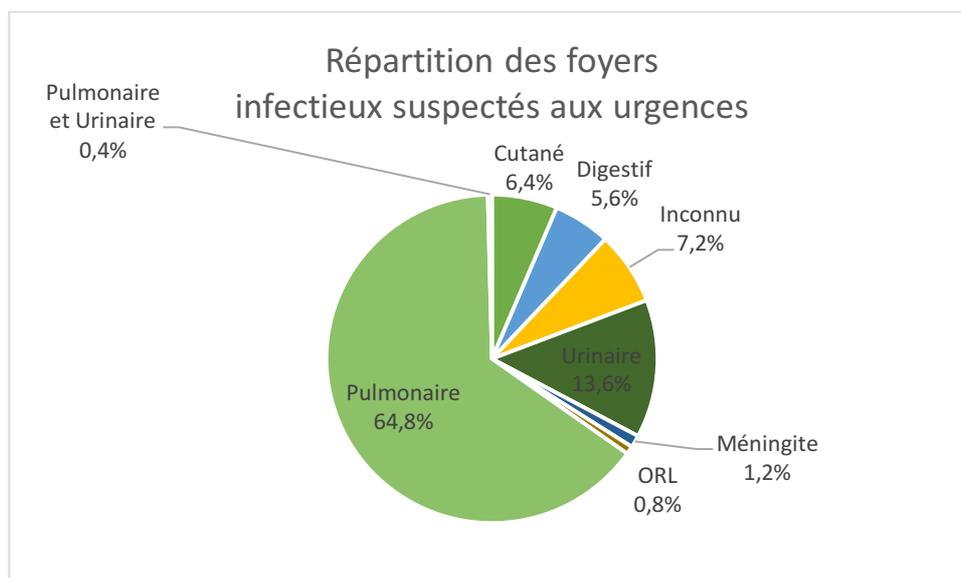
La pression artérielle systolique se situait entre 48mmHg et 202mmHg, avec une moyenne à 109,34mmHg (+/- 25,820).

La fréquence respiratoire se situait entre 14 et 51, avec une moyenne à 26,82 (+/- 6,213).

c. Foyers infectieux

- Foyers infectieux suspectés aux urgences

Foyer infectieux	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage cumulé
Cutané	16	6,4%	6,4%
Digestif	14	5,6%	12,0%
Urinaire	34	13,6%	25,6%
Méningite	3	1,2%	26,8%
ORL	2	0,8%	27,6%
Pulmonaire	162	64,8%	92,4%
Pulmonaire et urinaire	1	0,4%	92,8%
Inconnu	18	7,2%	100,0%



On observe qu'à l'issue du passage aux urgences, les patients présentant un q-SOFA supérieur ou égal à 2, ont été majoritairement traités pour un foyer infectieux pulmonaire (dans 64,8% des cas). Le deuxième foyer infectieux rencontré est urinaire (13,6% des cas).

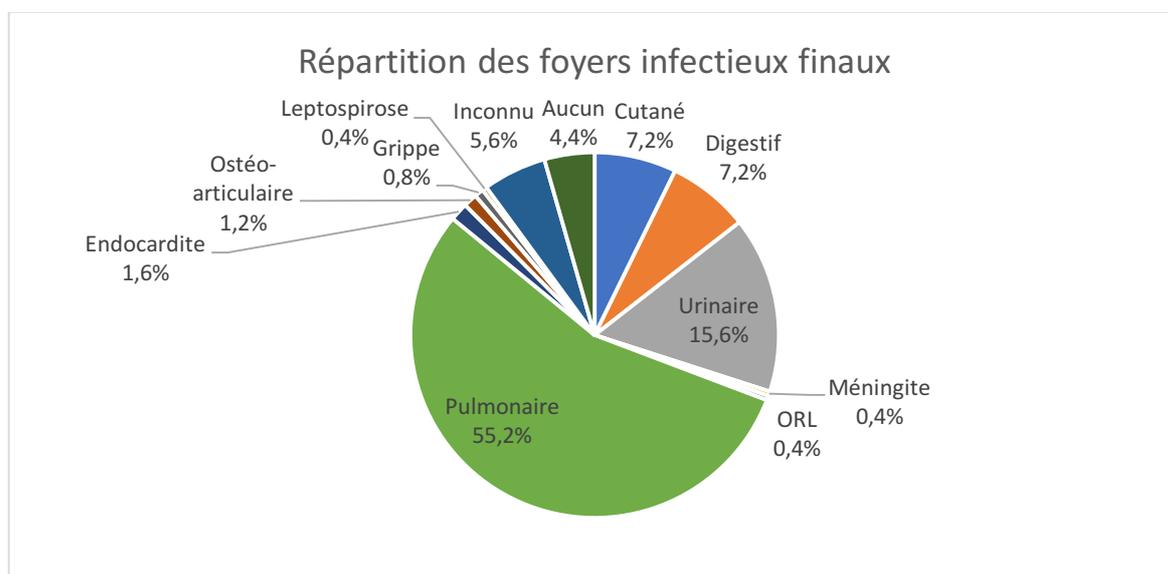
Ont été comptabilisées dans le foyer « pulmonaire » toutes les suspicions de pneumopathies, pleurésies, pleuro-pneumopathies, exacerbations jugées infectieuses de bronchite chronique obstructive.

Ont été comptabilisées dans le foyer « urinaire » toutes les suspicions de pyélonéphrites, obstructives ou non, ainsi que les infections urinaires masculines.

- Foyers infectieux finaux

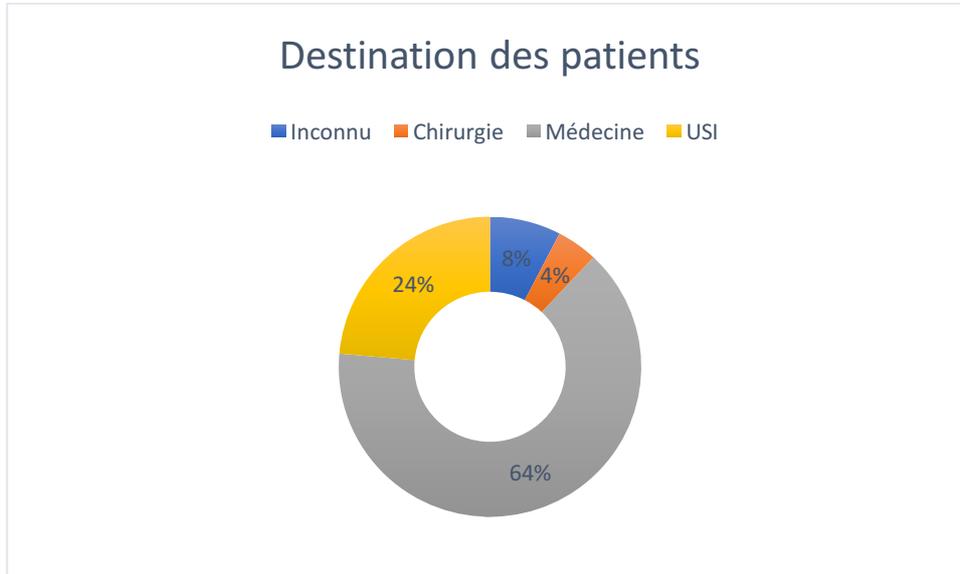
Ces foyers infectieux ont été déterminés selon le diagnostic de sortie d'hospitalisation figurant dans le compte-rendu d'hospitalisation consulté.

Foyer infectieux	Effectifs	Pourcentage
Cutané	18	7,2%
Digestif	18	7,2%
Urinaire	39	15,6%
Méningite	1	0,4%%
ORL	1	0,4%
Pulmonaire	138	55,2%
Endocardite	4	1,6%
Ostéo-articulaire	3	1,2%
Grippe	2	0,8%
Leptospirose	1	0,4%
Inconnu	14	5,6%
Aucun	11	4,4%



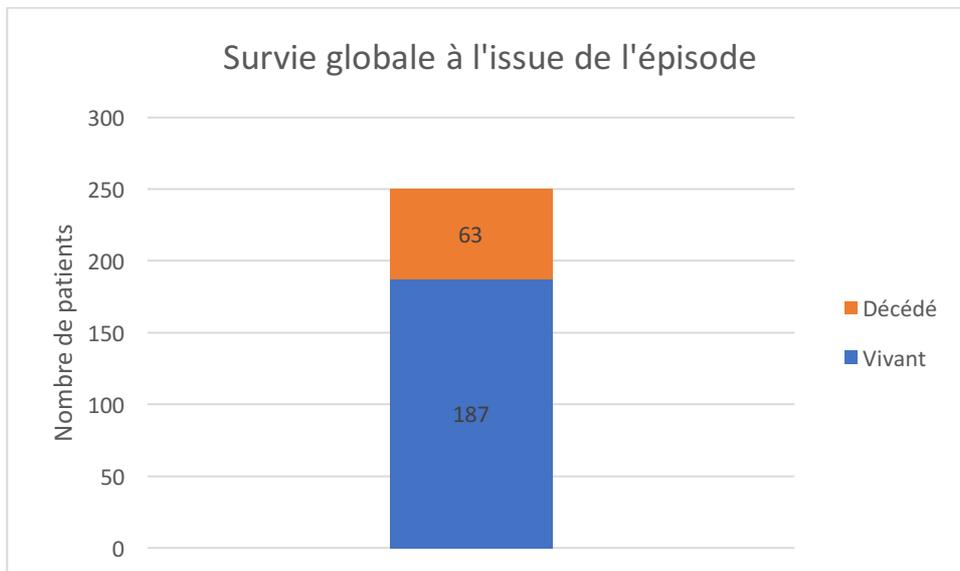
d. Devenir des patients

- Orientation à l'issue de la prise en charge



- Survie des patients à l'issue de l'épisode ayant motivé leur venue aux urgences

La survie ou le décès des patients ont été déterminés à partir des compte-rendu d'hospitalisation ou de passage aux urgences pour l'épisode en cours. Tous les patients rentrés à domicile ou transférés vers un établissement extérieur ont été considérés vivants.

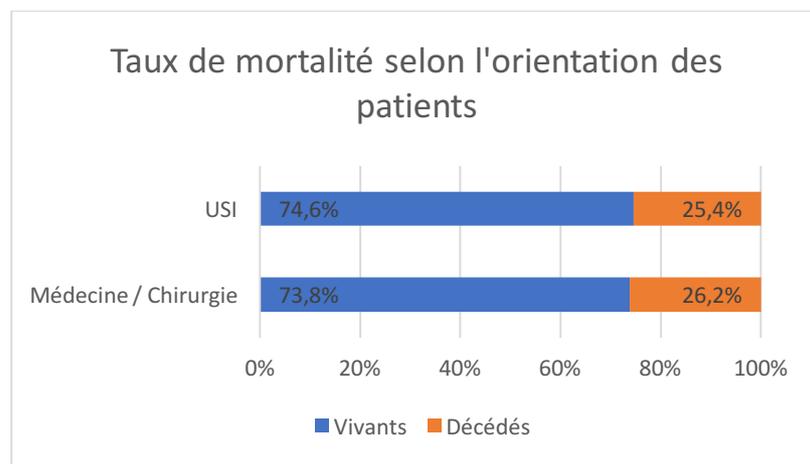


La mortalité est donc ici de 25,2%.

Le taux de survie à 74,8%.

