

Diplôme d'Université d'Antibiothérapie et de Chimiothérapie Anti-infectieuse (DUACAI)

Physiopathologie et prise en charge du choc septique :

Eric Kipnis

Réanimation Chirurgicale | Anesthésie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire | CHU Lille

Opportunistic Infection, Immunity, Environment & Lung Diseases (OpInFIELD) | Univ. Lille - CNRS - Inserm - IPL - CIIL

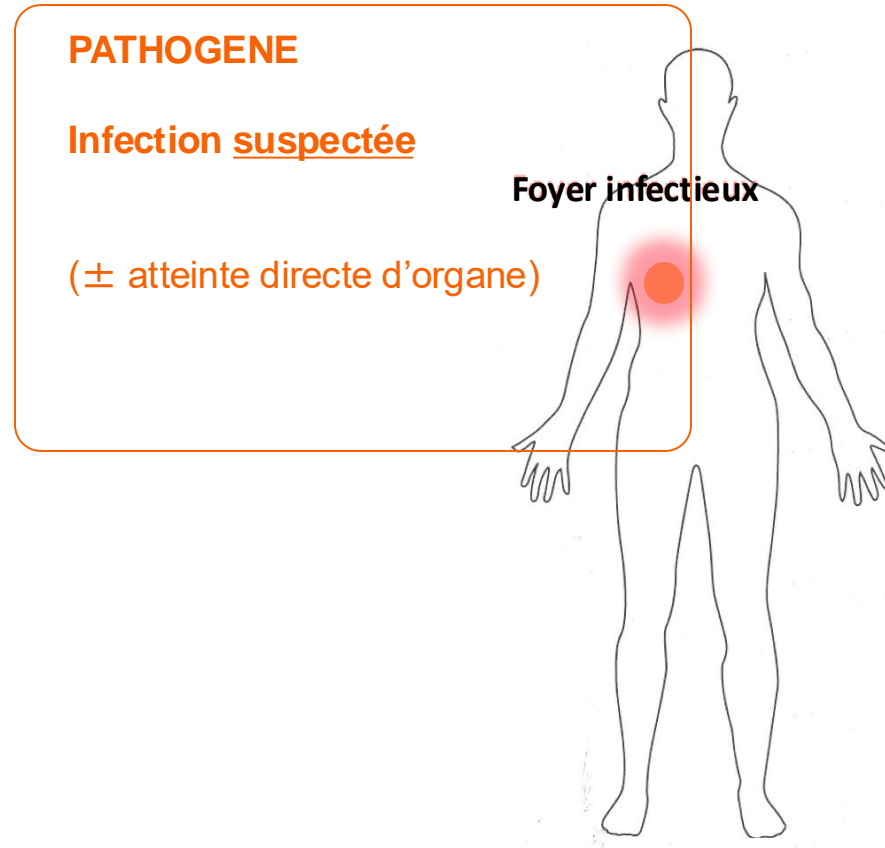
Déclaration d'intérêts

- Expertise : MSD, Shionogi, Astra-Zeneca
- Interventions : Pfizer, MSD, Shionogi, LFB, Getinge
- Congrès : LFB, Pfizer, MSD, Shionogi
- <https://www.transparence.sante.gouv.fr>



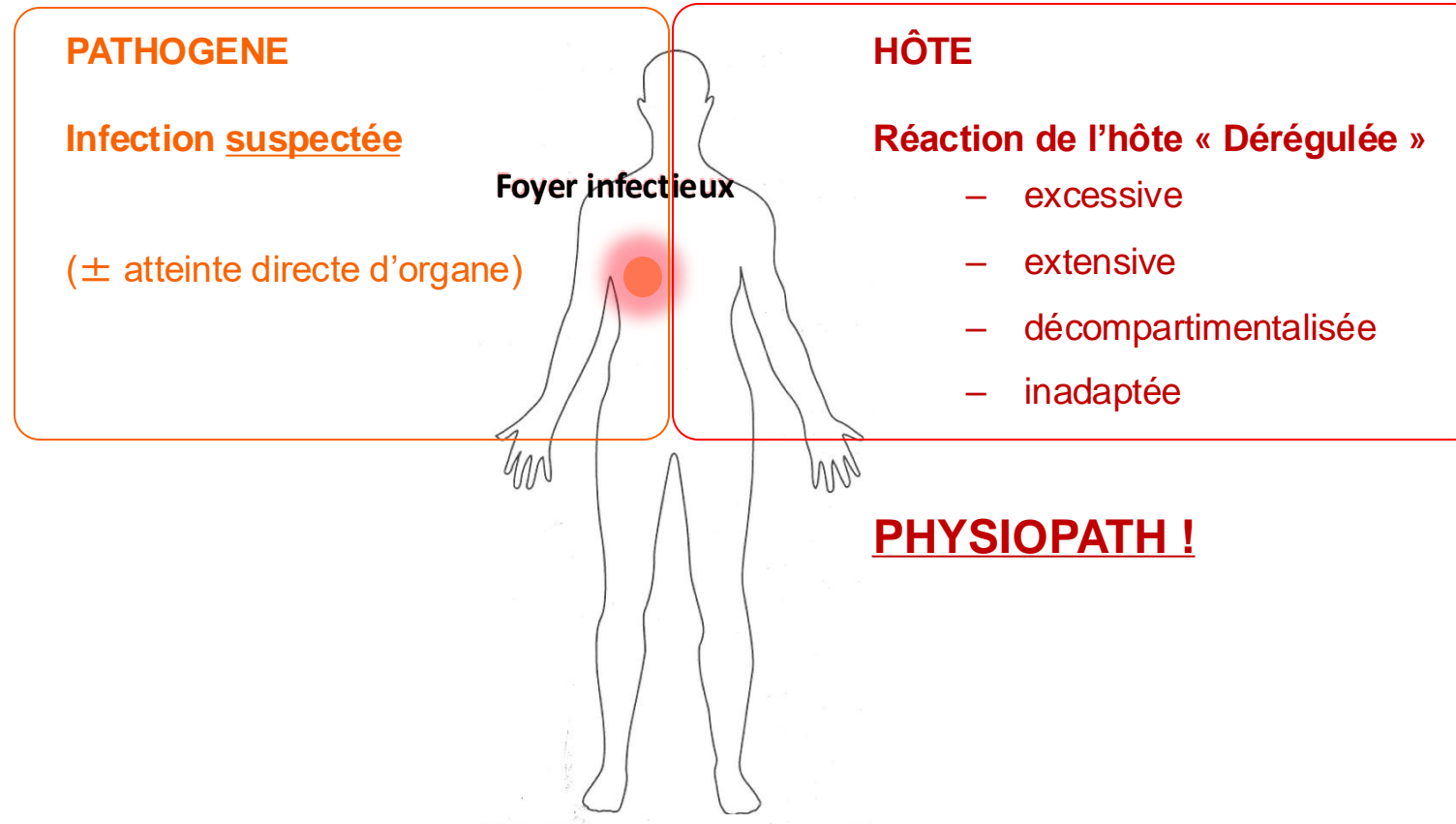
Définition "Sepsis-3"

Sepsis

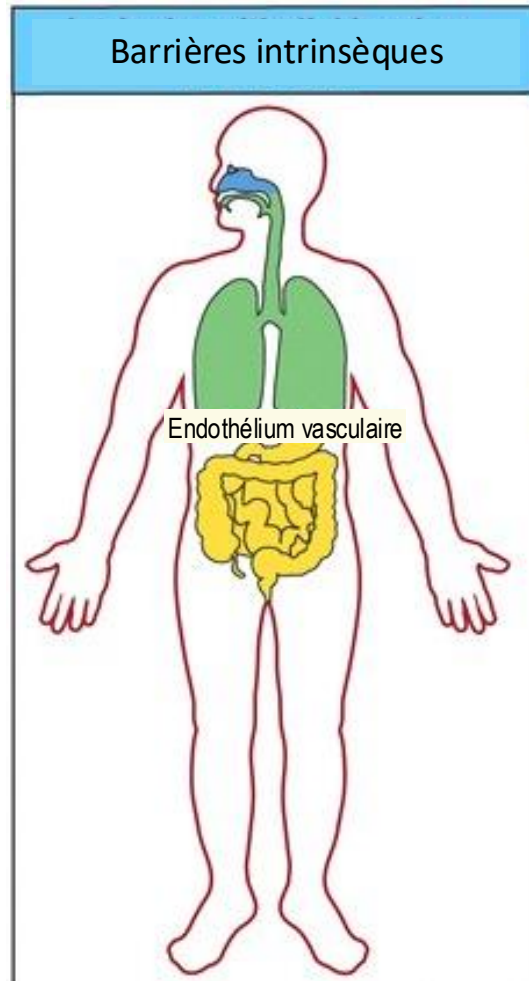


Définition "Sepsis-3"

Sepsis



Barrières mécaniques, chimiques et microbiologiques



	Cutanée	Digestive	Respiratoire	OPH/ORL
Mécanique	Jonctions épithéliales serrées			
	Flux d'air / flux liquides		Muco-ciliaire	larmes Muco-ciliaire
Chimique	Acides gras	pH gastrique acide	Surfactant pulmonaire	Enzymes (lysozyme)
		Enzymes (pepsine)		
	Peptides anti-microbiens (defensines, cathélicidines)			
microbiologique	MICROBIOTE			

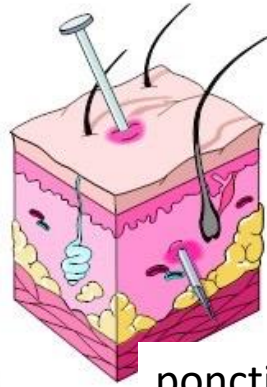
Ruptures des barrières épithéliales

Cutanées

Pathologiques



plaie



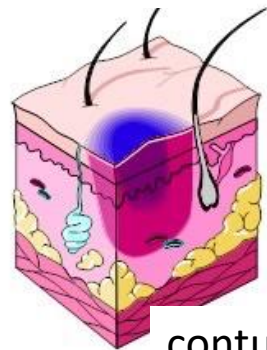
ponction



abrasion

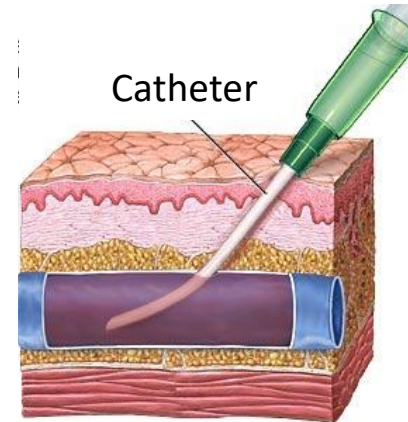


phlyctène

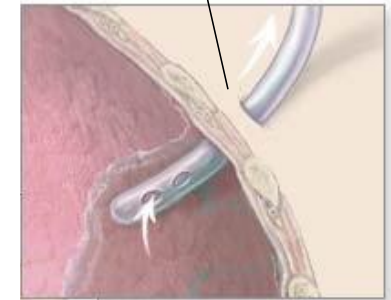


contusion

Thérapeutiques!

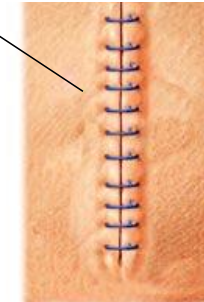
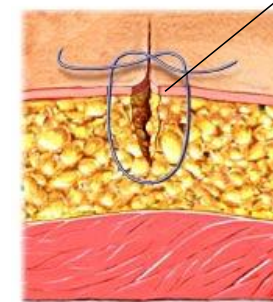


Catheter

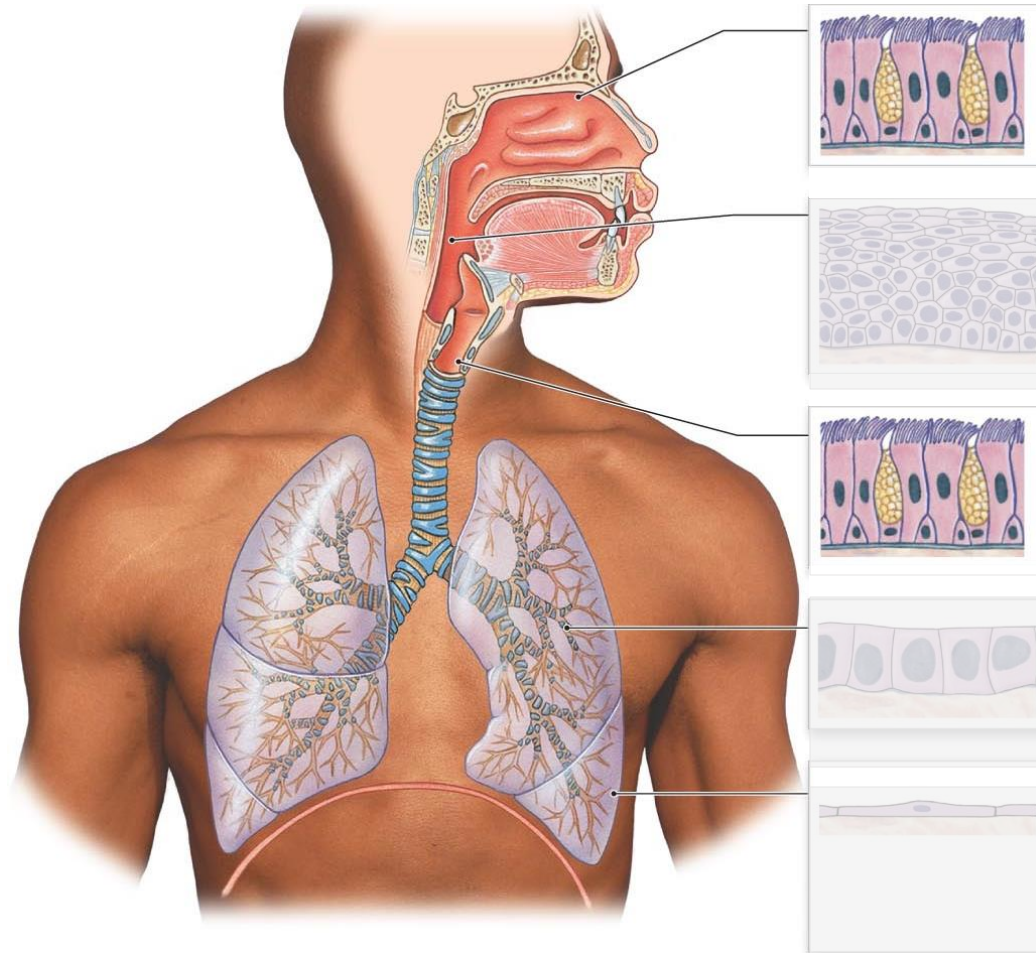


Drain

Plaie chirurgicale



Dysfonction des épithéliums ciliés



- Nasopharynx

- Voies aériennes supérieures

Fonction

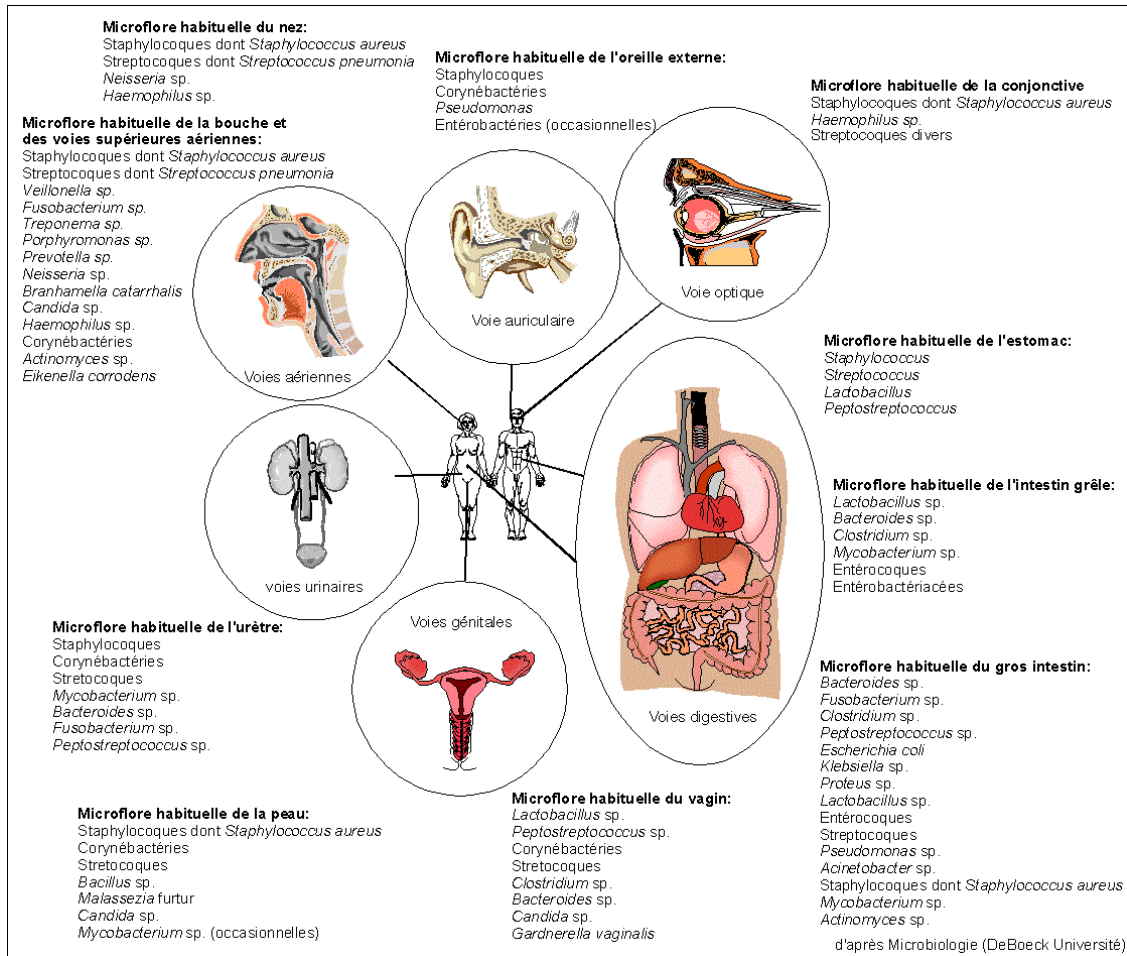
- flux du mucus
- Flux des sécrétions
- élimination :
 - **Pathogènes**
 - Particules
 - polluants

Dysfonctions

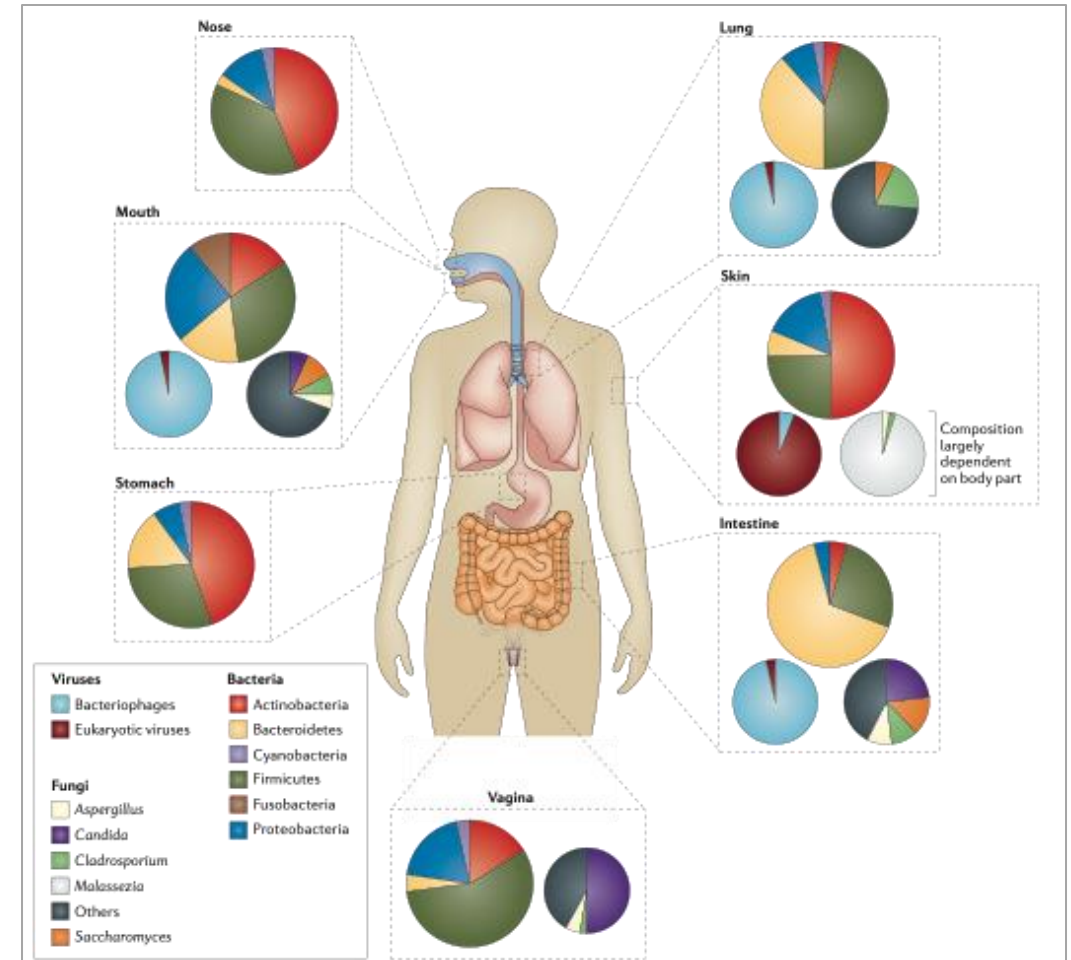
- **Intubation/ventilation**
- BPCO/muco
- chirurgies
- trauma
- inhalation

“Flores barrières”, microbiote(s)...

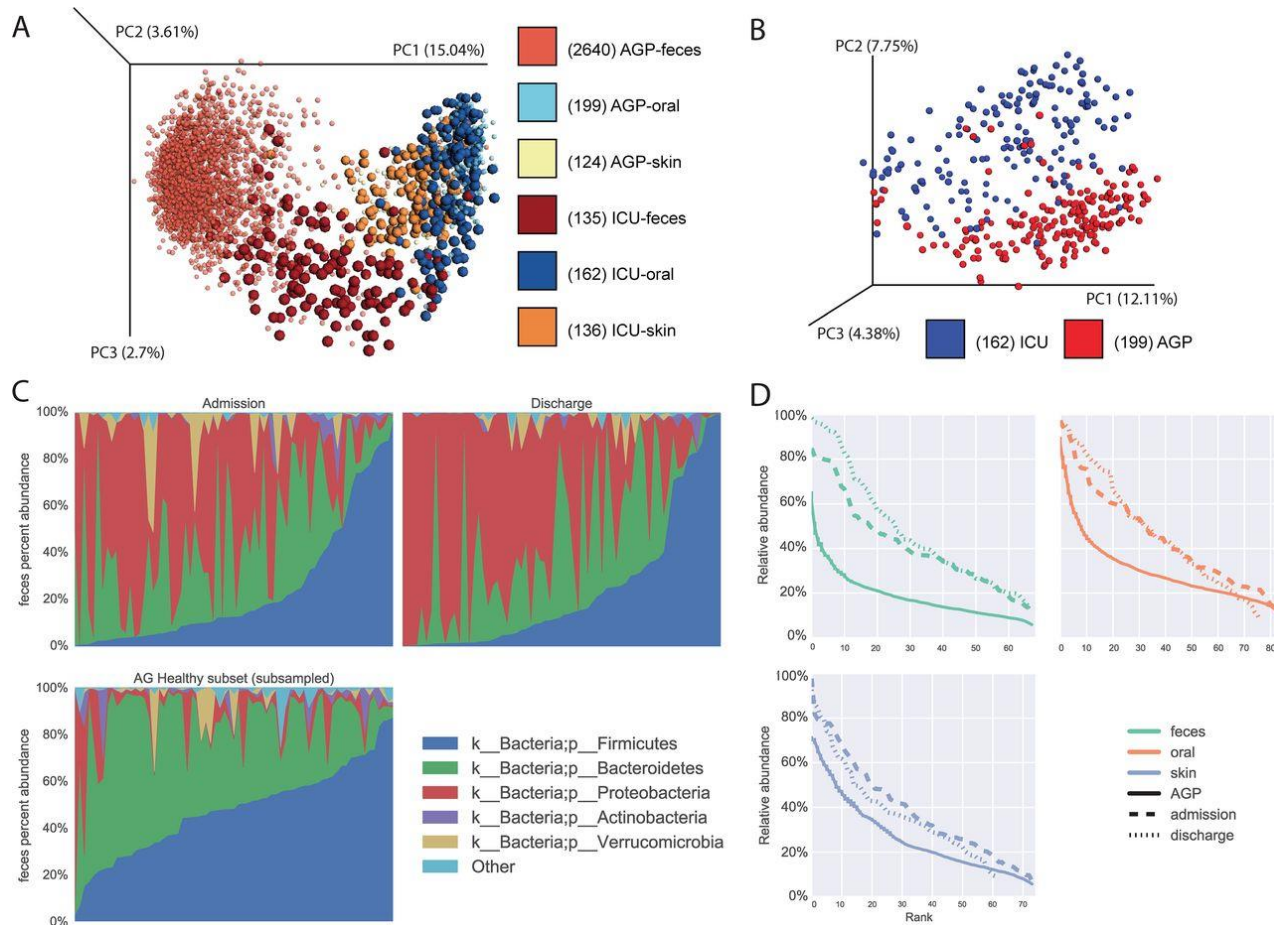
culture



séquencage



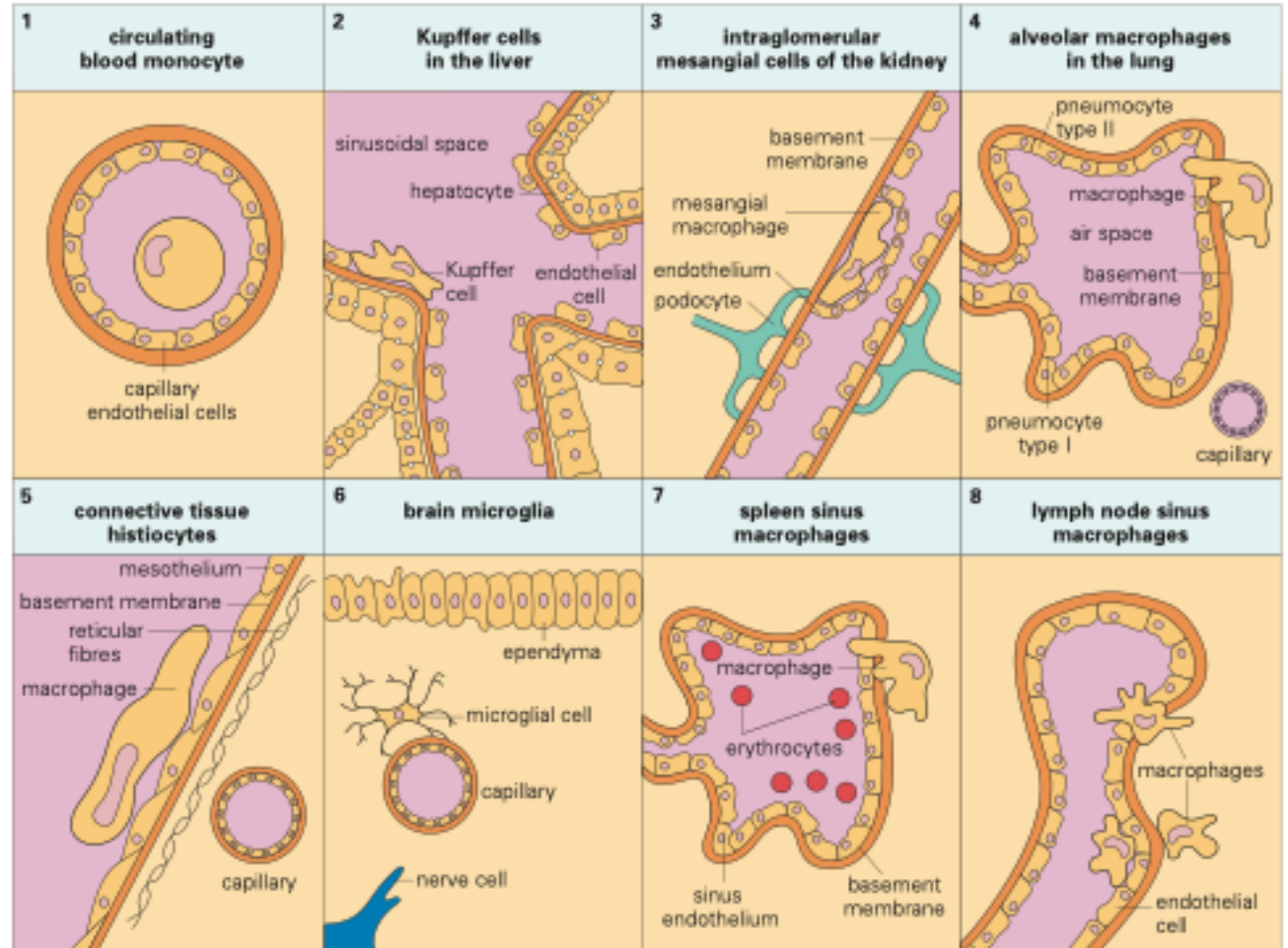
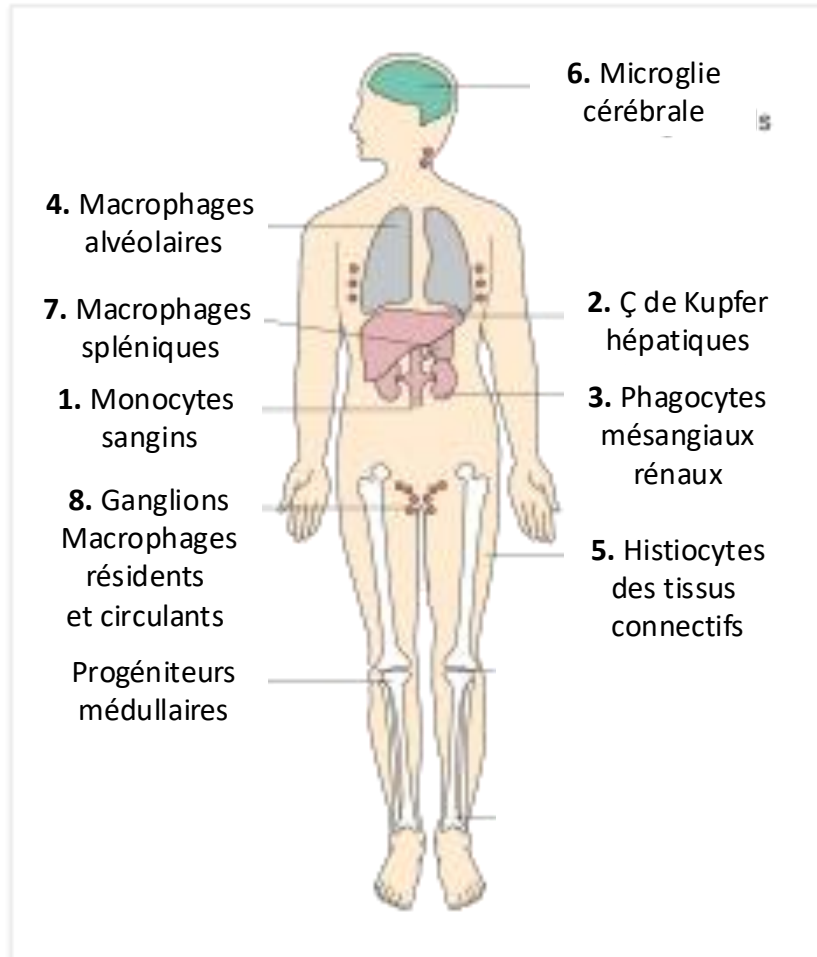
Microbiote(s)...et *dysbioses*



