

# 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 Publique d'intérêts

---

- Consultant : MSD, Shionogi, Astra-Zeneca
- Intervenant : Advanz, MSD, Shionogi, Pfizer, LFB
- Congrès : Pfizer, MSD, Astra-Zeneca, Shionogi, LFB
- <https://www.transparence.sante.gouv.fr>





# Définition “Sepsis-3”

---

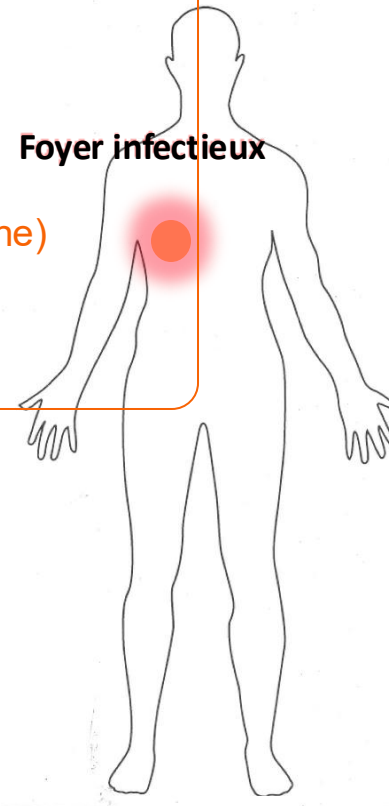
## Sepsis

**PATHOGENE**

**Infection suspectée**

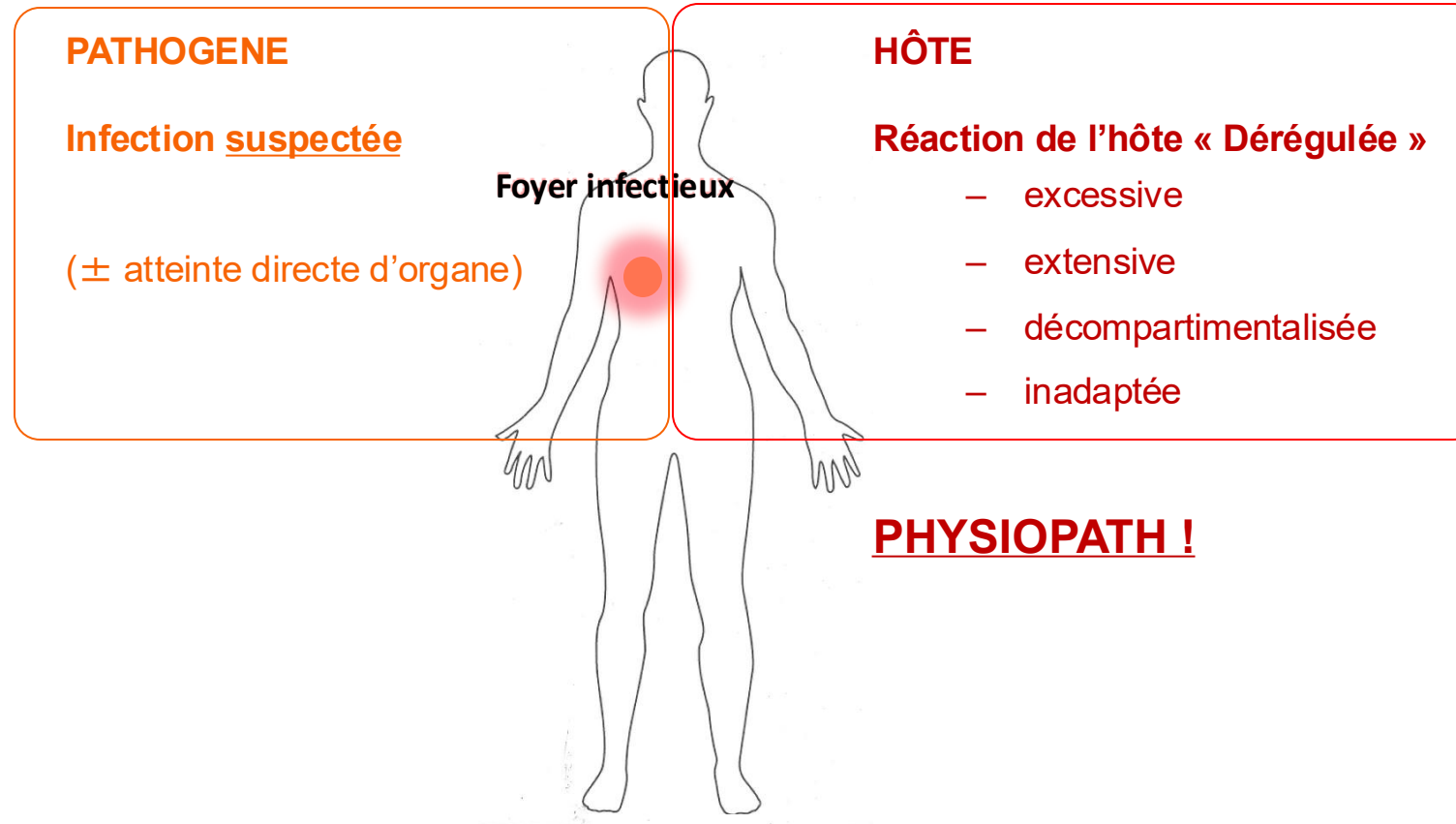
**(± atteinte directe d'organe)**

**Foyer infectieux**

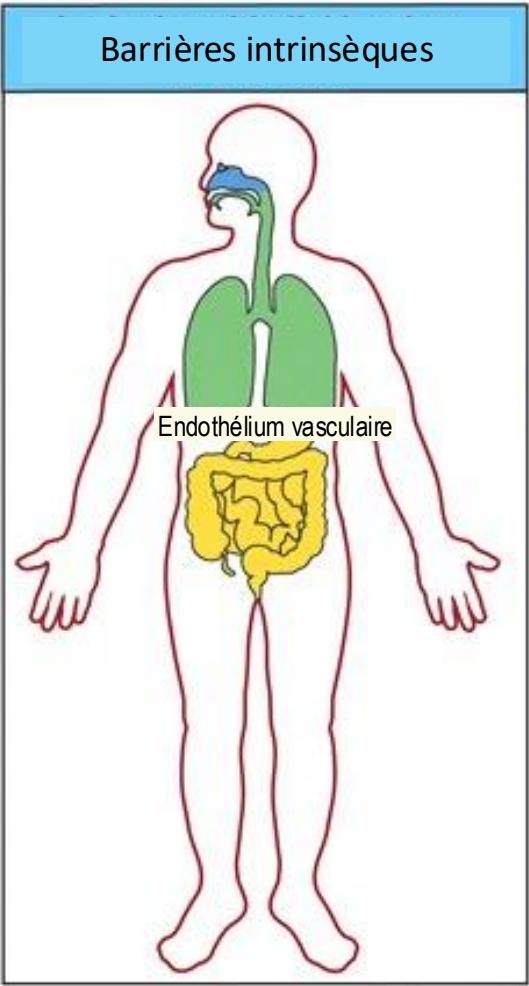


# Définition “Sepsis-3”

## Sepsis



# Barrières mécaniques, chimiques et microbiologiques

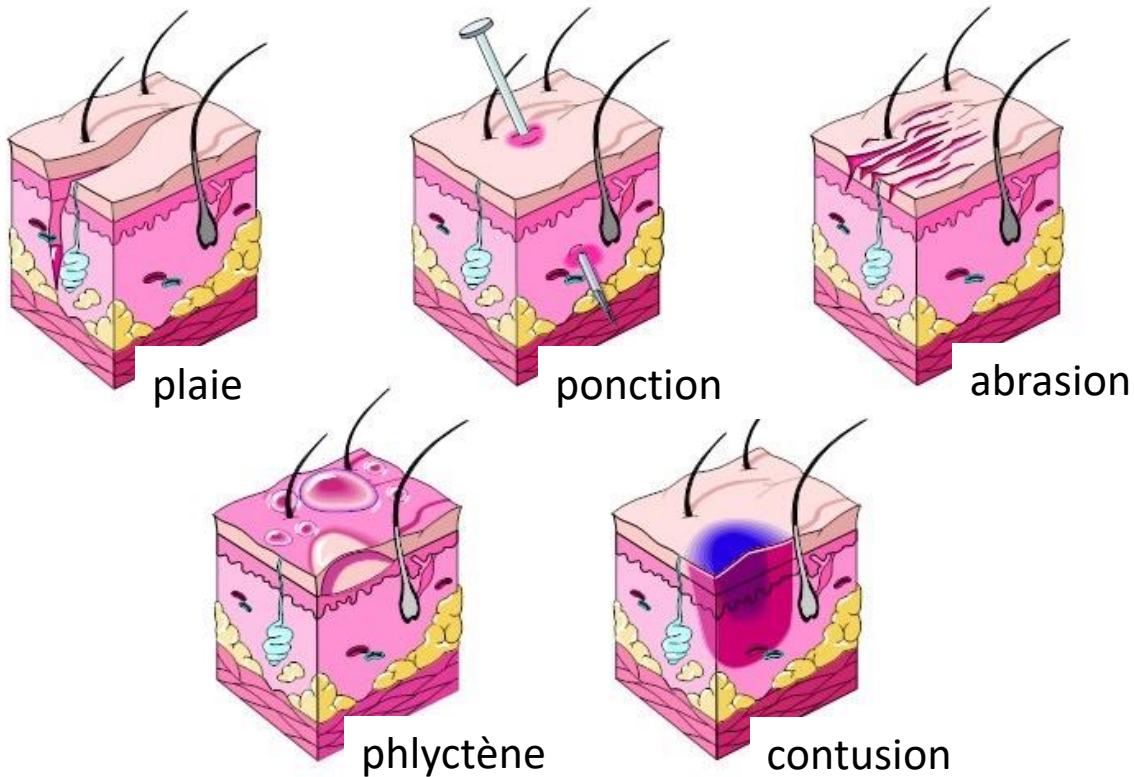


	Cutanée	Digestive	Respiratoire	OPH/ORL
Mécanique	Jonctions épithéliales serrées			
	Flux d'air / flux liquides		Muco-ciliaire	larmes Muco-ciliaire
Chimique	Acides gras	pH gastrique acide	Surfactant pulmonaire	Enzymes (lysozyme)
		Enzymes (pepsine)		
	Peptides anti-microbiens (defensines, cathélicidines)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