Si l'on s'intéresse à ce taux de survie selon l'orientation des patients à l'issue de leur passage aux urgences, on obtient les taux suivants :

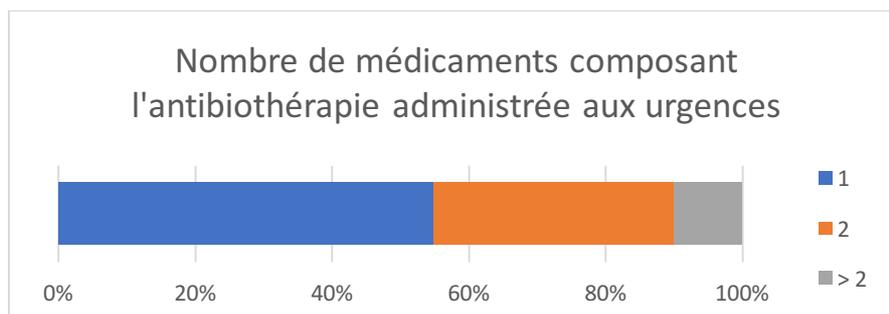
Orientation	Statut		
	Vivant	Décédé	
Médecine	127	45	172
Chirurgie			
USI	44	15	59
	171	60	



e. Antibiothérapie administrée aux urgences

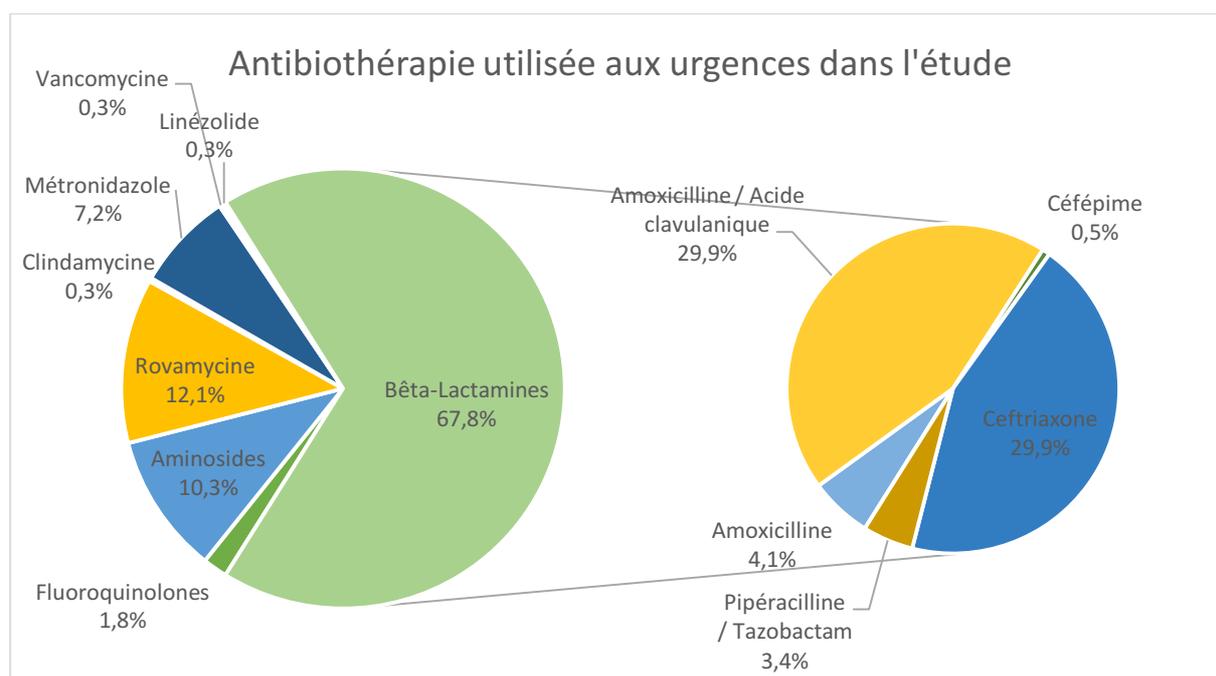
L'antibiothérapie a été composée d'un seul médicament dans 137 cas (54,8%).

Elle a été double dans 88 cas (35,2%), et composée d'au moins 3 médicaments dans 25 cas (10%).



Concernant la composition de ces antibiothérapies, les molécules (ou associations de molécules) se répartissent de la façon suivante :

Molécules	Nombre d'utilisation	Pourcentage
Amoxicilline	16	4,1%
Amoxicilline / Acide clavulanique	116	29,9%
Céfépime	2	0,5%
Ceftriaxone	116	29,9%
Pipéracilline / Tazobactam	13	3,4%
Ciprofloxacine	4	1,0%
Lévofloxacine	1	0,3%
Ofloxacine	2	0,5%
Amikacine	27	7,0%
Gentamicine	12	3,1%
Tobramycine	1	0,3%
Rovamycine	47	12,1%
Clindamycine	1	0,3%
Métronidazole	28	7,2%
Vancomycine	1	0,3%
Linézolide	1	0,3%



f. Statistiques en lien avec le score q-SOFA

Lors de leur évaluation à l'accueil par l'infirmier(ère), le qSOFA des patients étudiés se répartissait de la manière suivante :

Valeur du q-SOFA à l'IOA	Effectif	Pourcentage
0	17	6,8%
1	112	44,8%
2	114	45,6%
3	7	2,8%

On s'aperçoit d'emblée, chez ces patients, dont on rappelle qu'ils ont tous eu à un moment ou à un autre de leur prise en charge aux urgences, un q-SOFA supérieur ou égal à deux, que ce score à l'accueil était déjà positif pour presque un sur deux d'entre eux.

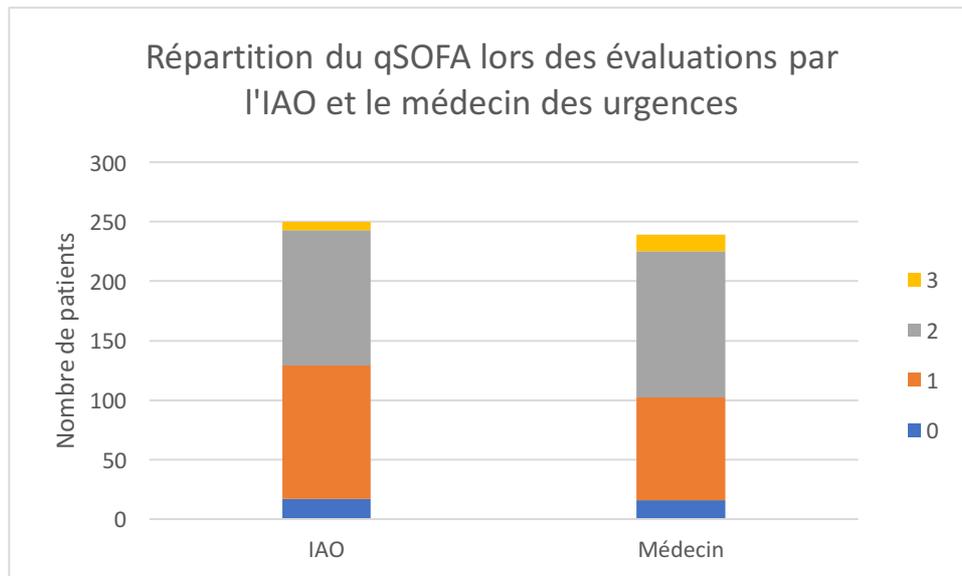
En effet, 121, soit 48,4% avaient un q-SOFA ≥ 2 dès l'évaluation à l'accueil.

Lors de leur évaluation par le médecin, le q-SOFA des patients étudiés se répartissait de la manière suivante :

Valeur du qSOFA lors de l'évaluation médicale	Effectif	Pourcentage
0	16	6,7%
1	86	36,0%
2	123	51,4%
3	14	5,9%

À noter que des données manquaient dans 11 cas pour déterminer le q-SOFA lors de l'évaluation médicale.

Plus d'un patient sur deux (57,3%) avaient un score considéré comme positif lors de l'évaluation médicale.



- Délais de prise en charge liés au q-SOFA

Les 121 patients ayant un score q-SOFA ≥ 2 lors de l'évaluation par l'infirmier(ère) d'accueil l'ont présenté en moyenne en 16,80 minutes (+/- 20,775).

Les 137 patients ayant un q-SOFA ≥ 2 lors de l'évaluation médicale l'ont présenté en moyenne en 94,44 minutes après leur arrivée (+/- 101,913).

g. Réalisation des examens et thérapeutiques recommandés par la SSC

- Réalisation des hémocultures

Sur les 250 dossiers étudiés, des hémocultures ont été réalisées 177 fois, soit dans 70,8% des cas.

Le délai de réalisation de ces hémocultures se situait entre 14 et 3243 minutes (soit 54h30), avec une moyenne de 294,47 minutes +/- 440,967 (soit 4h54 en moyenne).

À prendre en compte cependant, que l'heure de réalisation des hémocultures a été déterminée par rapport à l'heure déclarée au laboratoire et enregistrée sur le serveur. Ce délai peut donc avoir été surestimé.

Concernant la valeur extrême supérieure, elle correspond à un patient resté plusieurs jours en zone d'hospitalisation de très courte durée des urgences, et devenu septique secondairement à son évaluation.

- Réalisation du dosage des lactates

Sur les 250 dossiers étudiés, le dosage des lactates a été demandé 78 fois, soit dans 31,2% des cas. Le délai de réalisation était compris entre 10 et 3572 minutes, avec une moyenne à 497,89 minutes +/- 642,858 (soit 8h18 en moyenne).

Les résultats s'échelonnent entre 1mmol/L et 22mmol/L, avec une valeur moyenne de 2,79mmol/L.

- Remplissage vasculaire

Un remplissage vasculaire a été prescrit pour 106 patients (42,4%).

Le délai de prescription par rapport à l'entrée était compris entre 25 et 1483 minutes (soit 24h42 environ), avec un délai moyen à 217,66 minutes (soit 3h37 environ).

À prendre en compte cependant que ce délai a été déterminé à partir du logiciel des urgences, et est uniquement dépendant de l'heure de prescription tracée informatiquement. Or, on peut imaginer que dans bon nombre de cas, le remplissage est prescrit oralement et débuté avant la saisie informatique de prescription par le médecin.

Le volume moyen passé sur 3 heures était de 1120,28mL +/- 649,387 (valeurs comprises entre 250mL et 3500mL).

- Antibiothérapie

Des antibiotiques ont été prescrits dans chaque situation, car la sélection des dossiers était basée sur cette condition.

Le délai de prescription de l'antibiothérapie était compris entre 26 et 1725 minutes (soit 28h45), avec un délai moyen à 399,90 minutes (soit environ 6h54).

La même remarque que concernant le délai de remplissage peut être formulée.

La répartition des molécules utilisées a été développée plus haut.