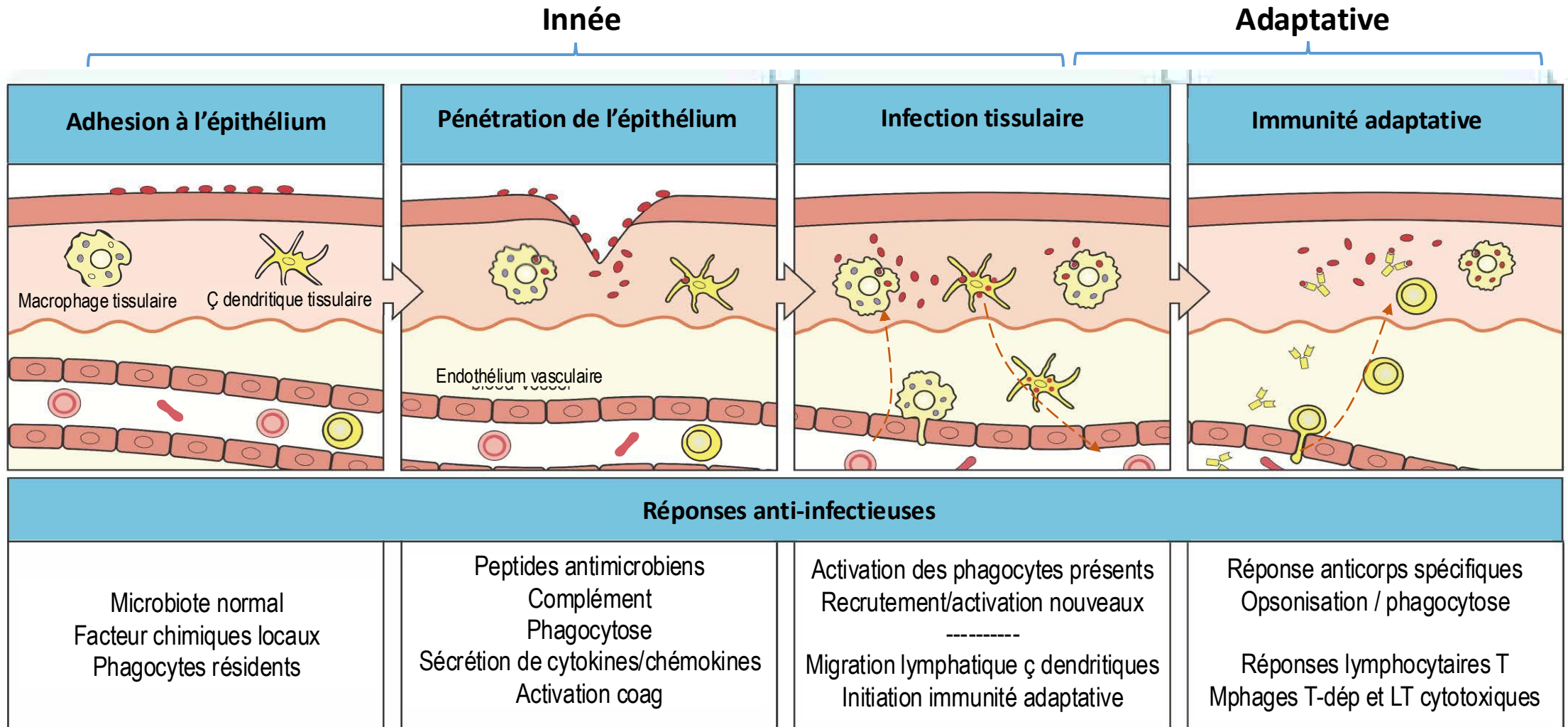
Microbiote(s) altérés

- en réanimation (dont sepsis+++)
 // contrôles sains
 - Oral (et respiratoire)
 - Cutané
 - Digestif+++
- **Perte de diversité qui s'aggrave avec le temps**
- **Changements de populations bactériennes**
- **Multifactoriel**
 - **Antibiotiques +++**
 - Dysimmunité
 - Défaillances digestives

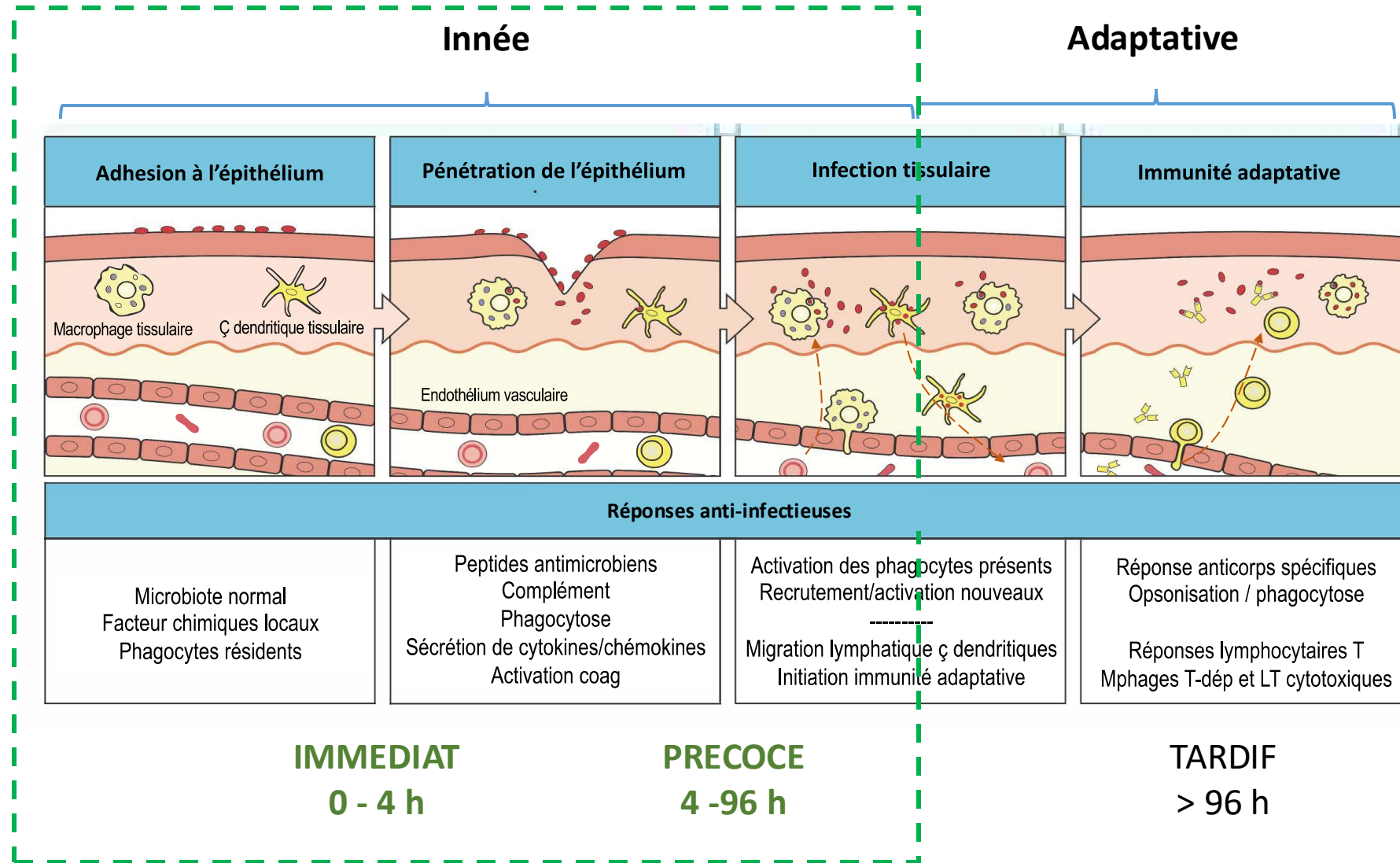
Cellules *sentinelles* tissulaires mono-macrophagiques



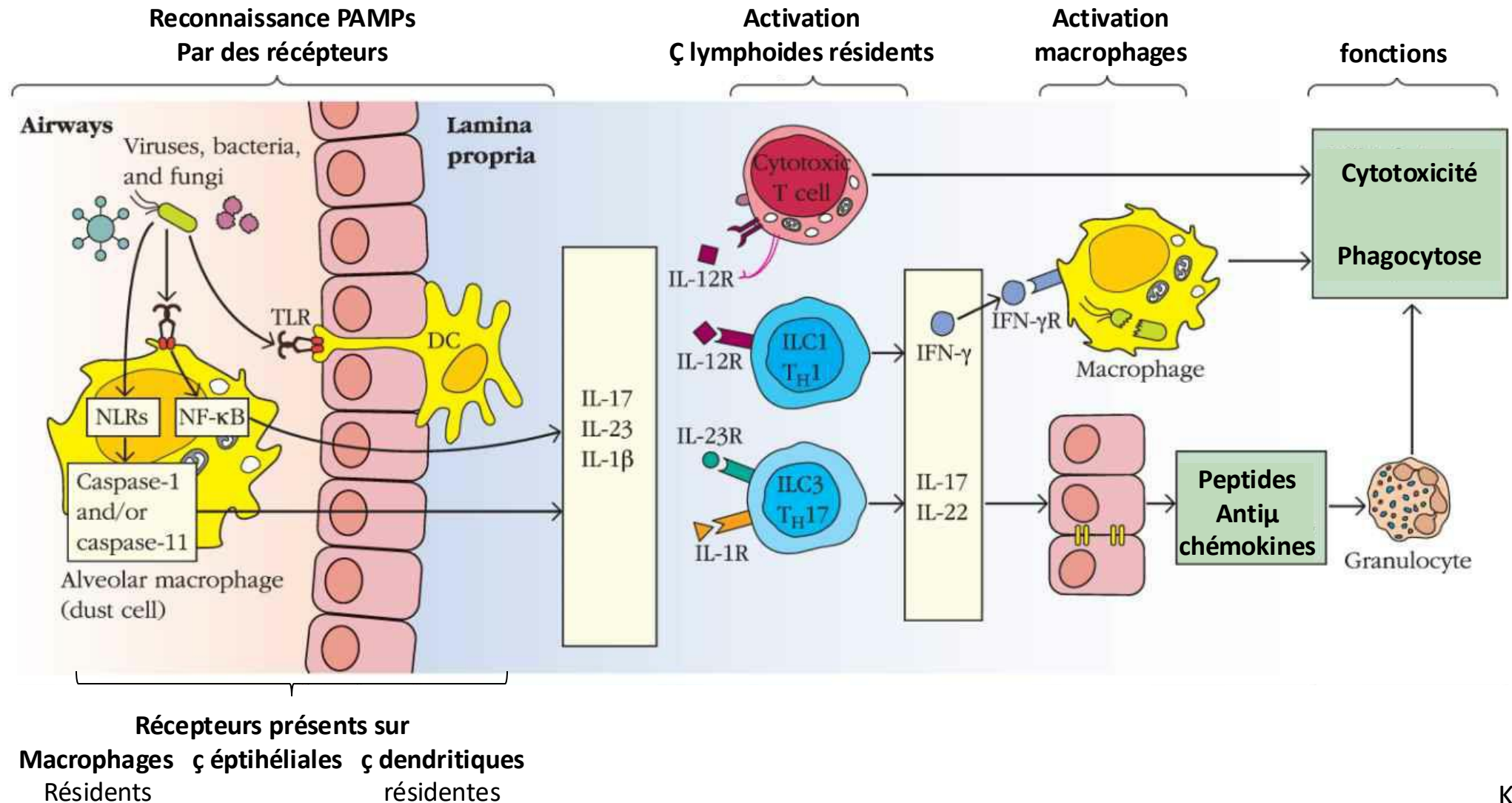
Etapes des réponses de l'hôte



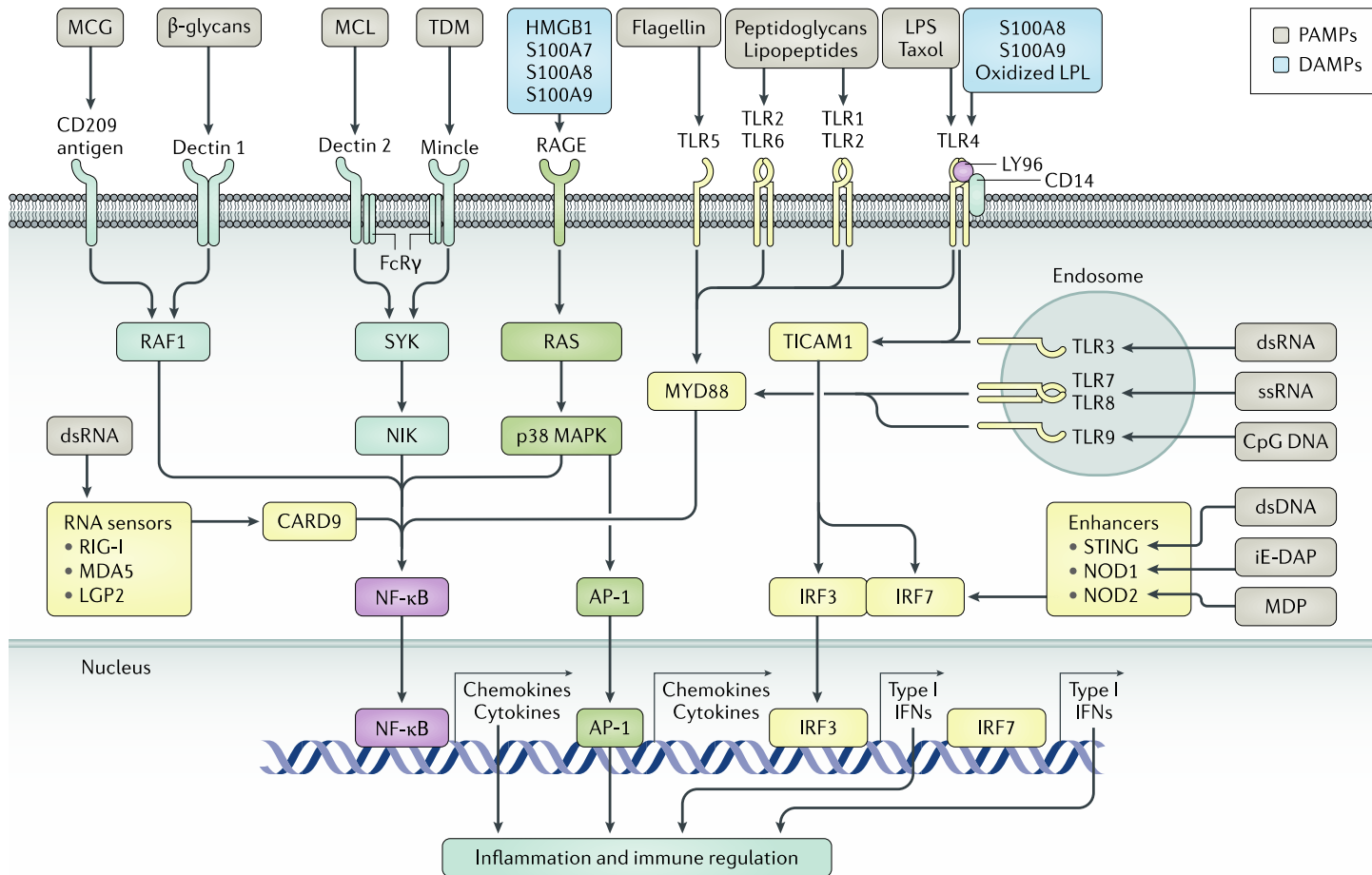
Temporalité réponses innées / adaptatives



Ex : immunité muqueuse pulmonaire = *innée* +++

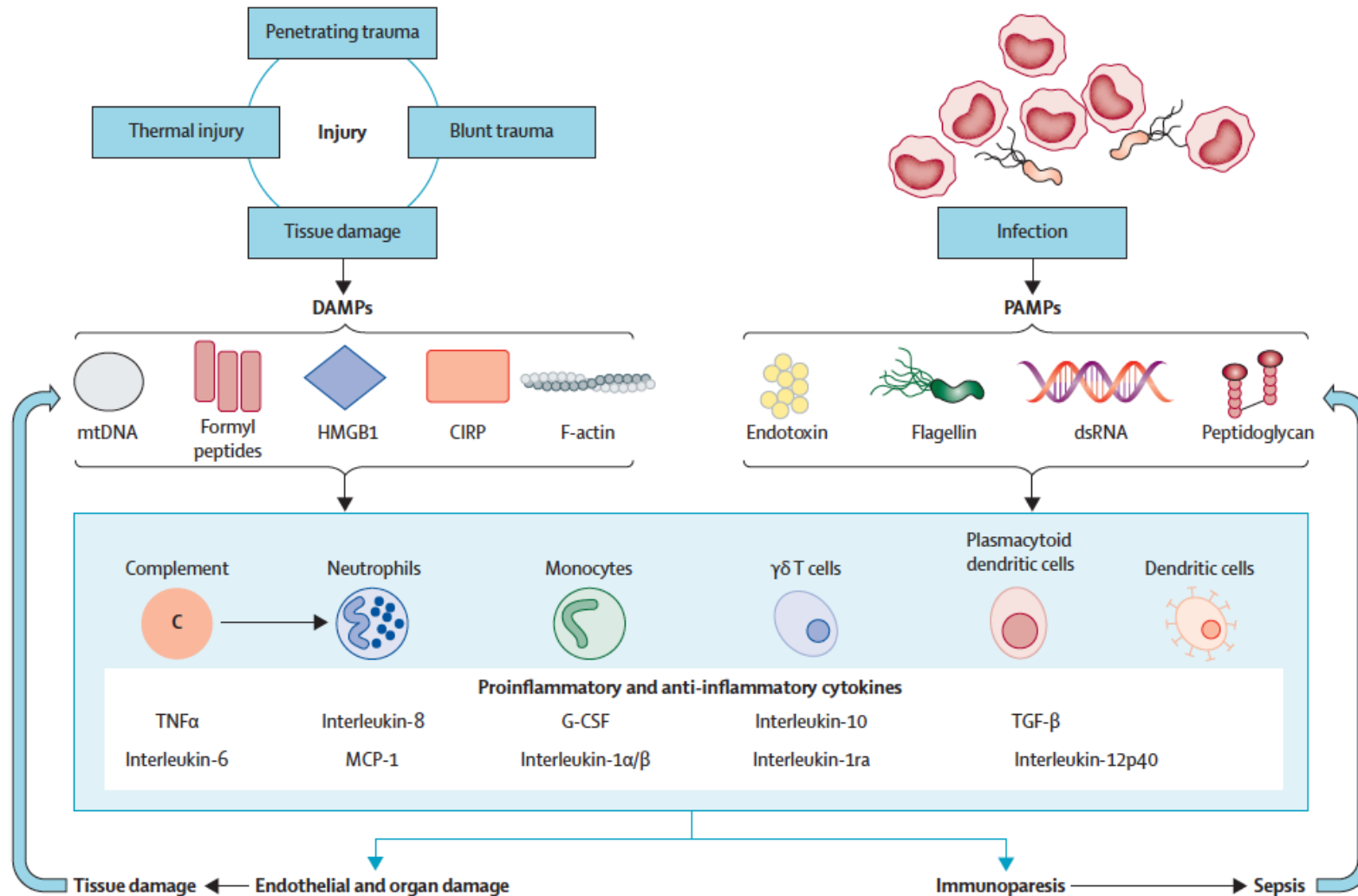


Reconnaissance du pathogène (et/ou des lésions, du danger)

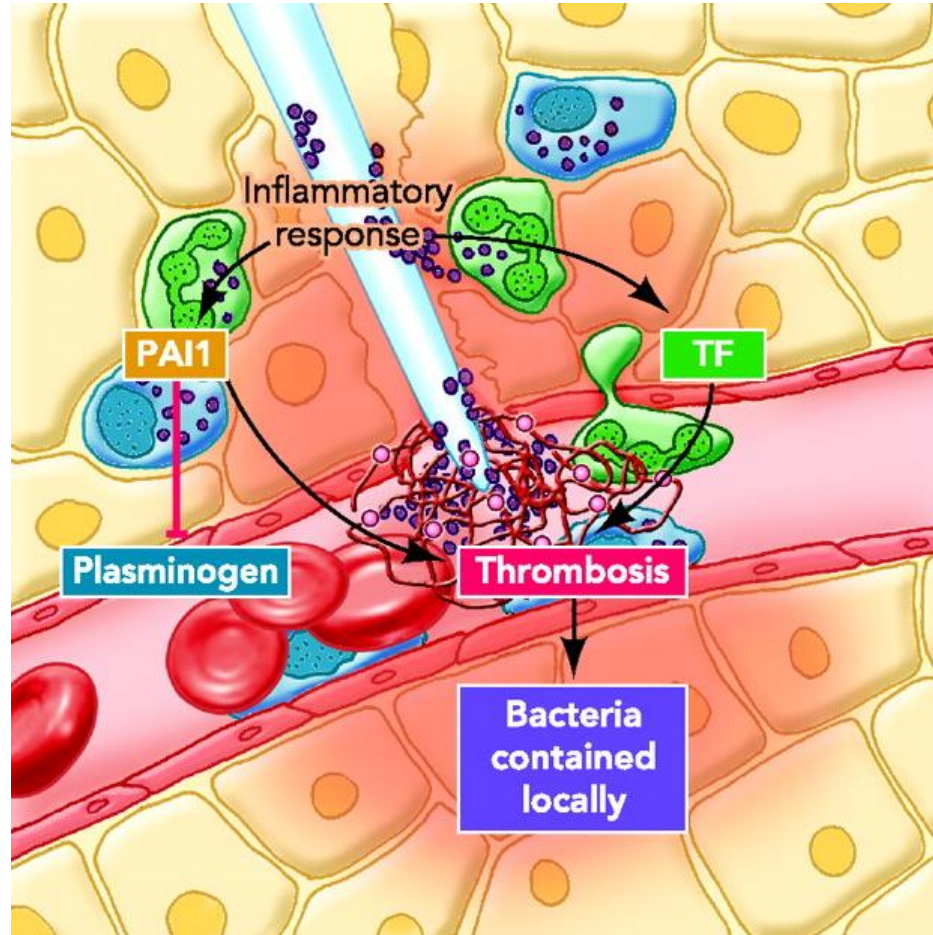


- **PAMPs** : Pathogen Associated Molecular Pattern
- **DAMPs** : Danger Associated Molecular Pattern
- Liason à des **récepteurs spécifiques**
 - Membranaires (TLR, dectins, RAGE...)
 - Intracellulaires (NLR, RIG...)
- **Cascades d'intégration/signalisation cytosolique**
- **Facteurs de transcription nucléaires**
- **Activation transcription médiateurs**
 - **Pro-inflammatoires**
 - **Immuno-suppresseurs**

Cercle vicieux pathogènes / lésions

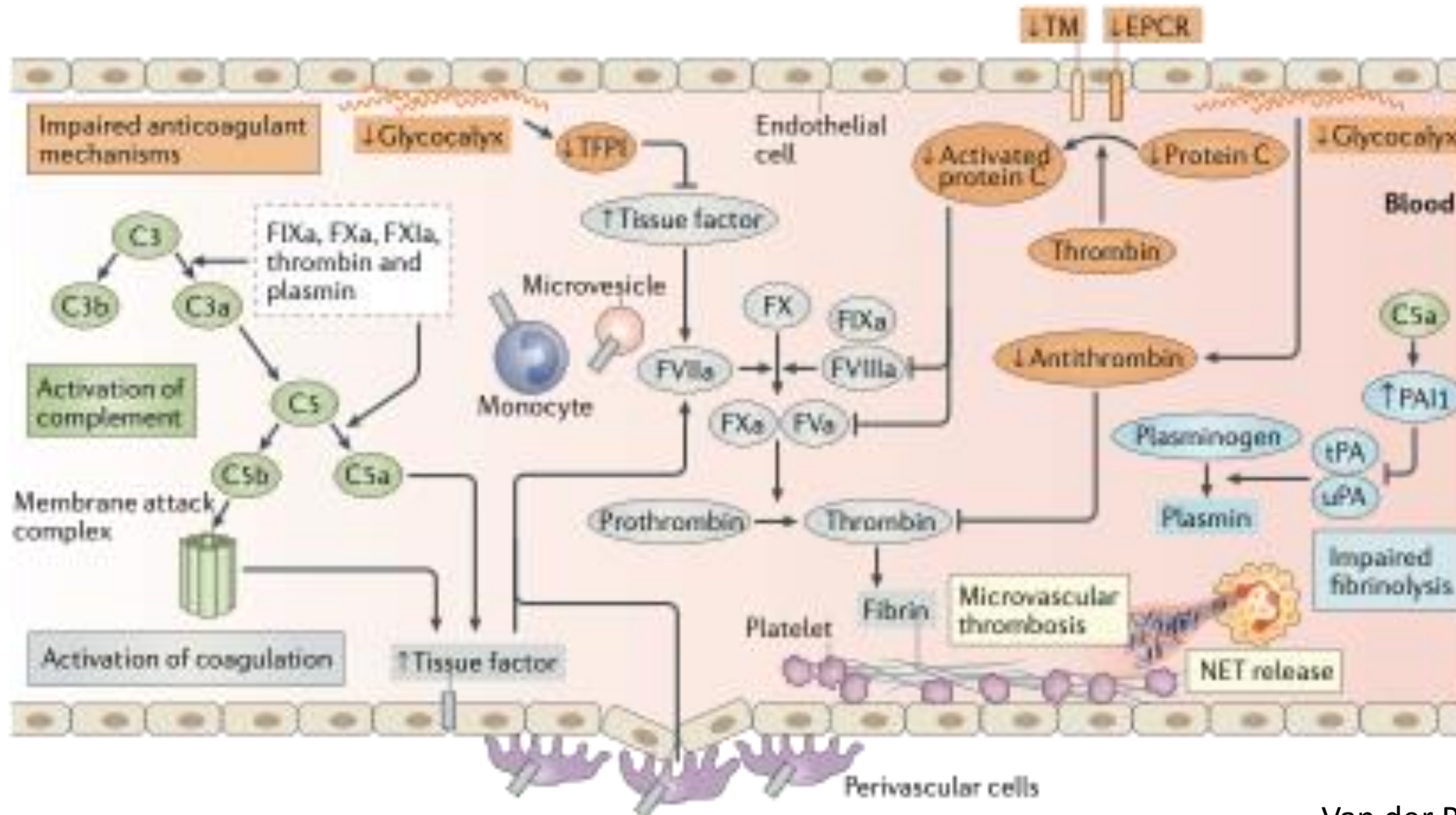


Exemple : coagulation = réponse innée



Coagulation = réponse innée → coagulopathie du sepsis

...et liens/cercles vicieux entre complément/coag

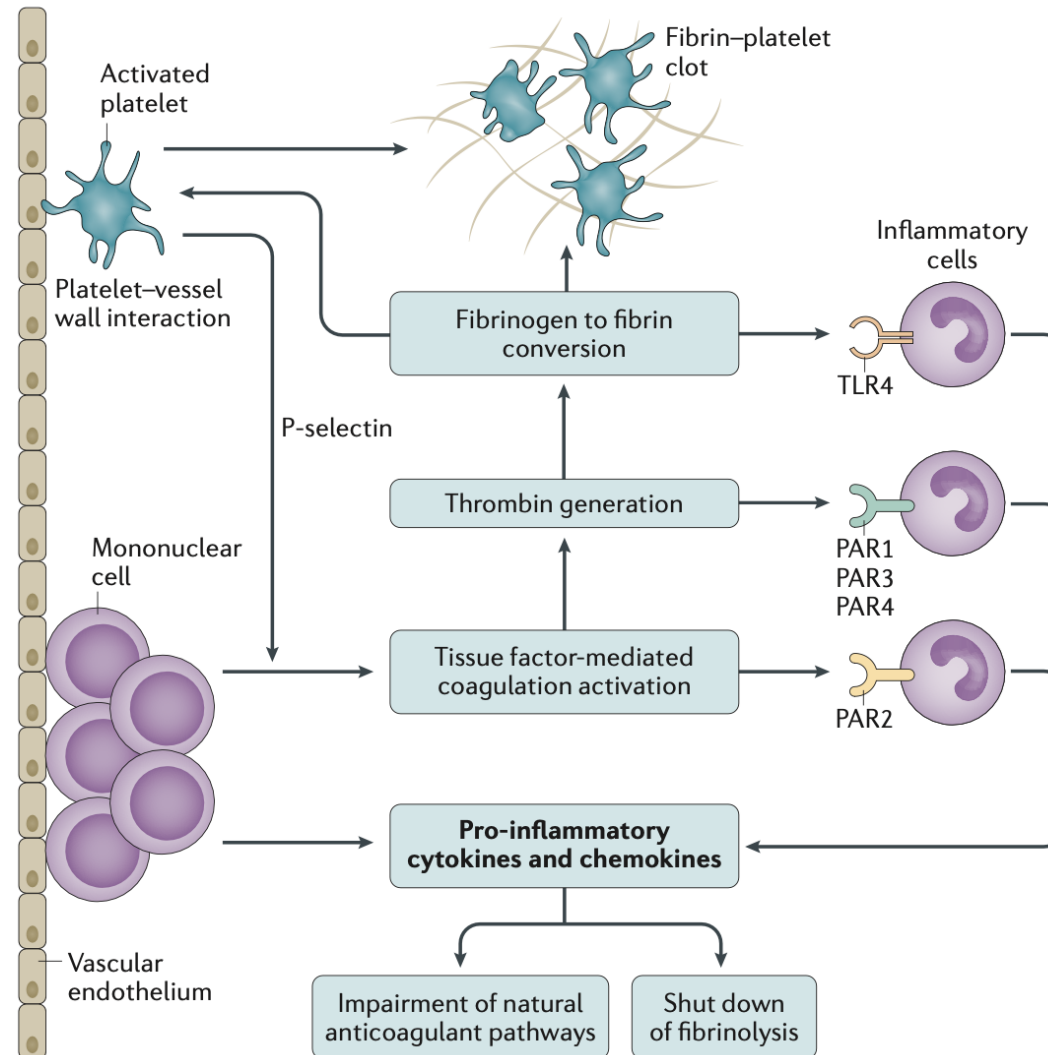


Coagulation = réponse innée → *immunocoagulopathie* sepsis

...et liens/**cercles vicieux**
entre coag/**inflammation**

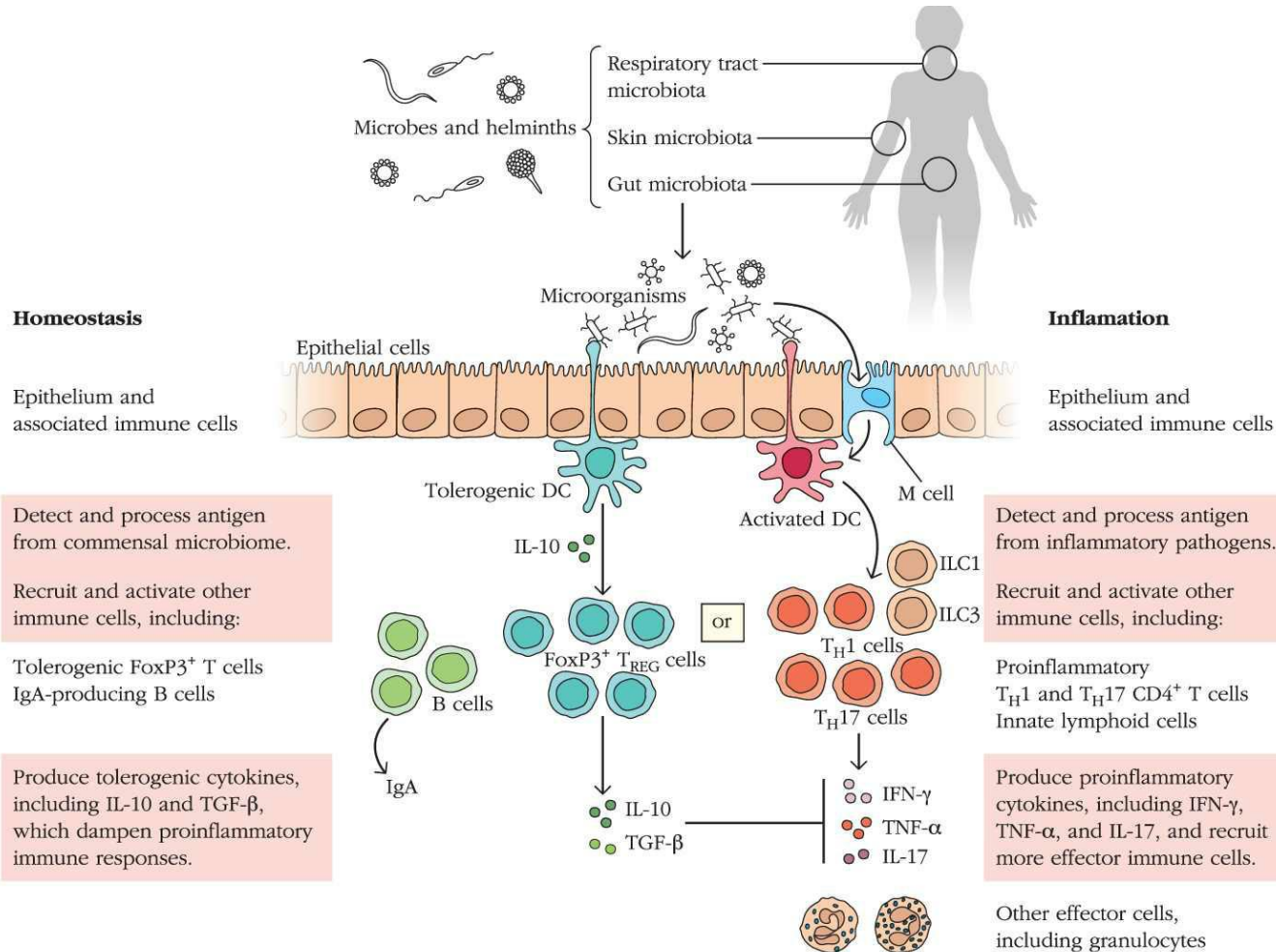
via :

- Facteur tissulaire
- Thrombine+++
- et récepteurs PAR
(protease-activated receptors)



Homéostasie (tolérance anti-inflammatoire) vs. inflammation

La reconnaissance de *microorganismes* entraîne



Homéostatique

- \pm innée
- **Adaptative++**
- Régulatrice
- Tolérogène
- **Immunosuppressive**

qui vise à **NE PAS réagir** à chaque interaction avec les **nombreux commensaux**

Inflammatoire

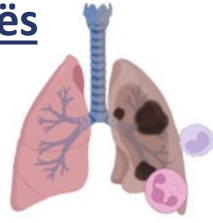
- **Innée+++**
- \pm adaptative
- **Activatrice/**
- **Recrutrice**
- ***Pro-inflammatoire***

qui vise à **REAGIR** pour **ELIMINER** le **pathogène**

Mécanismes de dysimmunité

1 - Infection/lésions aiguës

Recrutement massif
de leucocytes
vers le site atteint

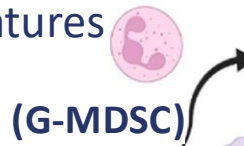


3 - Immaturité

- **monoç et ç dendrtiques**
(↘ HLA-DR)
moins efficaces
moins présentatrices d'Ag
immunosuppresseurs

2 - Myélopoïèse "d'urgence"

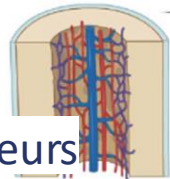
Granulocytes immatures



(G-MDSC)

(M-MDSC) IL₁₀++

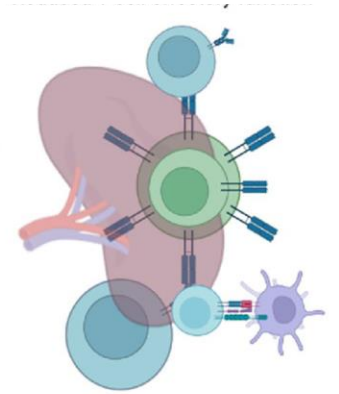
Monocytes
immunosuppresseurs



- **neutrophiles**
moins efficaces
immunosuppresseurs

4 - "déplétion" médullaire

Lymphopénie

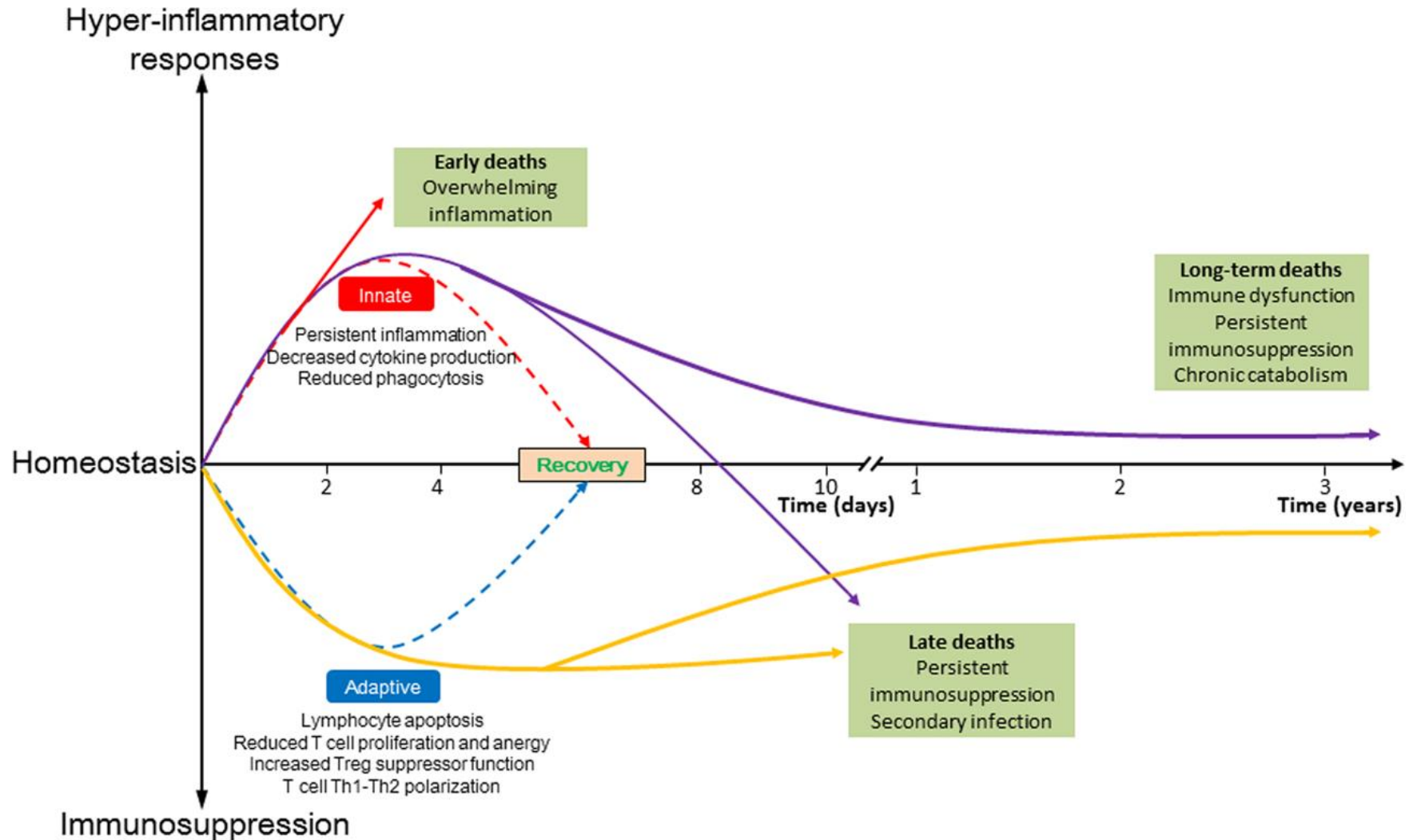


5 - + une atteinte adaptative

Apoptose lymphocytes
dans organes lymphoïdes
dysfonction LT
↗ Tregs immuno-

mais aussi modifications épigénétiques, reprogrammation des cellules immunitaires...