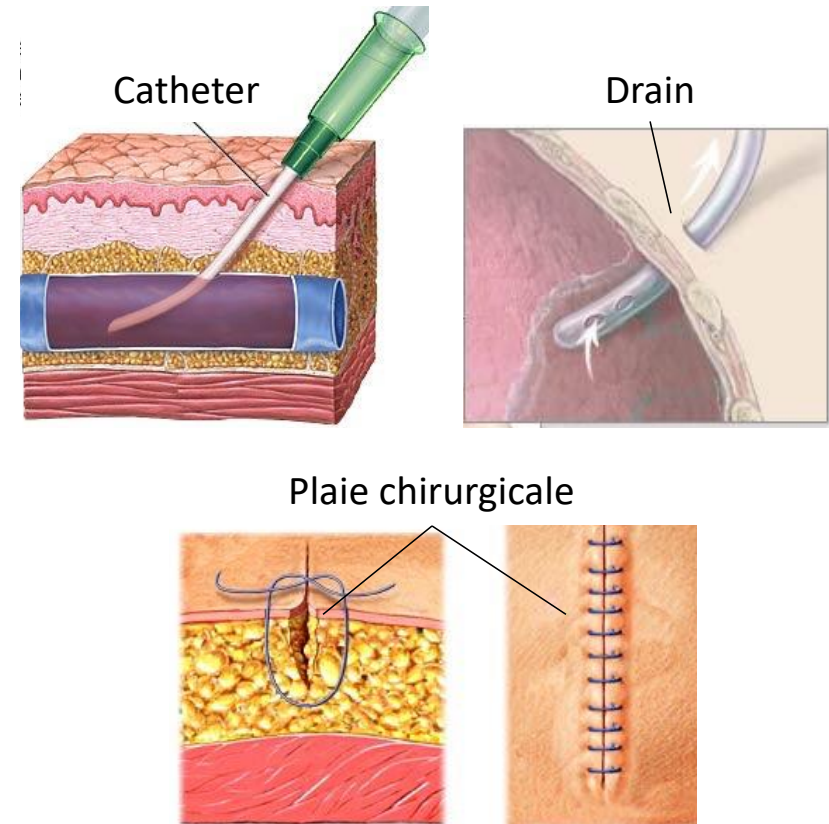
# Ruptures des barrières épithéliales

## Cutanées

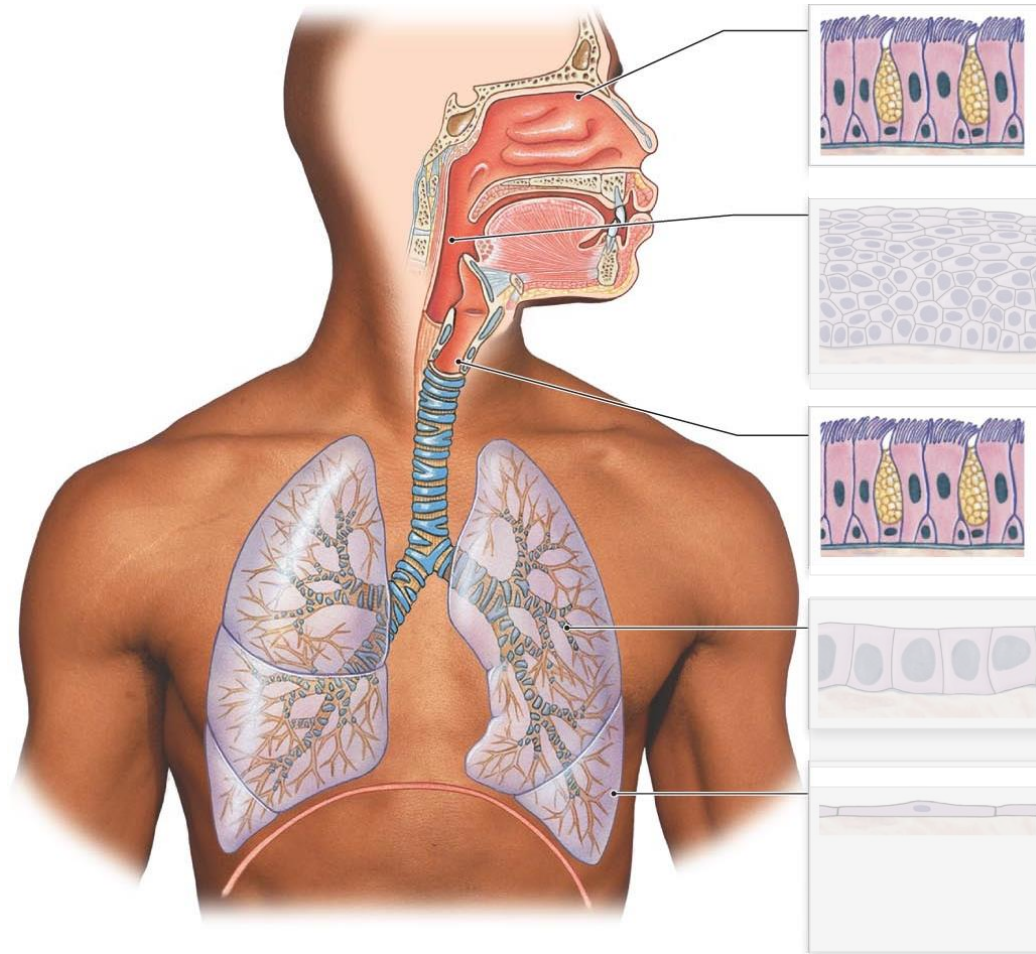
### *Pathologiques*



### *Thérapeutiques!*



# Dysfonction des épithéliums ciliés



- Nasopharynx

- Voies aériennes supérieures

## Fonction

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

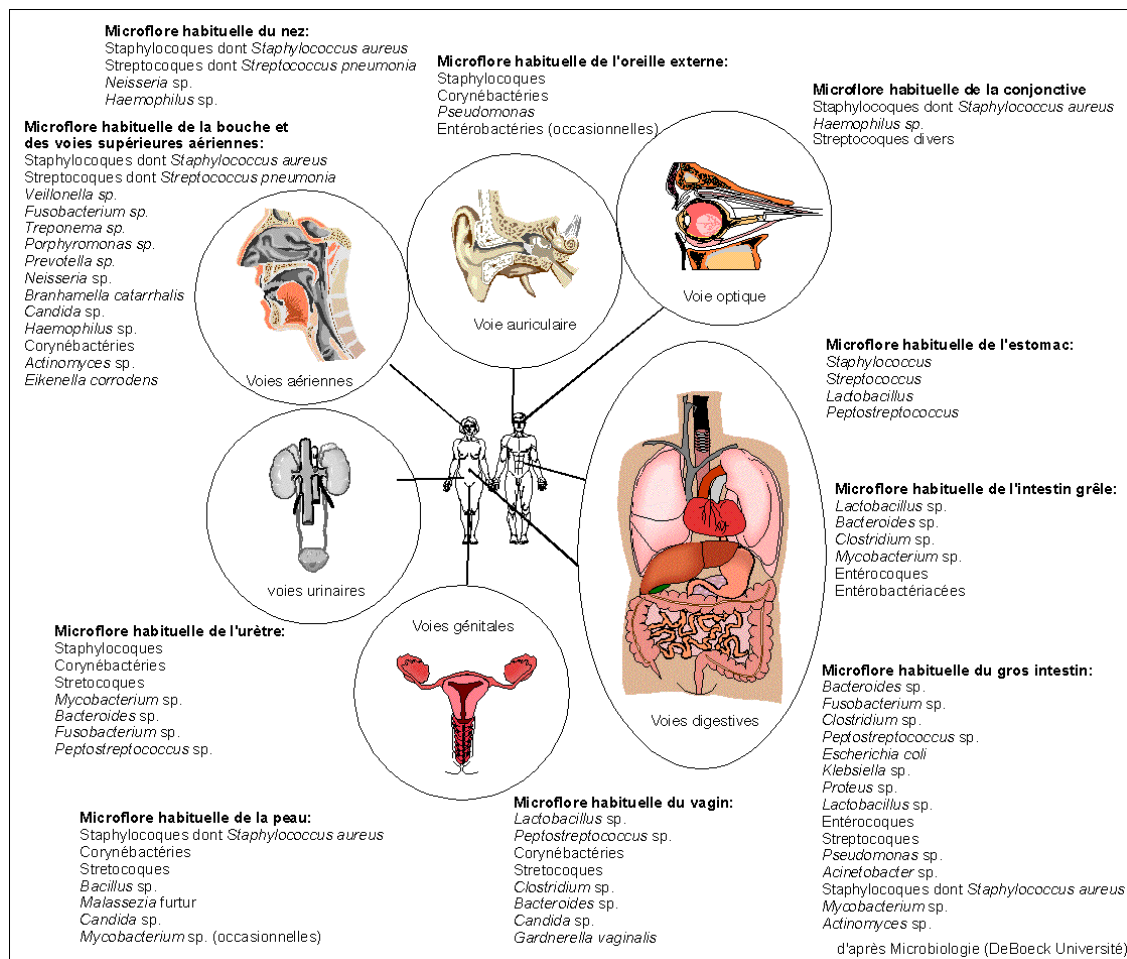