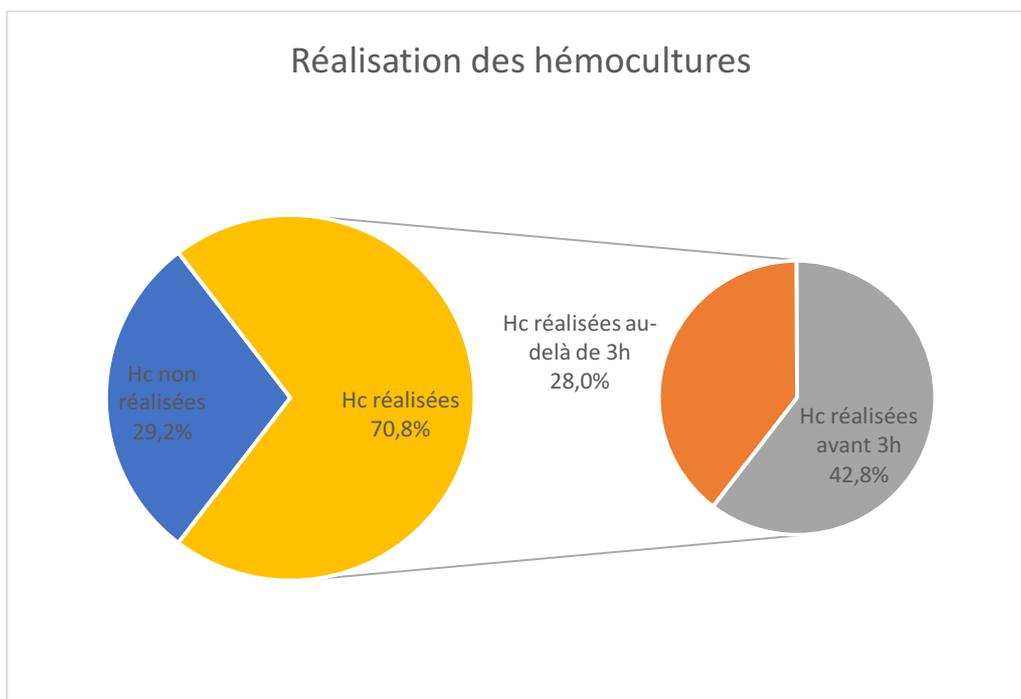
h. Réalisations de ces examens dans les 3 heures

- Hémocultures

Comme il l'a été rappelé dans la première partie, un certain nombre d'objectifs concernant la prise en charge du sepsis sont fixés dans les trois premières heures suivant sa présentation aux urgences.

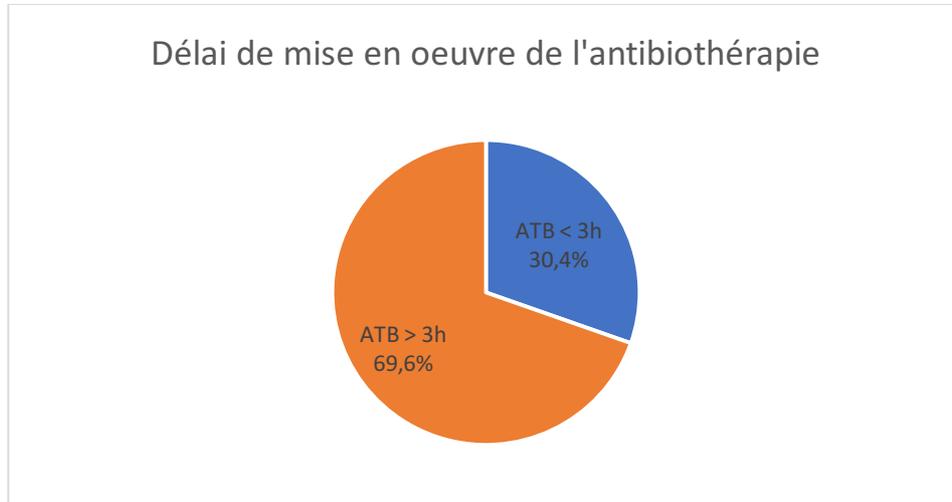
On rappelle que des hémocultures ont été prélevées pour 177 patients. Dans 107 cas, ces hémocultures l'ont été dans les 3 heures, soit 60,4%.

En ramenant ce nombre à la totalité des patients étudiés, il en découle que les hémocultures ont été prélevées, et ce dans les temps, dans 42,8% des cas.



- Antibiothérapie

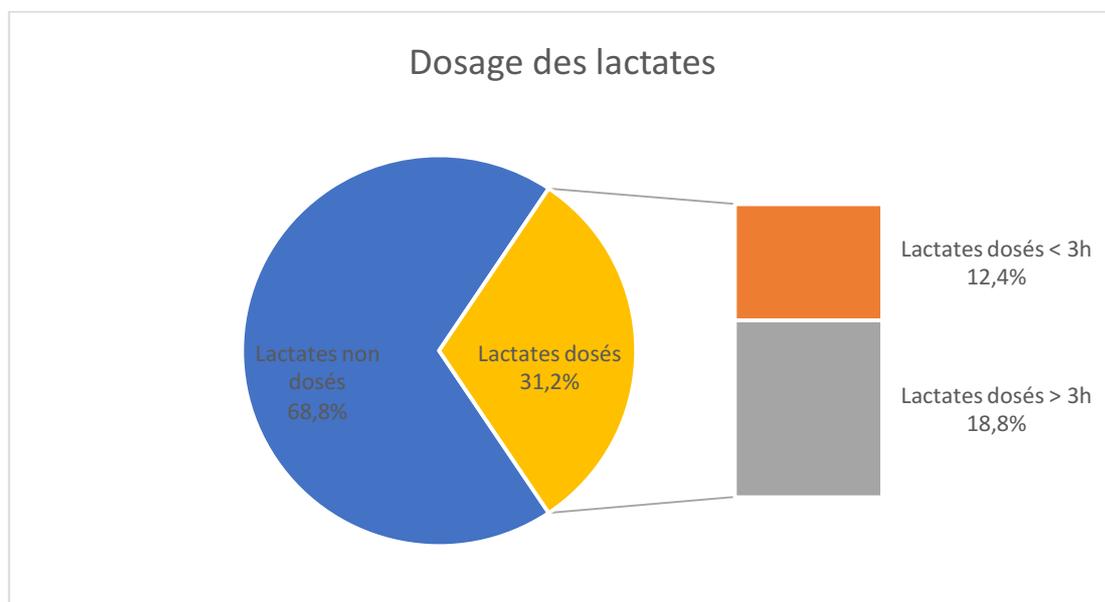
L'antibiothérapie a été prescrite dans les 3 heures pour 76 patients, soit 30,4% d'entre eux.



- Dosage des lactates

Les lactates ont été dosés dans les 3 heures dans 31 dossiers, soit pour 39,7% des cas où ce marqueur biologique a été demandé.

Si l'on rapporte ce nombre à l'ensemble des dossiers, le dosage a été fait et ce dans les temps pour 12,4% des patients.



- Remplissage vasculaire

Parmi les 104 patients ayant bénéficié d'un remplissage vasculaire, 59 l'ont été dans les trois heures. Soit 56,7% d'entre eux.

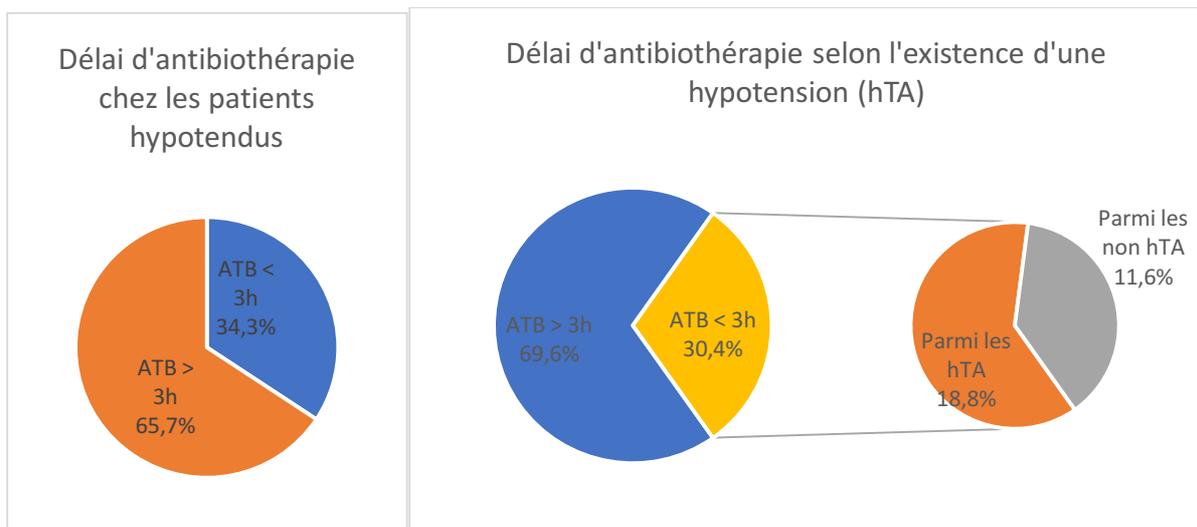
- Statistiques issues de l'analyse des cas particuliers des patients hypotendus

Sur l'ensemble des patients, 137 ont présenté une hypotension artérielle, en se basant sur la définition utilisée dans le q-SOFA (définie ici comme PAS inférieure ou égale à 100mmHg), soit 54,8% des patients. Cette hypotension a été présentée soit à l'accueil, soit au moment de l'obtention du q-SOFA au moins égal à 2, soit lors de l'évaluation médicale.

Concernant ce sous-groupe de patients, l'antibiothérapie a été prescrite dans les 3 heures dans 47 cas, soit dans 34,3% des cas.

Dans le cas de patients non hypotendus, il en résulte donc que l'antibiothérapie a été prescrite dans les 3 heures dans 29 cas (sur 113 dossiers donc), soit dans 25,7% des cas.

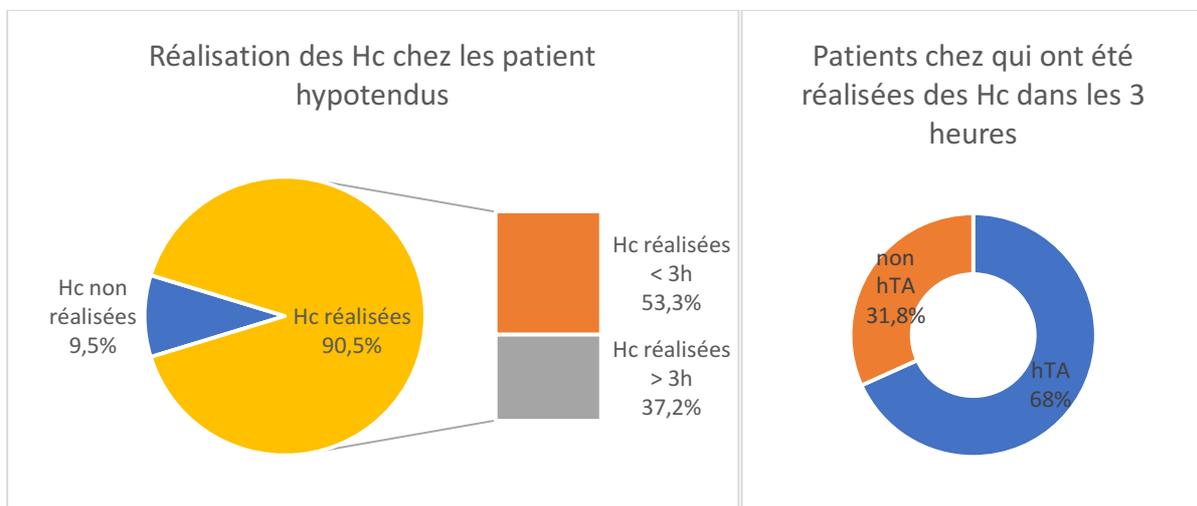
Sur l'ensemble des 76 prescriptions d'antibiotiques dans les 3 heures de prises en charges, il en découle de 47 d'entre elles étaient destinées à des patients hypotendus (61,8%), et 29 pour des patients non hypotendus (38,2%).