Profils de réponses et évolutions



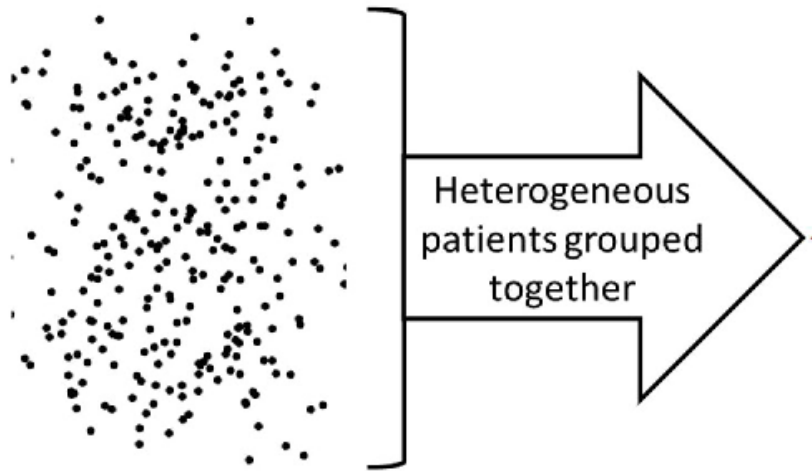
Phénotype (visible) / *endotypes* (caché)

Phénotype = sepsis / choc septique
clinique
et
examens complémentaires de routine

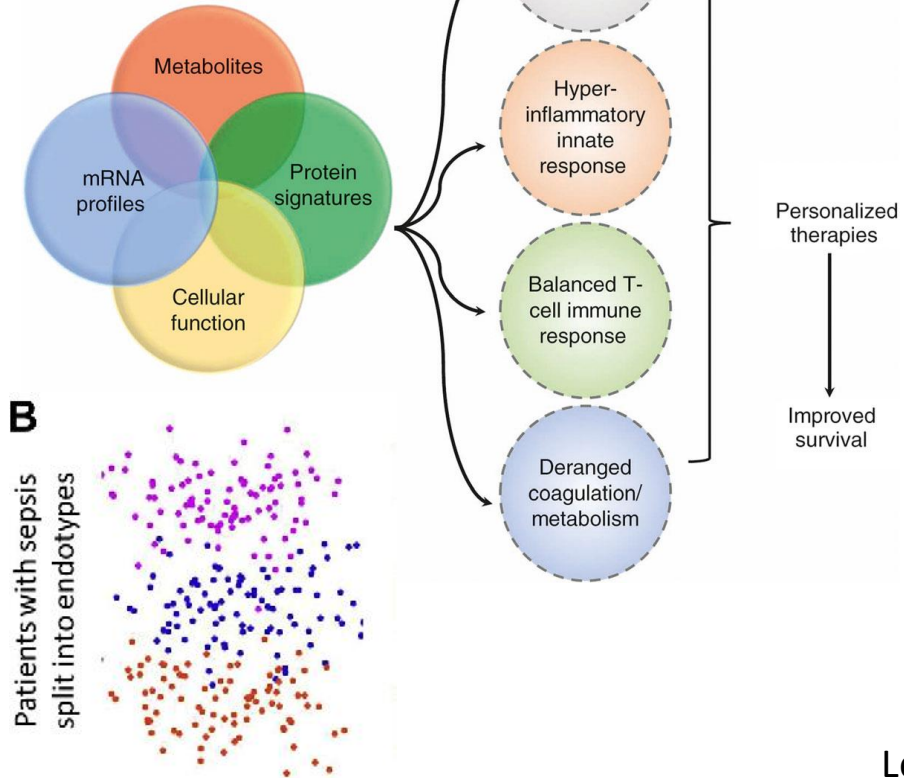
Endotype = "omics"

A

Patients with sepsis

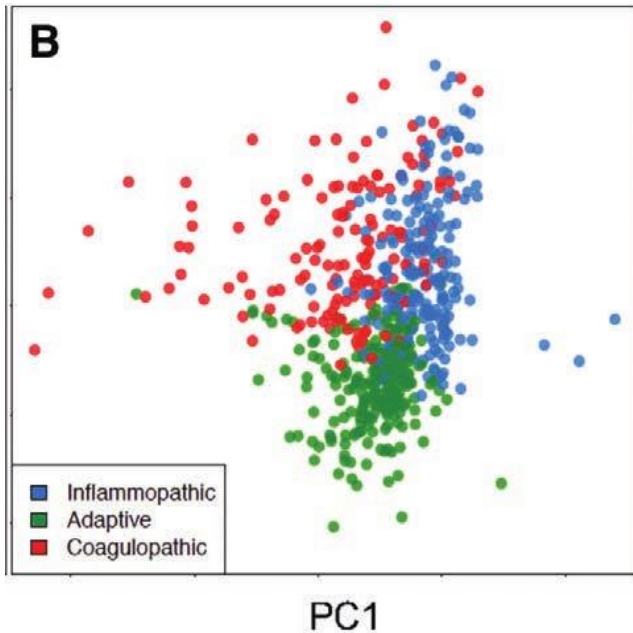


Biomarkers Endotypes Outcome enrichment



Phénotypes / *endotypes*...et pronostic

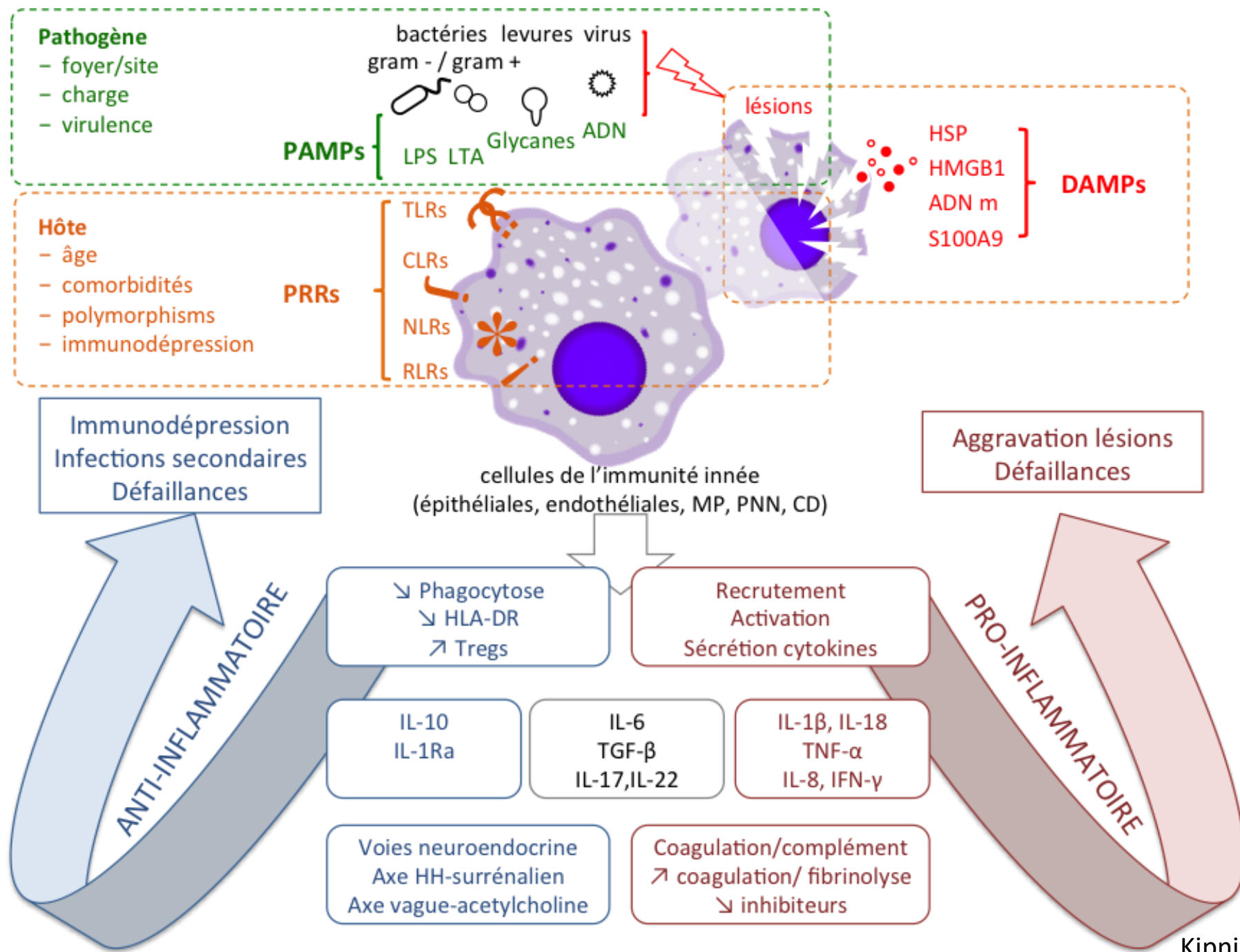
700 patients
Selon transcriptomique
8,946 genes



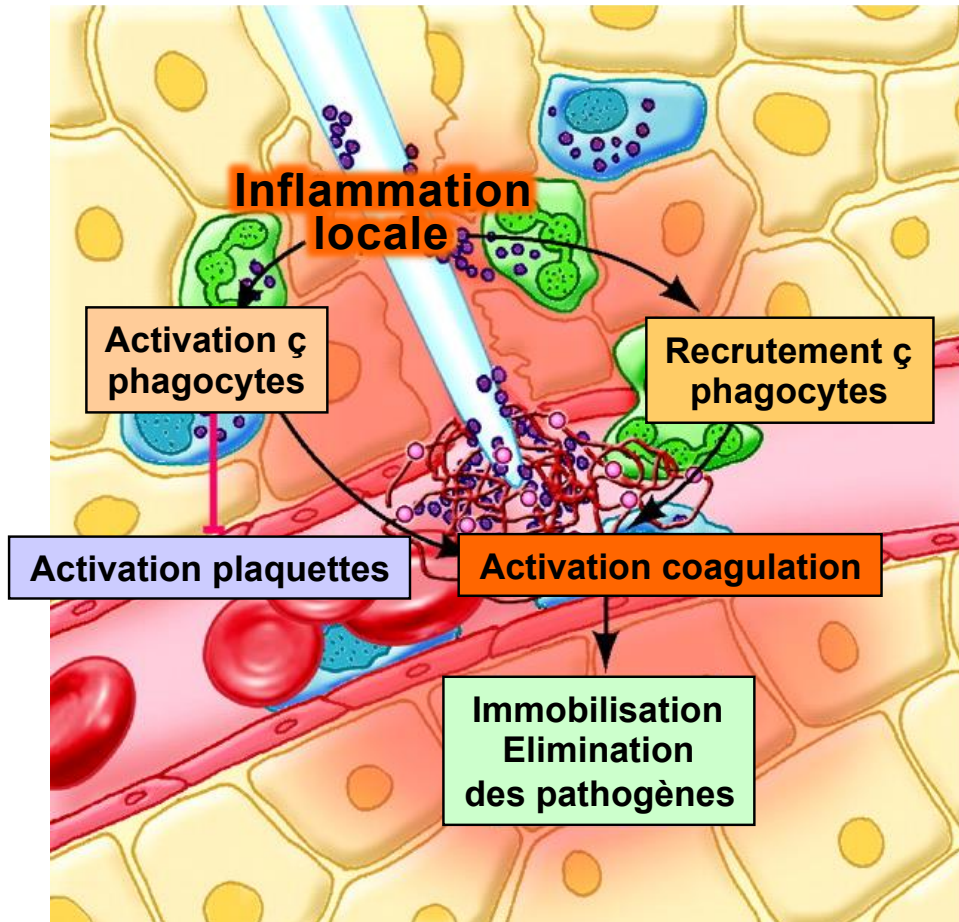
Variables	Inflammopathic	Adaptive	Coagulopathic	<i>p</i> (%) / Analysis of Variance)	Total <i>n</i> used	No. of Datasets
Total samples assigned	208	264	128		600	9
Male (pooled %)	51.7	62.5	60.0	0.08153	519	7
Age (pooled) mean (sd)	57.9 (20.9)	57.3 (19.7)	60.9 (23.1)	0.3210	520	7
Age > 70 yr (pooled %)	32.2	28.0	43.5	0.016	520	7
WBC count (± sd)	18.48 (11.12)	16.94 (21.61)	14.57 (7.79)	0.67	104	1
Neutrophils (± sd)	81.27 (17.33)	76.8 (17.51)	84.19 (11.72)	0.22	93	1
Bands (± sd)	12.82 (17.81)	2.5 (6.62)	5.83 (9.07)	0.035	51	1
Lymphocytes (± sd)	6.96 (4.76)	11.84 (8.46)	5.95 (4.94)	0.001	93	1
Monocytes (± sd)	4.24 (2.82)	6.85 (4.44)	5.03 (3.19)	0.01	93	1
Immunosuppressed (%)	2.9	6.4	13	0.32	104	1
Gram negative (pooled %)	66.7	78.3	61.1	0.468	68	3
Shock (pooled %)	69.8	36.7	45.5	0.0036	136	2
High clinical severity (pooled %)	45.5	31.8	39.6	0.030	450	6
Nonsurvivor (pooled %)	29.3	18.5	31.1	0.01095	514	7

<p>+ jeunes ↗ poly immatures lymphopénie/monochoc+++/graves+++ † + élevée</p>	<p>+ jeunes immuno + - graves † faible</p>	<p>+ agés immuno - lympho/monochoc/grave † élevée</p>
---	---	---

résumé



Réponse hôte/pathogène dérégulée...*et clinique*



- **inflammation** excessive/disséminée
 - hyperperméabilité capillaire
 - **fuite capillaire / hypovolémie vraie**
 - vasodilatation excessive
 - **hypovolémie relative**
- **coagulation** excessive/disséminée
 - **microthrombii**
- résultats :
 - troubles macrocirculatoires (hypotension)
 - troubles microcirculatoires diffus
 - **diminution apports O₂ aux tissus**
 - **DEFAILLANCES D'ORGANES**

Prise en charge

GUIDELINES

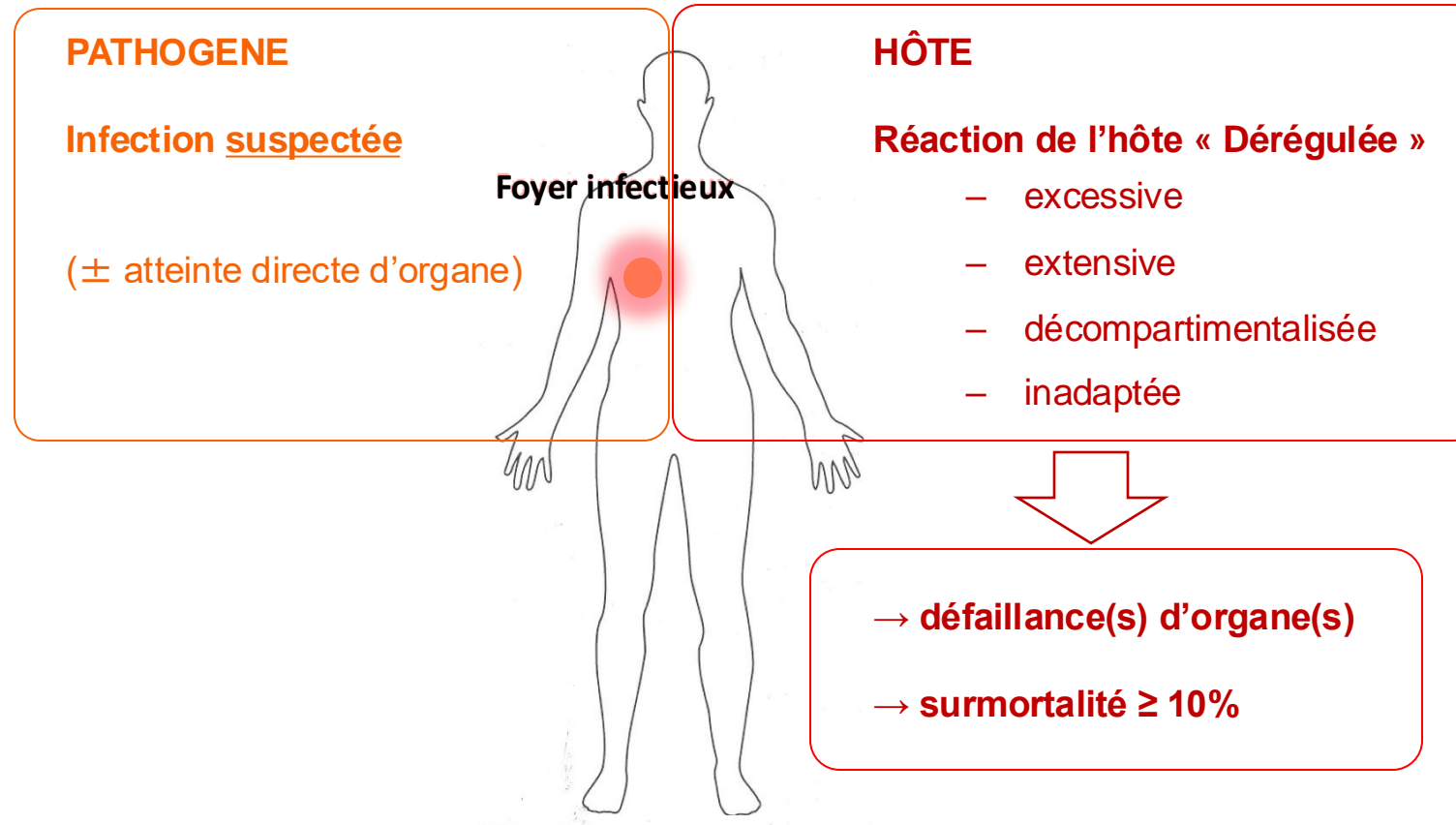
Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021



Diagnostic/dépistage

Définition "Sepsis-3"

Sepsis



Définition "Sepsis-3"

Sepsis

PATHOGENE

Infection suspectée

(± atteinte directe d'organe)

Foyer infectieux

HÔTE

Réaction de l'hôte « Dérégulée »

- excessive
- extensive
- décompartmentalisée
- inadaptée

Présentations clinico-biologique

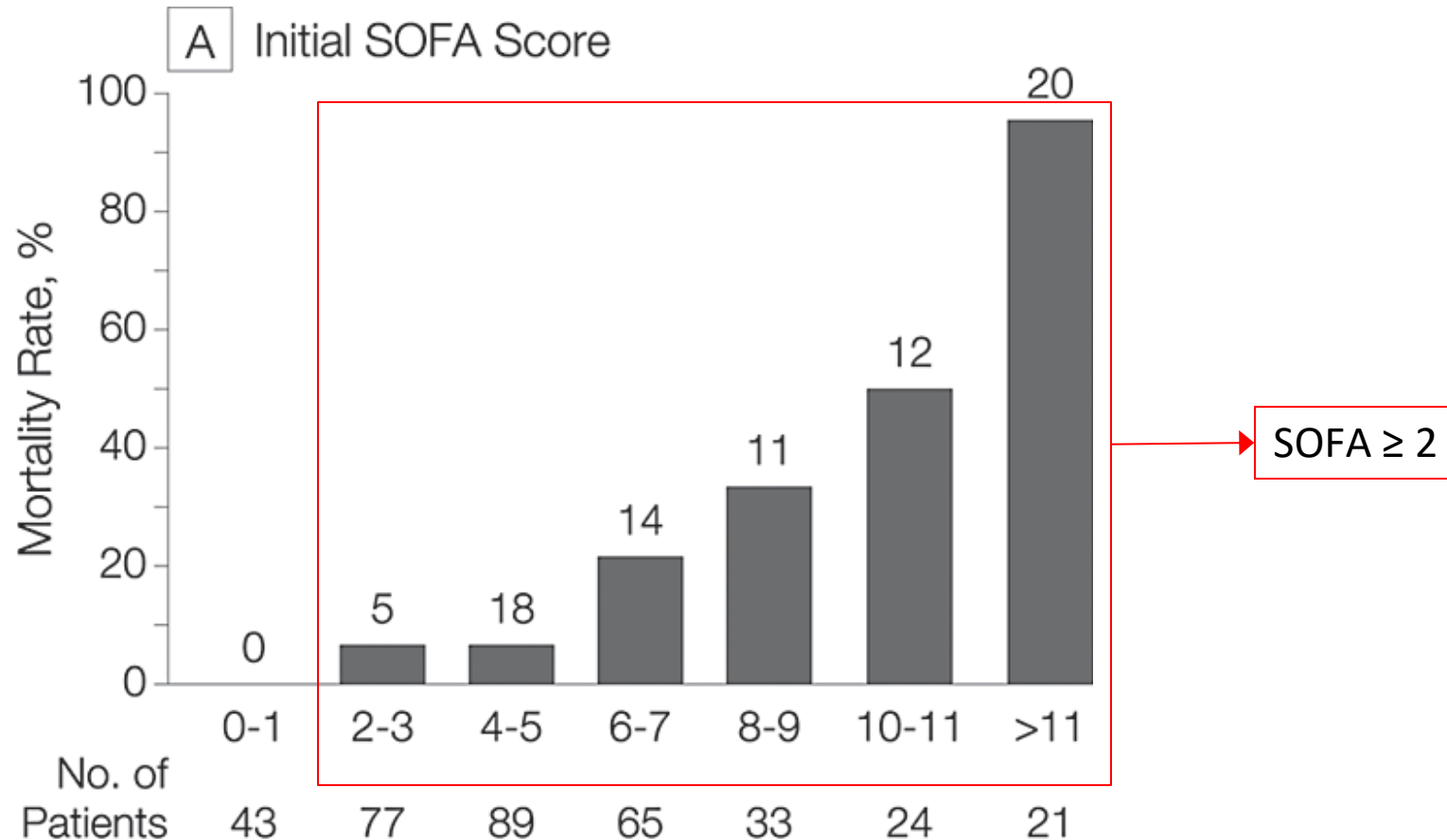
modifiées

- ~ pathogène : souches, foyers
- ~ temps (évolutivité)
- ~ hôte : âge, terrains...
- ~ traitements en cours

→ **défaillance(s) d'organe(s)**

→ **surmortalité ≥ 10%**

Diagnostic sepsis = diagnostic défaillances...et mortalité $\geq 10\%$



Diagnostic sepsis = diagnostic défaillances...

Il faut donc :

- **rechercher une dysfonction d'organe** \leftrightarrow lors de toute suspicion d'infection
- **suspecter une infection** \leftrightarrow lors de toute nouvelle/aggravation dysfonction d'organe

Diagnostic sepsis = diagnostic défaillances...

Sequential Organ Failure Assessment (**SOFA**) score

			points				
Composante	Critère	Unités	0	1	2	3	4
Respiratoire	PaO ₂ /FiO ₂		> 400	301-400	201-300	101-200 (avec VA)	≤ 100 (avec VA)
Hémodynamique	PAM	mm Hg	≥ 70	< 70			
	amines	type/dose (µg/kg/min)			dopamine < 5 dobutamine* (*toute dose)	dopamine 5-15 adrénaline ≤ 0,1 noradrénaline ≤ 0,1	dopamine >15 adrénaline > 0,1 noradrénaline > 0,1
Coagulation	Plaquettes	10 ³ /mL	> 150	101-150	51-100	21-50	≤ 20
Hépatique	Bilirubine,	mg/L (mmol/L)	< 12 (< 20)	12-19 (20-32)	20-59 (33-101)	60-119 (102-204)	> 120 (> 204)
Neurologique	GCS		15	13-14	10-12	6-9	< 6
Rénal	Créatininémie	mg/L (µmol/L)	< 12 (< 110)	12-19 (110-170)	20-34 (171-299)	35-49 (300-440)	> 50 (> 440)
	ou diurèse/24h	mL				<500	ou < 200

SOFA ≥ 2 chez un patient ne présentant aucune dysfonction préalable
(**augmentation du score SOFA d'au moins 2 points d'un score déjà positif**)

Signes précoces de compensation (\pm “défaillances d’organe”)

- Cardio-vasculaires (maintien du DC = VES x FC)
 - **Tachycardie** réflexe (\nearrow FC > 120 bpm)
 - **Marbrures** cutanées, extrémités froides et cyanosées (ou TRC \geq 3s)
 - par vasoconstriction réflexe
 - permettant un recrutement volume intravasculaire (\nearrow VES)
- Respiratoires
 - **Polypnée** (> 24/min) de compensation de l’acidose lactique.
- Rénales
 - **oligo-anurie** (< 0.5 ml/kg/h)
 - par redistribution des flux vers territoires prioritaires (cerveau, coeur)

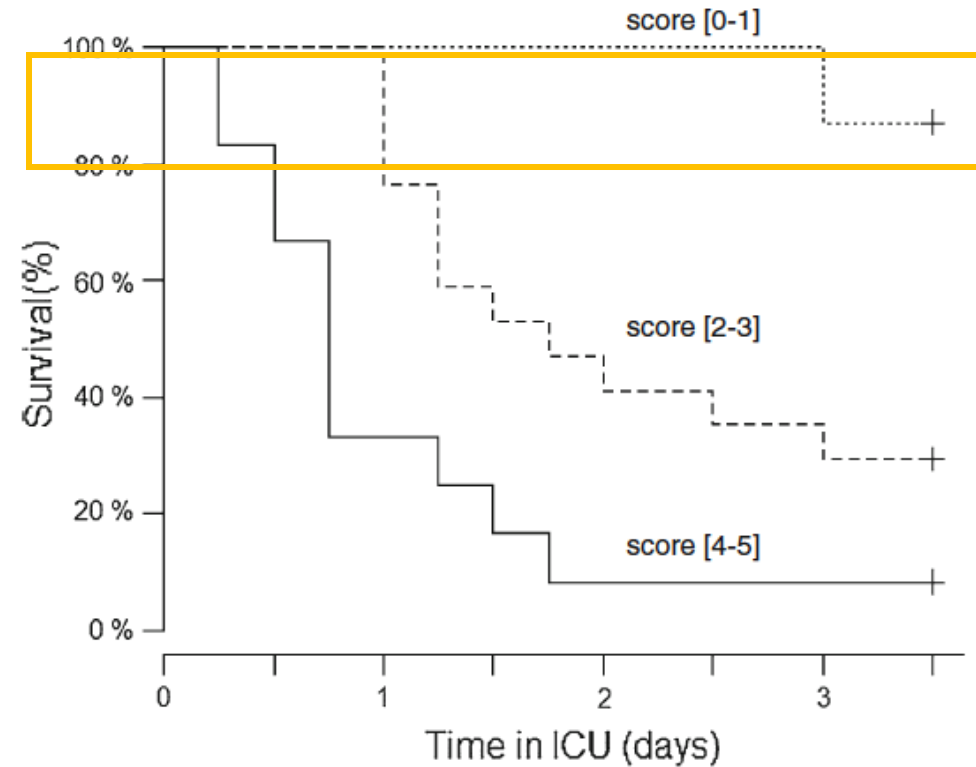
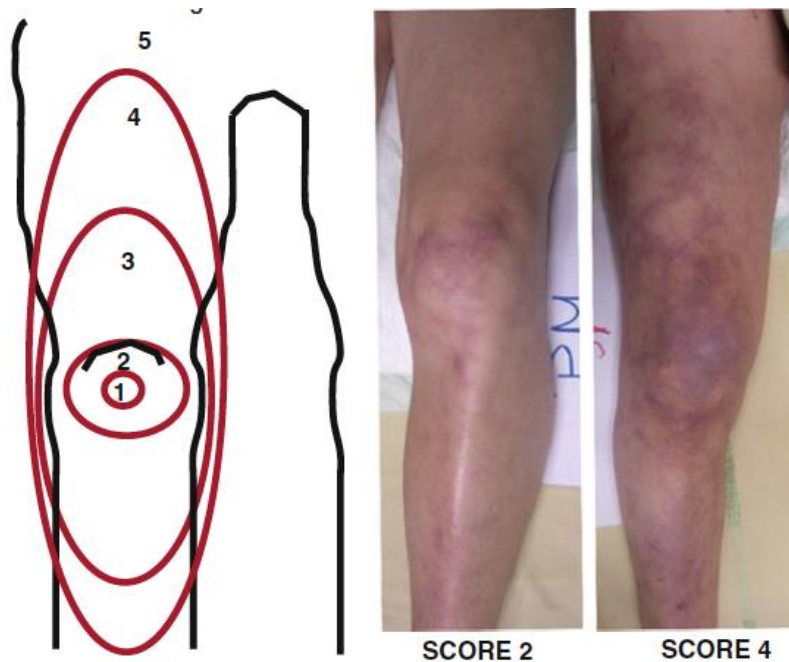
Dépistage rapide ?

le « quick » SOFA (**qSOFA**), un **score simplifié, permet le dépistage rapide** d'un risque de mortalité > 10% chez un patient suspect d'infection, notamment hors soins intensifs/réanimation, soit plus de 80% des sepsis

Critère	unites	seuil	points
Fréquence respiratoire	cycles/min	≥ 22	1
Conscience altérée	oui/non	oui	1
PAS	mm Hg	100	1

qSOFA ≥ 2

Sepsis-3 d'accord, mais aussi la clinique de base!