## **Dysfonctions**

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

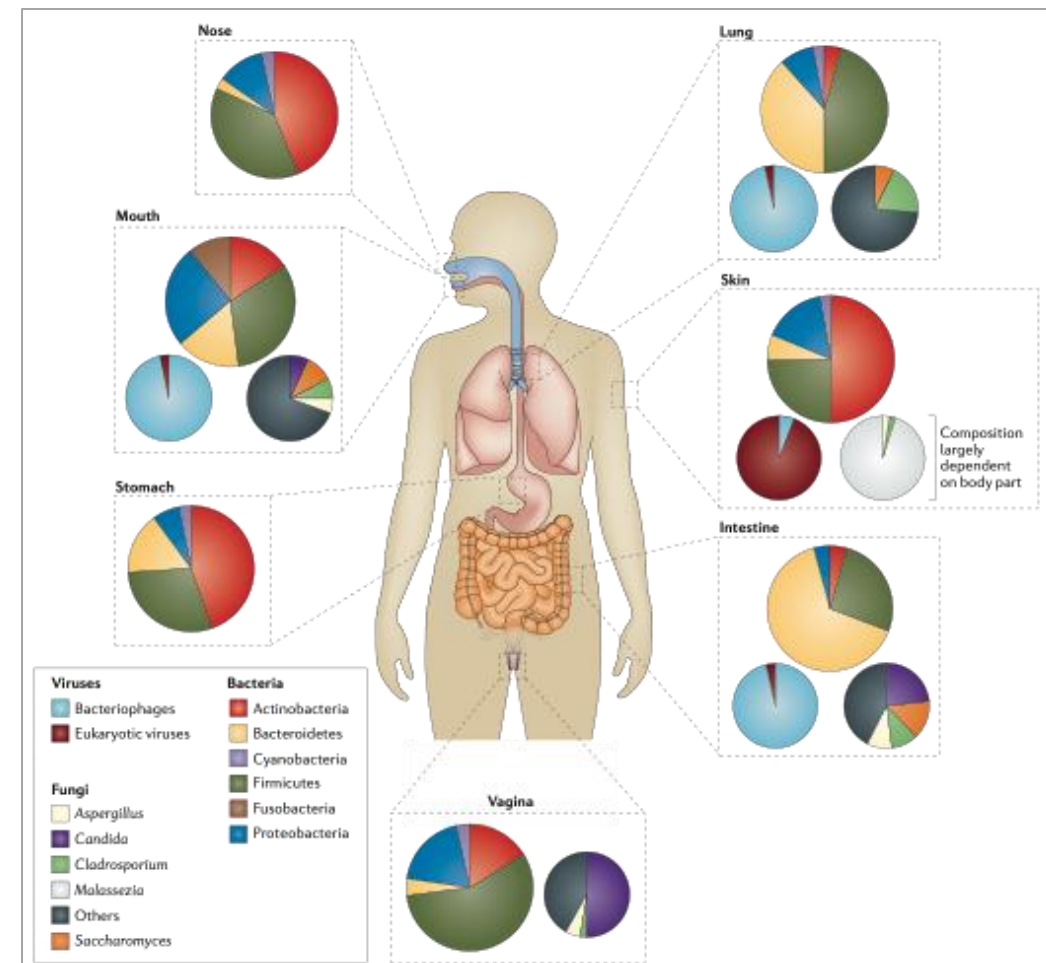


## “Flores barrières”, microbiote(s)...

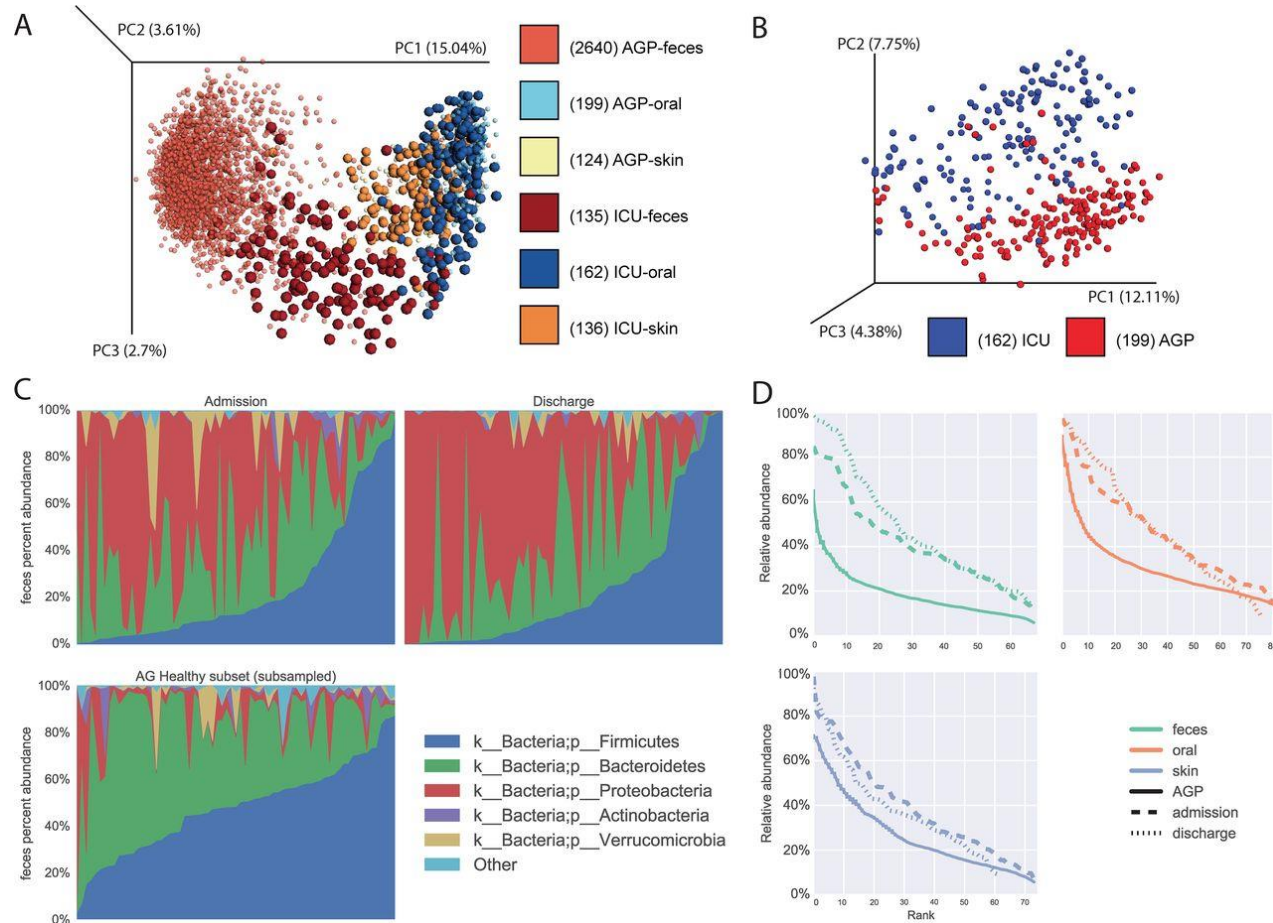
### culture



### séquencage



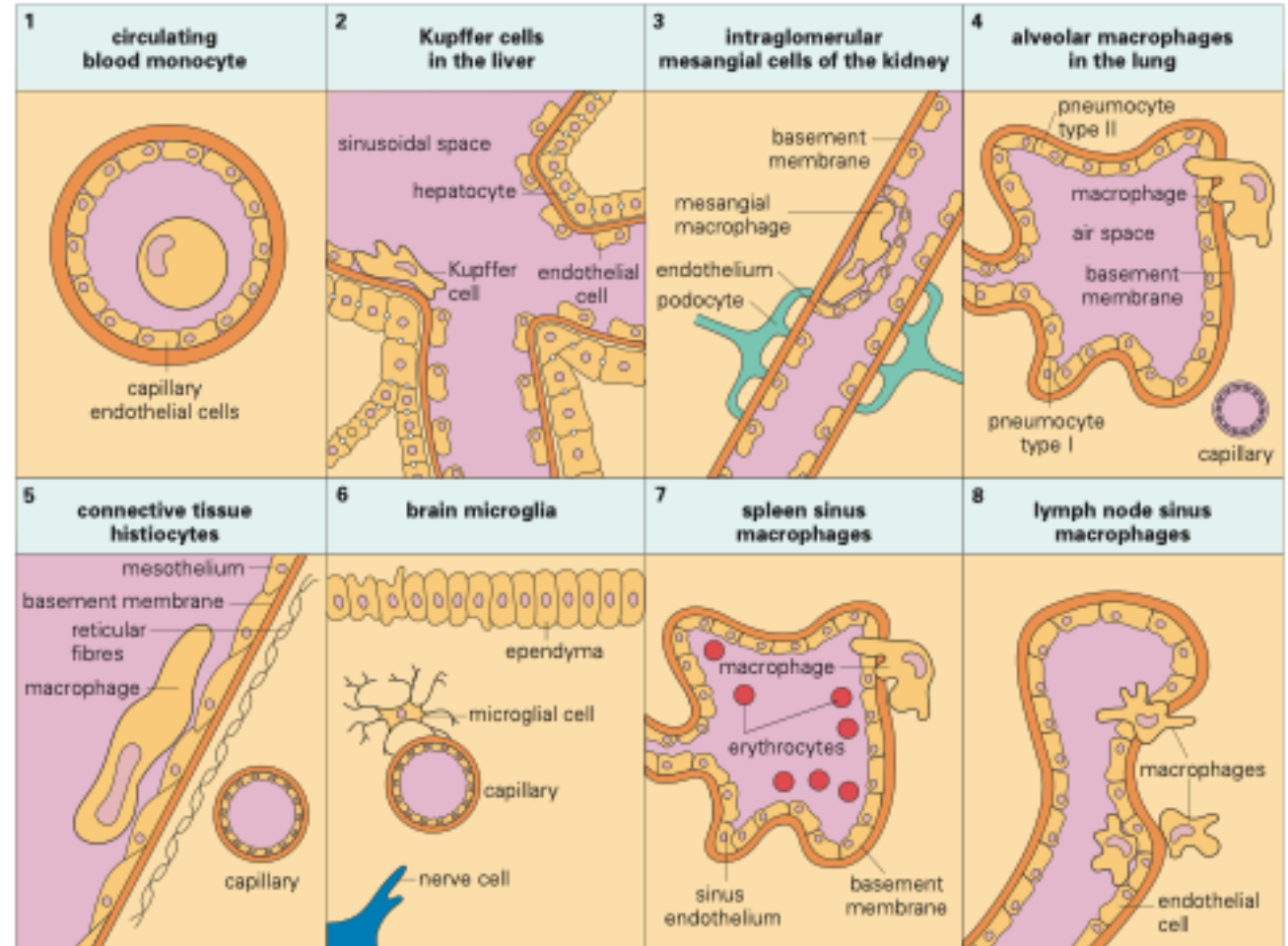
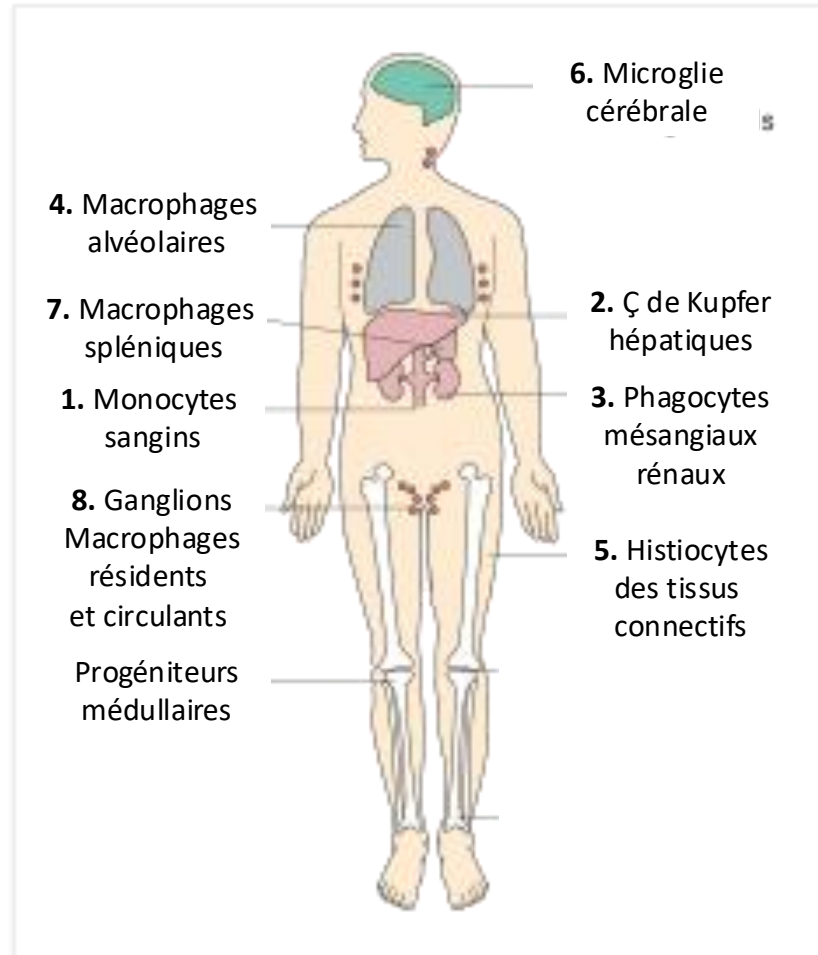
# Microbiote(s)...et *dysbioses*