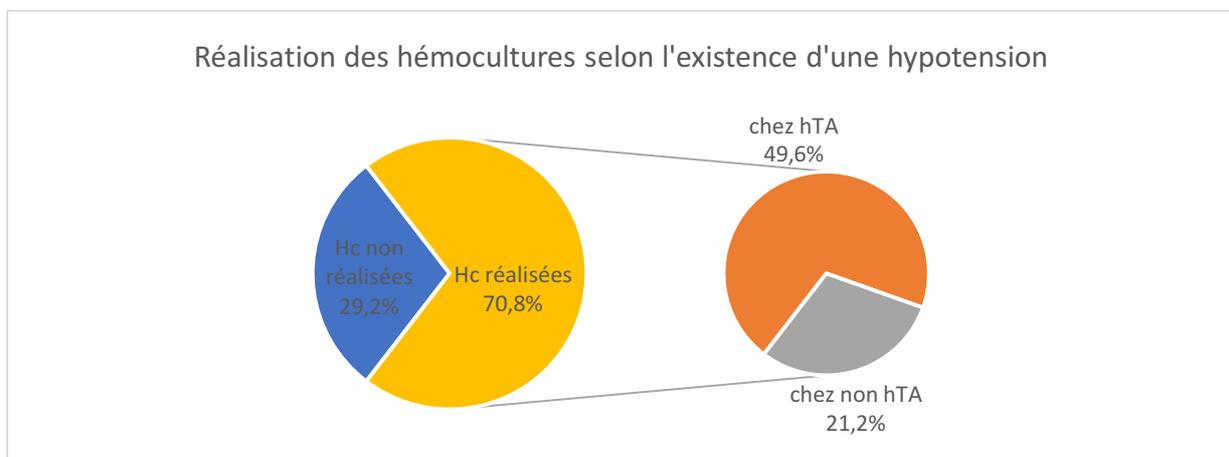
Concernant la réalisation des hémocultures, elle a été demandée dans 124 cas sur 137, soit dans 90,5% des cas. Sur ces 124 réalisations, 73 ont été prélevées dans les 3 heures, soit pour 58,9% des demandes, et 53,3% ramené à la totalité des patients hypotendus.

On en déduit donc que dans le cas des patients non hypotendus, des hémocultures ont été demandées dans 53 cas (sur 113 patients, soit 46,9%). Elles l'ont été dans les 3 heures pour 34 d'entre elles (soit 64,1% des demandes, et 30,1% des patients de ce groupe).

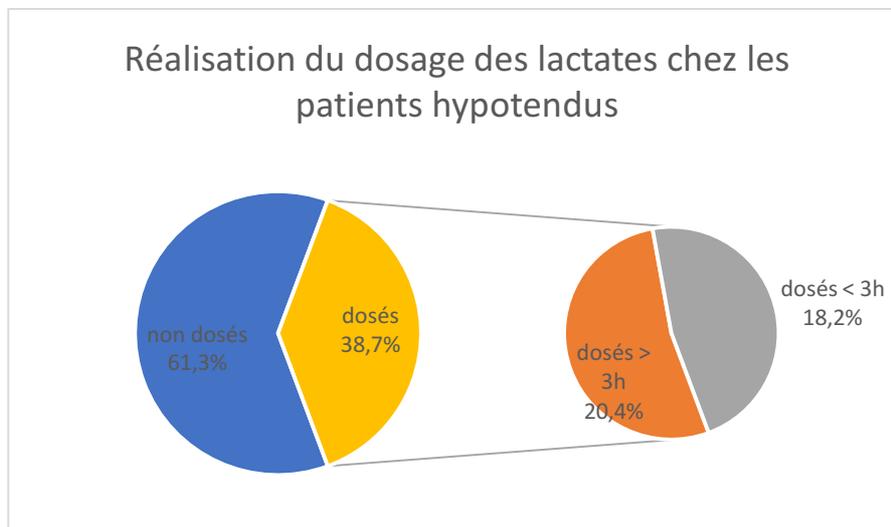
Sur les 107 demandes d'hémocultures réalisées dans les 3 heures, 73 (68,2%) concernaient donc des patients hypotendus à une phase de leur prise en charge, et 34 (31,8%) des patients non hypotendus.



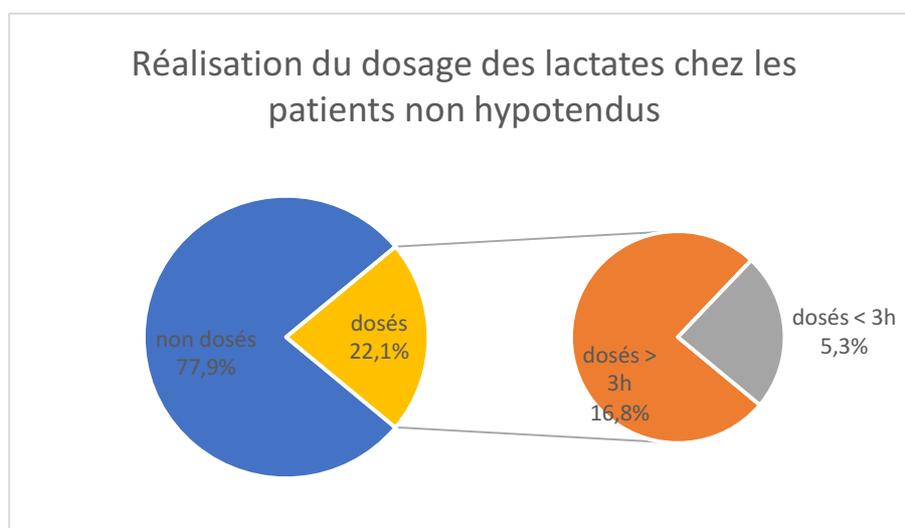
Sur les 177 demandes d'hémocultures faites, 124 (70,1%) concernaient donc des patients ayant été hypotendus à un moment ou à un autre de leur prise en charge, et 53 (29,9%) des patients n'ayant pas présenté d'hypotension.



Concernant le dosage des lactates, il a été demandé dans 53 dossiers, soit pour 38,7% des patients hypotendus. Sur ces 53 réalisations, elles l'ont été dans les 3 heures pour 25 d'entre elles, soit dans 47,2% des demandes, et donc, ramené à la totalité des patients hypotendus, dans 18,2% des cas.

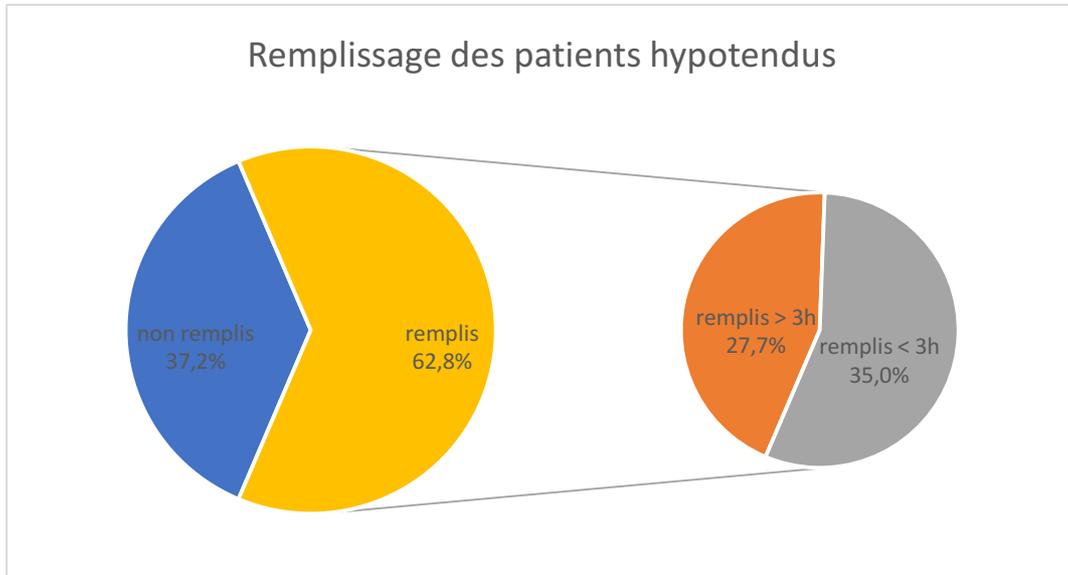


Pour les patients non hypotendus, les lactates ont été demandé dans 25 dossiers (sur 113), donc dans 22,1% des cas. Ils l'ont été dans les 3 heures pour seulement 6 patients non hypotendus, soit pour 24% de ces 25 demandes, mais donc seulement pour 5,3% des dossiers des 113 non hypotendus.



Il en ressort donc que parmi les 31 dossiers où les lactates ont été dosés dans les 3 heures, 25 demandes concernaient des patients hypotendus durant leur prise en charge (80,6%), et 6 des patients jamais non hypotendus (19,4%).

Concernant le remplissage vasculaire des patients hypotendus, il a été prescrit dans 86 cas, soit dans 62,8% des cas. Il l'a été dans les 3 heures pour 48 d'entre eux, soit 55,8% des cas. Globalement, un remplissage vasculaire a été réalisé dans les 3 premières heures de prise en charge pour 35% des patients hypotendus à un moment ou à un autre.



On en déduit donc, comme on a vu qu'il y a eu 106 prescriptions de remplissages au total, que parmi les 113 patients non hypotendus, 20 ont été remplis (17,7% d'entre eux, et 18,9% des remplissages vasculaires).

Le volume moyen de remplissage pour le groupe de patients hypotendus était de 1160,92mL (+/- 671,229).

Pour les patients remplis bien que non hypotendus, le volume moyen de remplissage était de 934,21mL (+/- 512,633).

Une analyse statistique comparative de ces deux volumes n'a pas montré de différence significative ($p = 0,169$).

i. Concordance avec les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign

Pour déterminer le pourcentage des patients ayant répondu aux critères de la SSC, nous nous sommes basés sur les objectifs de prise en charge à 3 heures cités plus haut, en date de 2015. Ceux-ci ont l'avantage de clairement identifier ce qui doit être réalisé à trois heures de prise en charge du patient.

Ainsi, on rappelle, dans les 3 heures :

- Réalisation des hémocultures
- Réalisation du dosage des lactates
- Réalisation d'une antibiothérapie
- Remplissage vasculaire pour les patients hypotendus

Si l'on s'intéresse aux patients hypotendus : 11 patients sur 137 ont eu une prise en charge comprenant la combinaison des 4 objectifs ci-dessus, soit 8%.

Concernant les patients non hypotendus, 16 sur 113 ont eu la combinaison des 3 objectifs cités par la SSC (donc sans le remplissage vasculaire), soit 14,1%.

Au total, 27 patients ont donc eu une prise en charge conforme dans les trois heures, soit 10,8%.

Si l'on ne prend pas en compte la nécessité du remplissage vasculaire dans l'évaluation, un total de 38 patients sur 250 remplissaient les objectifs, soit 15,2%.

V- Discussion

On peut tout d'abord discuter du format de cette étude et de son objectif.

Il s'agit d'une étude rétrospective visant à faire un premier état des lieux des pratiques concernant la prise en charge des patients répondant à la positivité du score q-SOFA.

C'est une étape préliminaire à la réalisation d'une formation paramédicale et médicale visant à améliorer les pratiques, et qui occasionnera un nouveau travail d'évaluation au décours afin de voir si celles-ci se sont améliorées.

- Caractéristiques de la population étudiée

250 dossiers informatisés ont donc été analysés dans ce but.