[OR = 21, 95% CI (3, 208), p < 0.0005]



Dépistage par qSOFA...

Se meta-analytique pour qSOFA ≥ 2 = **0.56** (0.47–0.65)

Sp meta-analytique pour SOFA ≥ 2 = **0.78** (0.71–0.83)

Maitra Clin Microb Infect 2018

Recommendation

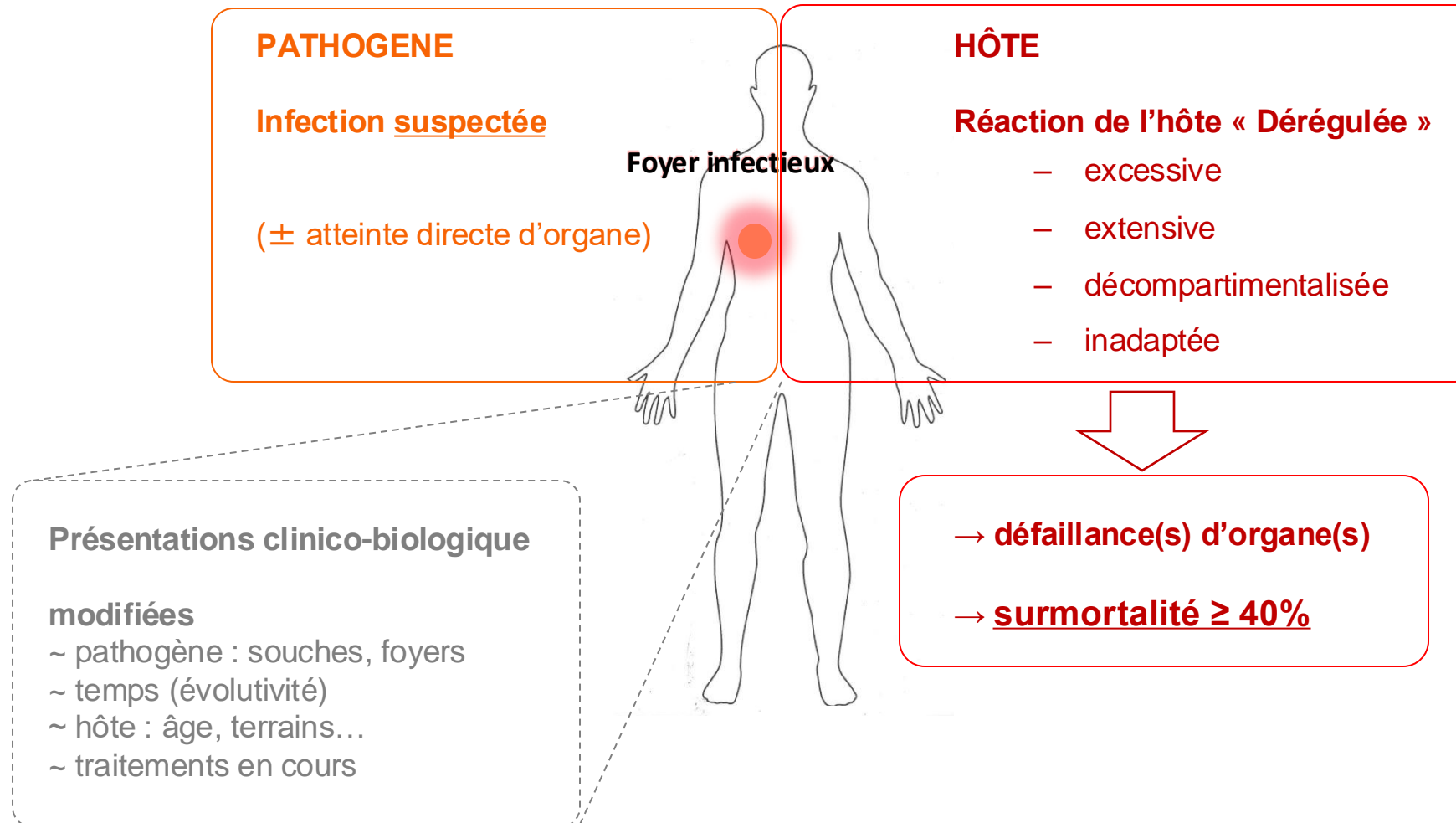
2. We **recommend against** using qSOFA compared to SIRS, NEWS, or MEWS as a single screening tool for sepsis or septic shock

Strong recommendation, moderate-quality evidence

NE PAS utiliser un score unique (qSOFA, le SIRS ou « early warning scores ») comme seul outil de dépistage

Nouvelles définitions ("Sepsis-3") : définition du choc septique

Choc septique



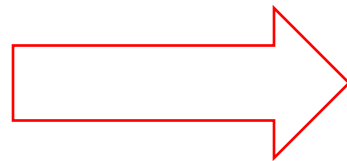
Re-définition du choc septique : définitions/mortalité

- Après méta-analyse de toutes les définitions utilisées
- Identification des plus associées à la mortalité
- Application de différentes combinaisons à une cohorte de la SSC

Variables	N	Hospital mortality, N (%)	Coefficient	Standard error	Z-value	p-value	OR ^I	95% CI of OR	
Group									
1 (réfèrent)	8,520	3,602 (42.3)	0.000				1.00		
2	3,985	1,198 (30.1)	-0.567	0.044	-12.84	< 0.001	0.57	0.52	0.62
3	223	64 (28.7)	-0.431	0.165	-2.62	0.009	0.65	0.47	0.90
4	3,266	839 (25.7)	-0.336	0.069	-4.85	< 0.001	0.71	0.62	0.82
5	2,696	802 (29.7)	-0.265	0.079	-3.37	0.001	0.77	0.66	0.90
6	150	28 (18.7)	-1.133	0.235	-4.81	< 0.001	0.32	0.20	0.51

Combinaison 1

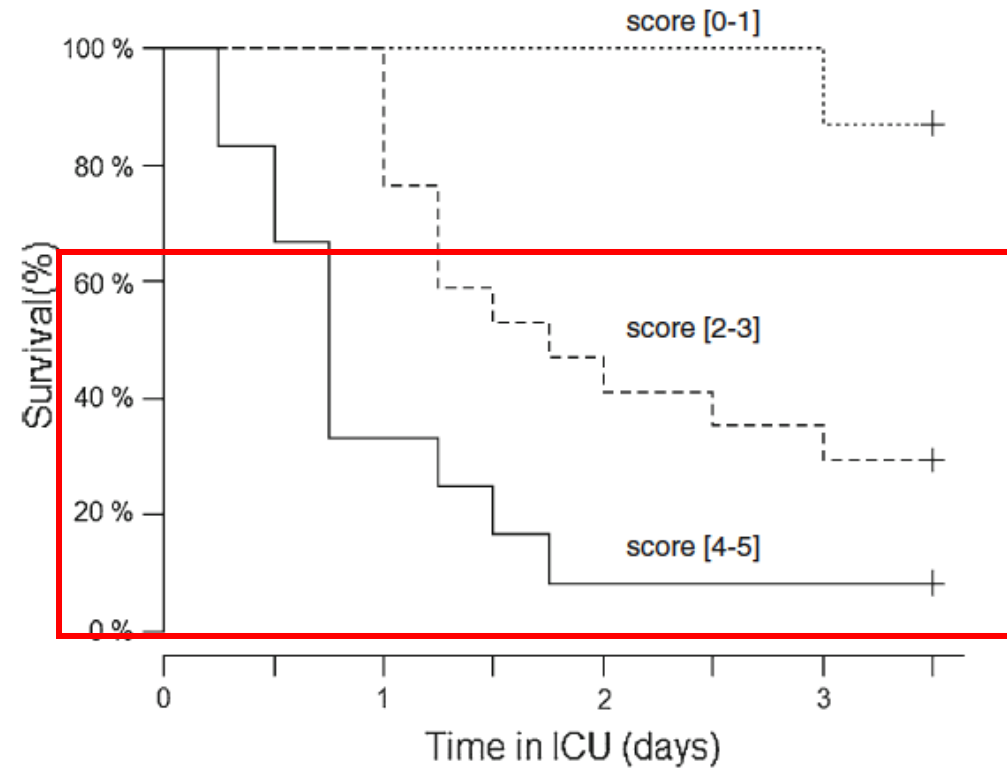
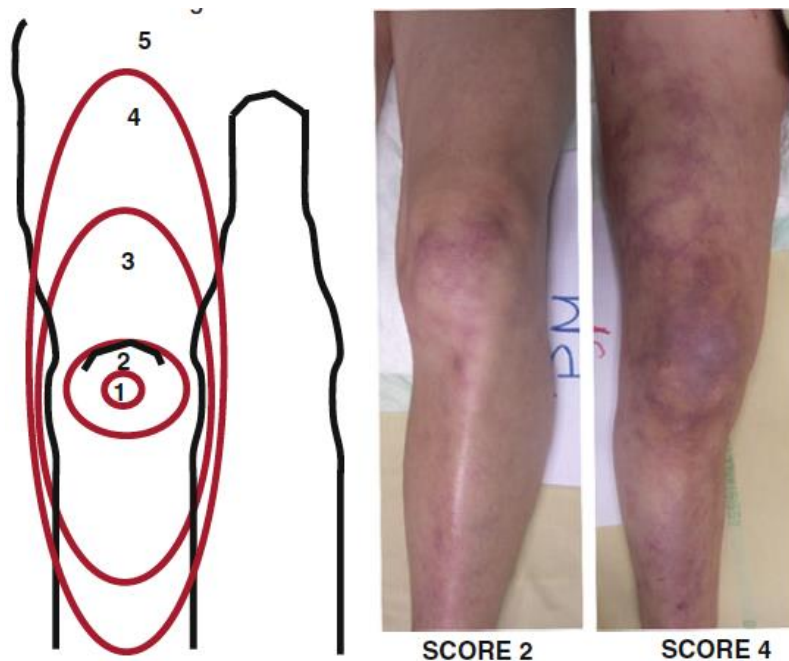
- la plus fréquente
- ET
- mortalité élevée (42%)



- hypotension après remplissage
- ET nécessité vasopresseurs
- **ET lactate > 2 mmol/L**

= CHOC SEPTIQUE

Sepsis-3 d'accord, mais aussi la clinique de base!



[OR = 21, 95% CI (3, 208), $p < 0.0005$]

Dépistage par le lactate ?

3 études de la lactatémie comme biomarqueur diagnostic chez des patients suspects de sepsis

Karon Clin Biochem 2017

Ljungstrom PLoS One 2017

Morris Br J Gen Pract 2017

Seuil moyen

~ 2 mmol/L (1,6-2,25)

Performances poolées

Rapport de vraisemblance positif 4.75

Rapport de vraisemblance négatif 0.29



Dépistage par le lactate ?

3 études de la lactatémie comme biomarqueur diagnostic chez des patients suspects de sepsis

Karon Clin Biochem 2017

Ljungstrom PLoS One 2017

Morris Br J Gen Pract 2017

Seuil moyen

~ 2 mmol/L (1,6-2,25)

Performances poolées

Rapport de vraisemblance positif 4.75

Rapport de vraisemblance négatif 0.29

Recommendation

3. For adults suspected of having sepsis, we **suggest** measuring blood lactate

Weak recommendation, low-quality evidence

suggèrent la mesure du lactate sérique

Infection

Rechercher foyers (fréquence et/ou signes d'appel)

Epidémio (EPIC III)

Foyers

	All	Western Europe
No. (%)	7087 (51.4)	3683 (49)
Site of infection		
Respiratory tract	4503 (63.5)	2332 (63.3)
Abdominal	1392 (19.6)	778 (21.1)
Bloodstream	1071 (15.1)	546 (14.8)
Renal/urinary tract	1011 (14.3)	411 (11.2)
Skin	467 (6.6)	242 (6.6)
Catheter-related	332 (4.7)	171 (4.6)
CNS	208 (2.9)	100 (2.7)
Others	540 (7.6)	289 (7.8)

Respiratoire ~ 60%

Intra-abdo ~ 20%

Bactériémie ~ 15%

(SAUF autre foyer évident)
on recherche **TOUJOURS** agressivement un foyer :

- **Respiratoire** : clinique, radio thorax (±echo)...**voire TDM!**
- **Intra-abdo** : clinique...**voire TDM**
- **Bactériémie** : 2 séries d'hémocultures (périph') avant ATB
- ± urinaire : bandelette ± ECBU

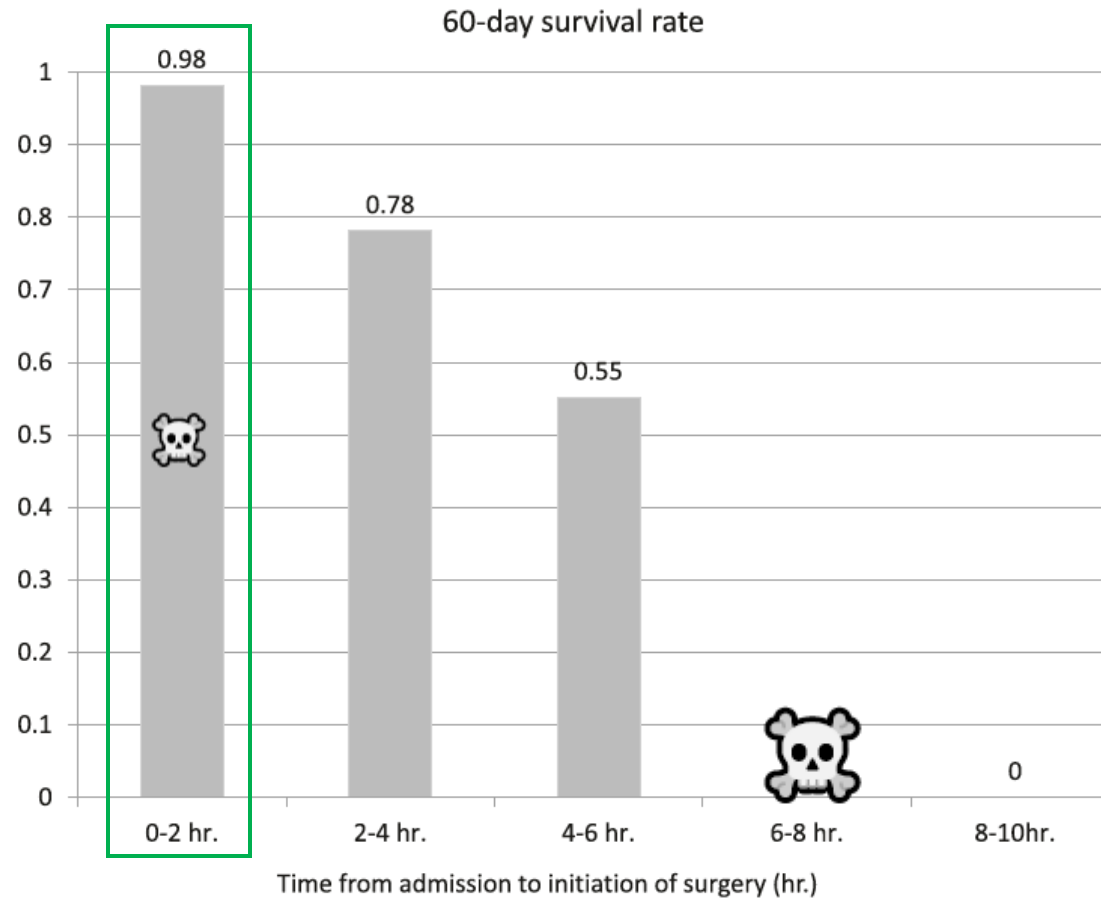
Eradication du foyer ("*source control*")

= éradication de foyer(s)Ééradicable(s)

- **intervention** et lavage péritonéal d'une **péritonite**
- **drainage** chirurgical ou radio-interventionnel **d'abcès/collections**
- **drainage d'urines** infectées
- **ablation d'un matériel** infecté
- **retrait de dispositifs invasifs (vasculaires+++)** infectés/suspects

Précocité de l'éradication du foyer

156 péritonites
par perforation
en **choc septique**
dans le cadre d'un **protocole d'EGDT**



délai rapide protecteur : OR = 0.29; 95% CI, 0.16-0.47; P <0.0001



Recherche/éradication foyer

Recommendation

27. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** rapidly identifying or excluding a specific anatomical diagnosis of infection that requires emergent source control and implementing any required source control intervention as soon as medically and logistically practical

Best Practice Statement

rechercher et éradiquer aussi rapidement que possible (délai ?) un foyer eradicable

Recommendation

28. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** prompt removal of intravascular access devices that are a possible source of sepsis or septic shock after other vascular access has been established

Best Practice Statement

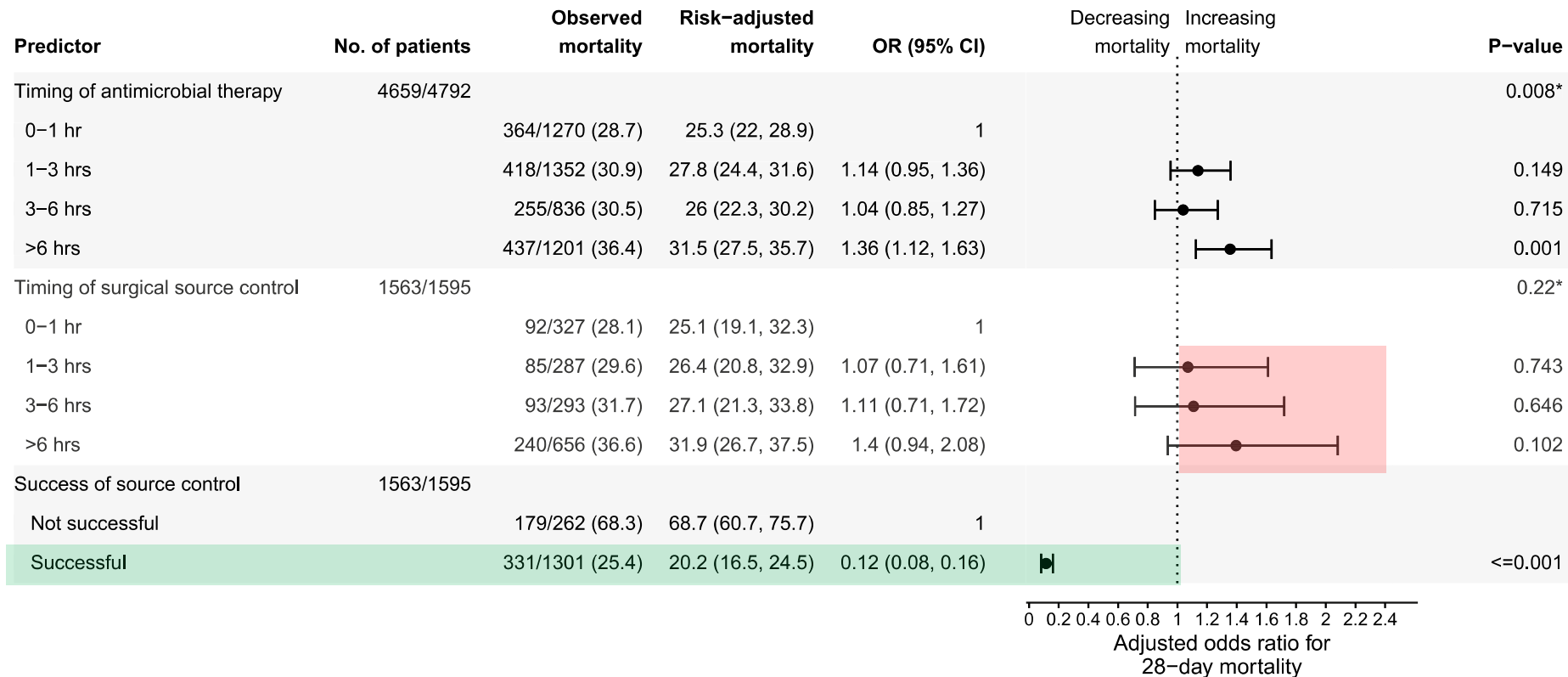
retrait rapide KT potentiellement sources

Actualisation : *Succès* de l'éradication du foyer

Analyse post-hoc RCT multicentrique sepsis en réa Allemagne

délais ttt :

4792 patients sepsis ATB dont 1595 patients avec eradication foyer chir



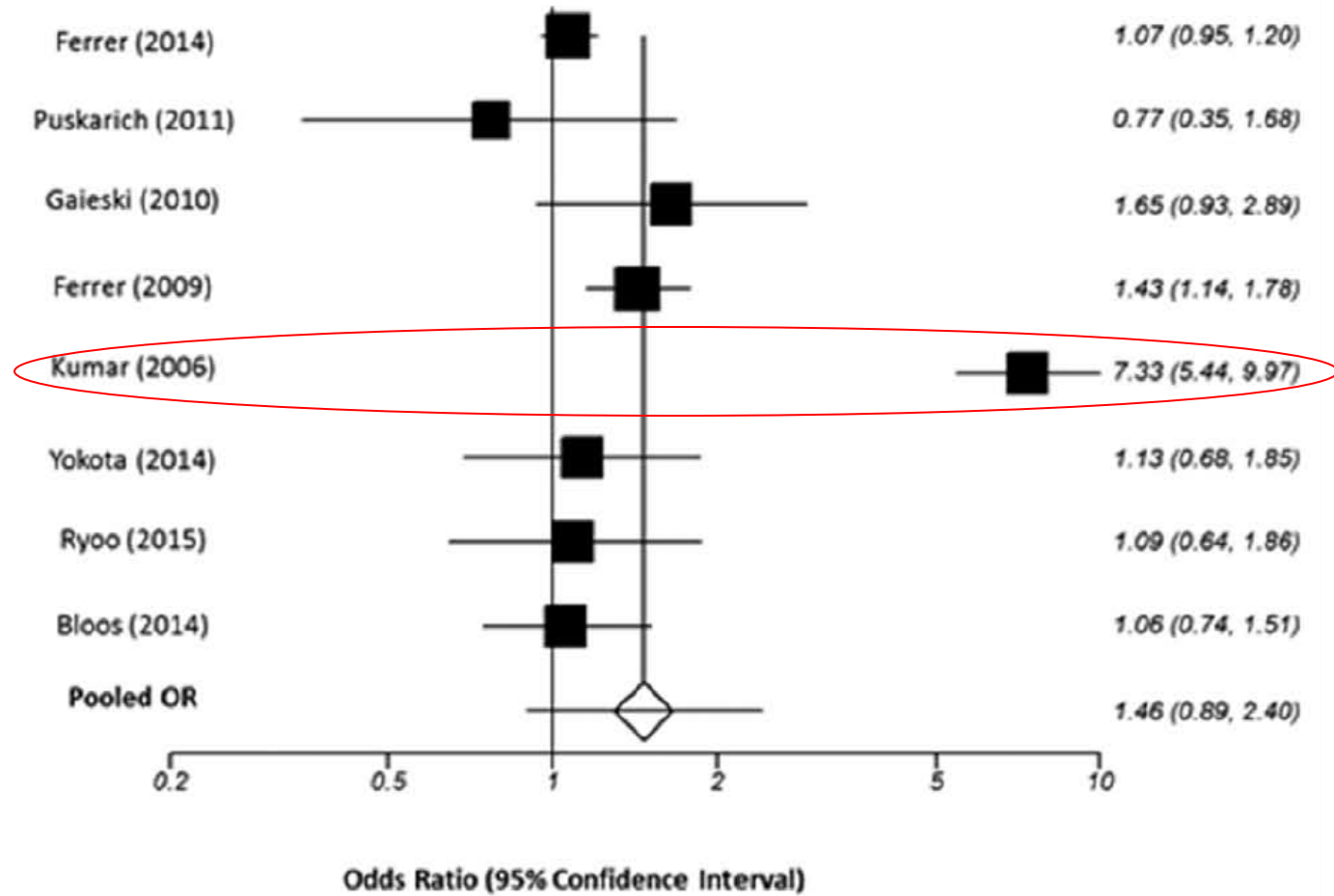
succès de l'éradication...plus que le délai

ABx

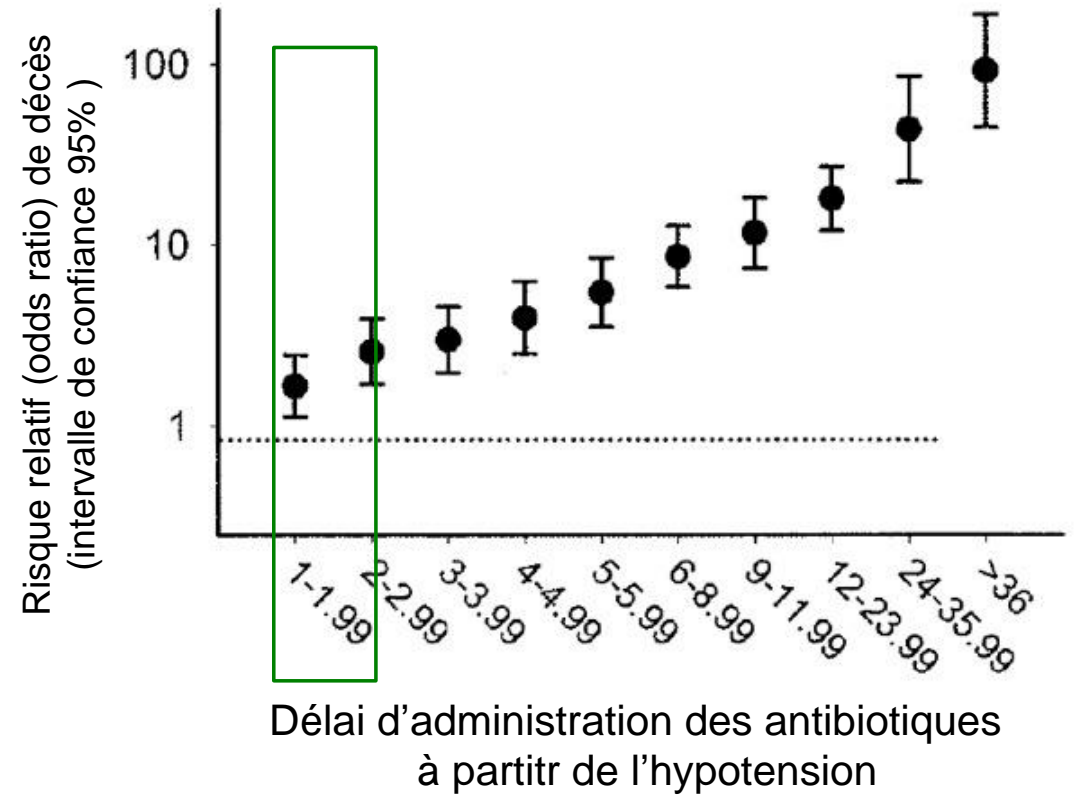
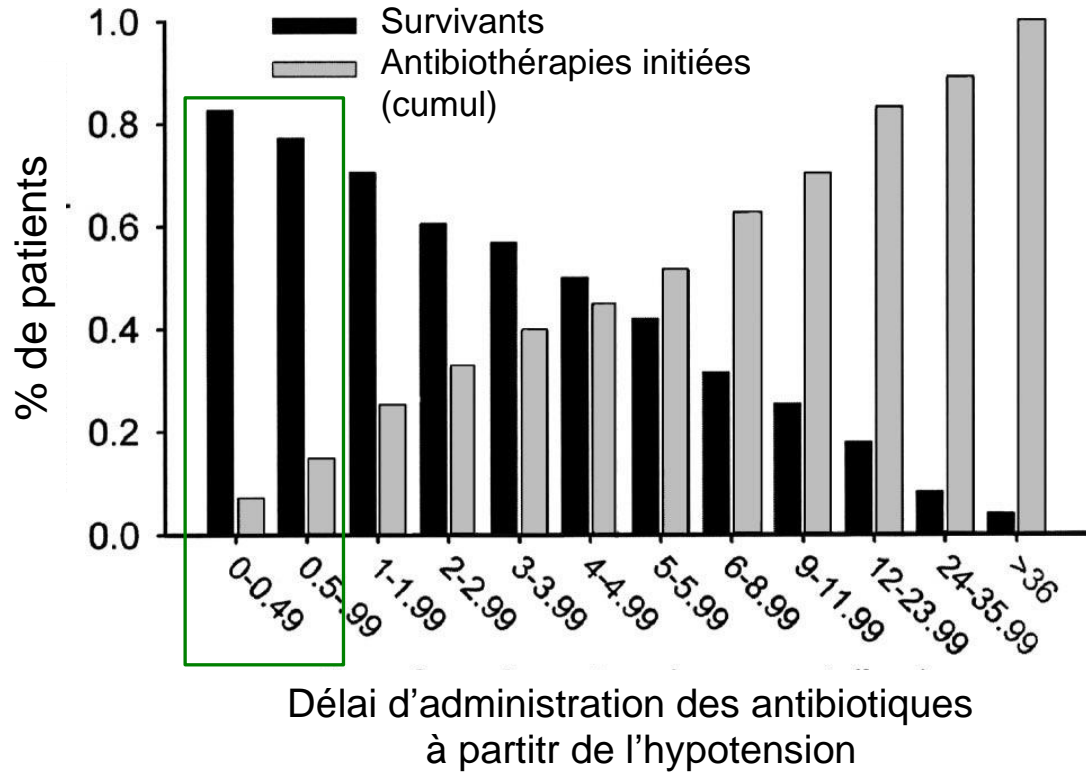
Antibiothérapie

Initiation de l'antibiothérapie

Précocité de l'antibiothérapie – méta-analyse



Précocité de l'antibiothérapie



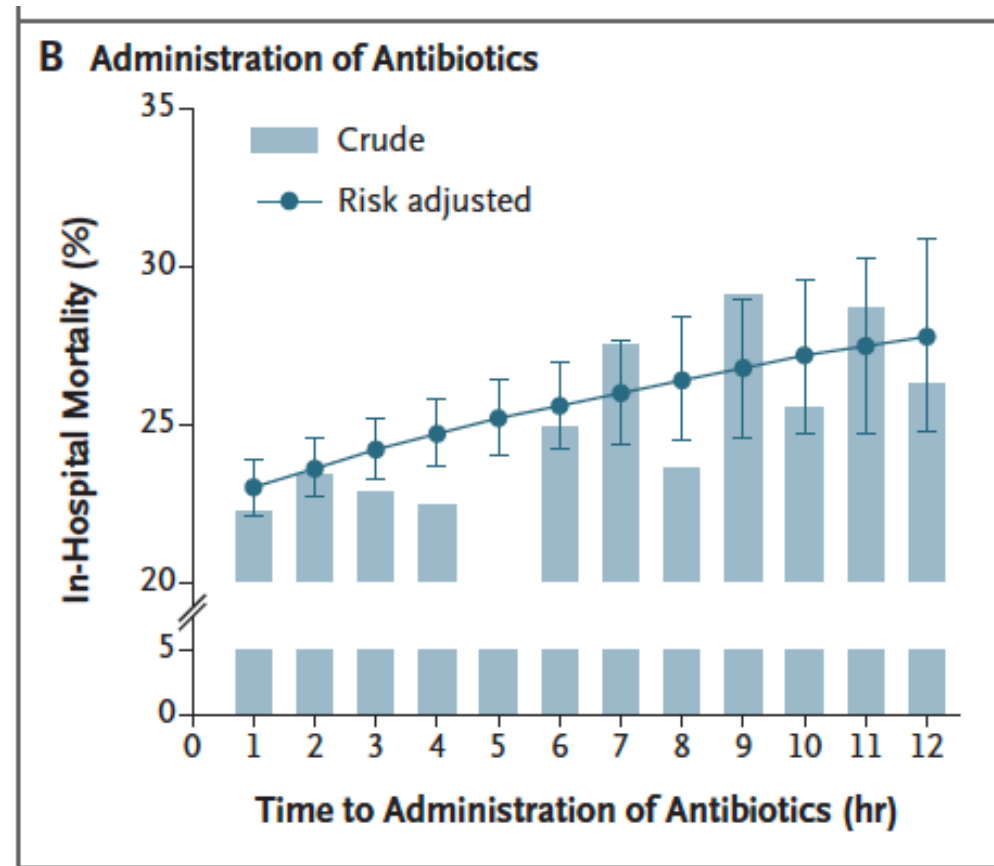
Précocité de l'antibiothérapie

Rétrospective USA (NY)

Post "décret sepsis"

> 49 000 patients

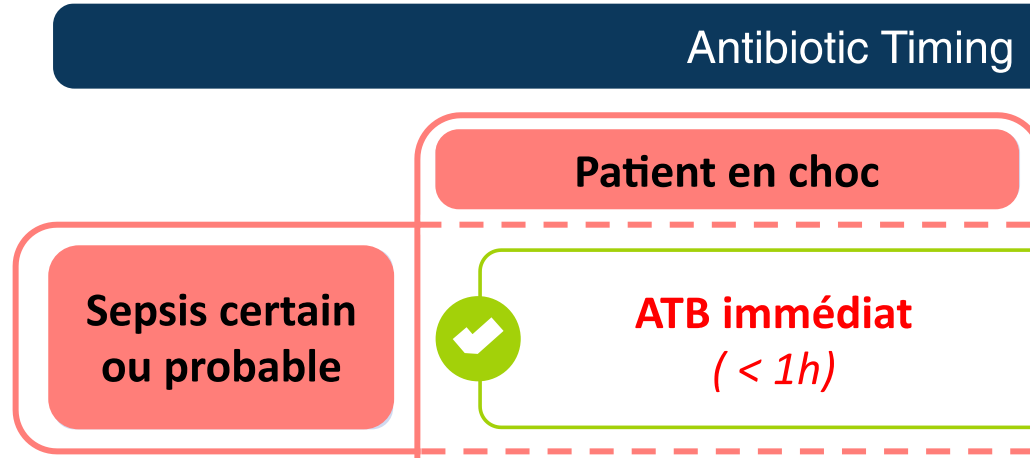
Bundle des 3h SSC 2016 (hémocs / ATB / lactatémie)



moins marqué, mais en ligne avec les anciennes études montrant une augmentation de mortalité ATB > 1h