## Microbiote(s) altérés

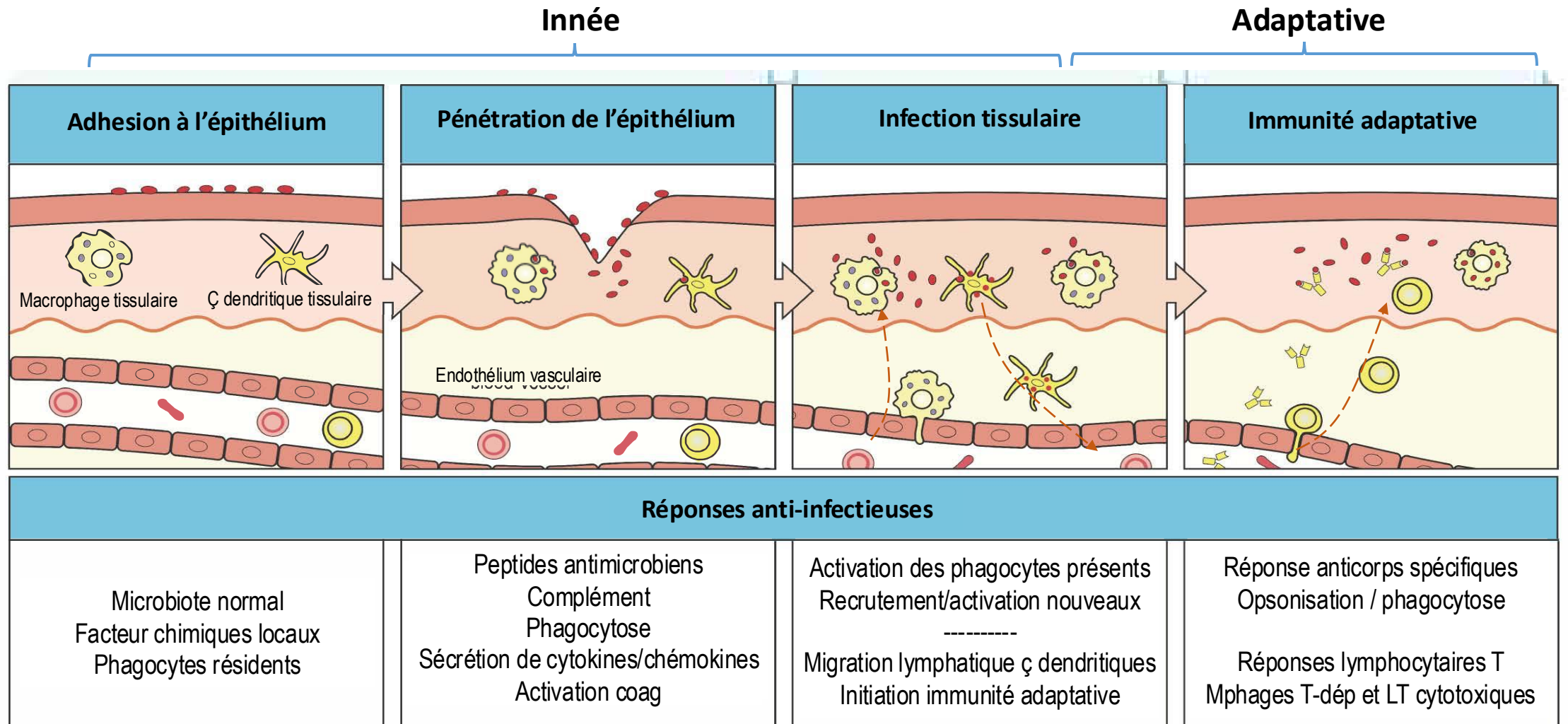
- en réanimation (dont sepsis+++)  
- Oral (et respiratoire)  
- Cutané  
- Digestif+++
- Perte de diversité qui s'aggrave avec le temps
- Changements de populations bactériennes
- Multifactoriel
  - Antibiotiques +++
  - Dysimmunité
  - Défaillances digestives