L'âge moyen de 73,76 ans et la répartition selon le sexe (52% d'hommes et 48% de femmes) correspondent à peu près à ce qui se trouve dans la littérature concernant le sepsis.

Il est légèrement plus élevé que dans l'étude d'April et al. (19), où il est de 68,1 ans. Cependant, bien que réalisé aux urgences, ce travail concernait seulement ceux d'entre eux qui étaient orientés en réanimation.

Il est comparable à celui retrouvé dans le travail de Chen (21), de 73 ans. Ce travail concernait les patients des urgences présentant une pneumopathie.

On peut pointer que l'âge relevé ici est légèrement plus élevé que dans certaines études consacrées au sepsis : l'étude épidémiologique EPISEPSIS (44), menée en 2001, retrouve un âge est de 65 ans en moyenne ; pour l'étude ProCESS (35) il était de 61 ans.

Or, ces études ne concernaient que des patients de réanimation.

La population est ici différente, car ce travail s'est intéressé aux patients des urgences, indépendamment de leur orientation à l'issue du passage.

La différence observée peut également être due à la composition du score q-SOFA lui-même. Ainsi, les personnes âgées peuvent de manière plus fréquente présenter une altération des

fonctions cognitives, indépendamment d'un sepsis, et donc avoir *stricto sensu* un score q-SOFA à 1, dans leur état de base. Une seule anomalie des deux autres variables entraîne donc la positivité du score, et donc peut-être leur plus grande représentation dans ce travail.

- Incidence du score q-SOFA positif parmi la population étudiée

Revenons dans un premier temps sur la phase préliminaire de ce travail. Après étude de 535 dossiers de l'ensemble des patients ayant reçu des antibiotiques entre le 15 novembre 2016 et le 4 janvier 2017, il s'avère que 186, soit 34,7% d'entre eux, avaient un q-SOFA supérieur ou égal à 2. Sur la deuxième période préliminaire de screening des dossiers, on retrouvait que sur les 786 dossiers passés en revue (passés aux urgences entre le 31 octobre 2015 et le 31 octobre 2016), 250 avaient un score q-SOFA supérieur ou égal à 2, soit cette fois-ci 31,8%.

En comparaison, l'étude SCREEN (20) dont nous avons déjà parlé, prospective, menée entre mai et juin 2016, retrouvait 25% de patients avec un q-SOFA supérieur ou égal à 2.

On peut avancer comme explication que les patients rencontrés varient en fonction de la période de l'année. On l'a vu dans les résultats, les foyers infectieux pulmonaires représentent la majorité des infections étudiées ici. Leur fréquence est plus importante en hiver qu'en été. La gravité des infections croisées aux urgences pourrait ainsi varier en fonction de la saison, du fait de l'augmentation saisonnière de la fréquence des pneumopathies l'hiver. À titre de comparaison, l'étude de Churpek et al. (31), parue en 2016, rétrospective, s'intéressant à des dossiers entre novembre 2008 et janvier 2016, retrouvait quant à elle une proportion de patients avec un q-SOFA supérieur ou égal à 2 à 38%.

- Mortalité

La mortalité globale dans cette étude est de 25,2%. Rappelons qu'il est question ici des patients avec un score q-SOFA d'au moins 2 et donc présentant selon les études un risque de mortalité augmenté d'au moins 10%. Ce taux est lui conforme à ce qui a été rencontré dans l'étude SCREEN, à savoir 24%.

Il permet de prendre conscience qu'un patient sur 4 inclus ici, avec le q-SOFA supérieur ou égal à 2, est décédé à l'issue de l'épisode en question. Rappelons également que cette mortalité a été déterminée en globalité, et indépendamment de la prise en charge qu'ont eu les patients

(dont indépendamment du fait qu'ils aient été pris en charge ou non selon les recommandations, ce qui n'était pas l'objectif ici de l'étude).

Néanmoins on peut prendre en compte pour les phases à venir du projet global Sepsis aux urgences que le score q-SOFA « positif » concerne effectivement les patients dont le pronostic est grevé d'une importante mortalité.

On peut également remarquer que ce taux de mortalité global se rapproche de celui d'une étude épidémiologique sur le sepsis sévère et le choc septique menée par Angus et al., publiée en 2001, à 28,6% (43).

On peut donc se demander si le score q-SOFA ne serait pas effectivement à même de « dépister » ces patients septiques graves. Les définitions anciennes correspondent-elles à la même population que celle concernée par le score q-SOFA ?

Si l'on en croit la littérature déjà abordée en début de travail, il existerait une bonne corrélation entre la valeur de ce score et la mortalité. Il n'est pas possible ici de porter un avis, les patients sélectionnés présentant tous un score au moins de 2.

Ainsi, même s'il est ici mis en évidence que les patients étudiés (avec un q-SOFA au moins égal à 2), ont une mortalité élevée, on ne connaît pas celle des patients avec un score inférieur.

- Orientation des patients

Il est également intéressant de constater qu'il n'y a pas de différence majeure entre les taux de mortalité des patients orientés en service conventionnel et ceux admis en unité de soins intensifs.

On pourrait s'attendre à ce que les patients moins gravement malades soient orientés vers des services de médecine ou chirurgie « standards » et donc grevés d'un pronostic moins sombre. Une des raisons à cela (qui n'a pas fait l'objet d'un recueil de données dans le cas présent), est possiblement, au regard de la moyenne d'âge des patients de cette étude, et des pratiques courantes, que l'orientation des patients est une décision médicale plurifactorielle, faisant intervenir parfois plusieurs spécialistes (urgentiste, réanimateur...). Ainsi, certains patients, pourtant avec des signes de gravité, ont pu être orientés en service conventionnel au regard de leurs antécédents et comorbidités, dans le cadre d'une limitation des thérapeutiques actives par exemple.

Une autre raison à envisager, dont nous reparlerons plus bas, provient du fait qu'ici, le travail mené est rétrospectif et s'est intéressé à un score non utilisé en pratique courante pour l'heure. Ainsi, ce score pronostique n'a pas fait partie du raisonnement au moment de la décision. Un des enjeux de ce travail global sera éventuellement de voir si, après le travail de sensibilisation des équipes médicale et paramédicale, les proportions de patients orientés selon leur score q-SOFA et la mortalité qui en découle dans chaque branche seront différentes. A-t-on sous-estimé la gravité de certains patients ? La réalisation d'un score pronostique tel que le q-SOFA permettra-t-elle de « mieux » orienter ? L'objectif visé par l'introduction de ce score par les experts est que le clinicien, face à un score total supérieur ou égal à deux, se donne les moyens de dépister les défaillances d'organes via le score complet SOFA, et ainsi prenne en charge les patients de manière intensive pour ceux qui en présenteront.

L'objectif de ce travail n'étant pas de comparer ce score q-SOFA avec d'autres scores, ni n'ayant inclus des patients ne présentant pas un score inférieur à 2, il ne nous est pas possible de discuter sa plus grande ou moindre validité ou corrélation avec les décès qu'un autre.

Plusieurs auteurs, cités plus haut, avec des avis différents, ont pointé soit la meilleure corrélation du score q-SOFA avec la mortalité pour certains (comparé à d'autres scores, on l'a vu) ; ou au contraire le risque de méconnaître certains patients allant tout de même succomber à leur infection et les prendre en charge trop tard car ne rentrant pas dans la nouvelle définition du sepsis avant un délai jugé trop long pour d'autres. Le débat ne sera pas tranché ici. Néanmoins, il semble intéressant de dire que le q-SOFA, simple d'utilisation, et surtout de réalisation, est un outil intéressant pour le travail qui va être mené par la suite aux urgences du CHU de Nantes.

Il est effectivement facile de paramétrer une alerte sur des variables cliniques largement prises dès l'accueil. Bon nombre des autres scores qui ont pu être étudiés récemment (on a pu citer le MEWS, le NEWS... plus haut) présentent l'inconvénient d'être plus complexes à mettre en œuvre, et ne sont déjà pas partie intégrante de la pratique courante. Il semble déjà intéressant d'avoir un programme d'amélioration des pratiques basé sur des éléments simples à mettre en œuvre. De plus, on rappelle que le score q-SOFA est issu des recommandations « Sepsis-3 » et est donc celui préférentiellement à utiliser selon l'algorithme vu plus haut.

- Discussion autour du foyer infectieux

Concernant les foyers infectieux incriminés ici pour cette population, les répartitions respectent globalement celles établies par l'étude SCREEN (20) par exemple (43% foyer respiratoire, 27% urinaire, 15% abdominal, 7% cutané...). Pour nous, l'ordre final est quasiment le même (55,2% foyer respiratoire, 15,6% urinaire, 7,2% digestif, 7,2% cutané...).

Néanmoins, à l'issue du passage aux urgences dans cette population, 64,8% des patients avaient un diagnostic infectieux respiratoire. Cette proportion baisse une fois le diagnostic final (en fin d'hospitalisation) établi et retombe à 55,2%. Les autres foyers infectieux varient eux aussi, mais moins.

On peut avancer plusieurs choses : la prépondérance du foyer respiratoire dans cette population peut être expliquée par la présence de la fréquence respiratoire dans le score q-SOFA. Comme l'a pointé Chen (21), il le rend assez proche du CRB-65, utilisé dans les pneumopathies communautaires. Il reste donc possible que le score q-SOFA soit plus vite à 2 pour les patients présentant une infection pleuropulmonaire, car altérant plus vite leur capacité respiratoire.

Cette plus importante proportion et donc la prépondérance des foyers respiratoires peut être expliquée par la composante de ce score.

Ainsi, la fréquence respiratoire peut être élevée par une acidose métabolique, lactique, dans le cadre des sepsis en général, indépendamment de leur origine. L'existence d'une polypnée en est révélatrice et constitue un facteur de gravité à l'infection. C'est ainsi le marqueur d'une réponse dérégulée et donc faisant partie de la nouvelle définition même du sepsis.

En revanche, la polypnée est présente plus tôt dans les pneumopathies, car la fonction respiratoire est atteinte en premier lieu, et la polypnée répond alors à un mécanisme de compensation entrant tôt en jeu. C'est une raison pour laquelle les limites du q-SOFA ont été pointées par certains auteurs (26,45,46), qui se demandent, on l'a vu, si les variables utilisées pour ce score ne seraient pas tout aussi peu spécifiques du sepsis que les anciennes définitions. Les mêmes auteurs ont pointé que dans le cadre de sepsis qui ne seraient pas en lien avec une pneumopathie, le délai avant apparition d'un score q-SOFA supérieur ou égal à 2 serait plus long que précédemment : chez un sujet jeune sans comorbidité, la pression artérielle est la variable la plus longtemps préservée, les fonctions cognitives sont moins souvent altérées que chez les personnes âgées plus fragiles, et l'apparition d'une acidose métabolique entraînant une augmentation de la fréquence respiratoire est également soumise à un délai plus long que l'apparition de marbrures ou d'une tachycardie par exemple.

Pour illustrer ce propos, on peut comparer le taux de mortalité trouvé ici avec celui, de 42%, attribué dans l'étude EPISEPSIS publiée en 2004 (44). L'étude s'intéressait à une population de réanimation, et atteinte de sepsis sévère ou choc septique. Ainsi il semble nécessaire de rappeler que la population étudiée ici est probablement un composite dont certains étaient effectivement atteints de sepsis (sévere dans l'ancienne définition), ou de choc septique. Mais certains non. On a donc pu évaluer ici la mortalité et la prise en charge de ces patients, mais indépendamment de l'existence effective chez eux d'une authentique défaillance d'organes. Il est donc possible que certains, atteints d'une pneumopathie jugée comme non sévère, aient été inclus dans l'analyse.