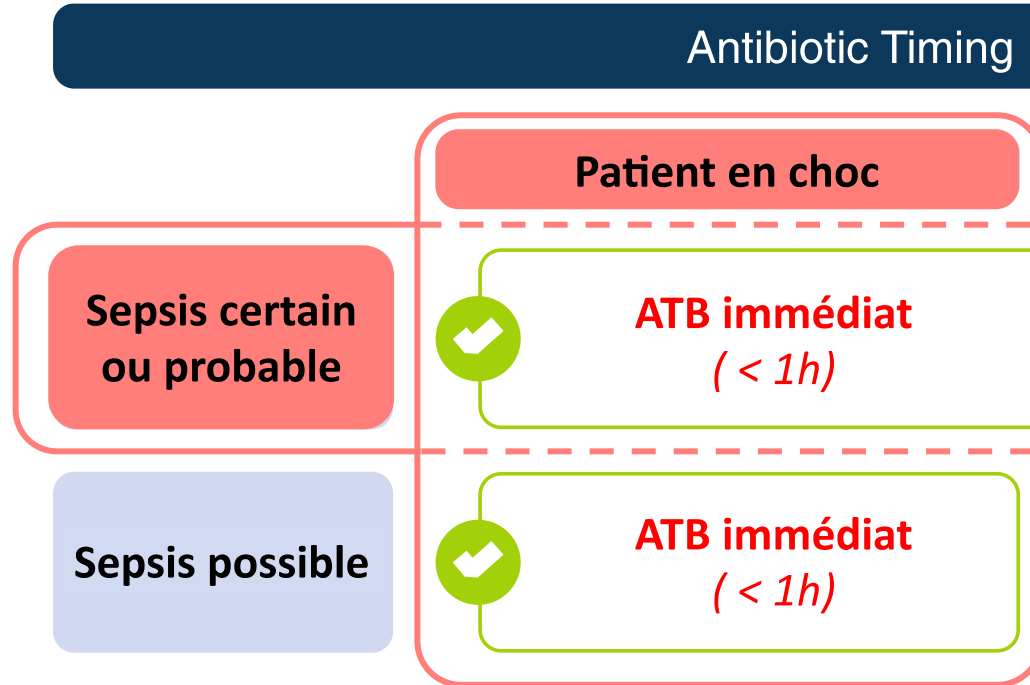


Initiation précoce de l'antibiothérapie



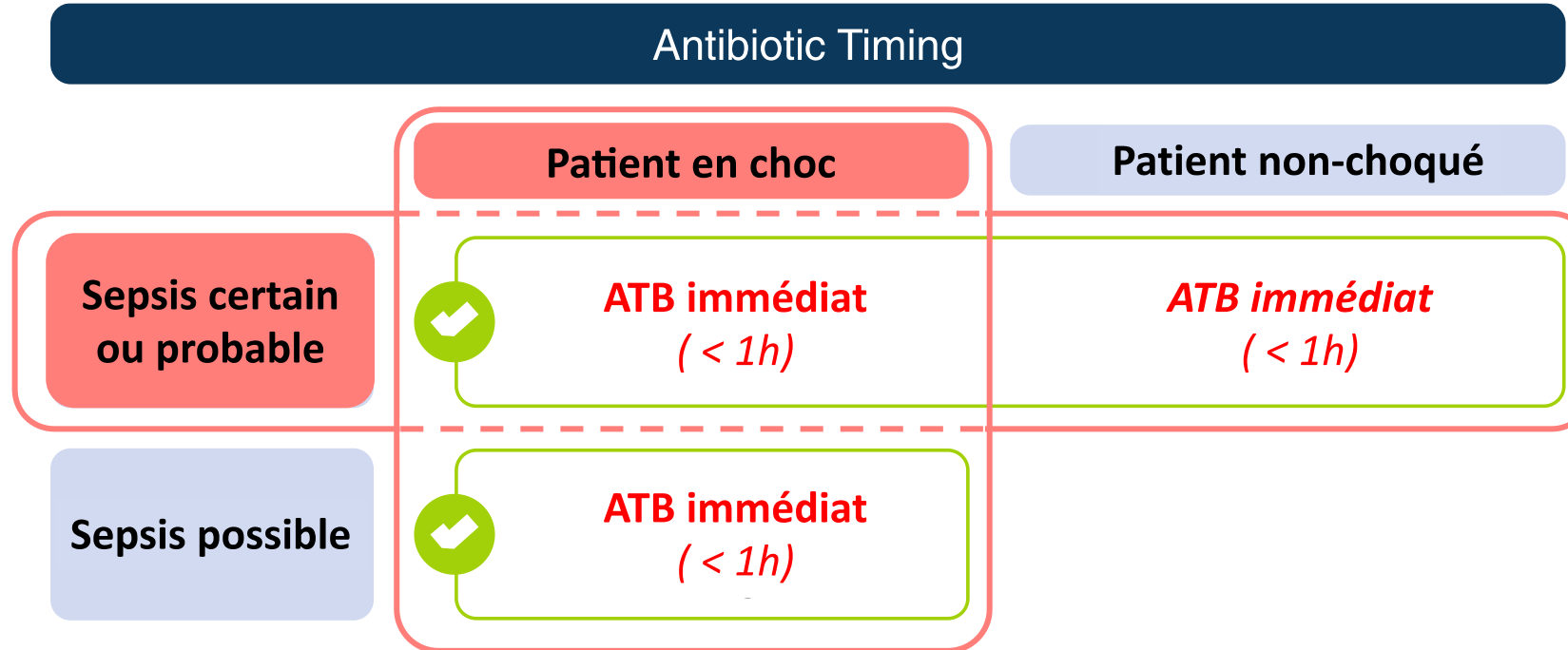


Initiation précoce de l'antibiothérapie



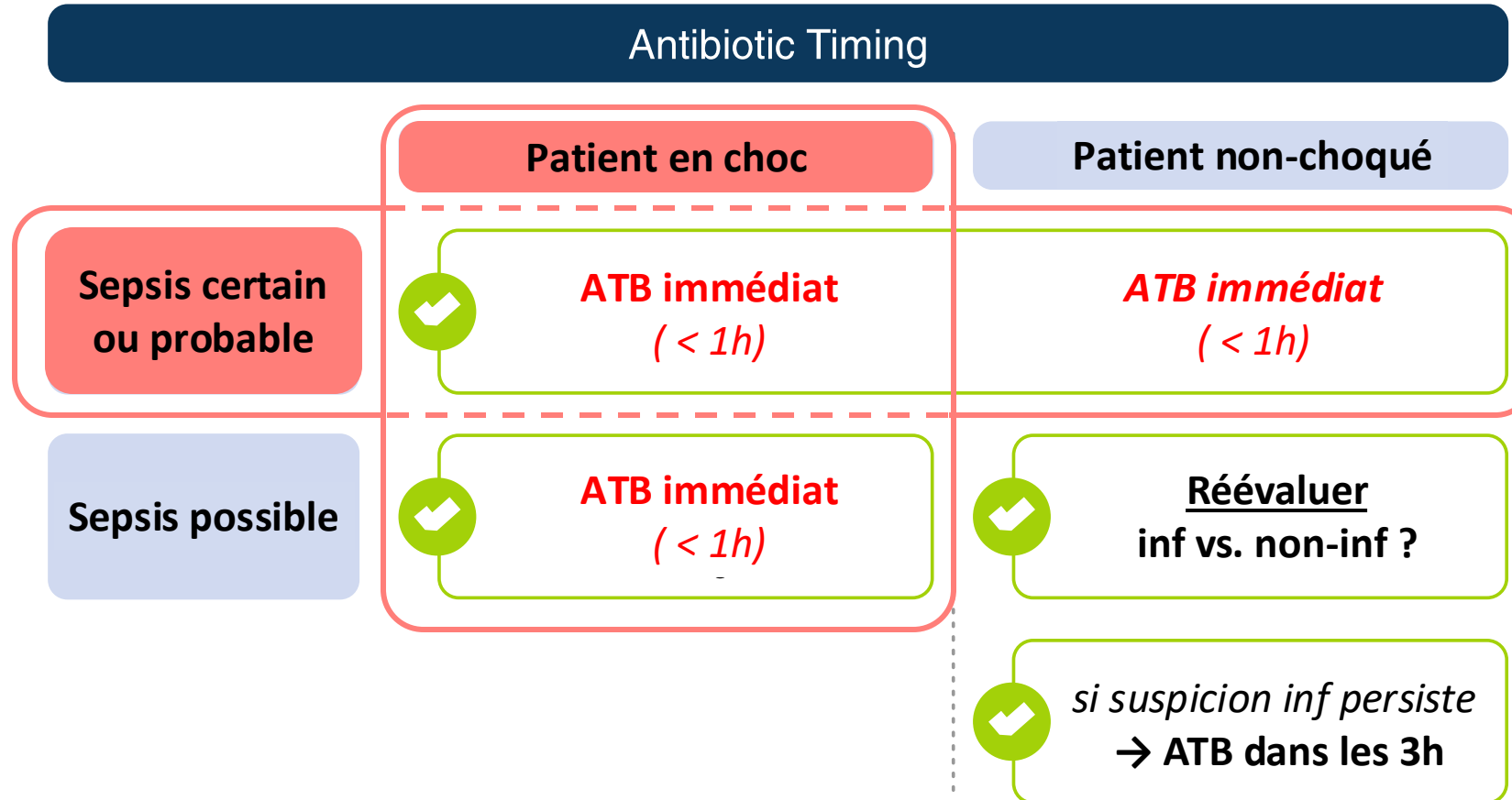


Initiation précoce de l'antibiothérapie





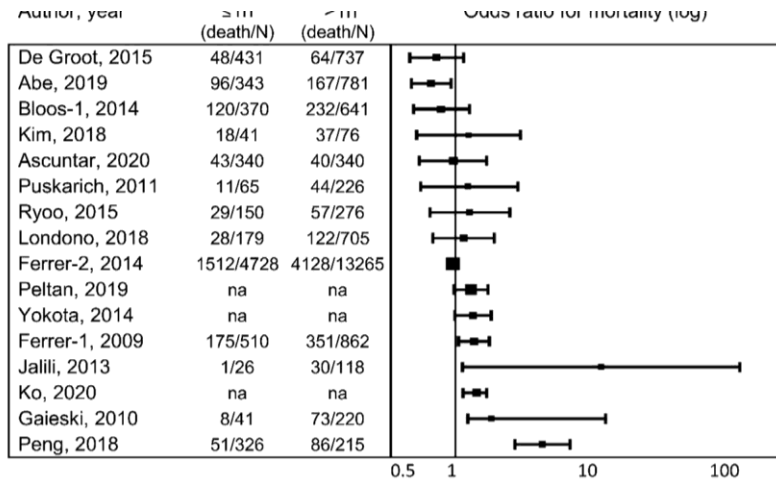
Initiation précoce de l'antibiothérapie



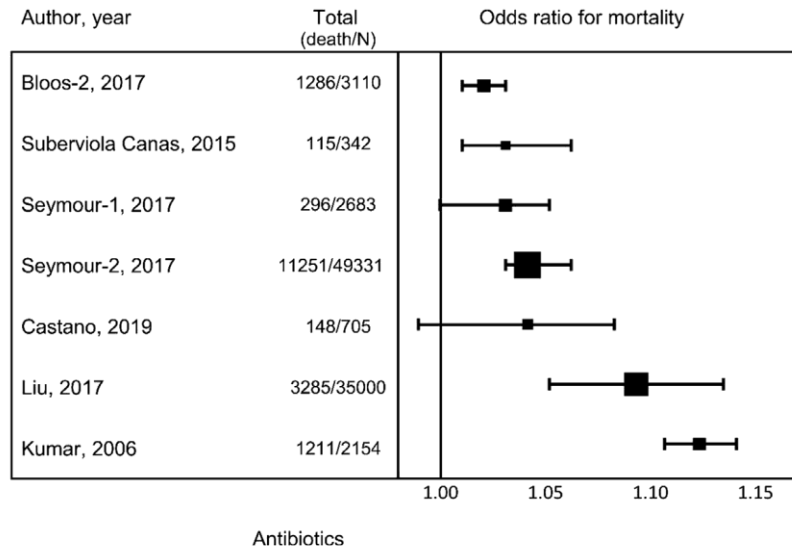
Actualisation : délai d'initiation de l'antibiothérapie

Revue systématique 35 études, 154,330 patients

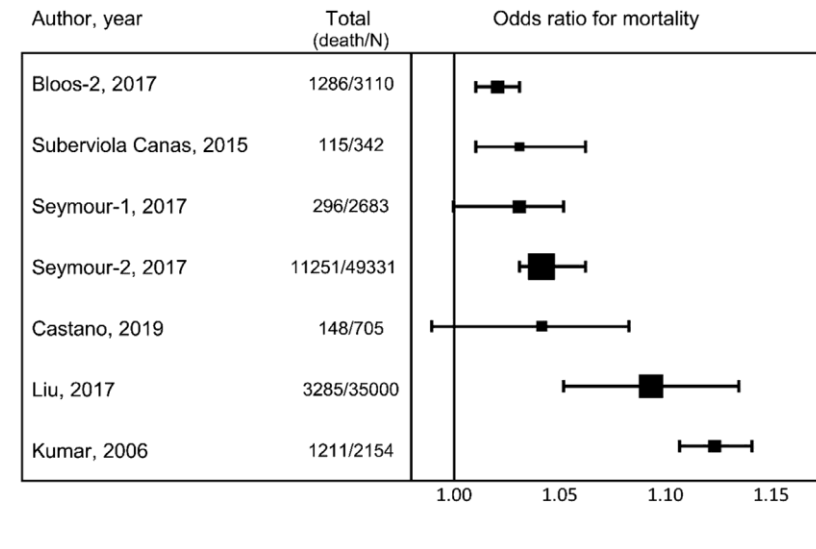
83% ATB ttt adéquates



augmentation rsique /h délai



seuil 1h : 50% des études
et parfois sur-risque considérable

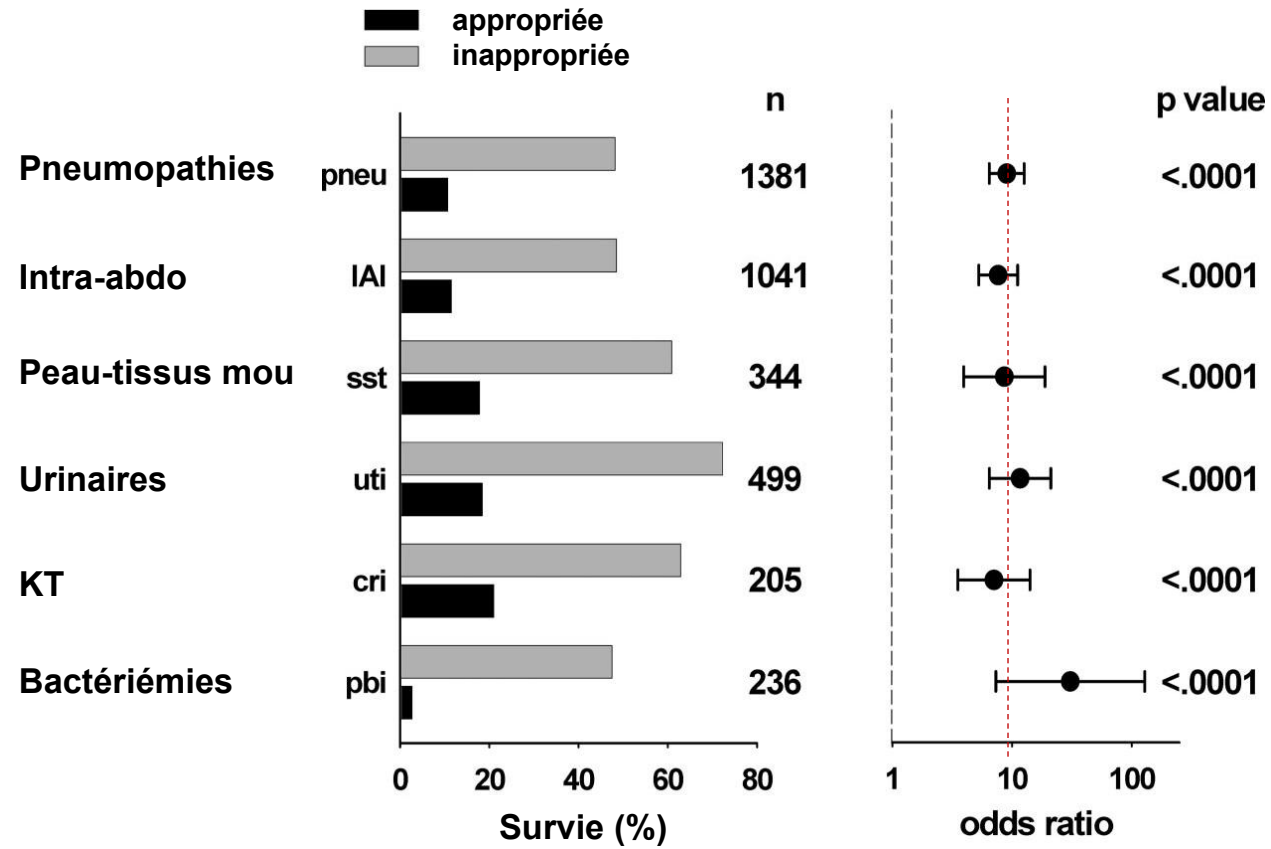


seuil 1h : 40% des études
et parfois sur-risque majeur

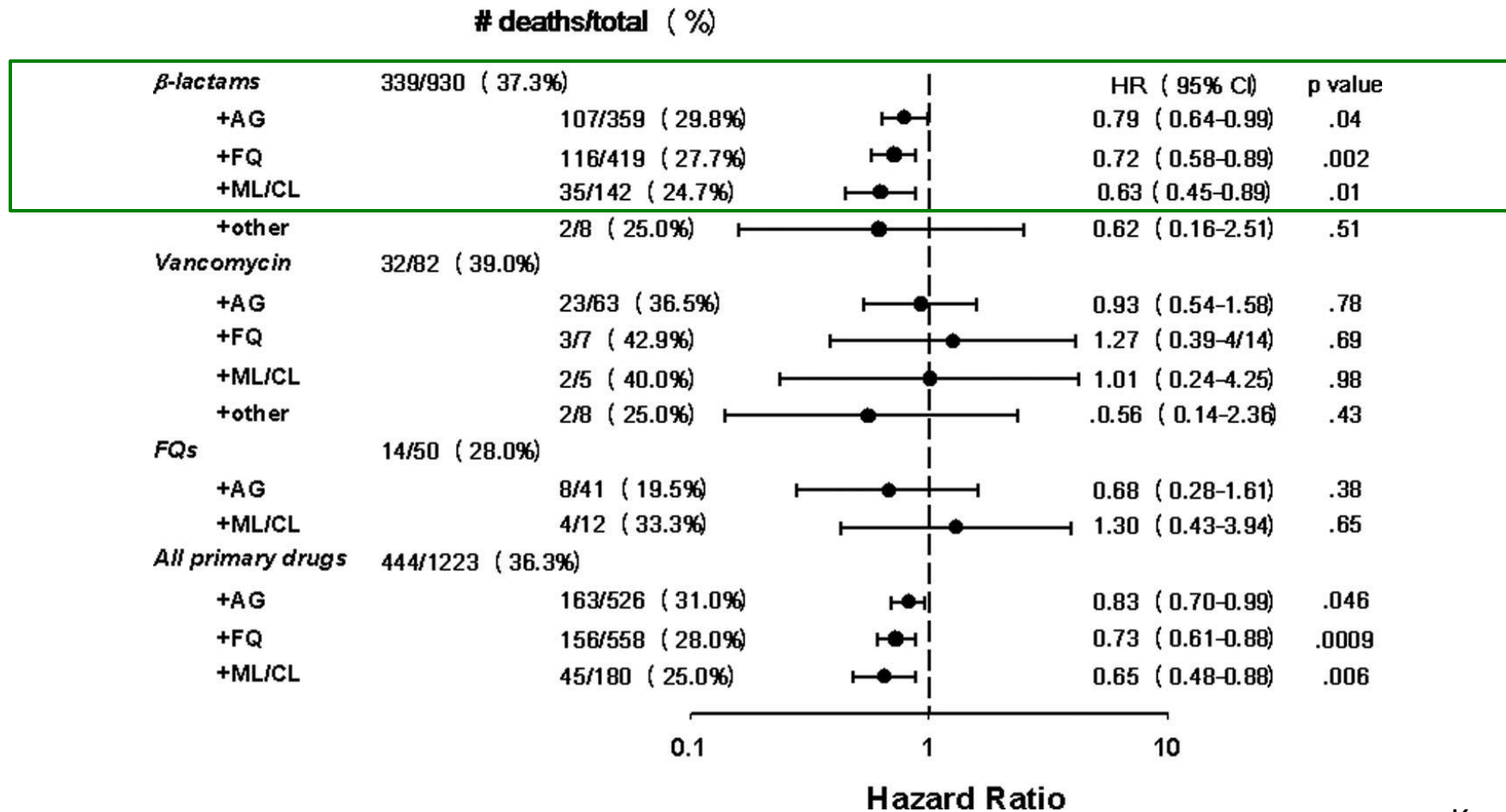
grandes variations entre études et résultats similaires entre sepsis et choc septique

Associations ATB

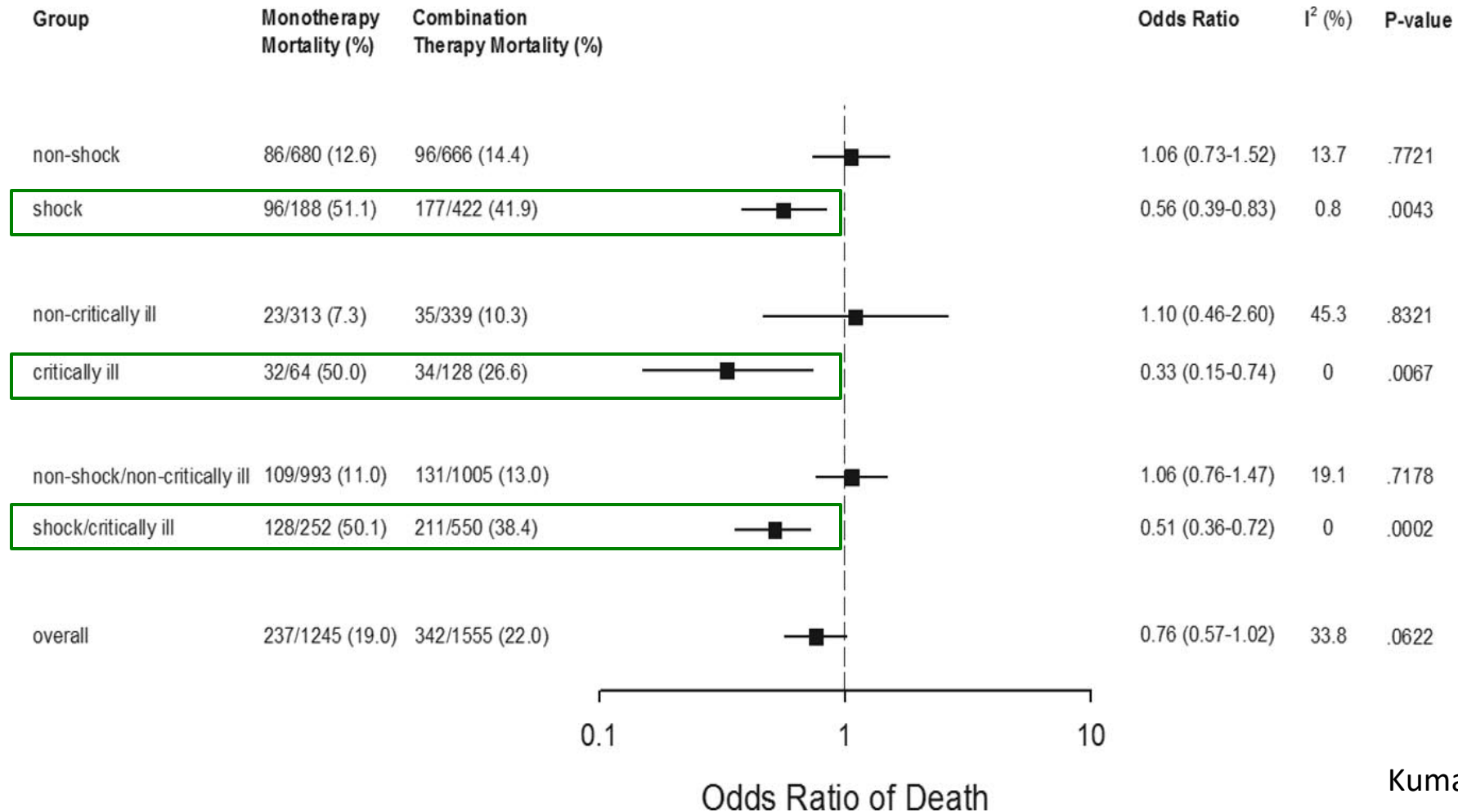
Inadéquation de l'antibiothérapie initiale



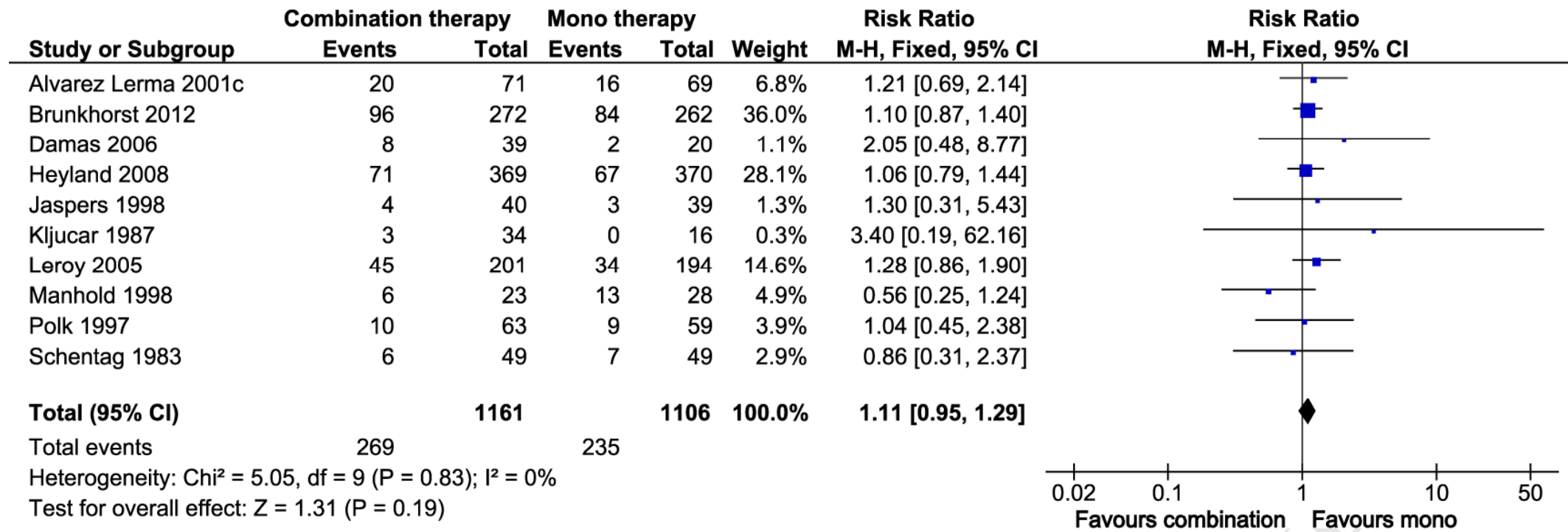
Adéquation par élargissement du spectre : associations



Associations d'antibiotique pour infections graves



Associations systématiques ?



Pas de bénéfice sur la mortalité



Associations...si risque BMR

19. For adults with sepsis or septic shock and high risk for multidrug resistant (MDR) organisms, we **suggest** using two antimicrobials with gram-negative coverage for empiric treatment over one gram-negative agent

Weak recommendation, very low quality of evidence

20. For adults with sepsis or septic shock and low risk for MDR organisms, we **suggest against** using two Gram-negative agents for empiric treatment, as compared to one Gram-negative agent

Weak recommendation, very low quality of evidence

21. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** using double gram-negative coverage once the causative pathogen and the susceptibilities are known

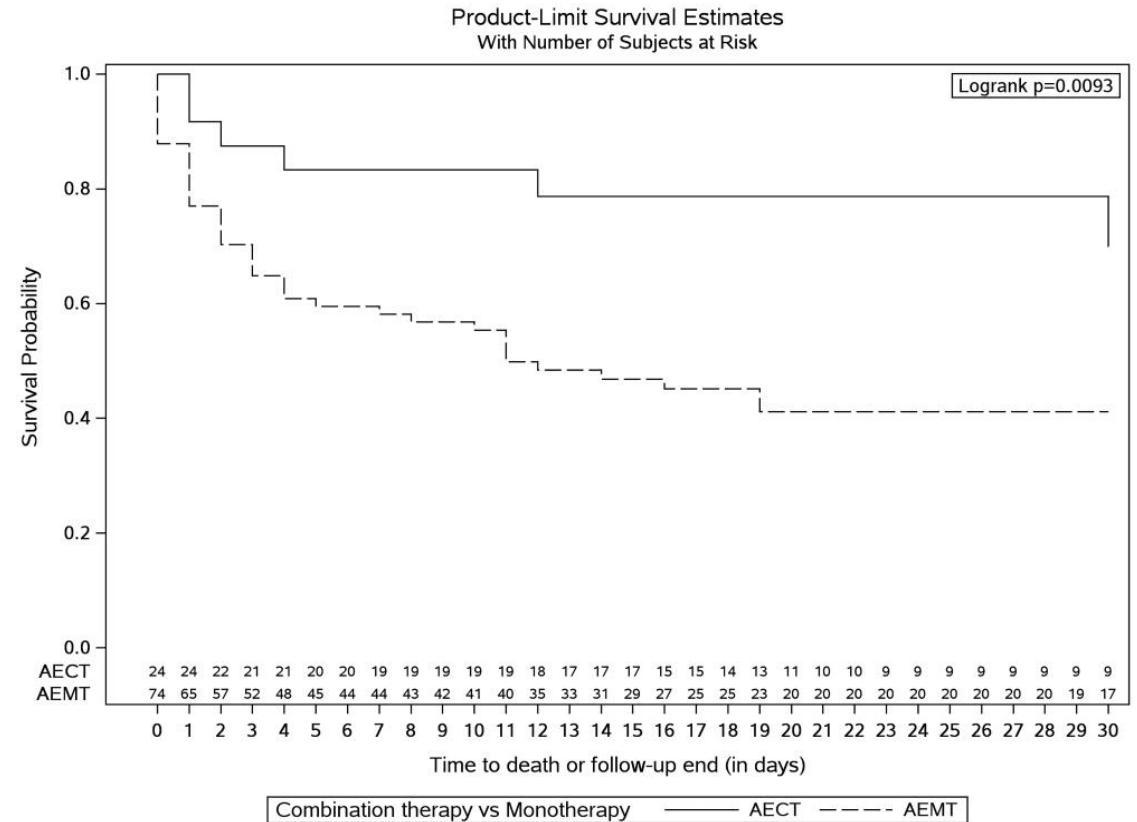
Weak recommendation, very low quality of evidence

Associations recommandées si FdR BMR :

- *ATCD infection/colonisation BMR dans l'année*
- *ATB large spectre dans les 90j*
- *voyage zone endémique BMR dans les 90j*
- *infection associée aux soins*
- *Écologie locale*

Actualisation : associations

Multicentrique retrospective, Italie
choc septique sur **bactériémies à *P. aeruginosa*** (n = 98)
ATBthérapies probabilistes adéquates :
associations (74) vs. monothérapie (24)



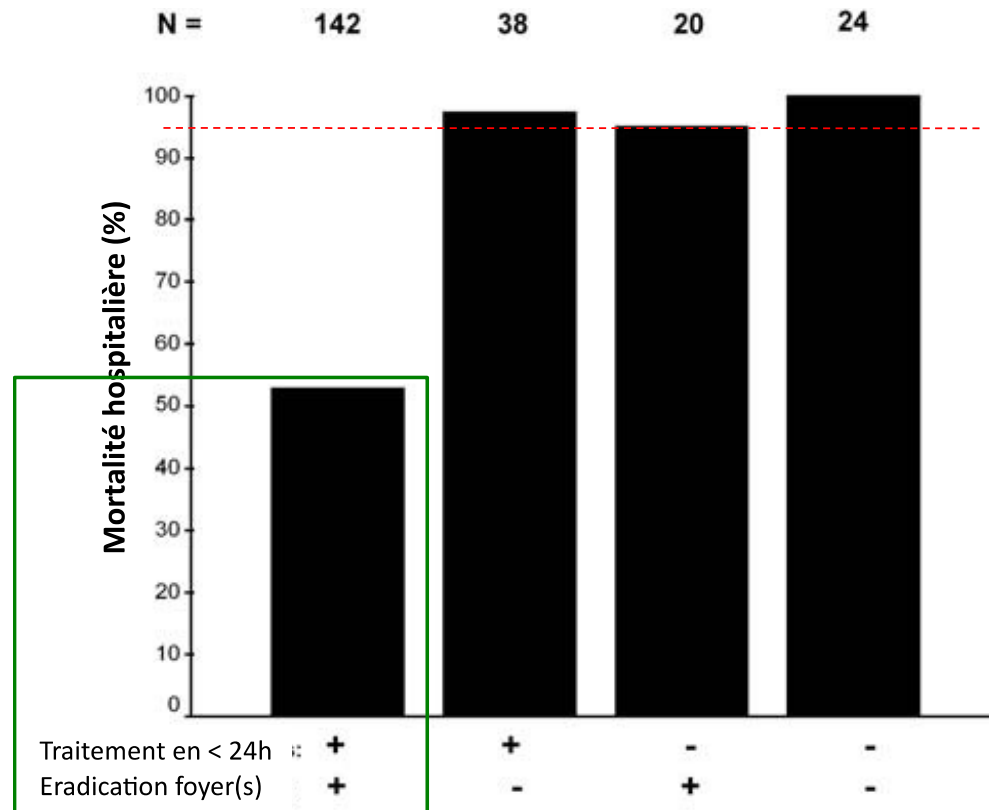
Association probabiliste (adéquate) = facteur de survie aHR 0.38; (95% CI 0.15–0.95; P = 0.039)

Antifongiques ?