# Cellules *sentinelles* tissulaires mono-macrophagiques

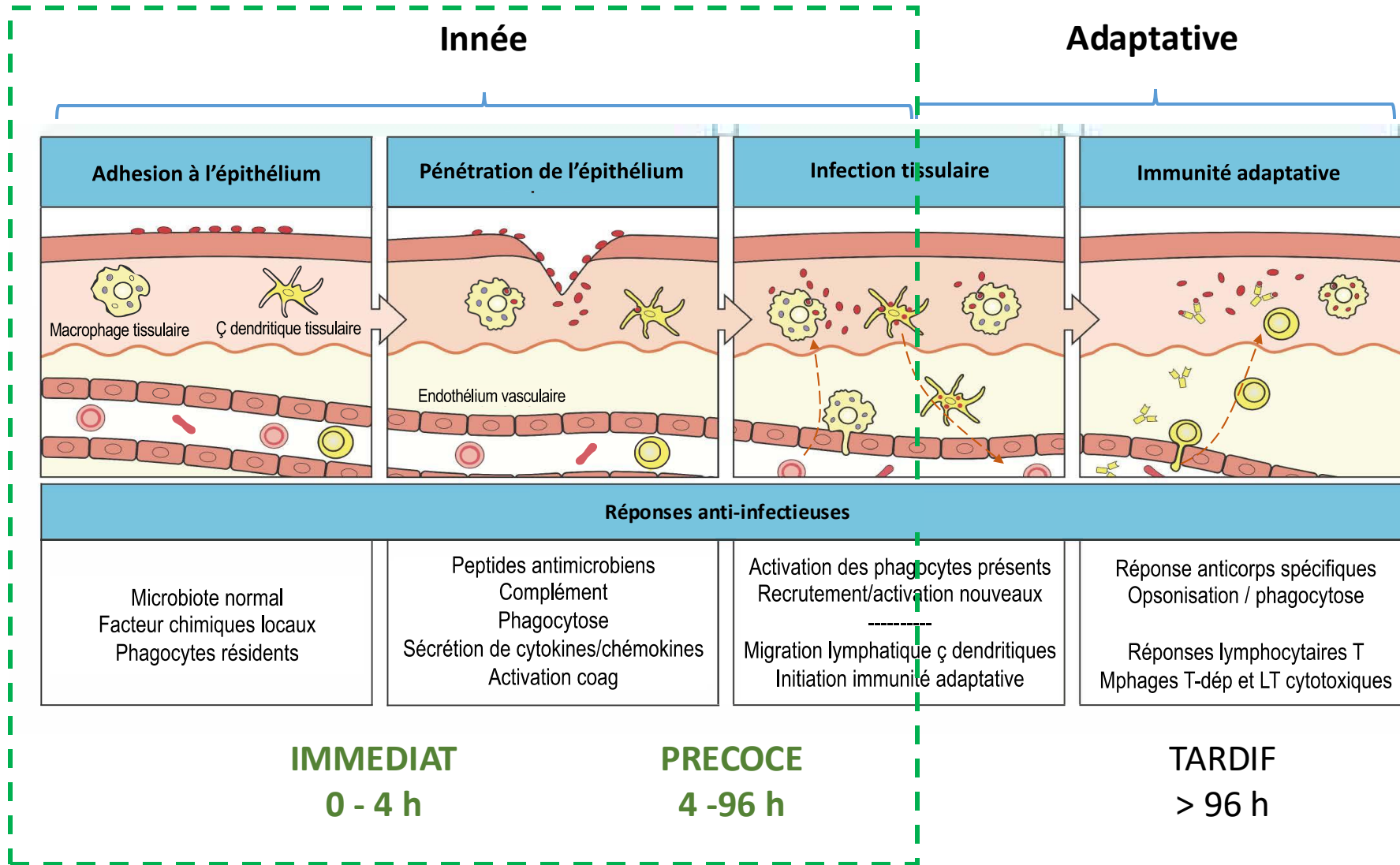




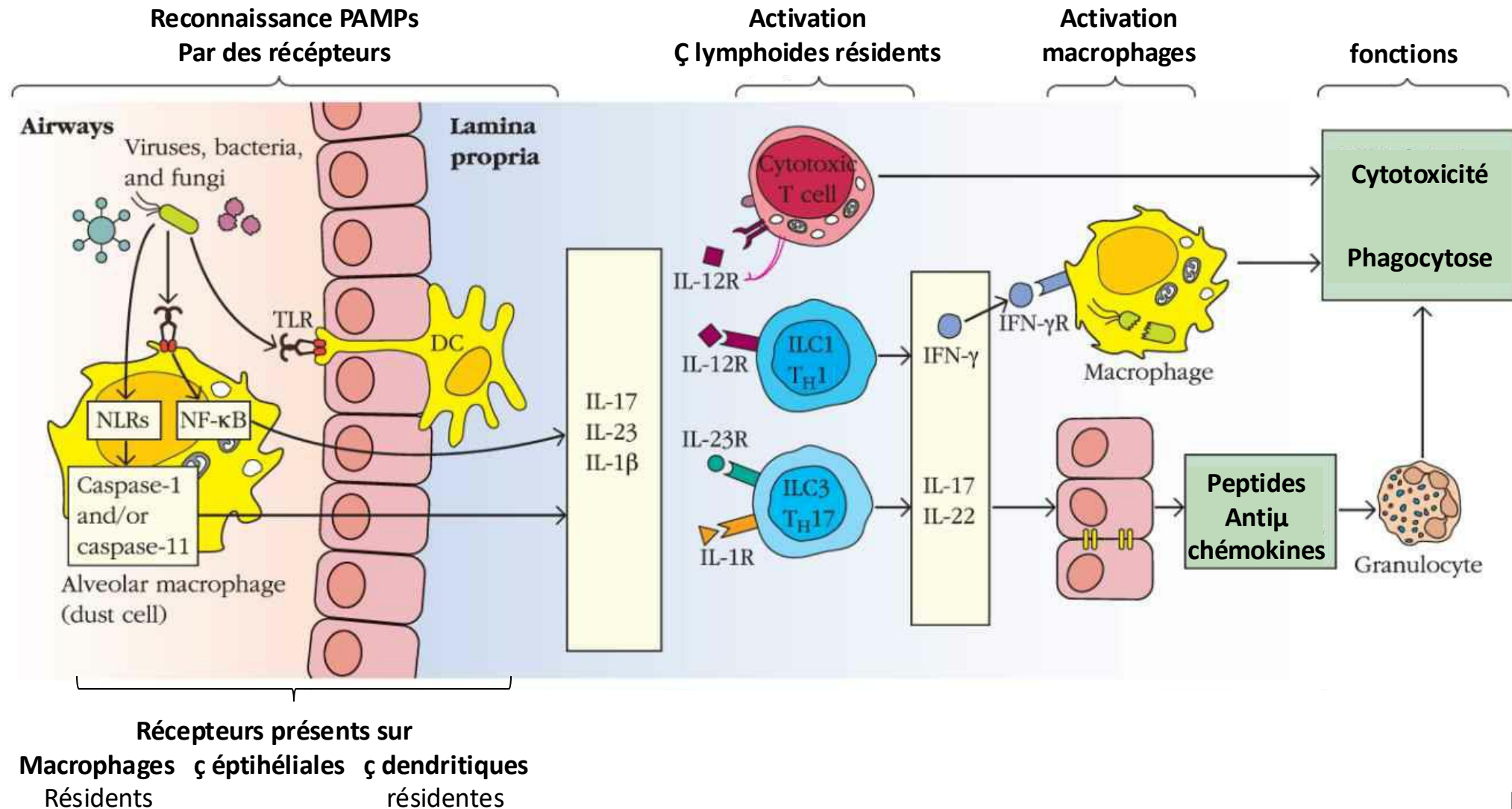
# Etapes des réponses de l'hôte



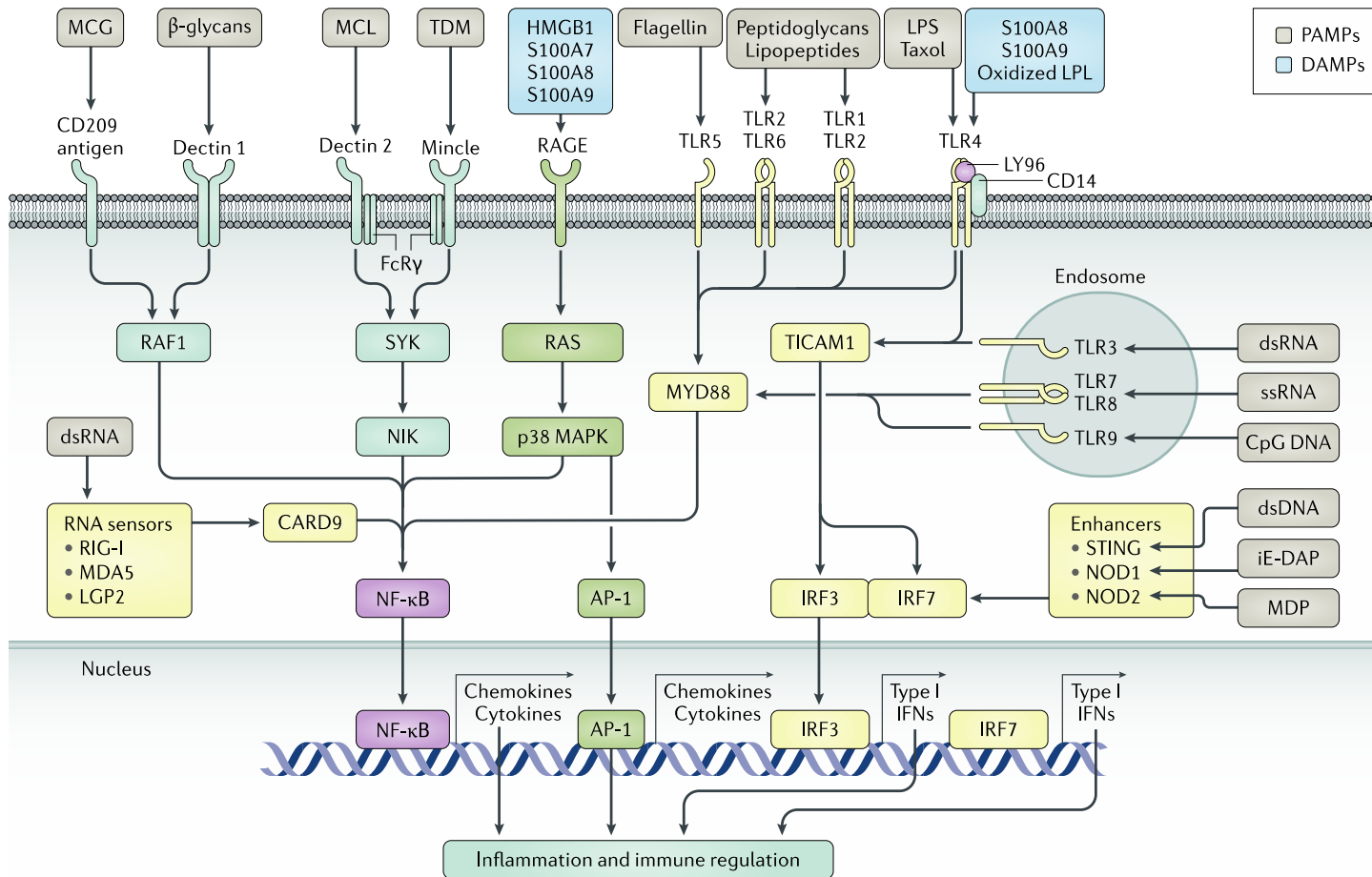
# Temporalité réponses innées / adaptatives



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

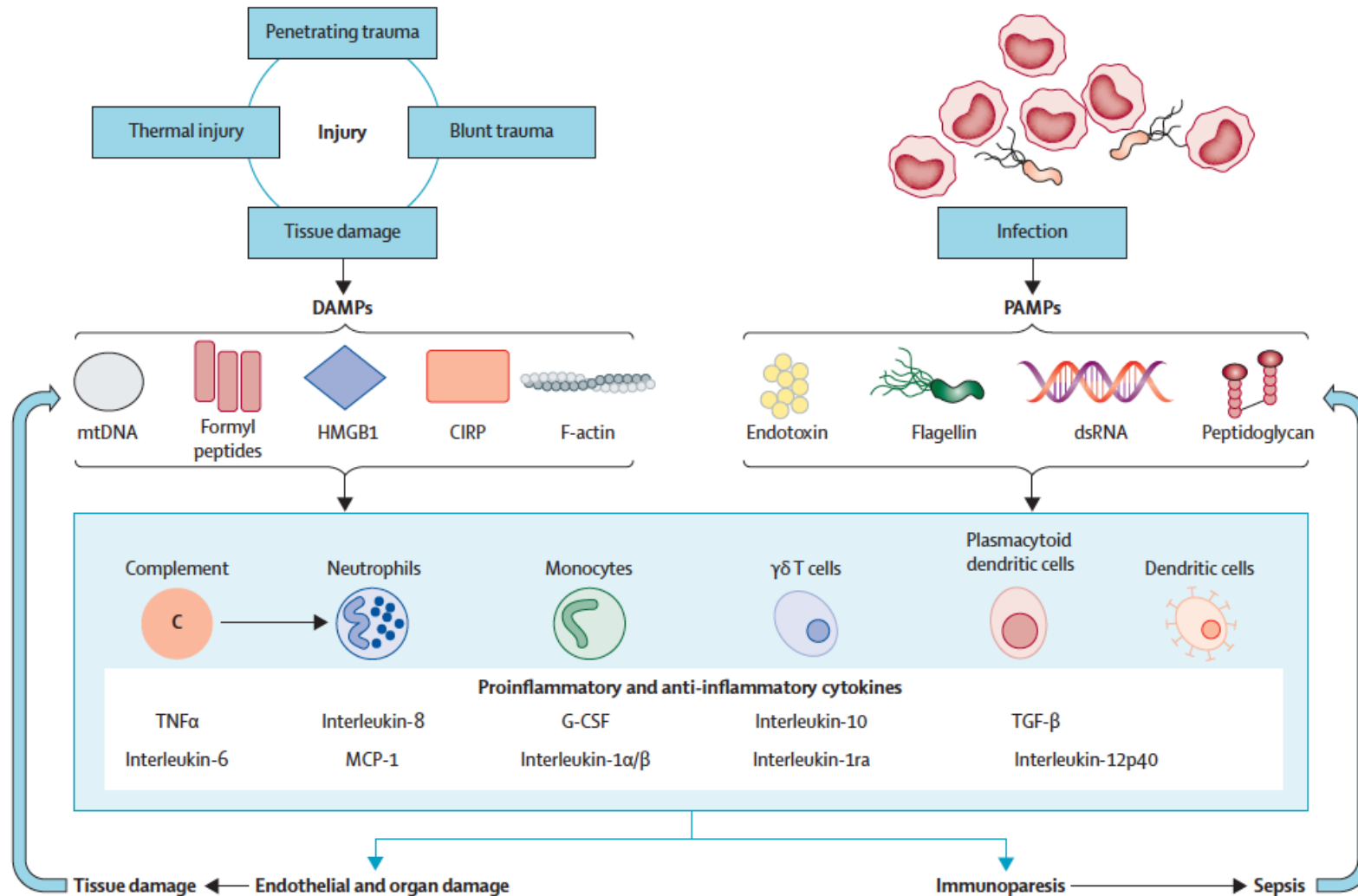


# Reconnaissance du pathogène (et/ou des lésions, du danger)



- **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

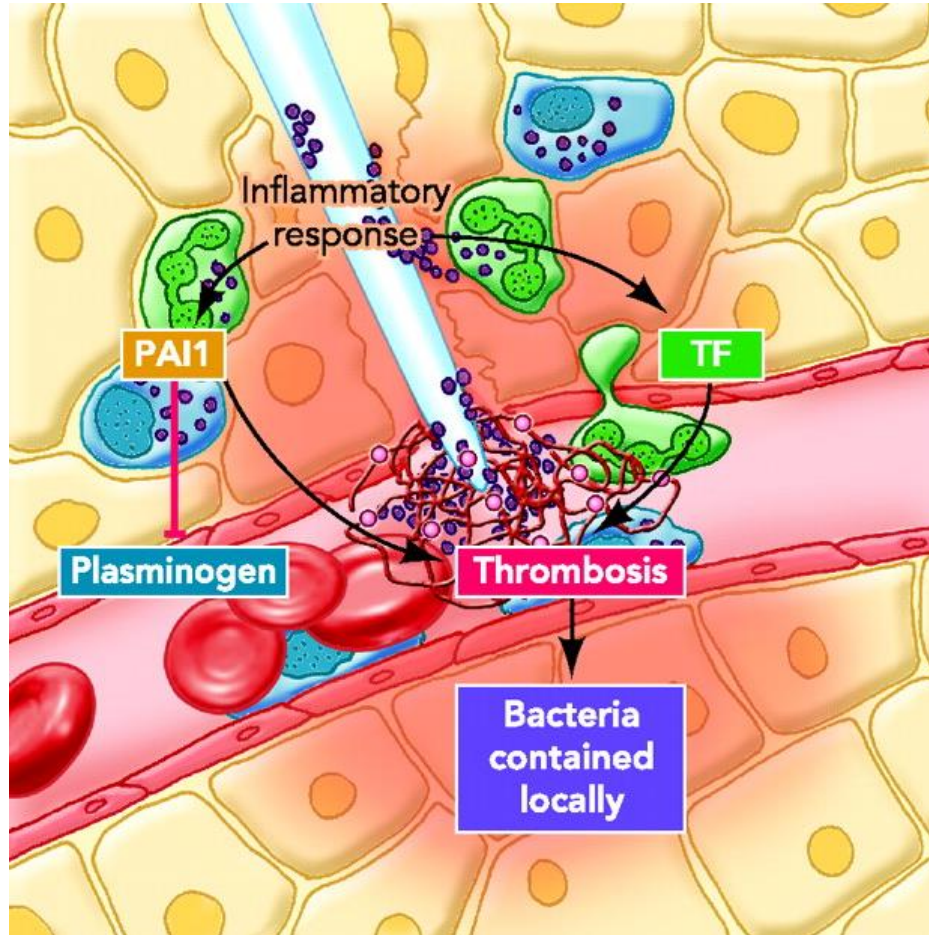
## *Cercle vicieux pathogènes / lésions*