À cela on peut néanmoins répondre plusieurs choses :

- L'obtention d'un score q-SOFA considéré comme positif ne suffit peut-être pas à prendre en compte toute la gravité d'une pathologie septique. Effectivement, il est probable que les patients avec altération préexistante de leurs fonctions cognitives et avec une pneumopathie vont être plus vite considérés comme à risque et donc fléchés comme tels par une alarme mise sur le q-SOFA informatiquement. Or, leur pneumopathie n'est peut-être pas si grave au regard des autres paramètres, et leur état préexistant ne justifie peut-être pas d'une prise en charge réanimatoire. Cependant le q-SOFA tel qu'il est défini par la conférence de consensus Sepsis 3 est un outil devant faire se questionner le clinicien qui doit s'efforcer, en cas de score positif, de rechercher, via le score SOFA complet par exemple, des défaillances d'organes et donc d'affiner la gravité du malade. Et surtout d'y apporter une réponse thérapeutique adéquate. D'autre part, il est probable que les patients précités (avec des fonctions cognitives altérées, donc un terrain pathologique préexistant), soient également les plus fragiles, et donc à prendre en charge plus rapidement (on sait par exemple qu'il s'agit souvent de populations gériatriques qui peuvent avoir de nombreuses comorbidités et qu'une pathologie infectieuse chez eux, qui serait bénigne chez d'autres, va impliquer une plus grande morbi-mortalité).
- D'autre part, le q-SOFA est un outil. Certes il n'est peut-être pas le seul. Ainsi il vient en complément du sens clinique à la fois du personnel paramédical et médical. La pathologie septique est difficile de diagnostic parfois. Le q-SOFA positif est vu par les experts à son origine comme pouvant aussi amener, en cas de positivité, le clinicien à se poser la question d'un sepsis pour un patient chez qui il ne l'aurait pas toujours

suspecté. Néanmoins, pointer que ce score peut être négatif chez un patient jeune pourtant répondant aux anciens critères de sepsis sévère est une réalité. Ainsi, il doit sans doute prédominer un bon sens clinique et thérapeutique. Ne pas traiter un patient jeune, tachycarde, fébrile et marbré, sous prétexte qu'un score n'est pas égal à 2 ou 3 apparaît ainsi déraisonnable et vraisemblablement fort heureusement hors de propos ici. Ces patients posent en général moins de problème diagnostique. Le q-SOFA doit donc être vraisemblablement vu, en attendant de vastes études, comme effectivement un outil supplémentaire venant aider dans le diagnostic et la prise en charge des infections potentiellement sévères, car grevées d'un pronostic sombre.

D'autre part, on voit que restant majoritaires, les infections pulmonaires perdent presque 9 points entre leur proportion à l'issue du passage aux urgences et le diagnostic infectieux final. En conclusion de séjour, il apparaît dans 4,4% des cas qu'aucun foyer infectieux n'est finalement retenu. La proportion de foyer inconnu passe quant à elle de 7,2% à 5,6%. Cette réorganisation montre à quel point le diagnostic de sepsis aux urgences est parfois compliqué. Ainsi, il n'est pas possible de prédire dès les urgences qu'aucun foyer ne sera incriminé, et c'est pourquoi on ne le retrouve pas a priori. Les résultats microbiologiques ne pouvant également être connus aux urgences, il est normal que les proportions vues ci-dessus varient. Néanmoins, il pourrait être intéressant de voir à quelle fréquence le point d'appel pulmonaire est porté par défaut, chose à laquelle le relevé de données ne s'est pas intéressé ici. C'est en effet le plus grand motif ayant conduit à la prescription d'antibiotiques dans cette étude. Il pourrait donc être intéressant de voir si dans certains cas, le diagnostic n'est pas porté par argument de fréquence plus que par la présence de signes objectifs, et donc ne fait pas, à tort certaines fois, conclure à un sepsis d'origine inconnue. Les recommandations en matière d'antibiothérapie ne sont alors pas les mêmes.

- Prise en charge des patients

Concernant les délais de prise en charge des patients, on a vu que le délai moyen avant l'évaluation médicale est de 1h42. Le délai moyen observé d'obtention du score q-SOFA supérieur ou égal à 2 est quant à lui de 2h18. De même, 57,3% des patients étudiés présentaient ou avaient présenté au moment de l'examen médical un score q-SOFA supérieur ou égal à 2.

L'enjeu de prise en charge rapide est surtout vrai pour ces patients car ayant eu ce critère positif, ils doivent donc faire l'objet d'une prise en charge adaptée. On peut se questionner quant aux autres patients, qui ont présenté au décours de l'évaluation médicale un score q-SOFA discriminant. Le délai moyen avant d'avoir ce critère rempli n'est en effet pas très éloigné du délai moyen avant évaluation médicale. On peut donc se demander si la surveillance plus importante dont bénéficient les patients une fois installés en box n'est pas en lien avec la plus grande probabilité d'avoir un score q-SOFA positif car découlant du seul fait d'avoir une prise de constantes tracée plus régulièrement qu'en file d'attente.

Intéressons-nous maintenant à la prise en charge des patients de l'étude. Tous ont reçu des antibiotiques aux urgences, on le rappelle.

Il ne nous est pas possible de discuter les choix d'antibiothérapie, en particulier leur prescription en regard des recommandations. Il aurait fallu pour cela analyser le choix fait en fonction du foyer infectieux suspecté d'une part, et de la gravité estimée au moment du choix d'autre part. Il pourra être intéressant néanmoins, lors d'une évaluation ultérieure des pratiques pour les pathologies infectieuses sévères, d'observer la corrélation entre l'antibiothérapie choisie (par exemple la voie d'administration ou encore le nombre de molécules) et la gravité diagnostiquée ou ressentie. Ici, une fois encore, le score q-SOFA n'est pas entré dans la décision. Il n'est donc pas possible de la discuter.

Un mot préalable cependant. Les recommandations de la SSC actuelles ne sont pas basées sur les nouvelles définitions du sepsis. De même, elles concernent les pathologies septiques graves que représentent l'ancien sepsis sévère et choc septique. Ainsi, on peut en déduire que sont concernés désormais, le sepsis (sous-entendu avec défaillance d'organes représentées par un score SOFA supérieur ou égal à deux) et le choc septique dans leurs nouvelles définitions. Cette déduction n'est cependant pas basée sur des études montrant l'efficacité d'une telle prise en charge sur les populations de patients définies nouvellement, bien que les cadres diagnostiques semblent être proches. De plus, l'existence d'un sepsis dans sa nouvelle conception, reste avant tout définie par le score SOFA. Le q-SOFA lui serait équivalent en terme pronostique en dehors des soins intensifs, mais si l'on suit l'algorithme proposé dans la conférence Sepsis 3, il serait avant tout préalable au dépistage du sepsis via la prise en charge diagnostique rapprochée des patients avec un score de deux ou plus. Ainsi, les recommandations de la SSC ne concernent pas à proprement parler les patients inclus dans cette étude. Il n'en reste pas moins intéressant

de discuter autour des pratiques actuelles, et de les mettre en relation avec ce nouveau score, car ce travail est amené à être reproduit, et les statistiques qui en découlent pourront ainsi être comparées.

Premièrement, revenons sur la réalisation des hémocultures. On rappelle qu'elles ont été réalisées dans 70,8% des dossiers analysés ici. Avec un délai moyen de 4h54. Il est positif de voir que 60,4% des prélèvements réalisés l'ont été dans les 3 heures.

Il serait intéressant de voir si ses prélèvements sont en lien avec la présence ou non de la fièvre au moment de l'évaluation par l'IDE ou le médecin. Et dans quel mesure ce délai est influencé par le caractère fébrile ou non du patient. En d'autres termes sur les prélèvements réalisés, combien concernaient ou étaient liés à la présence d'une hyperthermie.

Il pourrait également être instructif de voir si la prescription « hémocultures si fièvre » ou au contraire « hémocultures systématiques » est corrélée à la gravité du patient ou non.

Car, on rappelle que dans certaines pathologies infectieuses sans signe de gravité (on pense par exemple aux pyélonéphrites aiguës simples), les hémocultures ne sont pas recommandées en pratique courante car ne modifiant pas la thérapeutique à utiliser.

En revanche, selon la SSC citée plus haut, en cas de signes de gravité, recommande le prélèvement dans les 3 heures d'une série d'hémocultures au minimum.

Concernant la réalisation du dosage des lactates, en revanche, il n'est fait ici que dans 31,2% des cas. Il existe très probablement une marge non négligeable de progression dans ce domaine, et ce d'autant plus que la nouvelle définition du choc septique intègre la valeur de ce dosage. Il semble donc que ce soit un axe sur lequel il faille insister lors de la formation continue prévue prochainement aux urgences.

Et ce d'autant que ce dosage peut sans doute être utile à prendre en compte dans l'analyse de certaines polypnées comme pour mettre en évidence une part réactionnelle à une acidose métabolique.

Certains auteurs envisagent de combiner ce dosage de lactates au q-SOFA dans cet objectif (10). Néanmoins, cela se heurte à nouveau à la problématique à l'origine de la naissance de ce score rapide : dès lors que l'on y ajoute une variable biologique, il n'est plus immédiatement réalisable au chevet du patient et en perd une part de son intérêt. Et on peut alors se demander si la réalisation d'un score plus complet tel le SOFA n'est pas plus approprié. Cela reste néanmoins des suppositions devant faire l'objet d'études ultérieures.

Là encore, il serait intéressant d'étudier ce qui motive la prescription ou non de ce dosage : besoins en oxygène du patient faisant réaliser une gazométrie artérielle, signes de gravité présentés, anomalies biologiques déjà recensées...

Concernant le remplissage vasculaire prescrit, on rappelle qu'il l'a été dans 106 situations. Il est intéressant de noter que seulement 86 des 137 patients hypotendus ont reçu un remplissage. Et que 20 patients non hypotendus l'ont été. De plus, comme on l'a vu, il n'y a pas eu de différence significative dans les volumes de remplissage reçus par ces deux groupes.

On en conclut que 62,8% seulement des patients hypotendus ont été remplis. Or, conformément aux recommandations de prise en charge, si ces patients correspondaient bien à des suspicions de sepsis, la présence d'une hypotension aurait dû entraîner un remplissage dans les trois heures, de 30 millilitres par kilo. Or, 35% seulement des patients hypotendus combinent à la fois un remplissage et un délai recommandé.

Néanmoins, l'analyse du remplissage vasculaire est une des limites de cette étude. En effet, plusieurs choses sont confondantes.

Les raisons qui peuvent entraîner un remplissage vasculaire sont multiples et ne sont pas toutes contenues dans le q-SOFA. La tachycardie, les marbrures, l'oligurie en sont certaines. L'évaluation par échographie à visée hémodynamique réalisée par l'urgentiste en est une autre. Ce sont des données dont nous ne disposons pas ici et qui peuvent expliquer que certains patients non hypotendus aient reçu un tel traitement.

De la même façon, une origine incertaine à l'hypotension artérielle présentée par le patient, sans autre signe de choc, ou avec une composante cardiogénique par exemple, peut expliquer pourquoi certains hypotendus ne l'ont pas été.