Gravité = ttt précoce ET éradication précoce foyer(s)

Monocentrique sur 8 ans

224 candidémies en **choc** septique → 155 **décès** (63,5%)



	AOR	95% CI	P value
Cancer métastasé	6.01	2.98–12.10	.010
Insuffisance cardiaque	4.95	2.53–9.68	.017
APACHE II (par point)	1.37	1.26–1.48	<.001
Non-éradication foyer	77.40	21.52–278.38	.001
Transfusion culots GR	6.49	4.06–10.38	<.001
Albuminémie (par g/dL)	0.42	0.30–0.59	.012
Retard thérapeutique	33.75	9.65–118.04	.005

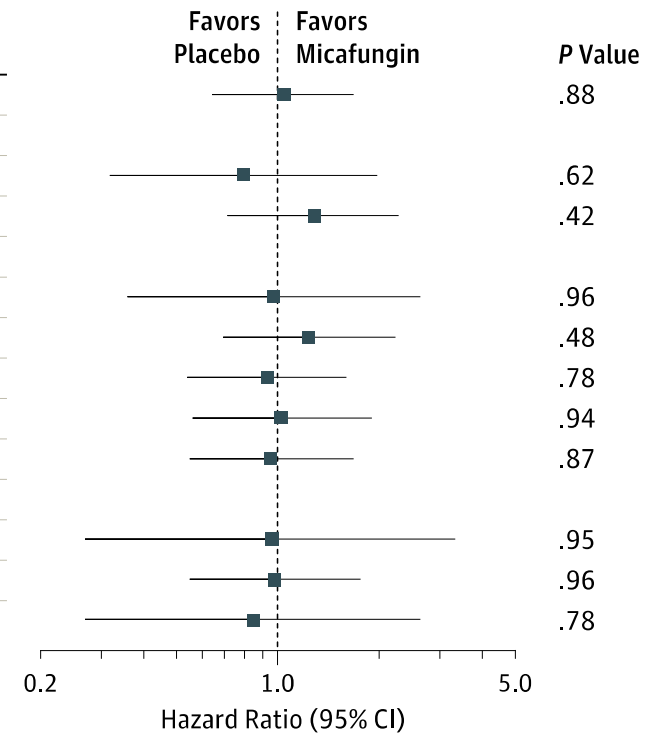
Antifongiques

RCT France, réanimation

260 patients sepsis, multidéfaillants, colonisation multisite + exposition ATB

Ttt empirique mica vs. placebo

	Micafungin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)
	Survived at Day 28, No.	Total No.	Survived at Day 28, No.	Total No.	
All patients	90	128	86	123	1.04 (0.64-1.67)
SOFA score					
≤8	53	66	58	68	0.79 (0.32-1.96)
>8	37	62	28	55	1.28 (0.71-2.27)
Admission category					
Surgical	23	34	23	31	0.97 (0.36-2.63)
Medical	67	94	63	92	1.23 (0.69-2.22)
Colonization index ≥0.5 ^a	70	101	70	99	0.93 (0.54-1.59)
Corrected colonization index ≥0.4 ^b	54	76	56	80	1.02 (0.56-1.89)
Candida score ≥3	66	96	58	85	0.95 (0.55-1.67)
(1-3)-β-D-glucan, pg/mL ^c					
>250	14	21	17	25	0.96 (0.27-3.33)
>80	61	91	58	84	0.98 (0.55-1.75)
≤80	29	37	28	39	0.85 (0.27-2.63)





Antifongiques = selon FdR

Candida

- Colonisation multi-site
- **Beta-D-Glucanes élevés**
- **Neutropénie,**
- **Immunodépression**
- *Gravité*
- *Séjour prolongé réa*
- *Cathéters veineux centraux*
- *EER*
- *NPET*
- *Antibiothérapie large spectre*
- *Chirurgie/fistules sus-méso*
- *Brûlés*

Aspergillose

- **Galactomannane LBA**
- **Neutropénie,**
- **Corticottt haute dose**
- **Transplant organe solide**
- **Grefte ç souches hémato**

Autres IFI

(cryptococcus, histoplasma, blastomyces, coccidioidomycose)

- **Sérologies antigéniques**
- **HIV**
- **Corticottt haute dose**
- **Transplant organe solide**
- **Diabète**

Durées ATB

Durée ATB choc septique

Population/syndrome	RCT/systematic review (data extracted from)	Shorter duration	Longer duration	Outcomes	
Pneumonia	[301]	Capellier (2012)	8 days	15 days	No difference
	[301, 302]	Chastre (2003)	8 days	15 days	No difference
	[302]	El Moussaoui (2006)	3 days	8 days	No difference
	[301–303]	Fekih Hassen (2009)	7 days	10 days	No difference
	[302, 303]	File (2007)	5 days	7 days	No difference
	[302, 303]	Kollef (2012)	7 days	10 days	No difference
	[302, 303]	Leophonte (2002)	5 days	10 days	No difference
	[301]	Medina (2007)	8 days	12 days	No difference
	[302, 303]	Siegel (1999)	7 days	10 days	No difference
	[302, 303]	Tellier (2004)	5 days	7 days	No difference
Bacteremia	[302]	Chaudhry (2000)	5 days	10 days	No difference
	[302]	Runyon (1991)	5 days	10 days	No difference
	[304]	Yahav (2018)	7 days	14 days	No difference
Intra-abdominal infection	[305]	Montravers (2018)	8 days	15 days	No difference
	[293]	Sawyer (2015)	Max. 5 days	Max. 10 days	No difference
Urinary tract infection	[290]	Peterson (2008)	5 days	10 days	No difference



Durée ATB choc septique

Recommendation

30. For adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control, we **suggest** using shorter over longer duration of antimicrobial therapy

Weak recommendation, very low quality of evidence

suggèrent des durées courtes

Désescalade ATB

Désescalade ATB

Prélèvements
microbio

Antibiothérapie large spectre
= *pari* microbiologique
foyer
gravité
écologie service/hospital/pays
facteurs de risque BMR

Résultats microbio

**Diagnostic
microbiologique**
(identification)

Antibiogramme

adapter

adapter

Prélèvements

Antibiothérapie large spectre
= *pari* microbiologique
foyer
gravité
écologie service/hospital/pays
facteurs de risque BMR

Suivi

- clinique
- imagerie
- biologique

- ±biomarqueurs
- (dynamique CRP, PCT)

Amélioration

désescalade



Désescalade

Recommendation

29. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** daily assessment for de-escalation of antimicrobials over using fixed durations of therapy without daily reassessment for de-escalation

Weak recommendation, very low quality of evidence

réévaluations quotidiennes des possibilités de désescalade ATB



Désescalade ATB

Prélèvements
microbio

Antibiothérapie large spectre
= *pari* microbiologique
foyer
gravité
écologie service/hospital/pays
facteurs de risque BMR

Résultats microbio

Diagnostic
microbiologique
(identification)

Antibiogramme

adapter

adapter

Prélèvements

Antibiothérapie large spectre
= *pari* microbiologique
foyer
gravité
écologie service/hospital/pays
facteurs de risque BMR

Suivi

- clinique
- imagerie
- biologique
- ±biomarqueurs
- (dynamique CRP, PCT)

Recommendation

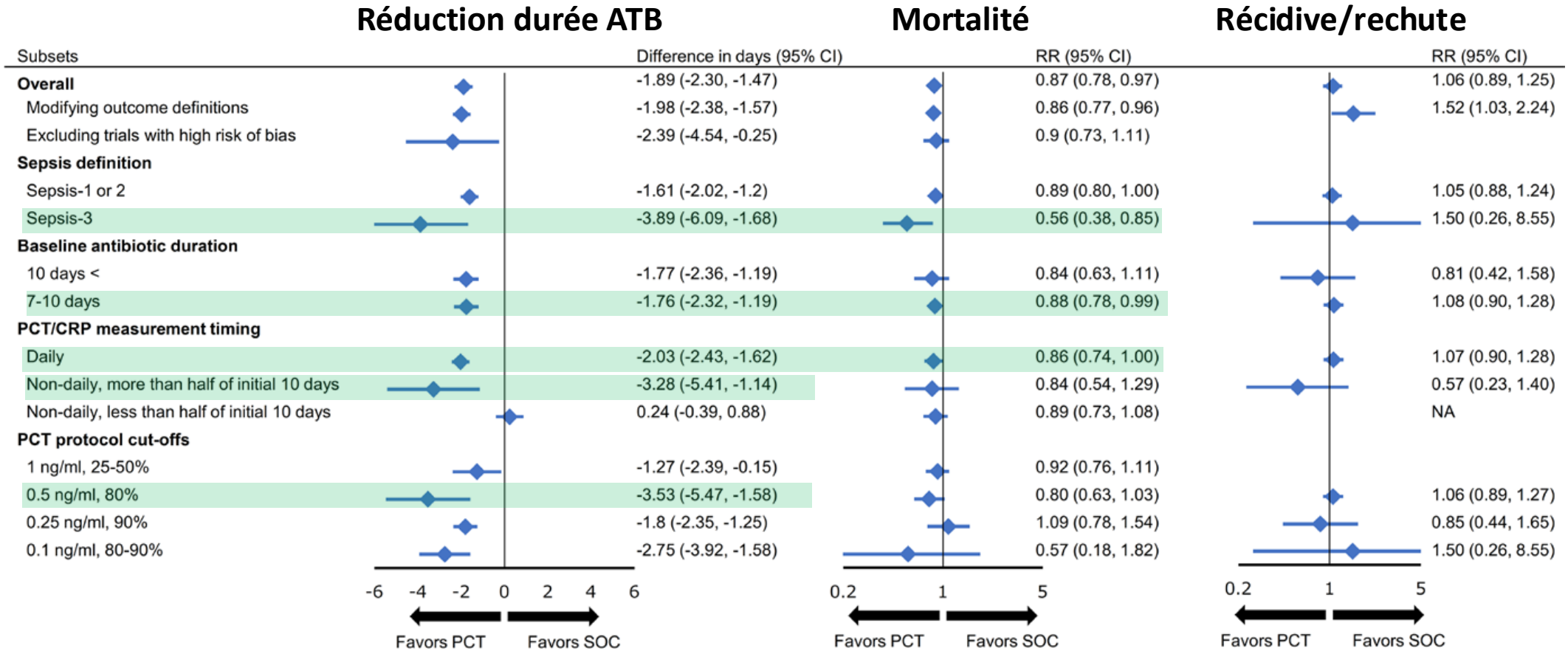
31. For adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control where optimal duration of therapy is unclear, we **suggest** using procalcitonin AND clinical evaluation to decide when to discontinue antimicrobials over clinical evaluation alone

Weak recommendation, low quality of evidence

Suivi clinique et PCT pour arrêter ATB

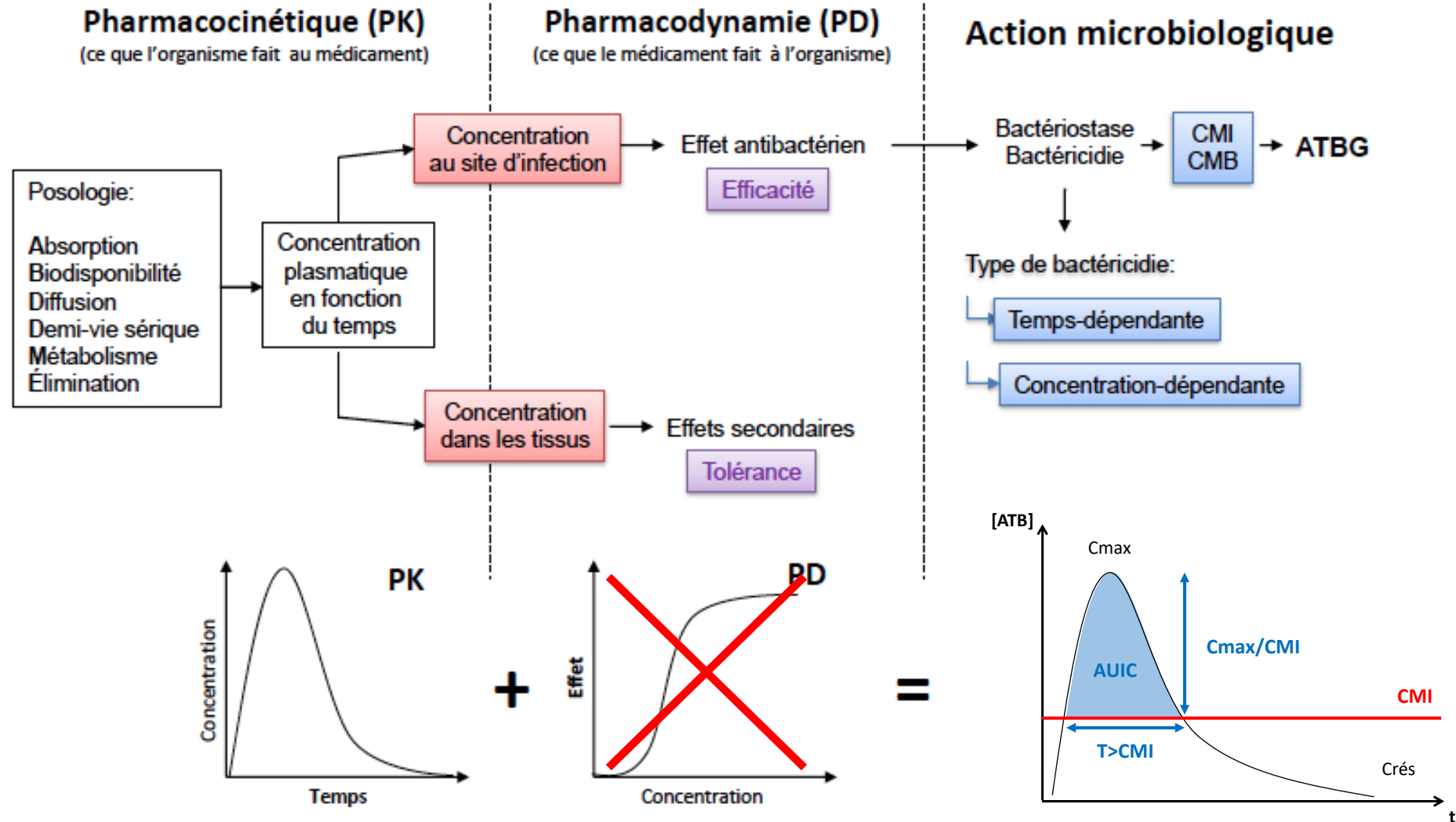
Actualisation : biomarqueurs (PCT)

Méta-analyse en reseau de 18 études, 5023 participants

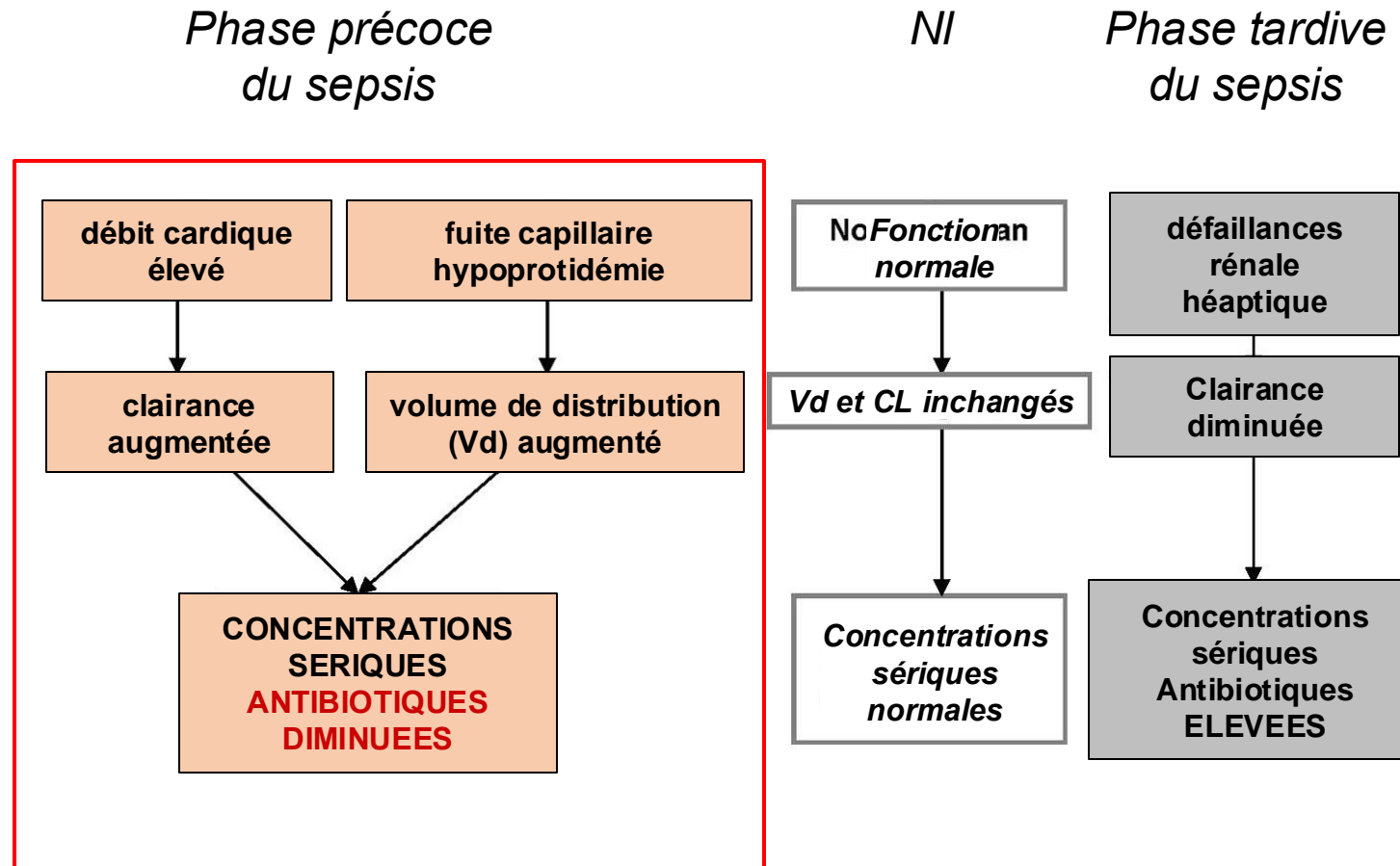


PK/PD

PK/PD ATB : effet/concentration ~ sensibilité souche à l'ATB

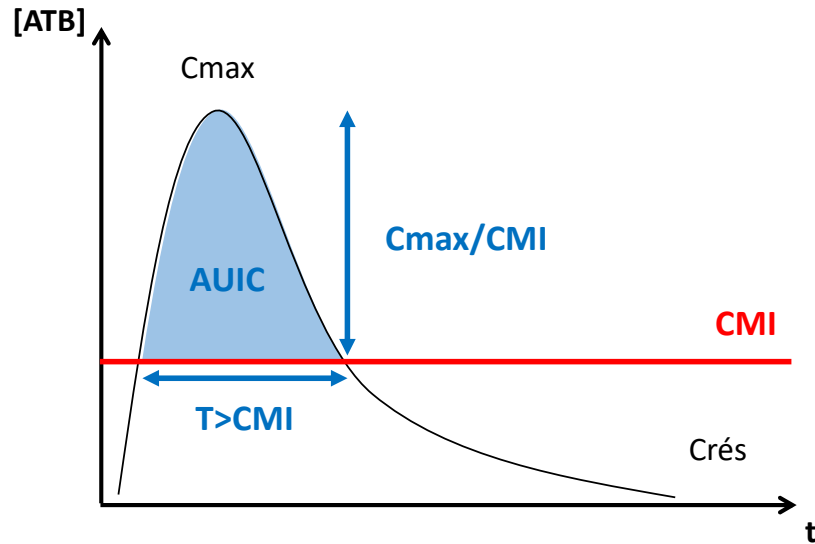


Altérations PK/PD du choc septique

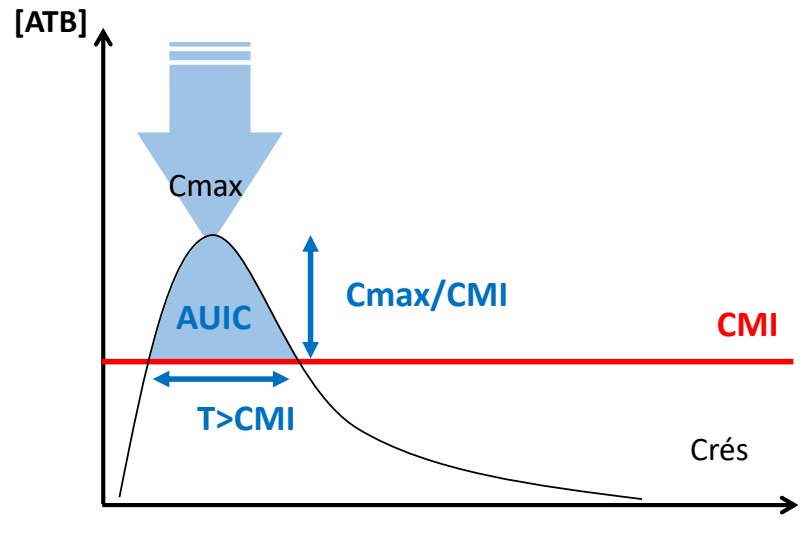


paramètres PK/PD d'efficacité + altérations PK/PD + résistances

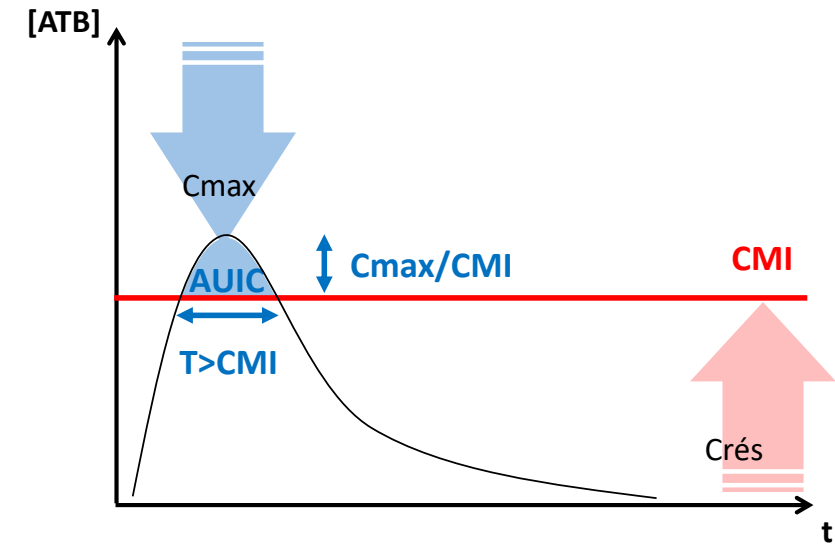
Standard



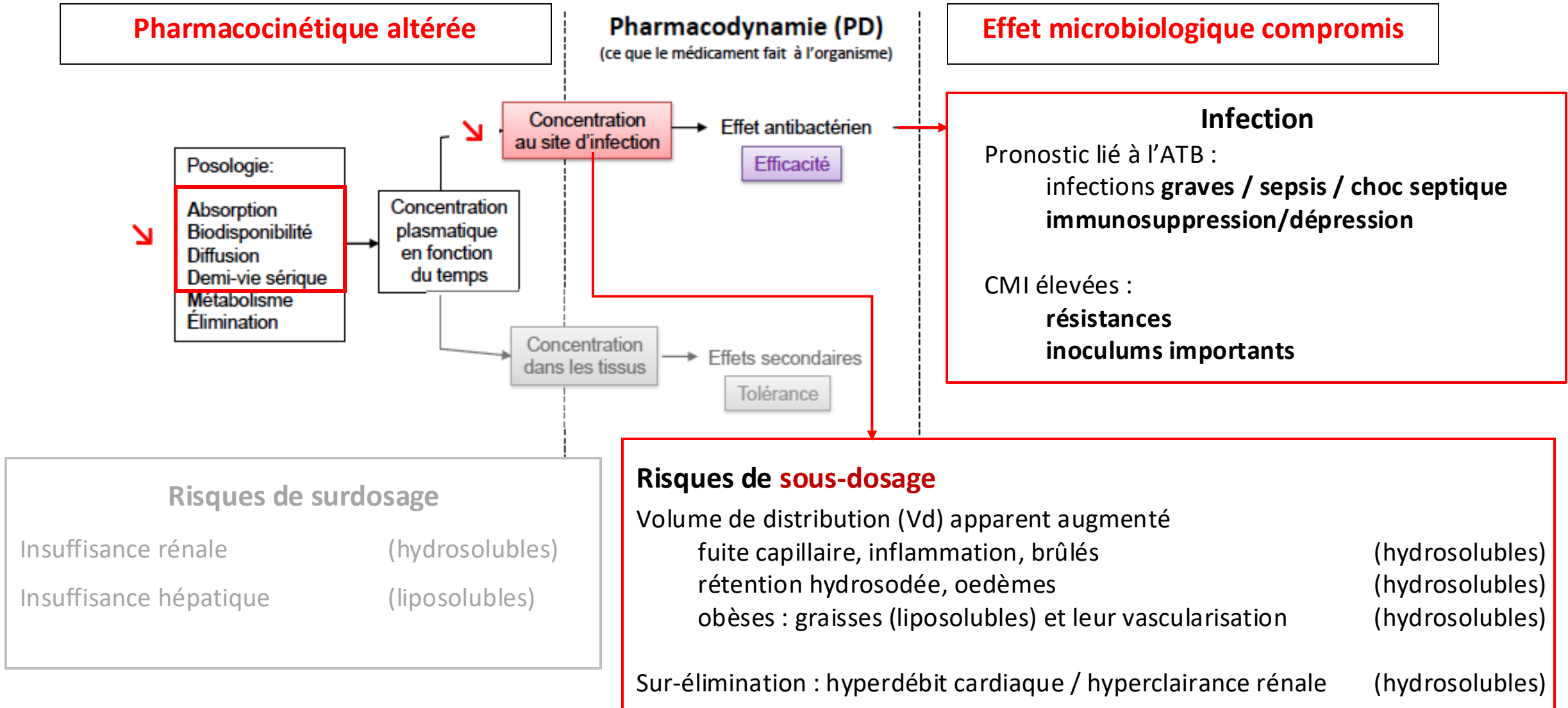
Altérations PK/PD réa



Altérations PK/PD réa + résistance



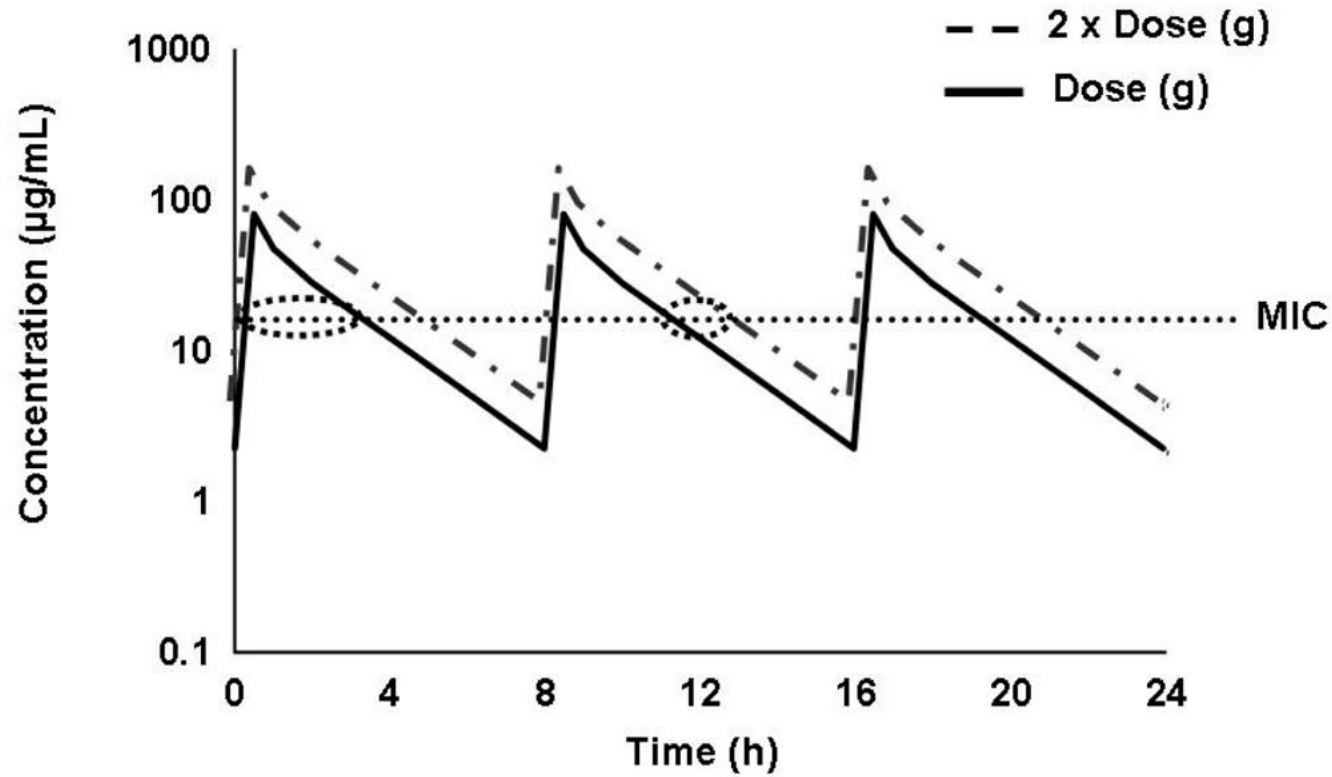
Pour quels patients la relation PK/PD ATB est importante ?



Paramètres d'optimisation PK/PD théoriques

Classe d'antibiotique	Modalité de bactéricidie	Paramètre en relation avec l'efficacité	Optimisation de l'efficacité	Prévention des résistances	Effet post antibiotique
Bêtalactamines	Temps dépendant	T > CMI (AUC)	↗ T > CMI ↗ AUC	↗ T > CMI	Faible
Glycopeptides	Temps dépendant	T > CMI (AUC)	↗ T > CMI ↗ AUC	↗ T > CMI	Faible
Aminosides	Concentration dépendant	C _{max} /CMI (AUC)	↗ C _{max} /CMI ↗ AUC	↗ C _{max} > CMI	+
Fluoroquinolones	Concentration dépendant	C _{max} /CMI (AUC)	↗ C _{max} /CMI ↗ AUC	↗ C _{max} > CMI	+

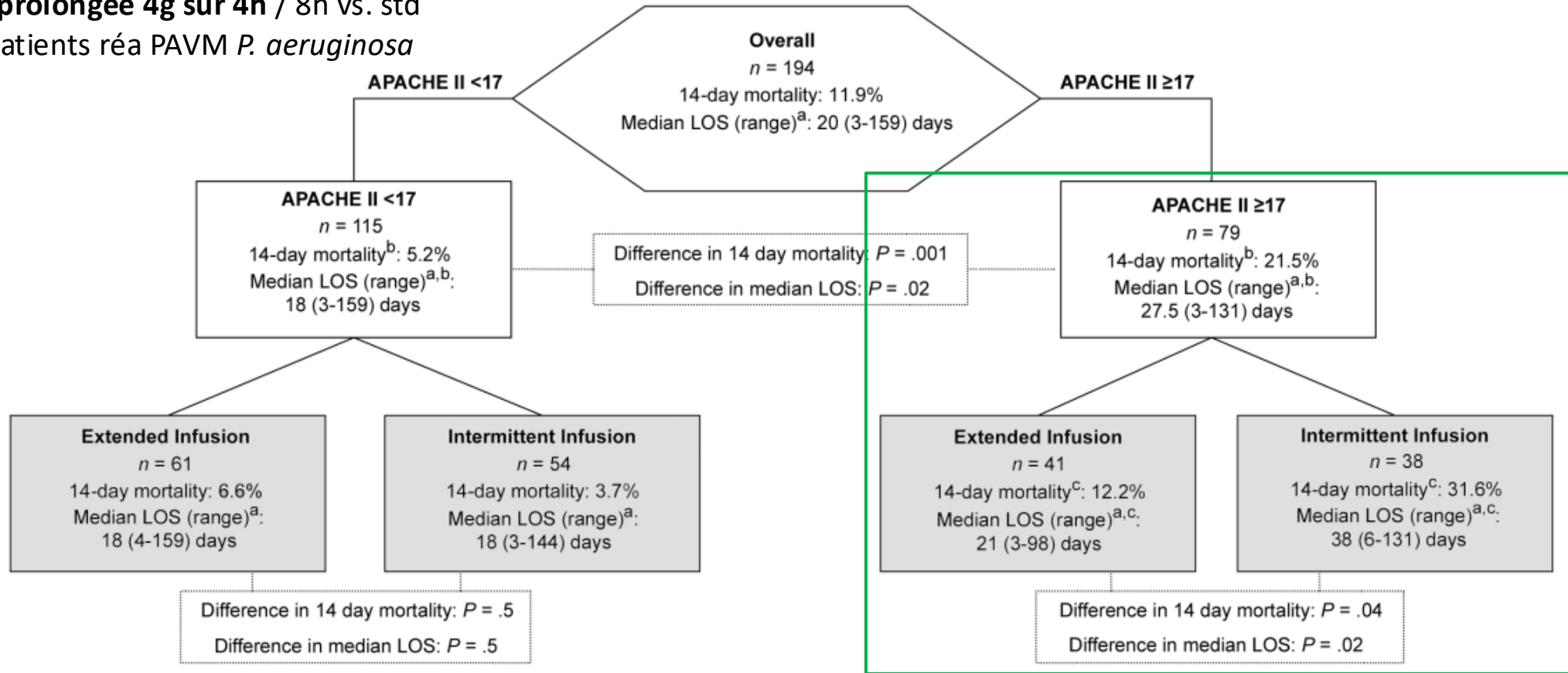
Optimisation - β -lactamines : augmentation de doses ?