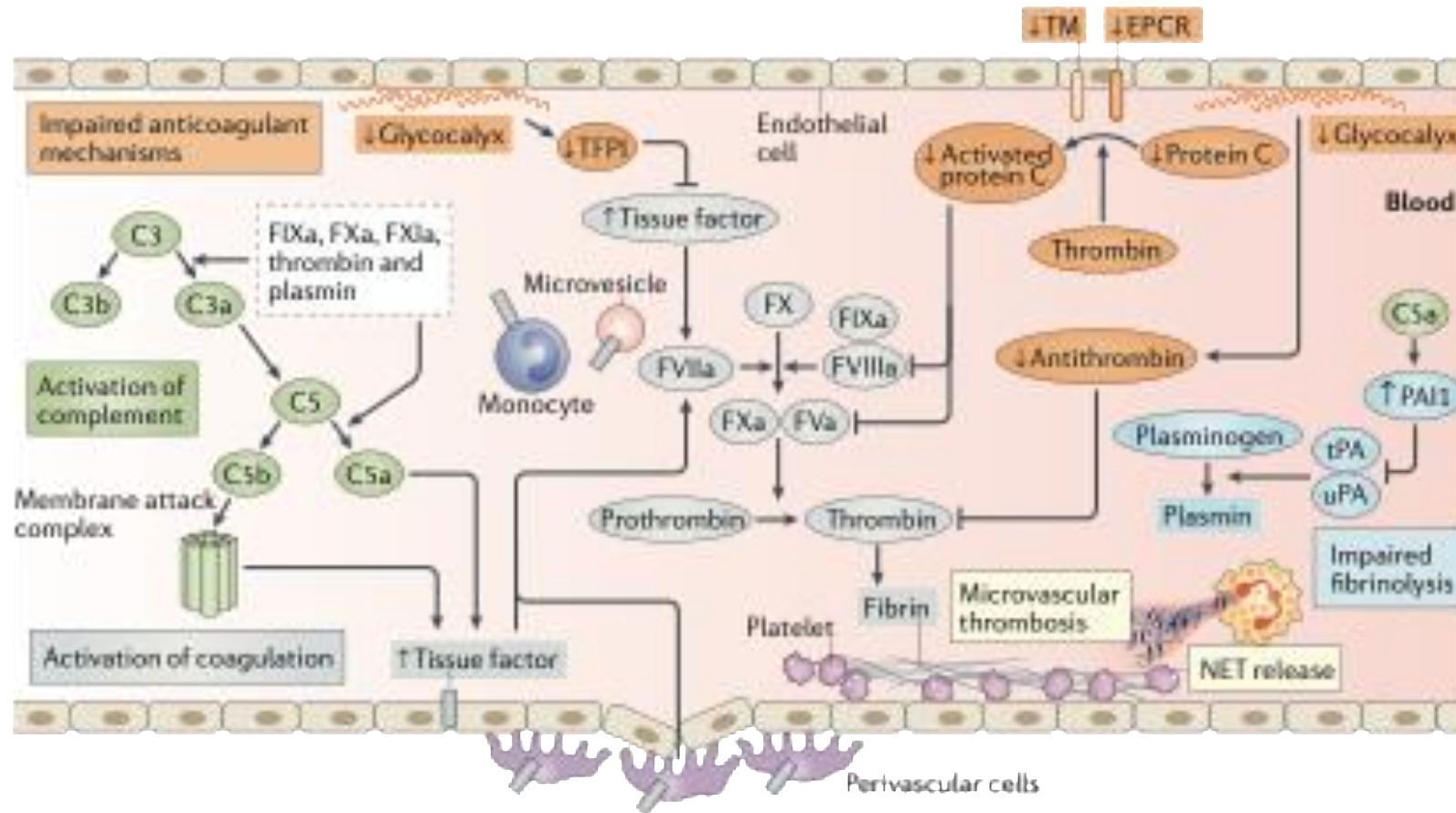
## Exemple : coagulation = réponse innée

---



# Coagulation = réponse innée → coagulopathie du sepsis

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

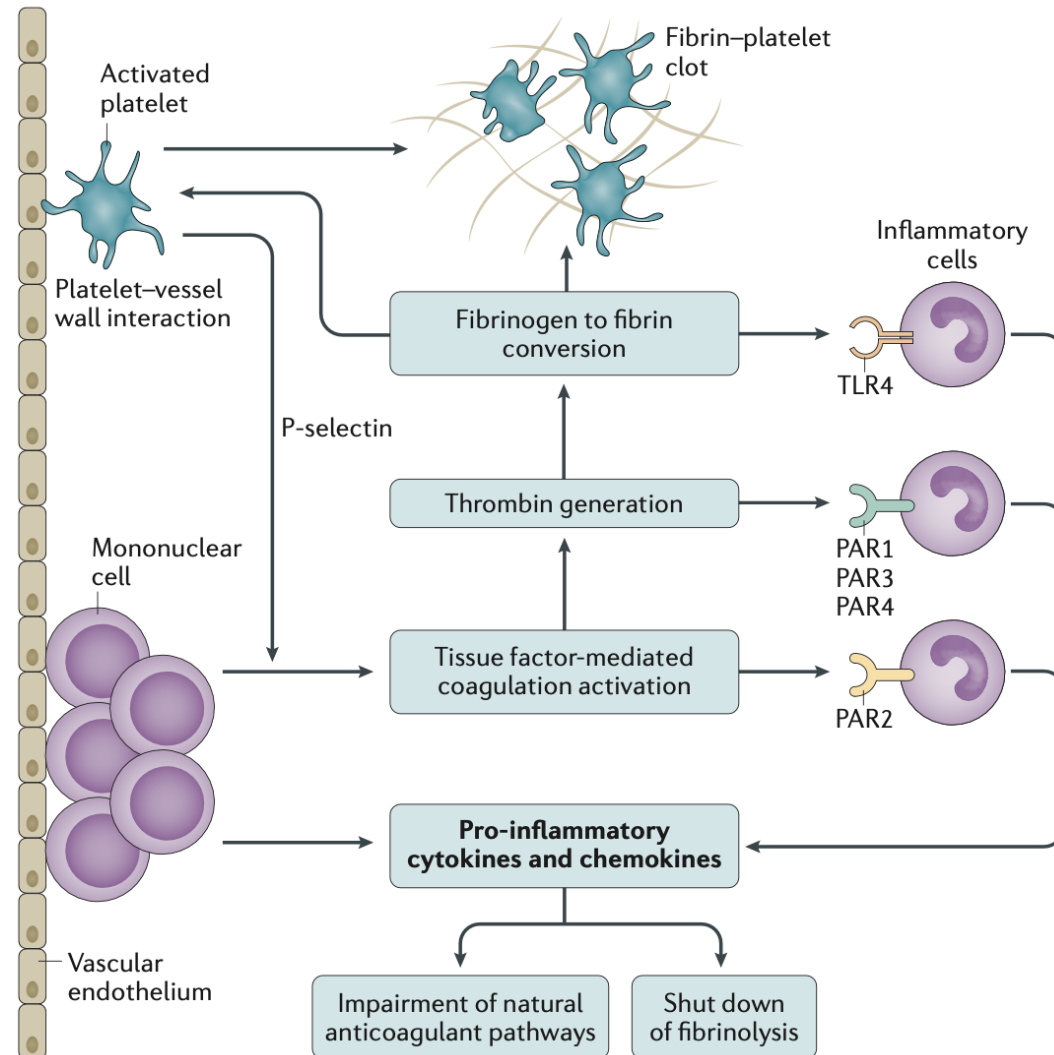


# Coagulation = réponse innée → *immunocoagulopathie* sepsis

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

via :

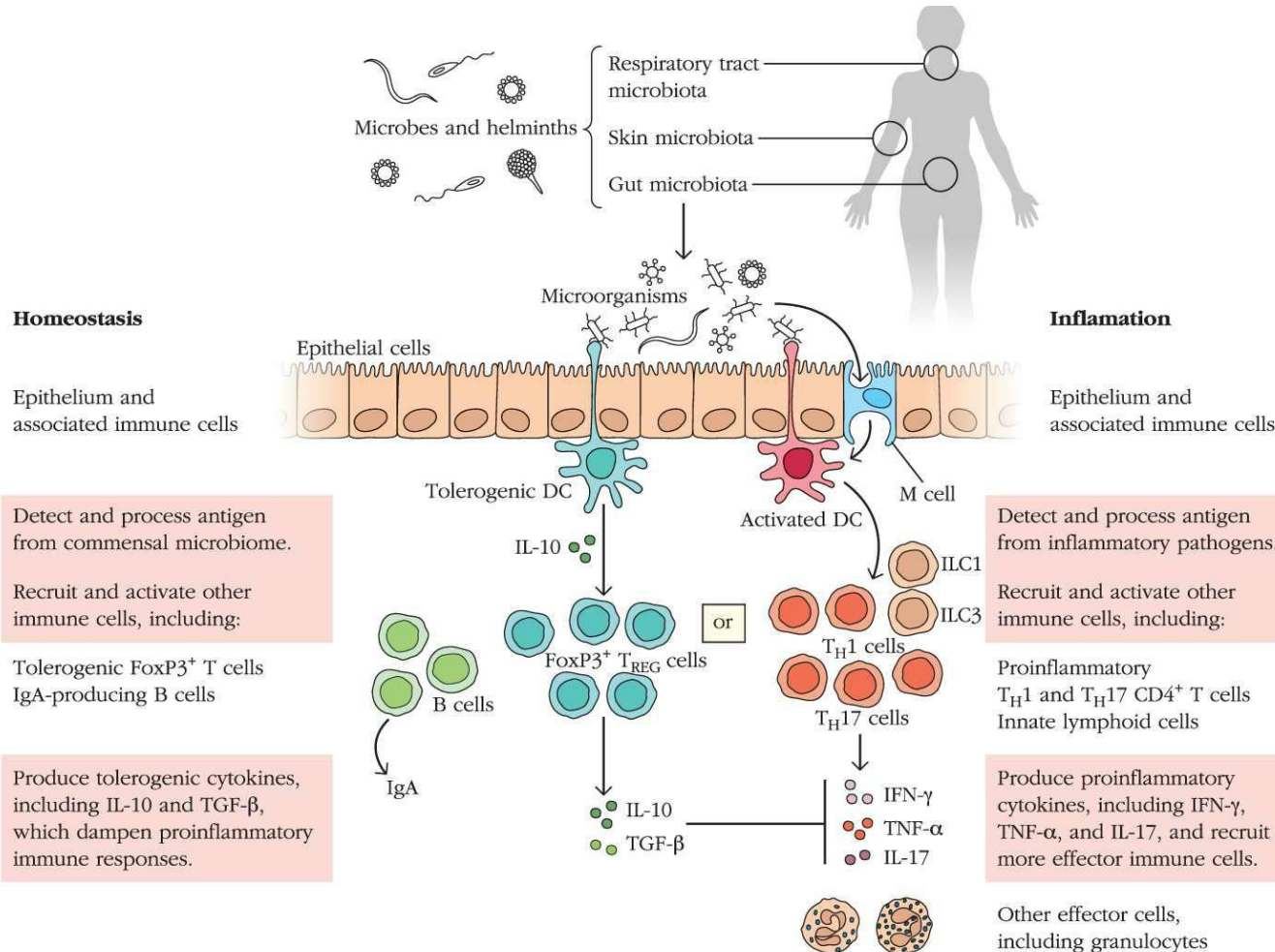
- Facteur tissulaire
- Thrombine+++
- et récepteurs PAR  
(protease-activated receptors)





# Homéostasie (tolérance anti-inflammatoire) vs. inflammation

La reconnaissance de **microorganismes** entraîne



## Homéostatique

- ± innée
- **Adaptative++**
- Régulatrice
- Toléroène
- **Immunosuppressive**

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

## Inflammatoire

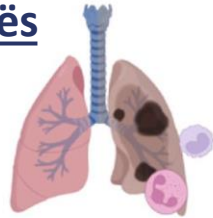
- **Innée+++**
- ± adaptative
- **Activatrice/**
- **Recrutrice**
- ***Pro-inflammatoire***