L'analyse des délais est également compliquée. En effet, il n'est pas question ici du délai entre l'apparition de l'hypotension artérielle et le remplissage, mais du délai depuis l'entrée aux urgences. Il est donc difficile de tirer des conclusions de celui-ci de manière brute, car l'hypotension a pu être présentée par le patient plusieurs heures après son entrée dans le service, et ainsi à juste titre ne pas justifier de remplissage dans les 3 premières heures.

L'analyse du volume du remplissage est également compliquée : n'ayant pas le poids exact des patients, il est difficile d'étudier s'ils ont bien reçu 30mL par kilogramme. De même, le remplissage vasculaire, dans le cas où il a été débuté, a pu être interrompu par l'apparition d'arguments de surcharges chez certains.

C'est la raison pour laquelle, et nous le verrons plus tard, le taux de prises en charge conformes aux recommandations de la SSC a été calculé également sans prendre en compte la condition du remplissage vasculaire.

Concernant l'administration de l'antibiothérapie, parlons tout d'abord du délai moyen avant sa mise en œuvre : 6h54 en moyenne.

Ce délai est très important, et devrait être idéalement nettement moins long. Car si l'on en croit les études ayant servi à établir les nouvelles définitions du sepsis, les patients avec un q-SOFA positif sont ceux avec un risque de mortalité le plus élevé. L'antibiothérapie est la clé du traitement étiologique, doit être de large spectre et surtout probabiliste. Ainsi dès l'identification d'un sepsis (anciennement sévère ou choc septique), l'antibiothérapie doit être débutée dans les trois heures.

Cela a été le cas dans 30,4% des cas étudiés ici. Pour les hypotendus dans 34,3% des dossiers ; pour les autres dans 25,7%.

On peut formuler plusieurs hypothèses : l'identification retardée d'un problème septique peut entraîner un retard de prise en charge. Il serait donc intéressant de savoir quels signes font le plus souvent suspecter aux équipes une infection chez les patients : notion de fièvre, frissons, état de choc, signes cliniques... De plus, on peut penser que certaines situations sont également dépendantes de la réalisation d'examen complémentaires pas seulement de réalisation aux urgences. L'examen par scanner par exemple. Ainsi, bien que cela ne devrait pas être le cas, ces délais peuvent peut-être retarder le début de l'antibiothérapie, dans l'attente de la certitude diagnostique.

D'autre part, si l'on compare ce délai moyen avec celui déterminé lors d'une précédente étude, réalisée en 2015 dans le cadre d'une thèse sur la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique aux urgences du CHU de Nantes (47), on s'aperçoit qu'ici ce chiffre est nettement supérieur : il était alors de 4h05 en moyenne. Et 51% des patients de cette étude recevaient une antibiothérapie dans les 3 heures.

Les patients inclus sont différents : il s'agissait des anciennes définitions, et l'étude concernait des patients dans un état sévère reconnu. Ici, le caractère rétrospectif et le calcul du q-SOFA a posteriori ne permet pas de savoir quels patients étaient effectivement dans un état clinique proche de l'étude de 2015. On peut donc se demander si dans le cas de l'étude présente, le long délai avant antibiothérapie ne provient pas du fait que pour une partie d'entre eux, les patients inclus n'ont pas été diagnostiqués comme présentant une pathologie sévère, à tort ou à raison.

Il est pourtant intéressant de constater qu'en cas de situation sévère diagnostiquée, le délai de prise en charge est nettement amoindri.

Le développement d'alertes et l'apprentissage de la reconnaissance de situations septiques graves (via le q-SOFA et le SOFA) permettra de comparer ces divers délais, et donc voir si via le q-SOFA, la prise en charge des patients réellement en état de sepsis ou choc septique est plus rapide.

On rappelle que les recommandations, si elles accordent une place aux examens pouvant faire aboutir sur une prise en charge spécialisée de contrôle du foyer infectieux, préconisent le début de l'antibiothérapie dans les 3 heures, après le prélèvement d'hémocultures, sans attendre les résultats des examens paracliniques en cas de signes de gravité (voire même dans l'heure suivant le début de prise en charge depuis la SSC 2016).

- Réflexions autour de la prise en charge des patients hypotendus

Un axe sur lequel il peut être intéressant de revenir est ce qui semble être une différence de prise en charge si l'on regarde le taux de réalisation et son délai, des examens cités plus haut (hémocultures et lactates), du remplissage vasculaire, et de l'antibiothérapie, entre les patients hypotendus et ceux qui ne le sont pas (137 versus 113 on le rappelle).

Là encore, on ne peut pas établir une corrélation directe entre ces variations dans les prises en charge (on ne sait pas si les décisions prises les ont été à cause de l'existence d'une hypotension artérielle). Il y a possiblement des facteurs confondants.

Mais les statistiques sont néanmoins utiles et permettent tout du moins de s'interroger dans le cadre de ce travail préalable à une formation continue autour du sepsis.

Dans le groupe des patients hypotendus, les hémocultures ont été réalisées dans 90,5% des dossiers (contre 46,9% chez les non hypotendus). Les lactates ont été prélevés dans 38,7% des cas (contre 22,1%). L'antibiothérapie a été réalisée dans les 3 heures dans 34,3% des dossiers (contre 25,7%).

Ces marqueurs vont donc dans le même sens.

Ce n'est pas illogique : on imagine bien que la prise en charge des patients qui dès l'accueil ou dès leur évaluation médicale, sont hypotendus, sont vus comme présentant un critère de gravité connu de tous (IOA, IDE de box, externes, internes, séniors...). Ainsi on peut se douter que la

prise en charge qui en découle aboutit à une priorisation à l'accueil, un examen plus rapide, des prescriptions également, et une thérapeutique plus intensive.

Donc, et c'est en cela que c'est éclairant, on peut imaginer que le q-SOFA soit utilisé lors de la formation à venir, comme un marqueur d'alerte dès l'accueil, amenant s'il est égal ou supérieur à 2, à une alerte permettant, via évaluation médicale (par le MAO par exemple), à la priorisation du patient. Pour le médecin en charge du patient, ce score pourra également être un outil intéressant pour se donner les moyens de calculer le SOFA, et ainsi de prescrire les examens recommandés, et le cas échéant (pour les patients présentant réellement un sepsis), l'antibiothérapie voire un remplissage le cas échéant.

Deux choses supplémentaires autour de cela.

Tout d'abord, l'identification des patients avec une suspicion de sepsis est un enjeu, et le reste, malgré le q-SOFA. Il pourrait être intéressant d'identifier clairement les signes devant le faire suspecter (fièvre bien sûr, motif de venue...). Et ce afin de sélectionner les patients chez qui le calcul du q-SOFA s'avère nécessaire.

De même, l'identification des signes et arguments cliniques qui à l'heure actuelle font prioriser un patient présumé septique et réaliser une prise en charge intensive diagnostique et thérapeutique, afin de ne pas les méconnaître lors du calcul du q-SOFA et de les y adjoindre.

Enfin, parlons des délais des 3 heures, et donc du taux de patients dont la prise en charge a été valide dans les axes de la SSC.

Tout d'abord, on rappelle que ces recommandations ne concernent a priori pas les patients en fonction de leur q-SOFA, ainsi il ne semble pas devoir ici tirer un enseignement sévère des taux calculés.

Néanmoins, on l'a vu, la mortalité globale de la population étudiée a été de 25,2%. Ainsi, il est malgré tout légitime de vouloir améliorer la prise en charge de ces patients, via leur surveillance accrue.

Paradoxalement, alors que l'on a vu que la prise en charge des patients hypotendus semblait mieux correspondre aux recommandations, car peut-être plus intensive, le taux de satisfaction aux quatre objectifs de la SSC est de 8%, contre 14,1% dans le cas des patients n'ayant pas présenté d'hypotension durant leur prise en charge.

On l'a vu, une explication peut résider dans le fait que l'hypotension est apparue plus tard dans la prise en charge, et donc n'a pas pu faire l'objet d'un remplissage dans les 3 premières heures de prise en charge.

C'est pourquoi on a calculé un taux global, indépendamment de la réalisation de ce remplissage, qui s'élève à 15,2%.

Sachant toujours que certains de ces patients ont pu être identifiés septiques qu'après 3 heures passées aux urgences, et donc ne pouvaient pas bénéficier d'une prise en charge dans ce délai, déjà écoulé.

Il n'en reste pas moins que l'identification précoce est un enjeu majeur.

En somme, les axes imaginés pour les travaux à venir dans le cadre du projet autour du sepsis :

- ° l'identification des signes faisant suspecter un sepsis à l'accueil, afin de cibler les patients rentrant dans le cadre de cette prise en charge
- ° le calcul du q-SOFA pour ses patients, via les 3 paramètres cliniques que l'on vu, et auxquels il semble légitime de penser à ajouter ceux qui déjà font prioriser les patients (on pense à la tachycardie, aux marbrures par exemple)
- ° l'évaluation précoce des patients avec un score au moins à 2, la surveillance attentive de ceux avec un score à 1
- ° pour les patients avec $q\text{-SOFA} \geq 2$, la réalisation du SOFA, la réalisation large et rapide des prélèvements recommandés dans les 3 heures, afin de débiter le plus tôt possible l'antibiothérapie en cas de sepsis avéré (avec défaillance d'organes il s'entend)

Cette étude a bien sûr des limites.

On en a déjà cité un certain nombre.

Plus généralement il s'agit d'une étude rétrospective menée sur des patients alors même que le q-SOFA n'était pas de réalisation courante aux urgences à cette période. De plus, les patients étaient inclus indépendamment de leur score SOFA qui n'a pas été calculé par la suite. De ce fait certains d'entre eux étaient probablement en sepsis, d'autres non. Ainsi les délais attendus par la SSC n'étaient pas un marqueur de qualité pour la prise en charge de ces derniers.

Néanmoins, on a pu faire l'état des lieux préalable des prises en charge de ce groupe de patients à l'heure actuelle. Et réfléchir sur des axes d'amélioration en vue du projet sepsis aux urgences.

Un travail similaire d'évaluation des pratiques pourra être réalisé au décours de la mise en place d'outils et formations, plus complet, afin de voir si les pratiques ont changé et sont davantage en adéquation avec les recommandations, qui, d'ici là, se seront peut-être affinées en intégrant ce nouveau score qu'est le q-SOFA.

VI- Conclusion

La pathologie septique grave est un enjeu important, en regard de sa fréquence et de sa prise en charge codifiée dont les objectifs sont fixés en termes de délais courts durant lesquels un certain nombre de prélèvements doivent être réalisés, préalablement à une orientation optimale et à la prescription d'une antibiothérapie adaptée.

Cette prise en charge rapide est fondamentale dans la diminution de la mortalité de ces pathologies.

Les anciens critères de sepsis, et en particulier ceux de SIRS, jugés trop peu spécifiques et ne permettant ni le diagnostic des patients septiques, ni même de prédire efficacement le pronostic des patients, ont été revus par un groupe d'experts en 2016.

Le sepsis implique désormais un problème de régulation dans la réponse de l'hôte face à une infection, et donc une ou des dysfonctions d'organe(s). Le score SOFA en est le marqueur.

Une nouveauté a été la création d'un score réalisable au chevet du patient, le q-SOFA, dont l'intérêt pour les experts, en dehors de sa simplicité, est de prédire efficacement quels patients septiques ont un pronostic sombre, s'il est supérieur ou égal à 2. Il doit être calculé pour les patients suspects d'infection, et doit permettre d'envisager l'existence d'une telle pathologie chez ceux pour lesquels elle n'était pas suspectée.

L'étude rétrospective réalisée ici avait pour objet le recensement des pratiques des urgences du CHU de Nantes pour 250 dossiers analysés parmi les patients ayant reçu des antibiotiques et avec un q-SOFA d'au moins 2.