Augmentation de doses (de charge) augmente le pic ET le temps > CMI

Optimisation - β -lactamines : perfusions prolongées

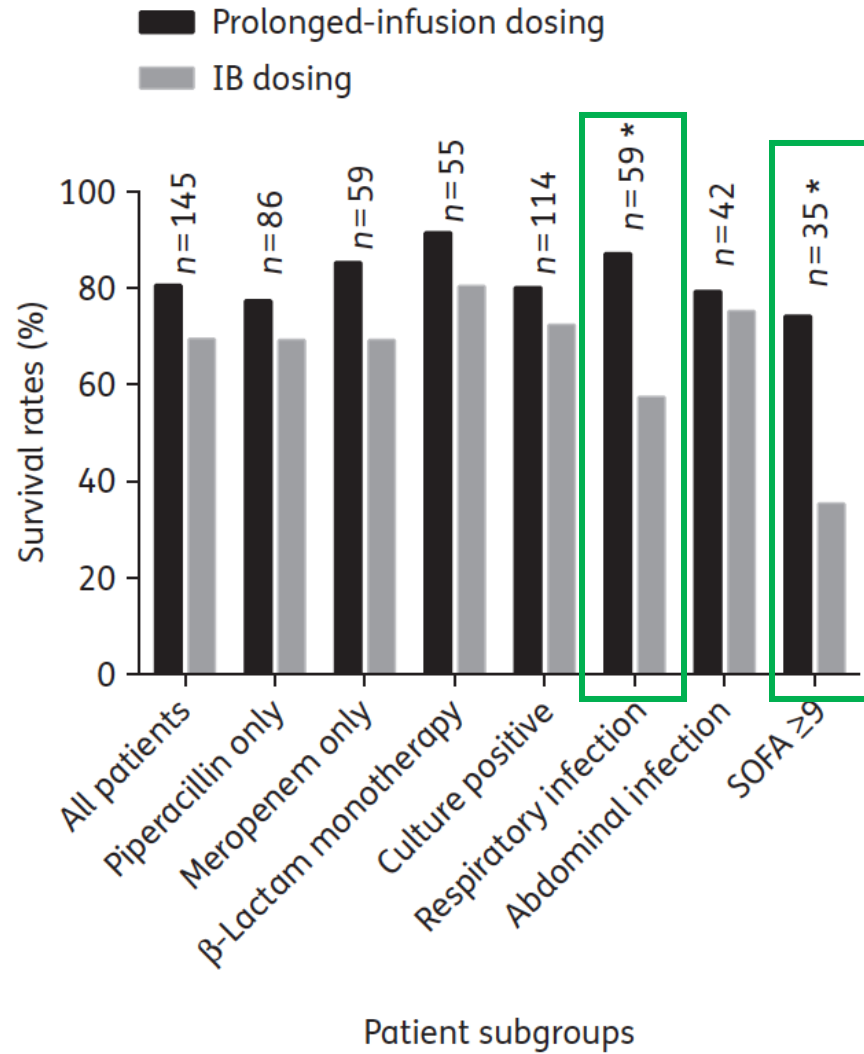
RCT, **prolongée 4g sur 4h / 8h vs. std**
192 patients réa PAVM *P. aeruginosa*



***perfusions prolongées diminuent mortalité et durée de séjour
UNIQUEMENT chez les PATIENTS GRAVES***

Optimisation - β -lactamines : perfusions prolongées

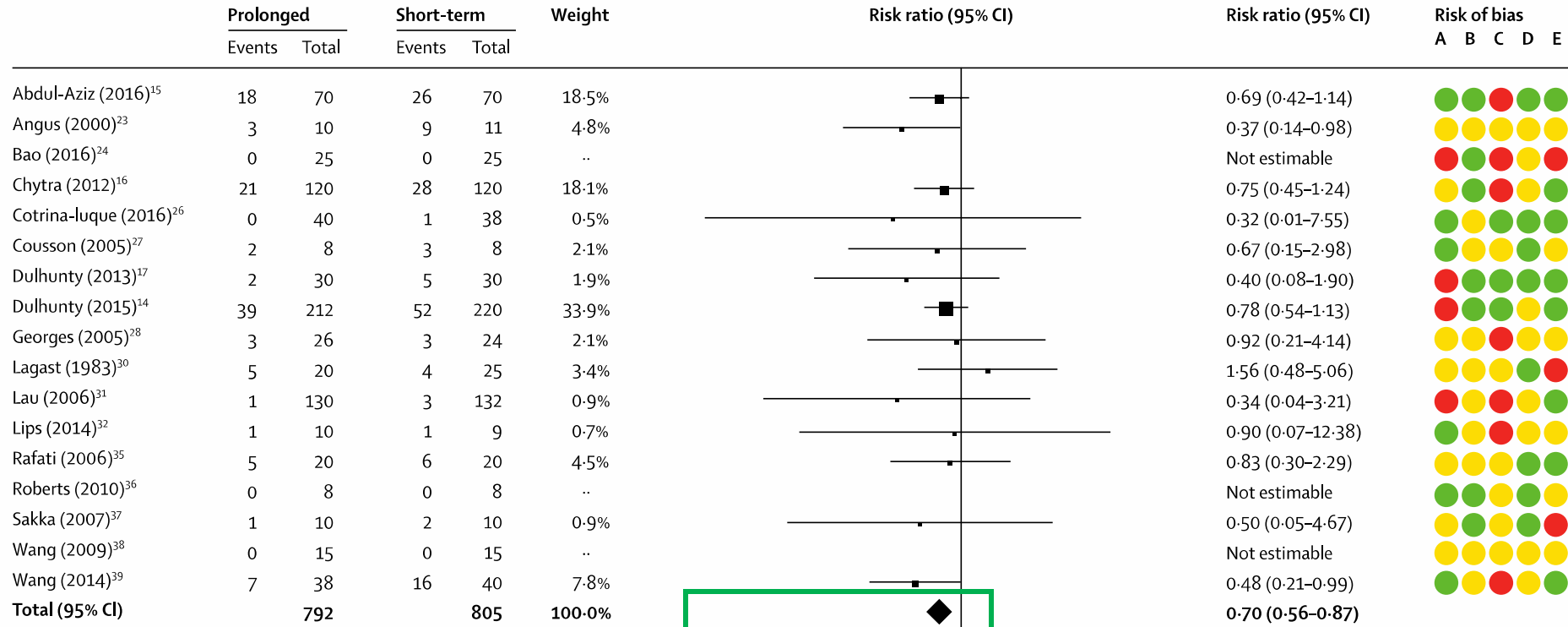
PIP/TAZ
 méropénème
 prolongées vs. std
 analyse post-hoc
 étude DALI



diminution mortalité en réa :

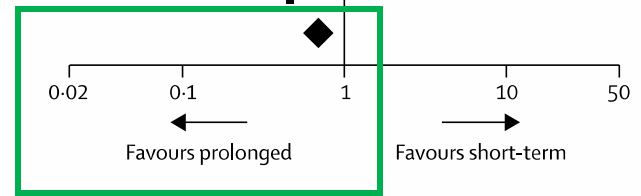
- Infections **respiratoires**
(non-eradicable!)
- patients **graves** SOFA ≥ 9

Optimisation - β -lactamines : perfusions prolongées



Heterogeneity: $\tau^2=0.00$; $\chi^2=6.47$, $df=13$ ($p=0.93$); $I^2=0\%$
 Test for overall effect: $Z=3.25$ ($p=0.001$)

- (A) Random sequence generation (selection bias)
 - (B) Allocation concealment (selection bias)
 - (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
 - (D) Incomplete outcome data (attrition bias)
 - (E) Selective reporting (reporting bias)
- High risk of bias
 - Low risk of bias
 - Unclear risk of bias



diminution mortalité avec perfusions prolongées

Optimisation β -lactamines : perfusions prolongées (étude BLING-III)

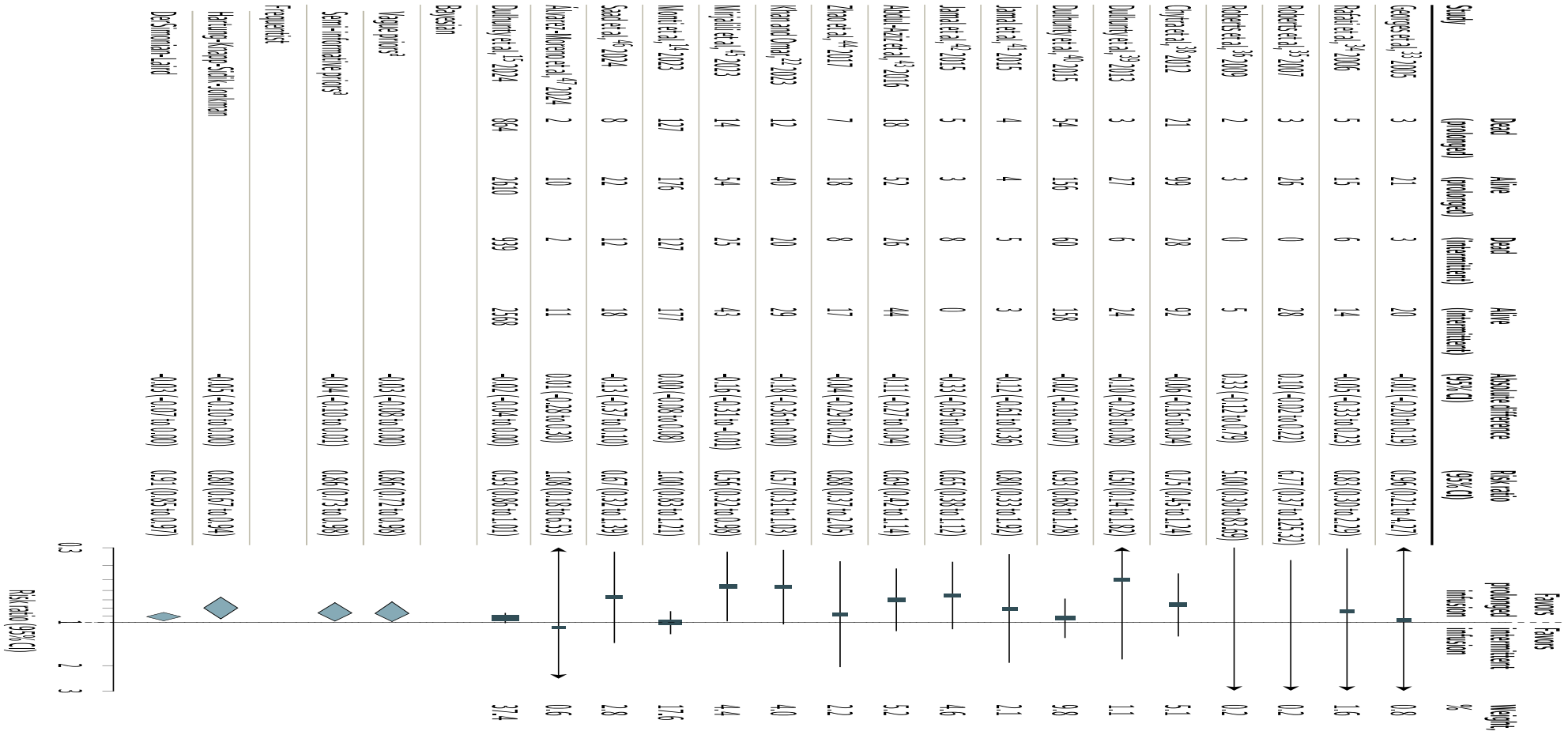
RCT 104 réanimations
continue vs. intermittente

Characteristic	Continuous infusion (n = 3498) ^a	Intermittent infusion (n = 3533) ^a
Primary site of infection, No./total (%)		
Pulmonary	2062/3494 (59.0)	2119/3532 (60.0)
Intra-abdominal	469/3494 (13.4)	447/3532 (12.7)
Blood	268/3494 (7.7)	294/3532 (8.3)
Urinary	214/3494 (6.1)	166/3532 (4.7)
Skin	184/3494 (5.3)	186/3532 (5.3)
Gut	98/3494 (2.8)	120/3532 (3.4)
Central nervous system	65/3494 (1.9)	74/3532 (2.1)
Intravenous catheter	18/3494 (0.5)	20/3532 (0.6)
Endocarditis	13/3494 (0.4)	4/3532 (0.1)
Other ^f	103/3494 (2.9)	102/3532 (2.9)

Outcome	Continuous infusion (n = 3498) ^a	Intermittent infusion (n = 3533) ^a	Absolute difference, % (95% CI)	Odds ratio or mean difference (95% CI)	P value ^b
Primary outcome					
All-cause mortality at day 90, No./total (%)	864/3474 (24.9)	939/3507 (26.8)	-1.9 (-4.9 to 1.1)	0.91 (0.81 to 1.01)	.08
Adjusted analysis			-2.2 (-5.5 to 1.1)	0.89 (0.79 to 0.99)	.04
Secondary outcomes					
Clinical cure at day 14, No./total (%)	1930/3467 (55.7)	1744/3491 (50.0)	5.7 (2.4 to 9.1)	1.26 (1.15 to 1.38)	<.001
New acquisition, colonization, or infection with an MRO or <i>C difficile</i> , No./total (%) ^c	253/3498 (7.2)	266/3533 (7.5)	-0.3 (-1.9 to 1.4)	0.96 (0.80 to 1.15)	.65
All-cause ICU mortality, No./total (%)	595/3474 (17.1)	645/3507 (18.4)	-1.3 (-4.0 to 1.4)	0.92 (0.81 to 1.04)	.35
All-cause hospital mortality, No./total (%)	808/3474 (23.3)	878/3507 (25.0)	-1.8 (-4.8 to 1.2)	0.91 (0.81 to 1.02)	.27

continue : diminution mortalité ajustée j90 et guérison Clinique j14

Actualisation : meta-analyse avec étude BLING III



augmentation RR de survie (0.8-0.9) avec perfusions prolongées



Perfusions prolongées β -lactamines

Recommendation

25. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using prolonged infusion of beta-lactams for maintenance (after an initial bolus) over conventional bolus infusion

Weak recommendation, moderate quality of evidence

perfusions prolongés de bêta-lactamines après dose de charge

Optimisation vancomycine : charge puis perfusion continue

Table 3. Odds ratios for intensive care unit (ICU) mortality in the multivariate analysis

Variable	ICU Mortality	
	Full Cohort (n = 150) OR (95% CI)	VAP-ORSA (n = 75) OR (95% CI)
VAP-ORSA	3.8 ^a (1.05–14.1)	—
Bacteremia by ORSA	NS	4.4 ^a (1.1–17.5)
Vancomycin in continuous infusion	—	0.22 ^a (0.05–0.8)
Trauma	NS	NS

VAP, ventilator-associated pneumonia; ORSA, oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*; OR, odds ratio; CI, confidence interval; NS, not significant.

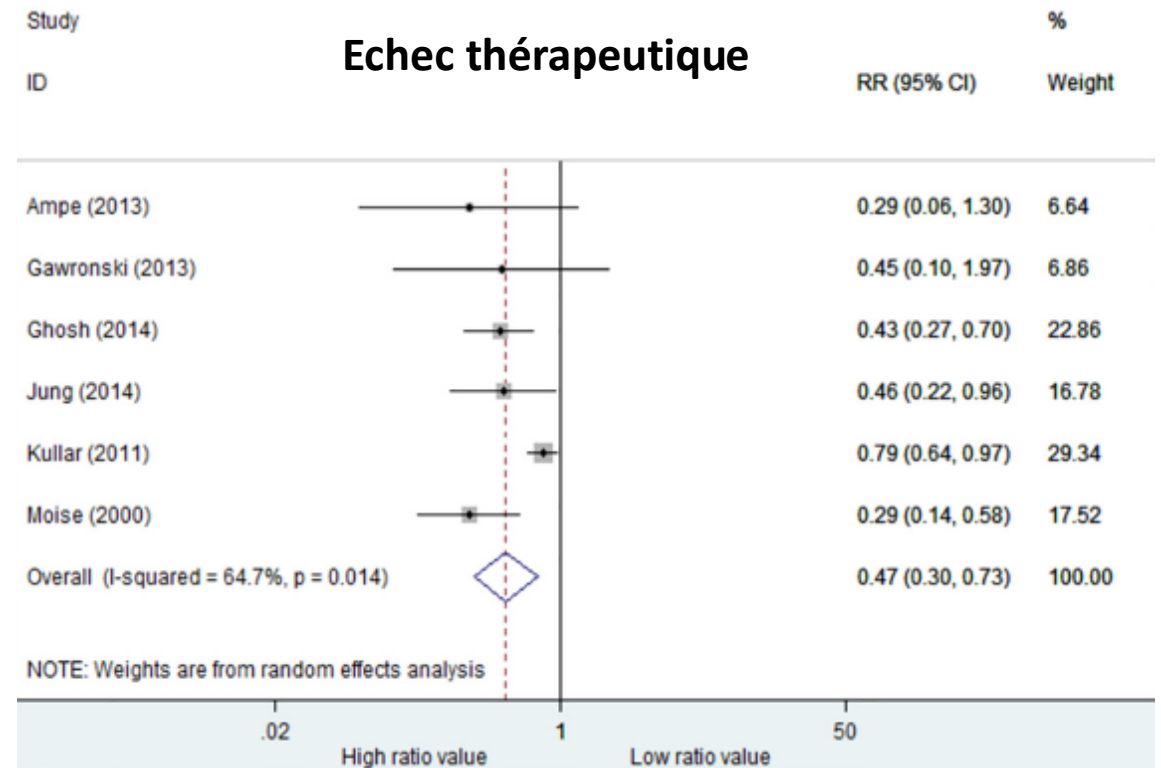
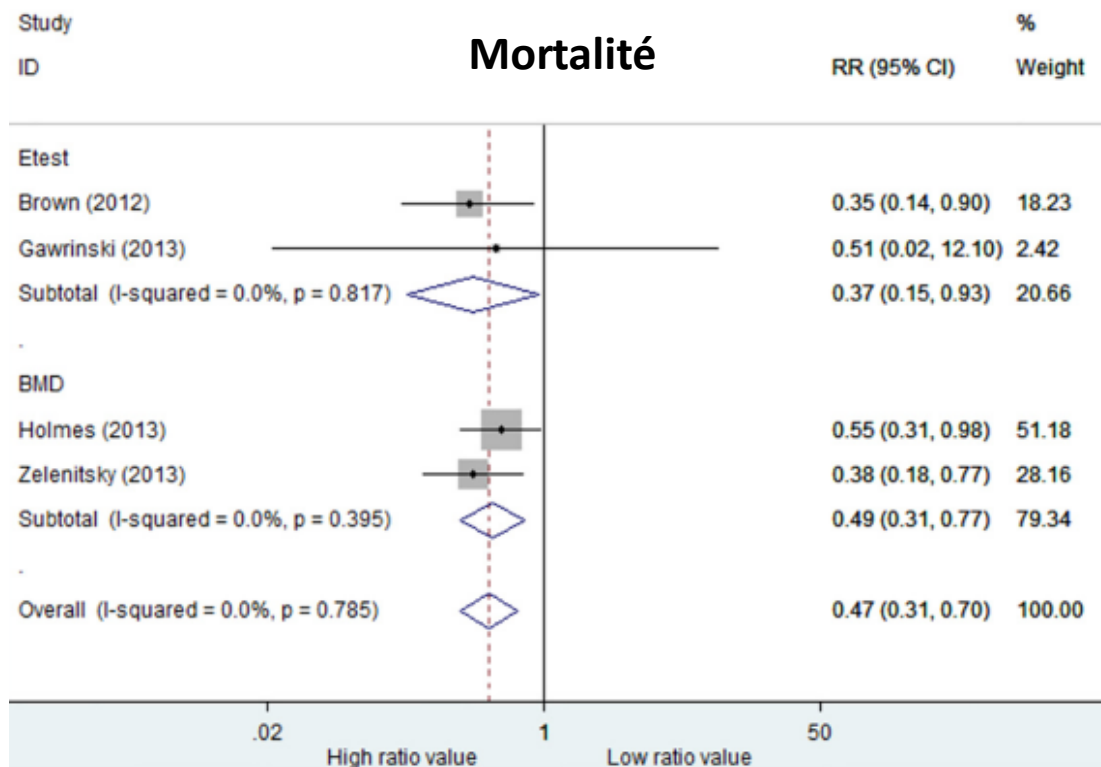
^a $p < .05$.

diminution de mortalité si bolus 2g puis 50 mg/kg pour résiduelle à 20

Optimisation – vancomycine : seuil AUC_{24}/CMI d'efficacité ?

Meta-analysis

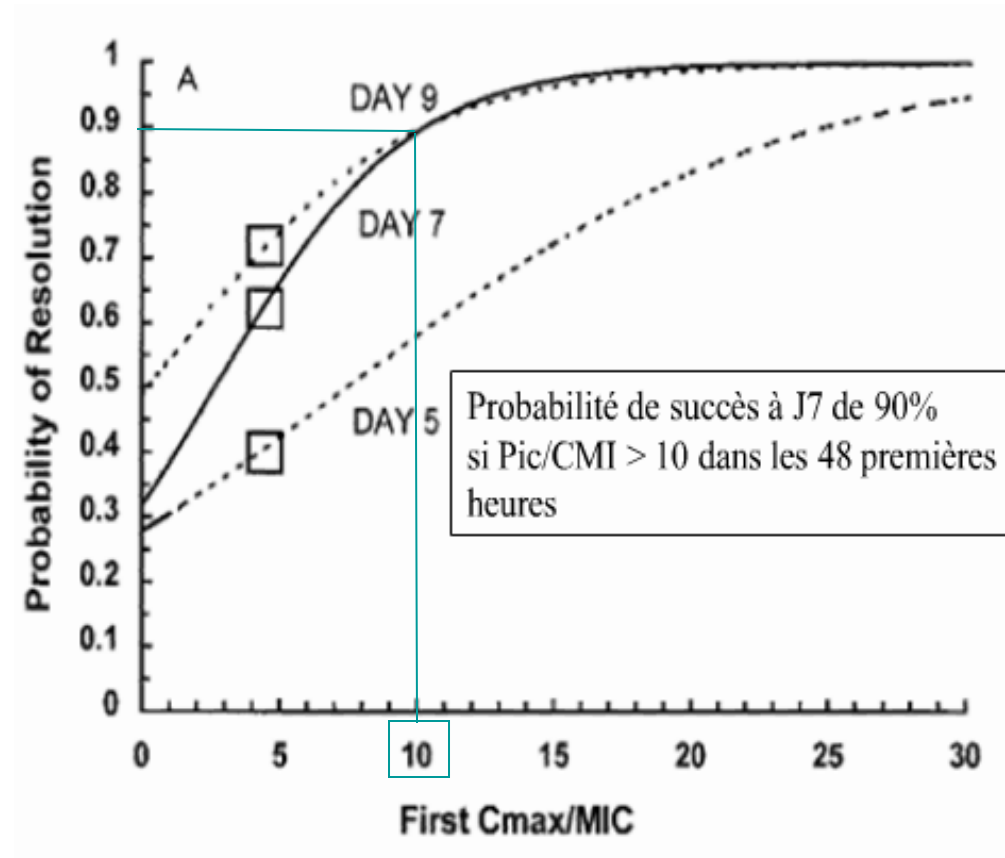
AUC_{24}/CMI selon seuil 460 mg.h/L



Diminution mortalité et diminution échecs si cible élevée $AUC_{24}/MIC > 400$ mg.h/L

Optimisation – aminosides : premier pic

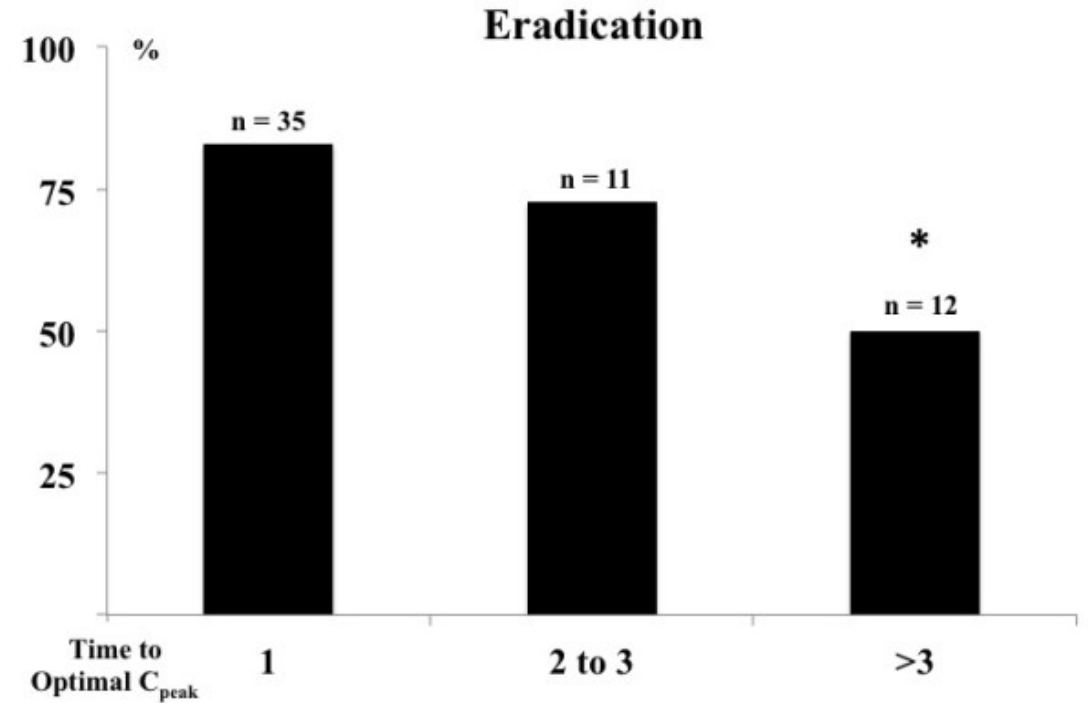
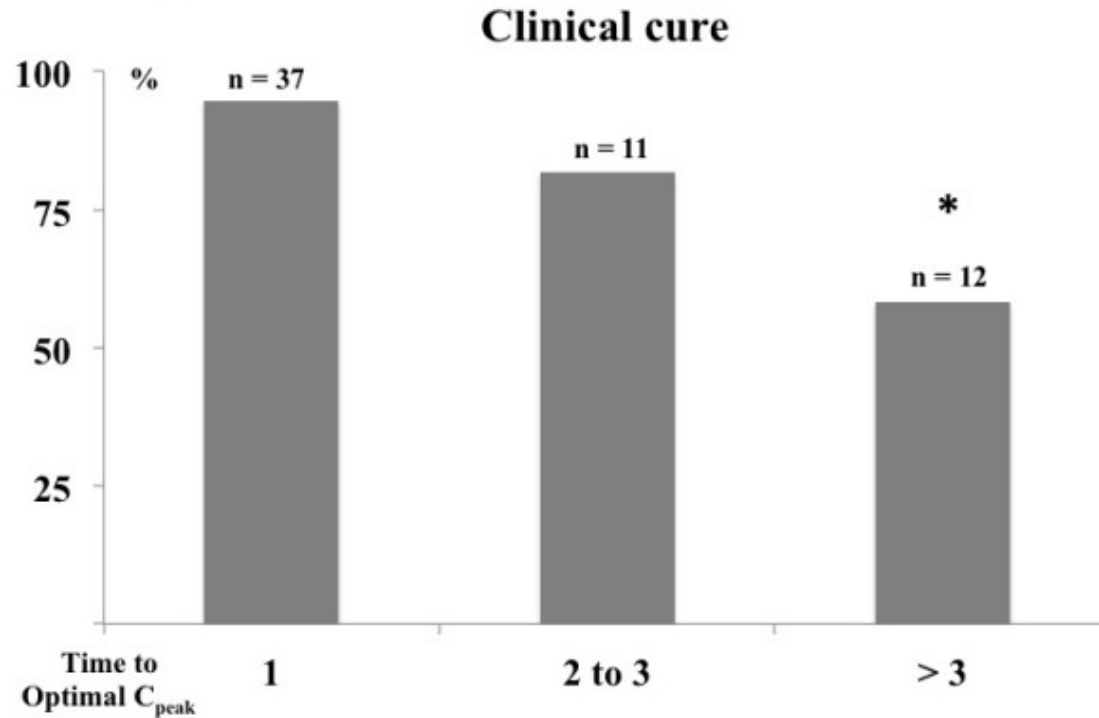
Pneumopathie BGN sous aminosides



Amikacine : premier pic...*non rattrapable!*

Délai (j) du pic optimal (> 10x CMI)

PAVM (30% *P. aeruginosa*)



1er Pic C_{max} > 10 x CMI...non rattrapable



Paramètres d'optimisation PK/PD

Drug or drug class	PK/PD index associated with bacterial killing or efficacy	Drug concentration target	Considerations for optimised dosing ^a	References
Antibacterials				
Aminoglycosides	AUC_{0-24}/MIC ; C_{max}/MIC	AUC 70–100 C_{max}/MIC 8–10	Use extended interval dosing with patient weight and kidney function	[237]
Beta-lactams	$fT_{>MIC}$	$C_{min} > MIC$	Use prolonged infusions, consider patient weight and kidney function	[253]
Colistin	AUC_{0-24}/MIC	Unspecified	Use patient weight and kidney function	[259]
Daptomycin	AUC_{0-24}/MIC ; C_{max}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC > 200$	Use patient weight and kidney function	[237]
Fluoroquinolones	AUC_{0-24}/MIC ; C_{max}/MIC	AUC_{0-24}/MIC 80–125	Use kidney function	[237]
Vancomycin	AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24}/MIC 400	Use patient weight and kidney function	[260]
Antifungals				
Fluconazole	AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24}/MIC 100	Use patient weight and kidney function	[261]
Posaconazole	AUC_{0-24}/MIC	C_{min} 1–4 mg/L	Use formulation-specific dose	[261]
Voriconazole	AUC_{0-24}/MIC	C_{min} 2–6 mg/L	Use patient weight	[261]



Paramètres d'optimisation PK/PD

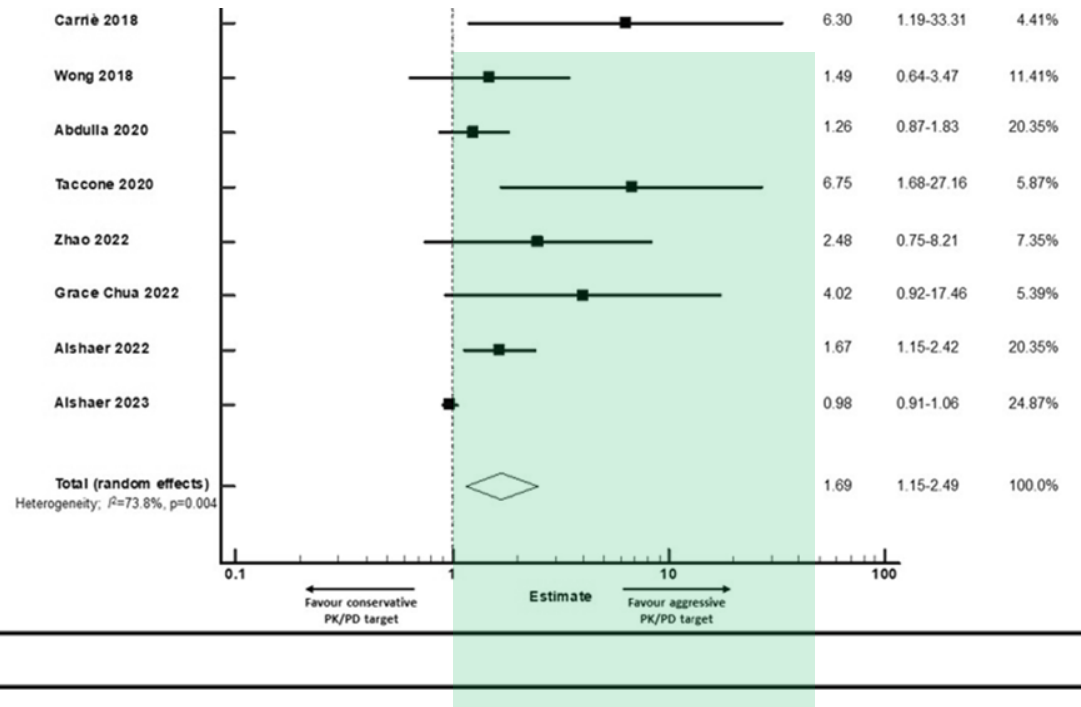
Recommendation

26. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** optimising dosing strategies of antimicrobials based on accepted pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) principles and specific drug properties

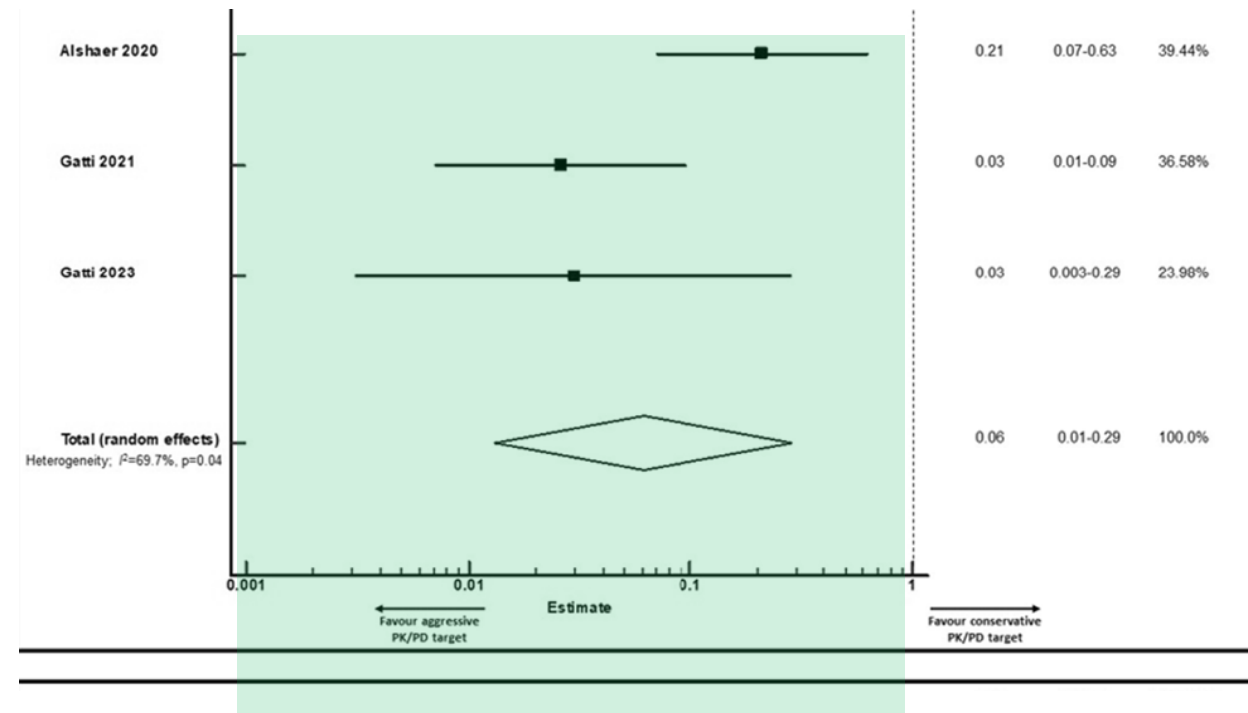
Best Practice Statement

optimisation PK/PD pour le sepsis / choc septique

Cibles PK/PD “aggressives” vs. standard : meta-analyse



augmentation guérison clinique



diminution émergence résistances sous ttt

Cibles d'optimisation PK/PD choc septique

Risque élevé

Gravité/choc septique

Neutropénie fébrile

Foyers "protégés" (abcès...)