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

# Mécanismes de dysimmunité

## 1 - Infection/lésions aiguës

Recrutement massif  
de leucocytes  
vers le site atteint



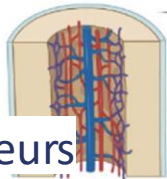
## 2 - Myélopoïèse "d'urgence"

Granulocytes immatures



(G-MDSC)

Monocytes  
immunosuppresseurs



(M-MDSC) IL<sub>10</sub>++

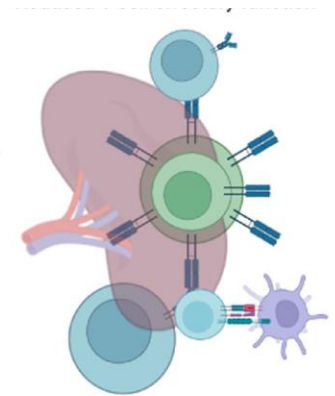
## 3 - Immaturité

- **mono et  $\gamma$  dendritiques**  
( $\searrow$  HLA-DR)  
moins efficaces  
moins présentatrices d'Ag  
immunosuppresseurs

- **neutrophiles**  
moins efficaces  
immunosuppresseurs

## 4 - "déplétion" médullaire

Lymphopénie

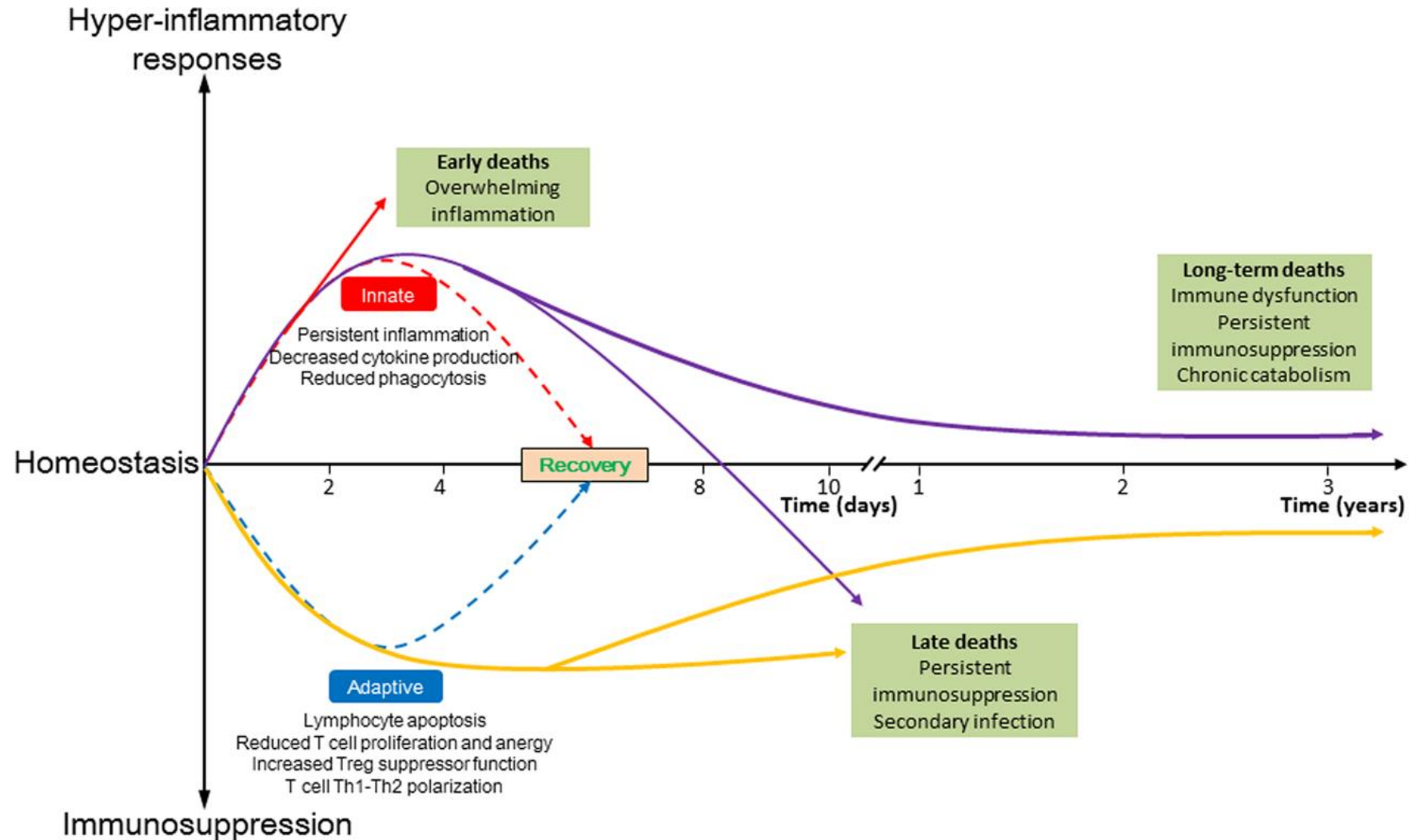


## 5 - + une atteinte adaptative

Apoptose lymphocytes  
dans organes lymphoïdes  
dysfonction LT  
 $\nearrow$  Tregs immuno-

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

# Profils de réponses et évolutions



# Phénotype (visible) / *endotypes* (caché)

Phénotype = sepsis / choc septique

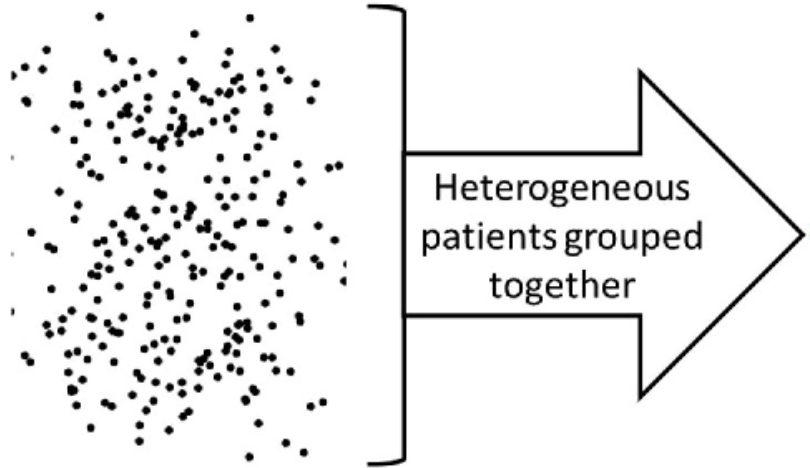
clinique

et

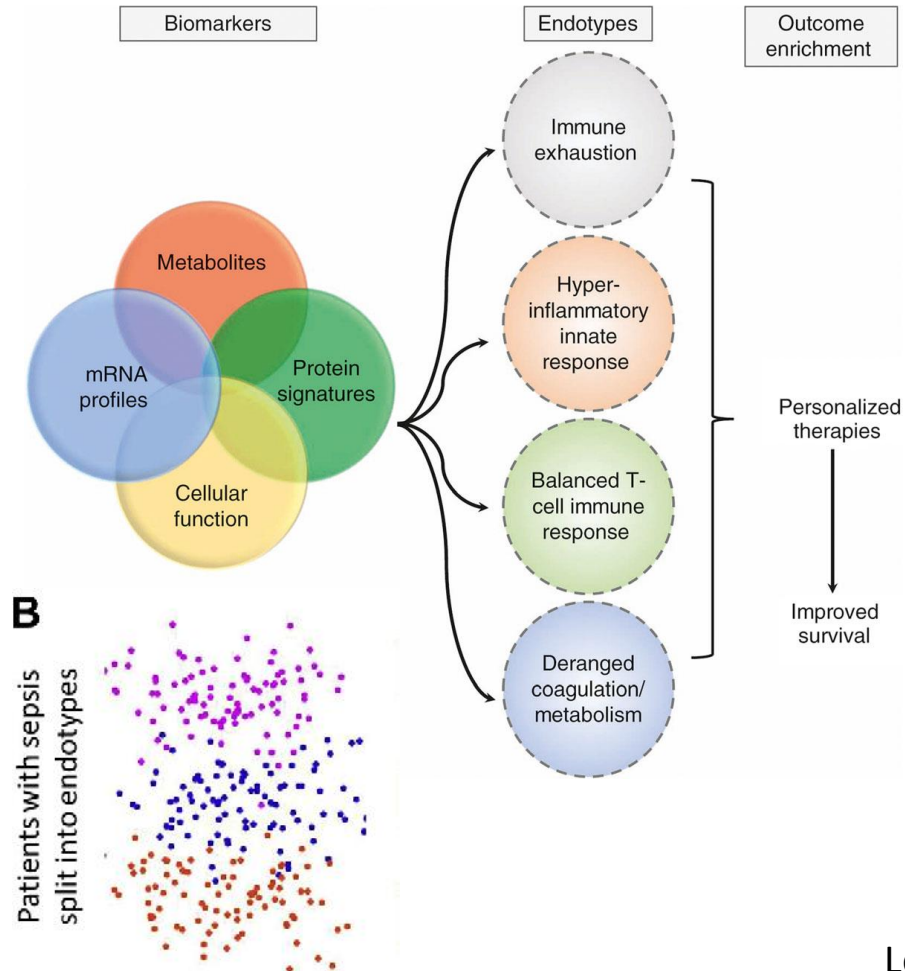
examens complémentaires de routine

**A**

Patients with sepsis

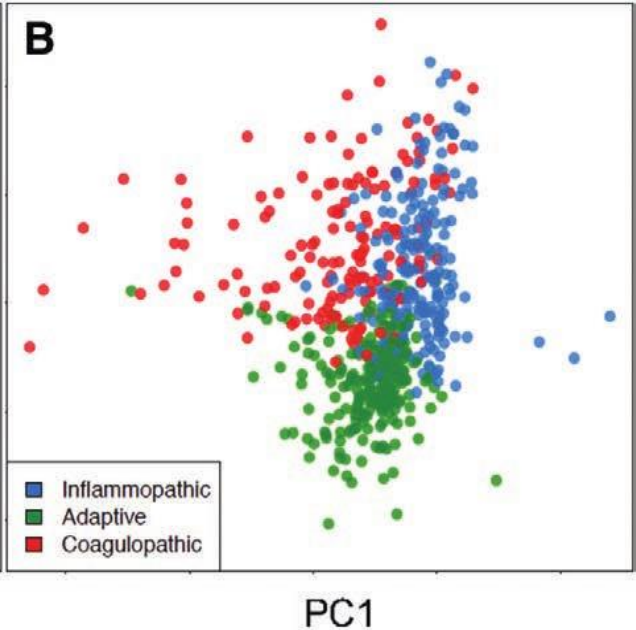


Endotype = “omics”



Phénotypes / *endotypes*...et pronostic

700 patients  
 Selon **transcriptomique**  
 8,946 **genes**



Variables	Inflammopathic	Adaptive	Coagulopathic	p (χ <sup>2</sup> /Analysis of Variance)	Total n 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	<b>0.016</b>	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)	<b>0.035</b>	51	1
Lymphocytes (± sd)	6.96 (4.76)	11.84 (8.46)	5.95 (4.94)	<b>0.001</b>	93	1
Monocytes (± sd)	4.24 (2.82)	6.85 (4.44)	5.03 (3.19)	<b>0.01</b>	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	<b>0.0036</b>	136	2
High clinical severity (pooled %)	45.5	31.8	39.6	<b>0.030</b>	450	6
Nonsurvivor (pooled %)	29.3	18.5	31.1	<b>0.01095</b>	514	7