Et ce en tant que travail préliminaire à la réalisation d'une formation paramédicale et médicale autour du sepsis, afin d'harmoniser et d'améliorer les pratiques.

Les principaux résultats montrent que parmi le groupe étudié, la mortalité globale était de 25,2%.

Les objectifs de la prise en charge ont été ici comparés à ce qui est recommandé pour les patients en sepsis sévère et choc septique par la SSC de 2016, bien que se basant sur les anciennes définitions.

Ainsi, la prise en charge réalisée pour ces 250 patients montre que l'antibiothérapie a été en moyenne administrée au bout de 6h54. Ce délai, trop long pour des patients septiques graves, doit être réduit.

De même, les lactates n'ont été prélevés que dans 31,2% des cas.

Les hémocultures sont le point de prise en charge le plus largement réalisé avec 70,8% de réalisation.

Le remplissage vasculaire a été fait pour 62,8% des patients hypotendus.

En revanche, la prise en charge globale conforme dans les trois heures n'a été que de 8% pour les patients hypotendus, et 14,1% pour les patients non hypotendus.

Il semble que plusieurs axes soient importants et devraient permettre une prise en charge d'avantage codifiée :

- Relevé rigoureux des variables physiologiques chez les patients suspects de sepsis, dont la fréquence respiratoire, afin de calculer le score q-SOFA
- Fléchage prioritaire pour évaluation des patients suspects d'infection avec un score supérieur ou égal à 2
- Renouvellement de son calcul en file d'attente pour les patients concernés par un score « limite », via une attention plus importante
- Concernant les examens complémentaires, intérêt d'une bonne corrélation entre la réalisation des hémocultures et la gravité des patients, en s'efforçant de respecter le délai de 3 heures recommandé
- Nécessité d'insister sur le dosage des lactates, désormais faisant partie intégrante de la définition du choc septique
- Intégration du q-SOFA, et du SOFA, comme marqueurs de la gravité des patients présentant des scores supérieurs à 2, devant faire réaliser une prise en charge complète

Plusieurs axes de réflexions restent en suspens. Ainsi, la suspicion d'infection n'est pas toujours chose aisée à poser. De même, d'autres arguments cliniques que celles contenues dans le q-SOFA sont vraisemblablement utiles à prendre en compte dans l'évaluation globale de la

gravité d'un patient. Ainsi il pourrait être intéressant d'étudier lesquels sont le plus souvent décisionnaires et les incorporer dans le cadre d'une « alerte sepsis ».

Le q-SOFA est un outil intéressant venant s'ajouter aux scores rapidement disponibles. Il doit permettre, bien que devant être validé par de plus grandes études car déjà soumis à controverses, d'évaluer rapidement les malades.

Il ne doit vraisemblablement pas être le seul.

Le sens clinique associé à ce score doit permettre des avancées dans la prise en charge de ces patients.

VII- Bibliographie

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. juin 1992;101(6):1644-55.
2. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you.. Crit Care Med. févr 1997;25(2):372-4.
3. Marshall JC. SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? Shock. déc 2000;14(6):586-9.
4. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. avr 2003;29(4):530-8.
5. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. The Lancet. mars 2013;381(9868):774-5.
6. 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. mars 2005;171(5):461-8.
7. Liao MM, Lezotte D, Lowenstein SR, Howard K, Finley Z, Feng Z, et al. Sensitivity of systemic inflammatory response syndrome for critical illness among ED patients. Am J Emerg Med. nov 2014;32(11):1319-25.
8. Shapiro N, Howell MD, Bates DW, Angus DC, Ngo L, Talmor D. The Association of Sepsis Syndrome and Organ Dysfunction With Mortality in Emergency Department Patients With Suspected Infection. Ann Emerg Med. nov 2006;48(5):583-590.e1.
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23 févr 2016;315(8):801.
10. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 23 févr 2016;315(8):762.
11. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. juill 1996;22(7):707-10.
12. Vincent J-L, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. Crit Care Med. nov 1998;26(11):1793-800.

13. Kajdacsy-Balla Amaral AC, Andrade FM, Moreno R, Artigas A, Cantraine F, Vincent J-L. Use of the Sequential Organ Failure Assessment score as a severity score. *Intensive Care Med.* févr 2005;31(2):243-9.
14. Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA.* 10 oct 2001;286(14):1754.
15. Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, Saulnier F, Alberti C, Artigas A, et al. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. *JAMA.* 11 sept 1996;276(10):802-10.
16. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):775.
17. Shapiro NI, Wolfe 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.* mars 2003;31(3):670-5.
18. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Donnino M, Ngo L, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score predicts 1-year mortality*: *Crit Care Med.* janv 2007;35(1):192-8.
19. April MD, Aguirre J, Tannenbaum LI, Moore T, Pingree A, Thaxton RE, et al. Sepsis Clinical Criteria in Emergency Department Patients Admitted to an Intensive Care Unit: An External Validation Study of Quick Sequential Organ Failure Assessment. *J Emerg Med.* mai 2017;52(5):622-31.
20. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y-E, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA.* 17 janv 2017;317(3):301.
21. Chen Y-X, Wang J-Y, Guo S-B. Use of CRB-65 and quick Sepsis-related Organ Failure Assessment to predict site of care and mortality in pneumonia patients in the emergency department: a retrospective study. *Crit Care* [Internet]. déc 2016 [cité 12 juill 2017];20(1). Disponible sur: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1351-0>
22. Wang J-Y, Chen Y-X, Guo S-B, Mei X, Yang P. Predictive performance of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED. *Am J Emerg Med.* sept 2016;34(9):1788-93.
23. Finkelsztejn EJ, Jones DS, Ma KC, Pabón MA, Delgado T, Nakahira K, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care* [Internet]. déc 2017 [cité 12 juill 2017];21(1). Disponible sur: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-017-1658-5>

24. Singer AJ, Ng J, Thode HC, Spiegel R, Weingart S. Quick SOFA Scores Predict Mortality in Adult Emergency Department Patients With and Without Suspected Infection. *Ann Emerg Med.* avr 2017;69(4):475-9.
25. Cortés-Puch I, Hartog CS. Change Is Not Necessarily Progress: Revision of the Sepsis Definition Should Be Based on New Scientific Insights. *Am J Respir Crit Care Med.* juill 2016;194(1):16-8.
26. Simpson SQ. New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest.* mai 2016;149(5):1117-8.
27. Machado FR, Salomao R, Pontes de Acevedo L, Lisboa T, Costa Filho R. Why LASI did not endorse the new definitions of sepsis published today in JAMA. [Internet]. [cité 21 août 2017]. Disponible sur: <http://ilas.org.br/assets/arquivos/upload/statement-en.pdf>
28. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med.* sept 2015;41(9):1620-8.
29. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program*. *Crit Care Med.* août 2014;42(8):1749-55.
30. Brabrand M, Havshøj U, Graham CA. Validation of the qSOFA score for identification of septic patients: A retrospective study. *Eur J Intern Med.* déc 2016;36:e35-6.
31. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med.* avr 2017;195(7):906-11.
32. Westphal GA, Koenig Á, Caldeira Filho M, Feijó J, de Oliveira LT, Nunes F, et al. Reduced mortality after the implementation of a protocol for the early detection of severe sepsis. *J Crit Care.* févr 2011;26(1):76-81.
33. 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.* 8 nov 2001;345(19):1368-77.
34. Bellomo R, Reade MC, Warrillow SJ. The pursuit of a high central venous oxygen saturation in sepsis: growing concerns. *Crit Care Lond Engl.* 2008;12(2):130.
35. The ProCESS Investigators. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med.* mai 2014;370(18):1683-93.

36. The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med*. 16 oct 2014;371(16):1496-506.
37. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med*. 2 avr 2015;372(14):1301-11.
38. De Backer D, Vincent J-L. Early goal-directed therapy: do we have a definitive answer? *Intensive Care Med*. juin 2016;42(6):1048-50.
39. Dellinger RP, Zimmerman JL, Vincent J-L, Levy MM, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 1 avr 2004;30(4):536-55.
40. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med*. janv 2008;34(1):17-60.
41. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup*, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med*. févr 2013;39(2):165-228.
42. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. mars 2017;45(3):486-552.
43. 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*. juill 2001;29(7):1303-10.
44. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. avr 2004;30(4):580-8.
45. Vincent J-L, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Crit Care* [Internet]. déc 2016 [cité 25 sept 2017];20(1). Disponible sur: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1389-z>
46. Dorsett M, Kroll M, Smith CS, Asaro P, Liang SY, Moy HP. qSOFA Has Poor Sensitivity for Prehospital Identification of Severe Sepsis and Septic Shock. *Prehosp Emerg Care*. 4 juill 2017;21(4):489-97.
47. Tiberghien S. Epidémiologie et prise en charge du sepsis sévère et du choc septique aux urgences de Nantes [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/fichiers/download/793e74d6-426a-4590-b5fb-fd0f8fd8cf95>

➤ **Statistiques**

Nombre de pages : 75

Nombre de mots : 18 724

Nombre de caractères (espaces non compris) : 97 826

Nombre de caractères (espaces compris) : 116 031

Vu, le Président du Jury,
Pr Philippe LE CONTE

Vu, le Directeur de Thèse,
Pr Philippe LE CONTE

Vu, le Doyen de la Faculté,
Pr Pascale JOLLIET

NOM : DIOT

PRÉNOM : VINCENT

Titre de la thèse :

Nouvelles définitions du sepsis et score q-SOFA
Étude rétrospective aux urgences du CHU de Nantes

Introduction : La conférence de consensus « Sepsis 3 » a, en 2016, modifié les définitions des états septiques, incluant désormais d'emblée une défaillance d'organe(s) dans le sepsis, via le score SOFA. Un score clinique, le q-SOFA, a été défini pour permettre une reconnaissance rapide de ces patients. L'objectif de ce travail était de faire l'état des lieux des pratiques pour les patients suspects d'infection avec un q-SOFA ≥ 2 **Méthode** : Étude rétrospective s'intéressant à la prise en charge de 250 patients ayant reçu des antibiotiques aux urgences du CHU de Nantes entre le 31 octobre 2015 et le 31 octobre 2016, avec un score q-SOFA supérieur ou égal à 2. **Résultats** : 250 dossiers ont été analysés. L'âge moyen était de 73,76 ans. Le délai moyen avant obtention d'un score q-SOFA d'au moins 2 était de 2h18. La mortalité globale était de 25,2%. Les foyers infectieux les plus fréquents à l'issue du passage aux urgences étaient pulmonaire (64,8%) et urinaire (13,6%). 24% des patients ont été orientés en USI, 68% en service conventionnel. Les hémocultures ont été prélevées dans 70,8% des cas, avec un délai moyen de 4h54. Les lactates ont été dosés dans 31,2% des cas. Un remplissage vasculaire a été fait pour 62,8% des patients hypotendus. Le délai de réalisation de l'antibiothérapie était de 6h54. Le taux de concordance globale avec les recommandations de la SSC pour la prise en charge dans les 3 heures était de 10,8%. **Conclusion** : L'état des lieux de la prise en charge des patients suspects d'infection avec un score q-SOFA ≥ 2 révèle différents axes d'amélioration. Leur incorporation dans un projet global pourrait permettre de mieux identifier et traiter les patients atteints de sepsis.

Mots-clés

Sepsis – Choc septique – Surviving Sepsis Campaign – Épidémiologie – Urgences – qSOFA