Risque faible

Cibles PK/PD "AGRESSIVES"

(but : reduction charge bact. $\geq 2 \log_{10}$ CFU/mL)

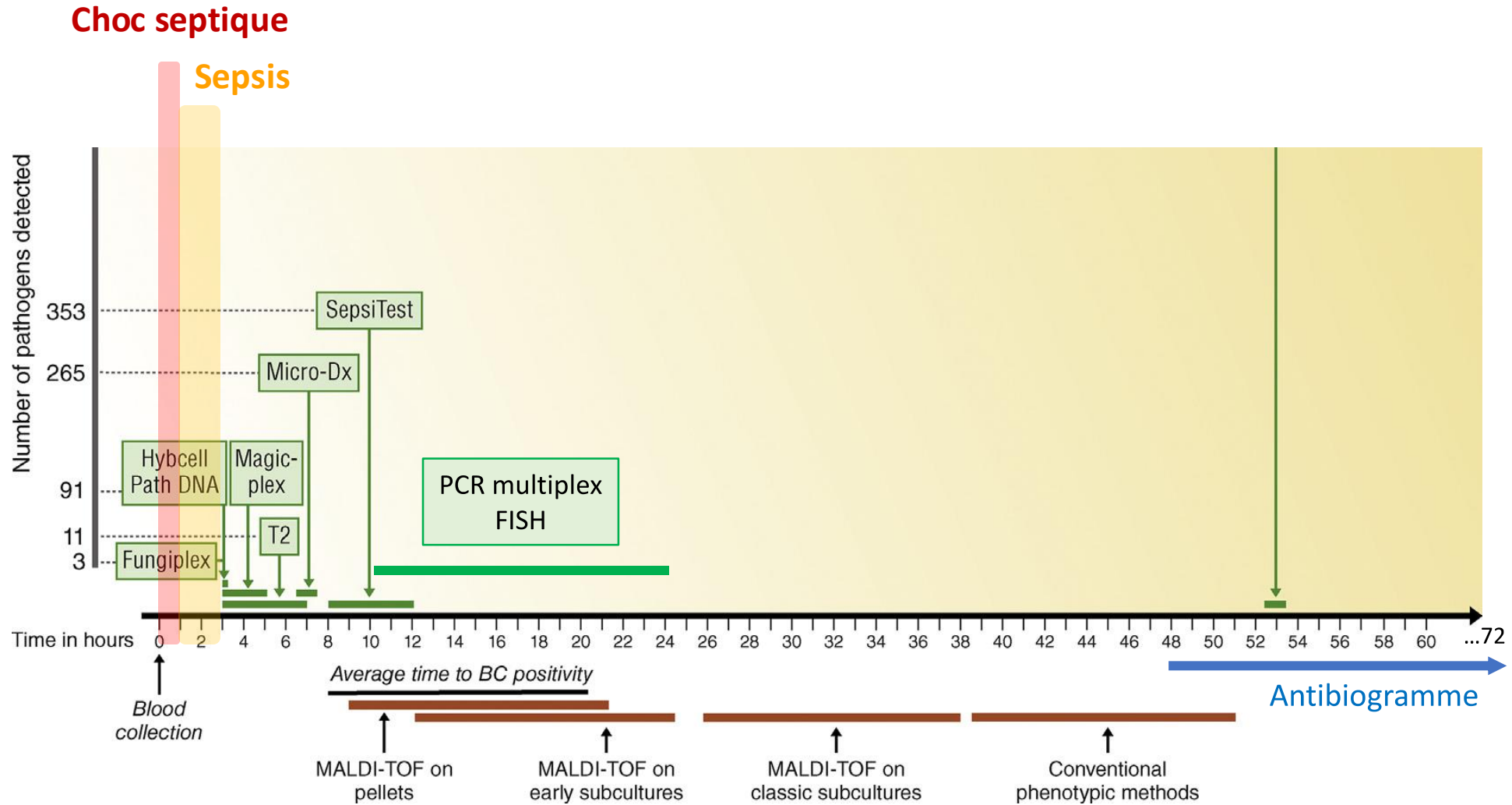
- Bêta-lactamines $C_{min}/CMI > 4$
- Aminosides $C_{max}/CMI > 10$
- Vancomycine $AUC/CMI > 451$
- Fluoroquinolones AUC/CMI **125-250**

Cibles PK/PD conventionnelles

(but : reduction charge bact. $\geq 1 \log_{10}$ CFU/mL)

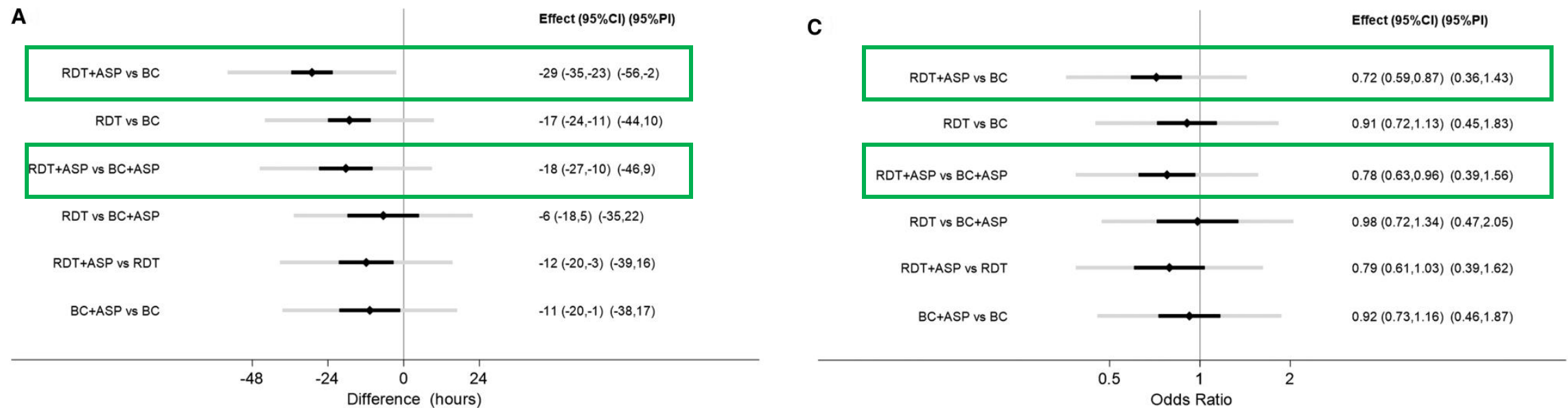
- Bêta-lactamines $C_{min}/CMI > 1$
- Aminosides $C_{max}/CMI > 8$
- Vancomycine $AUC/CMI > 400$
- Fluoroquinolones $AUC/CMI > 125$

Mais...temporalité des informations microbiologiques dont CMI



Actualisation : tests de diagnostic microbiologique rapide

Méta-analyse en reseau, 88 études



Tests rapides AVEC stewardship (portocoles, conseil microbio...) vs. culture avec ou sans stewardship

reduction du délai de traitement optimal 18-29 heures de moins

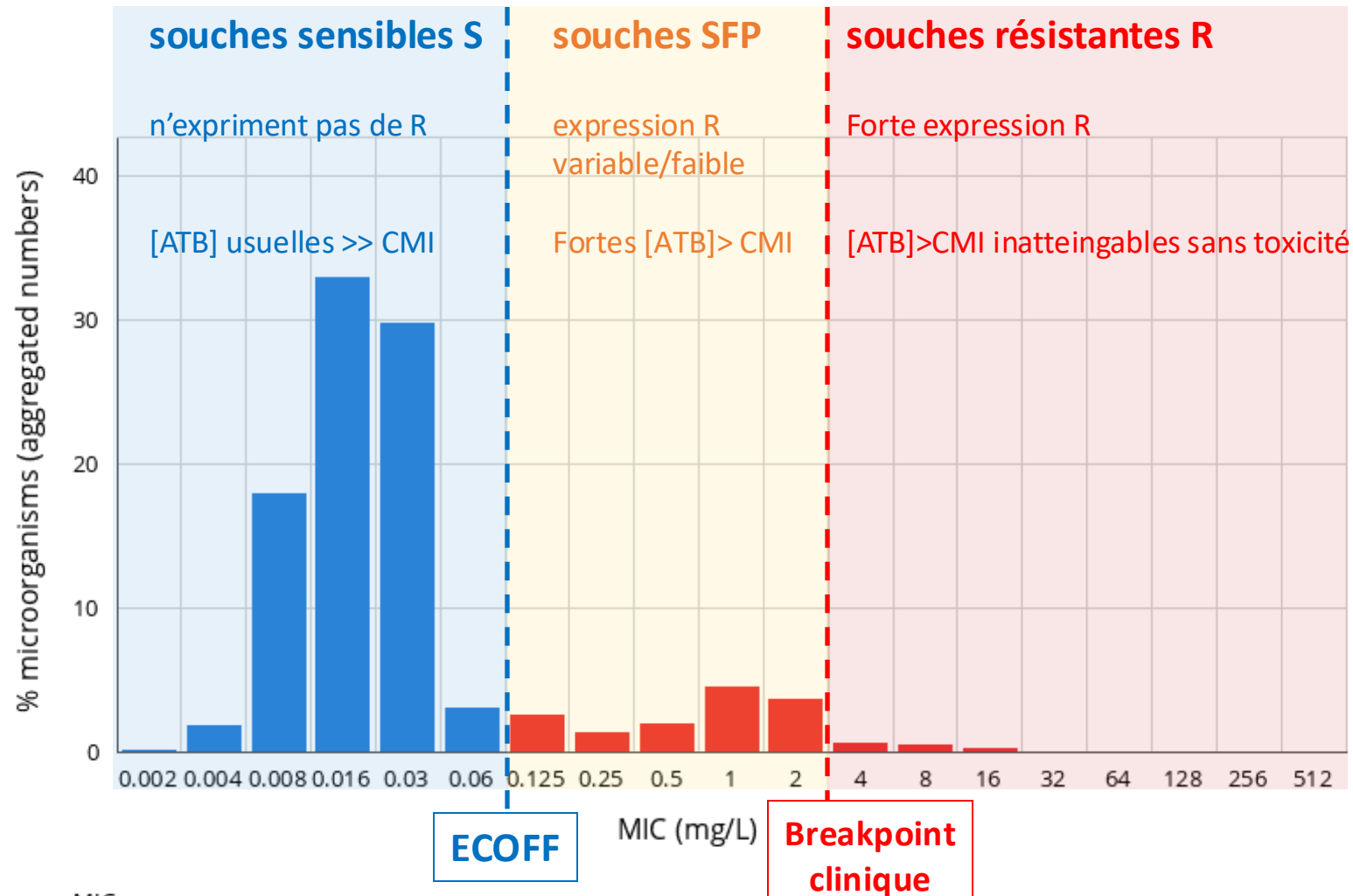
reduction du risque de mortalité : OR 0,72-0,78

Optimisation PK/PD ATB

1. “Probabiliste” **en l’absence de CMI : de l’initiation du traitement jusqu’à ATBgramme**
2. “Documentée” : avec la CMI du pathogène sur ATBgramme (48-72h)

Quelle(s) CMI quand on n'a pas encore l'antibiogramme ?

EUCAST
amoxicilline
S. pneumoniae

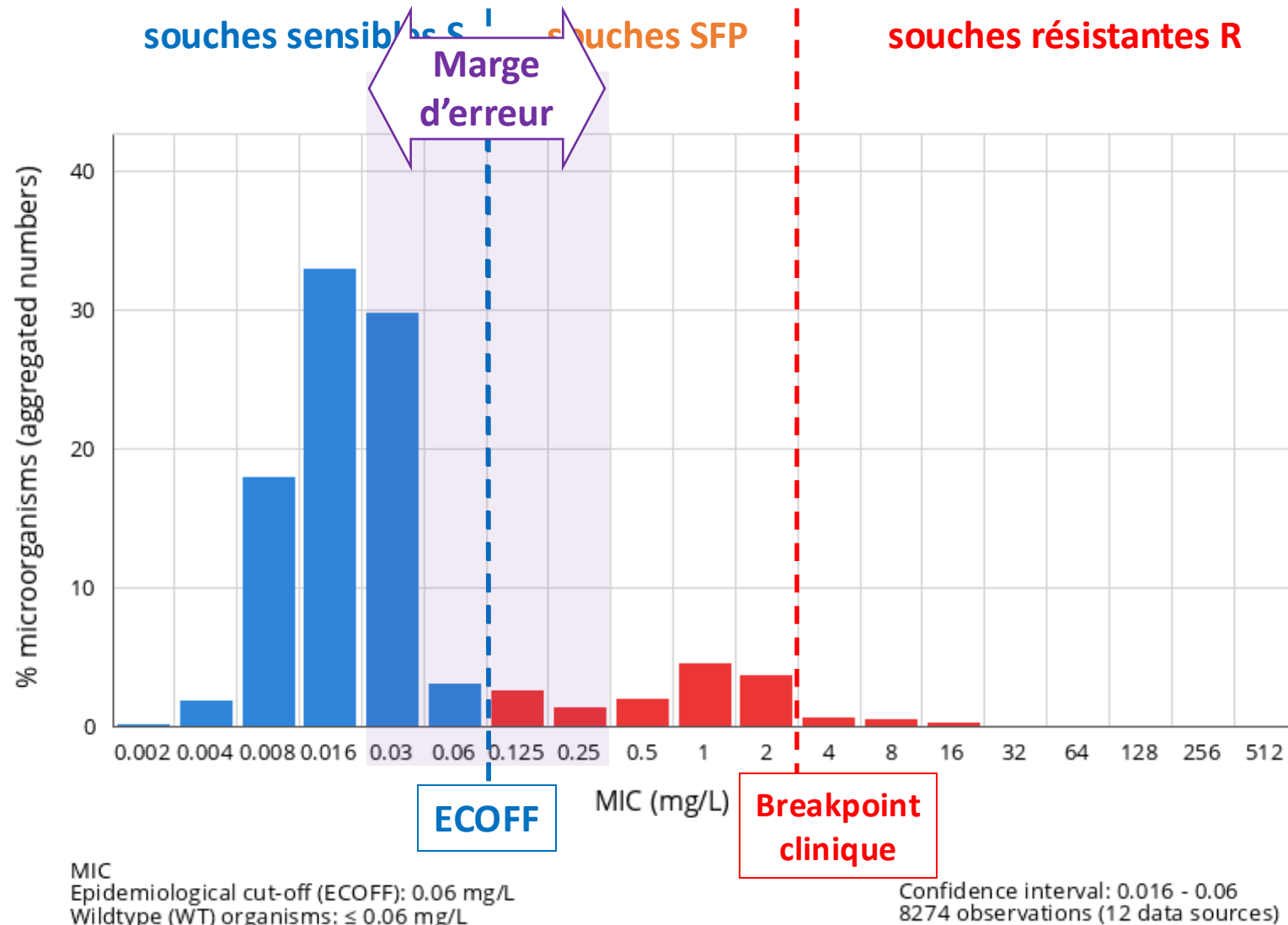


MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.06 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.06 mg/L

Confidence interval: 0.016 - 0.06
8274 observations (12 data sources)

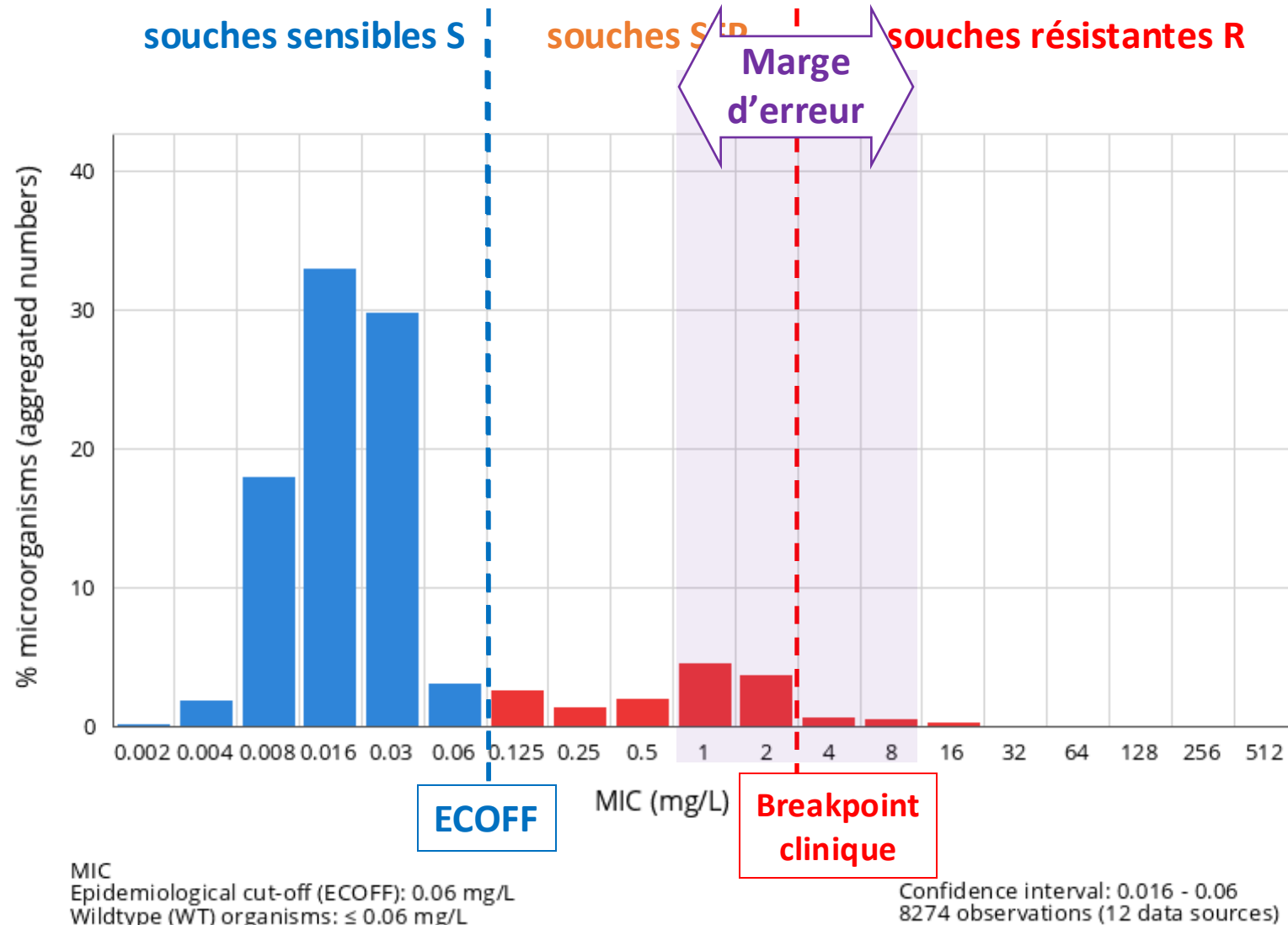
Quelle(s) CMI quand on n'a pas encore l'antibiogramme ?

EUCAST
amoxicilline
S. pneumoniae



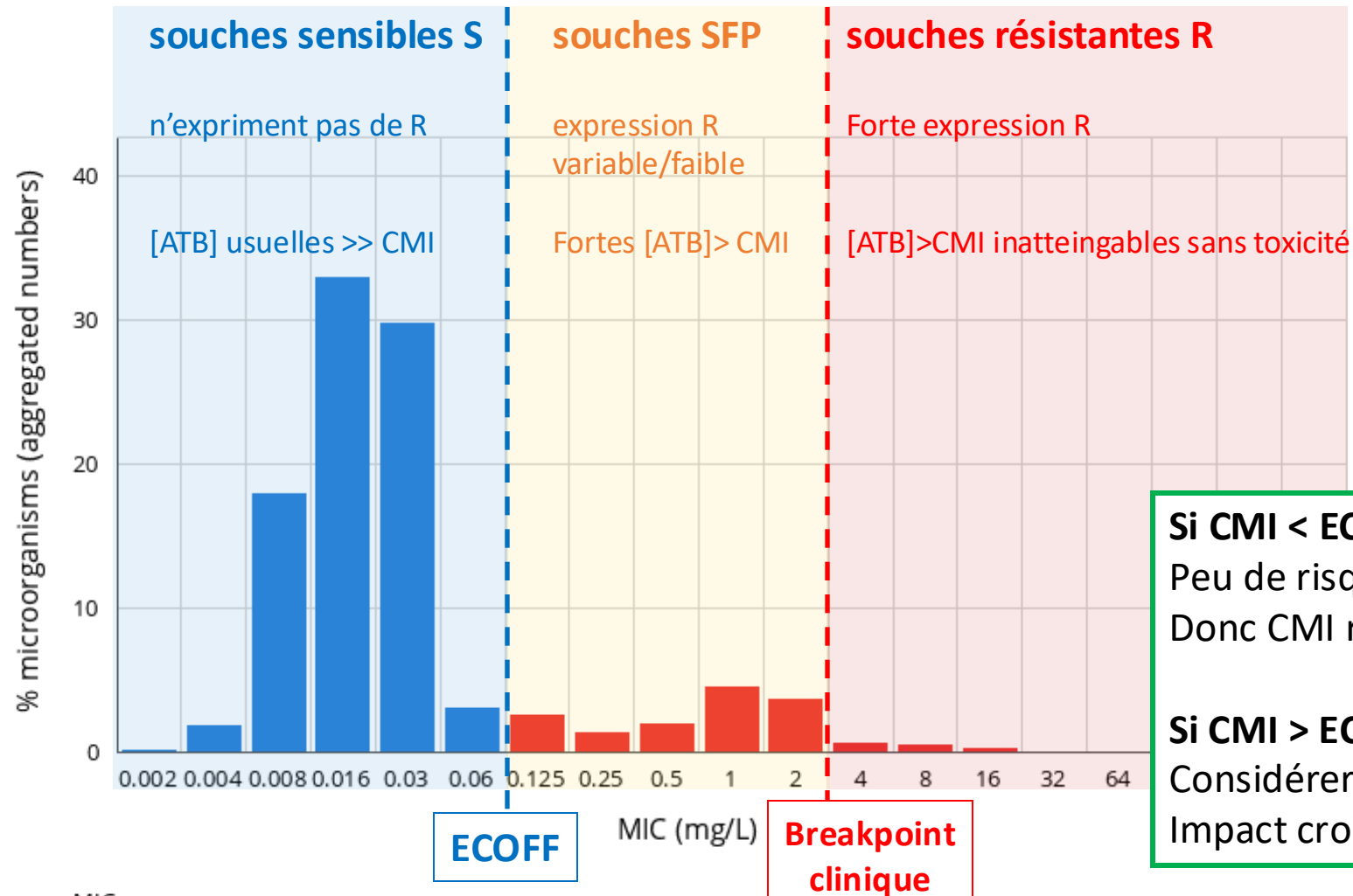
Quelle(s) CMI quand on n'a pas encore l'antibiogramme ?

EUCAST
amoxicilline
S. pneumoniae



Quelle(s) CMI quand on n'a pas encore l'antibiogramme ?

EUCAST
amoxicilline
S. pneumoniae



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): 0.06 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.06 mg/L

Confidence interval: 0.016 - 0.06
8274 observations (12 data sources)

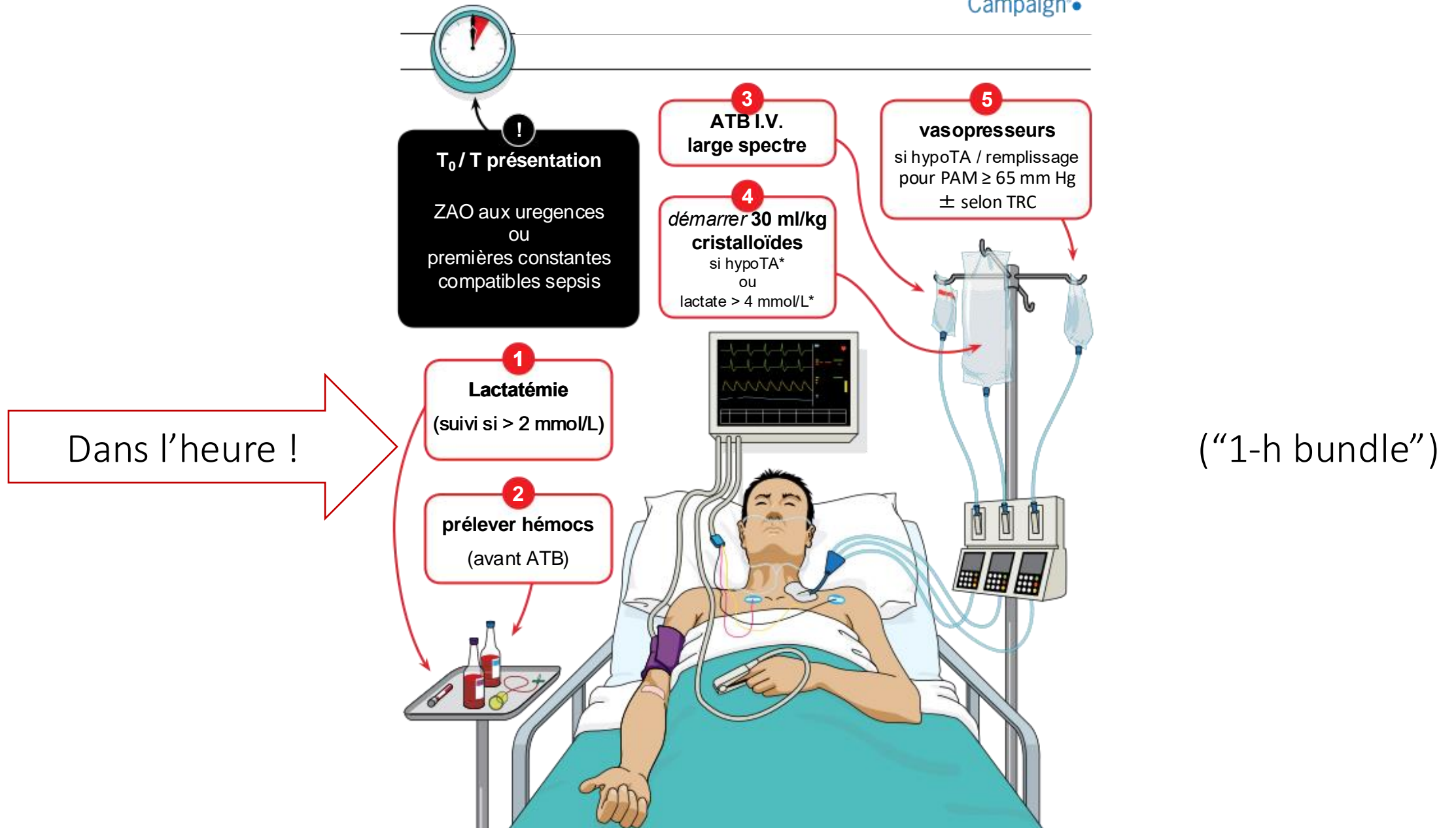
Si CMI < ECOFF
Peu de risque même si erreur
Donc CMI rendu OK

Si CMI > ECOFF
Considérer la CMI suivante
Impact croissant avec les CMI



*Antibiothérapie selon
doses et modalités
optimisées PK/PD sepsis*

Place des ATB dans la réanimation initiale



Conclusions : déterminants majeurs du pronostic choc septique

- reconnaissance précoce
 - **signes** précoces (marbrures!), \pm scores (qSOFA, MEWS...), lactate
- recherche et l'éradication d'un **foyer éradicable** accessible
- antibiothérapie
 - **dans l'heure**, adéquation (**associations large spectre si FdR**)
 - (\pm antifongiques si FdR)
 - **optimisée PK/PD probabiliste (pari CMI)**
- 30 ml/kg de cristalloïdes en cours et noradrénaline si besoin (\pm HSHC si besoin)
- pour PAM \geq 65 mm Hg et normalisation du lactate

Conclusion : recommandations de bonne pratique...en cours



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER LES BONNES PRATIQUES

NOTE DE CADRAGE **Prise en charge du sepsis du nouveau-né, de l'enfant et de l'adulte : recommandations pour un parcours de soins intégré**

Validée par le Collège le 16 février 2022

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-04/reco414_cadrage_sepsis_vf.pdf

Recommandations de bonne pratique...en cours

Chez un patient AMBULATOIRE

ayant une infection suspectée ou documentée

ayant un sepsis

identifier précocement un sepsis ? (avant défaillances)

1. comorbidités et risque de sepsis ?
2. phénotypes cliniques ?
3. biomarqueurs?
4. examens microbiologiques ?
5. objets connectés ?

prévenir un sepsis ?

1. vaccination ?
2. mesures éducatives ?
3. anti-infectieux ?
4. anti-inflammatoire non stéroïdiens ?
5. corticoïdes ?
6. traitements adjuvants ?

1. systèmes experts d'aide à la décision ?
2. alternatives à l'hospitalisation immédiate ?
3. anti-infectieux ?
4. anti-inflammatoire non stéroïdiens ?
5. corticoïdes ?
6. traitements adjuvants ?

Recommandations de bonne pratique...en cours

Prise en charge AIGUE du sepsis

Quelle *adaptation au contexte français* des recommandations de la Surviving Sepsis Campaign ?

- Récapitulatif des recommandations de la SSC en français
- Adaptation au contexte national lorsque nécessaire parmi les 93 recos de la SSC

Quelle est la place de la *rééducation-réadaptation* dans la prise en charge aiguë du sepsis ?

Recommandations de bonne pratique...en cours

RETOUR A DOMICILE POST-AIGU

Prise en charge post-aiguë AVANT LE RETOUR

1. structure de prise en charge post-aiguë ?
2. prise en charge ?

Prise en charge AU RETOUR au domicile

1. acteurs de la prise en charge au retour au domicile ?
2. prise en charge au retour au domicile ?
3. prévention secondaire ?