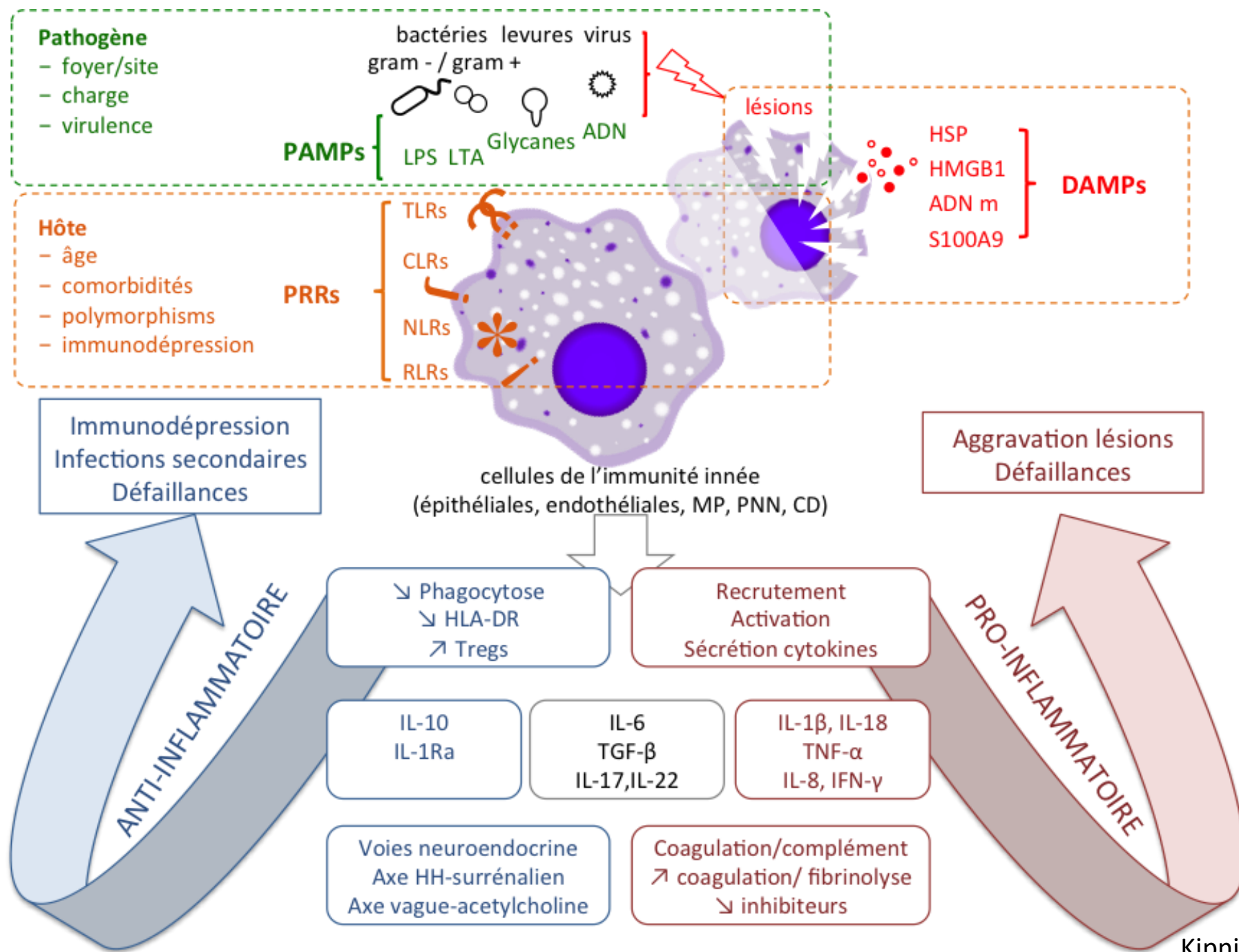
+ jeunes  
 ↗ poly immatures  
 lymphopénie/mono-  
 choc+++/graves+++  
 † + élevée

+ jeunes  
 immuno +  
 - graves  
 † faible

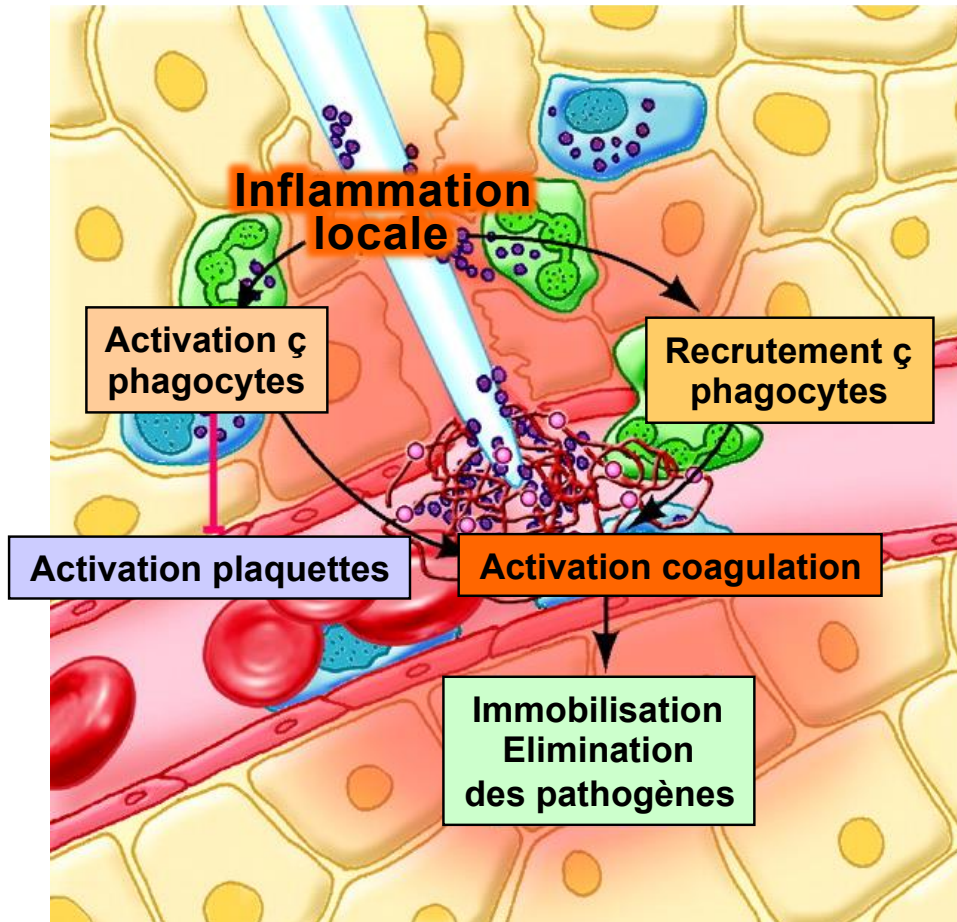
+ agés  
 immuno -  
 lympho/mono-  
 choc/grave  
 † élevée



# 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 O<sub>2</sub> aux tissus**
    - **DEFAILLANCES D'ORGANES**

Prise en charge

---

## GUIDELINES

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



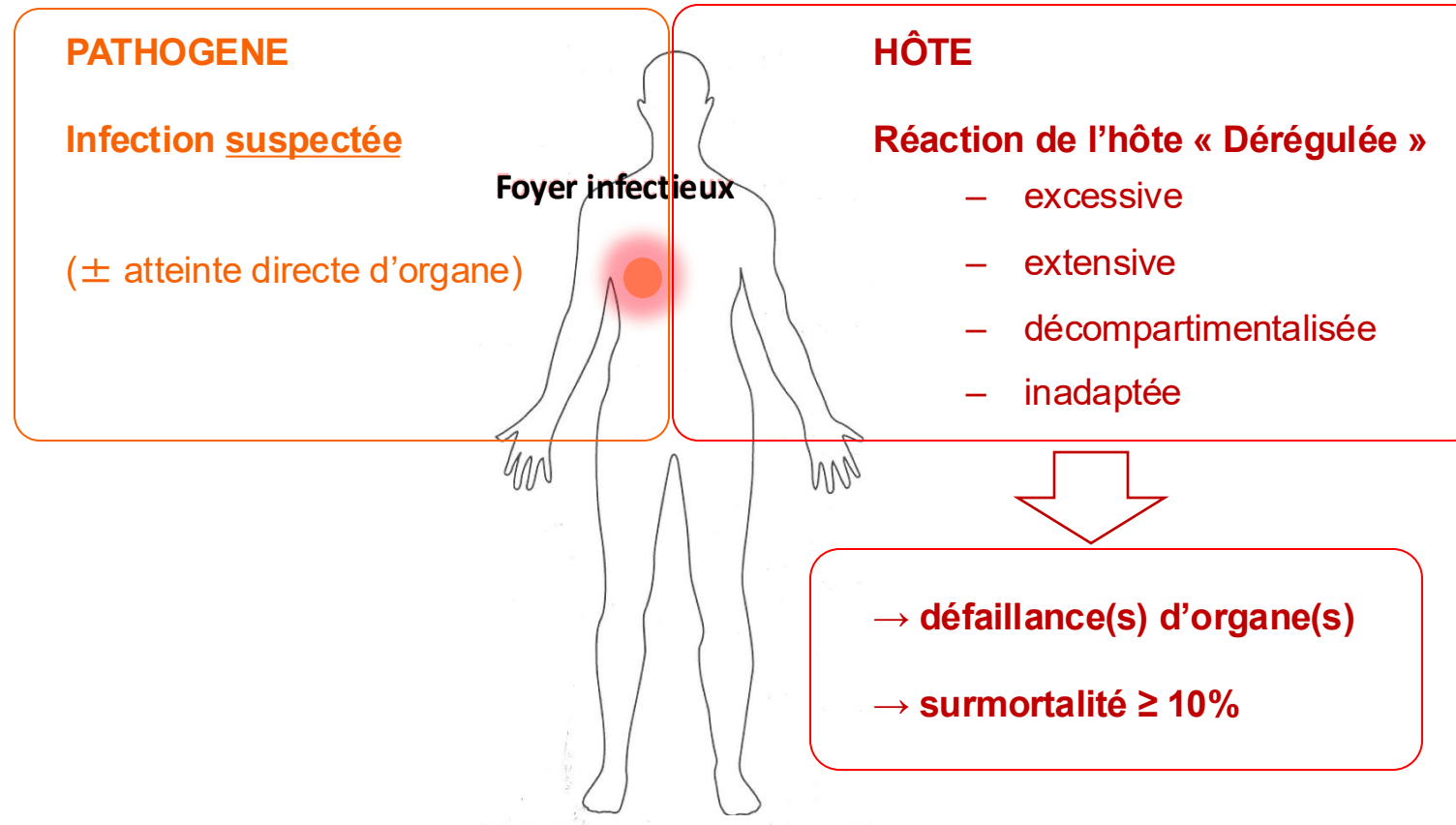


# Diagnostic/dépistage

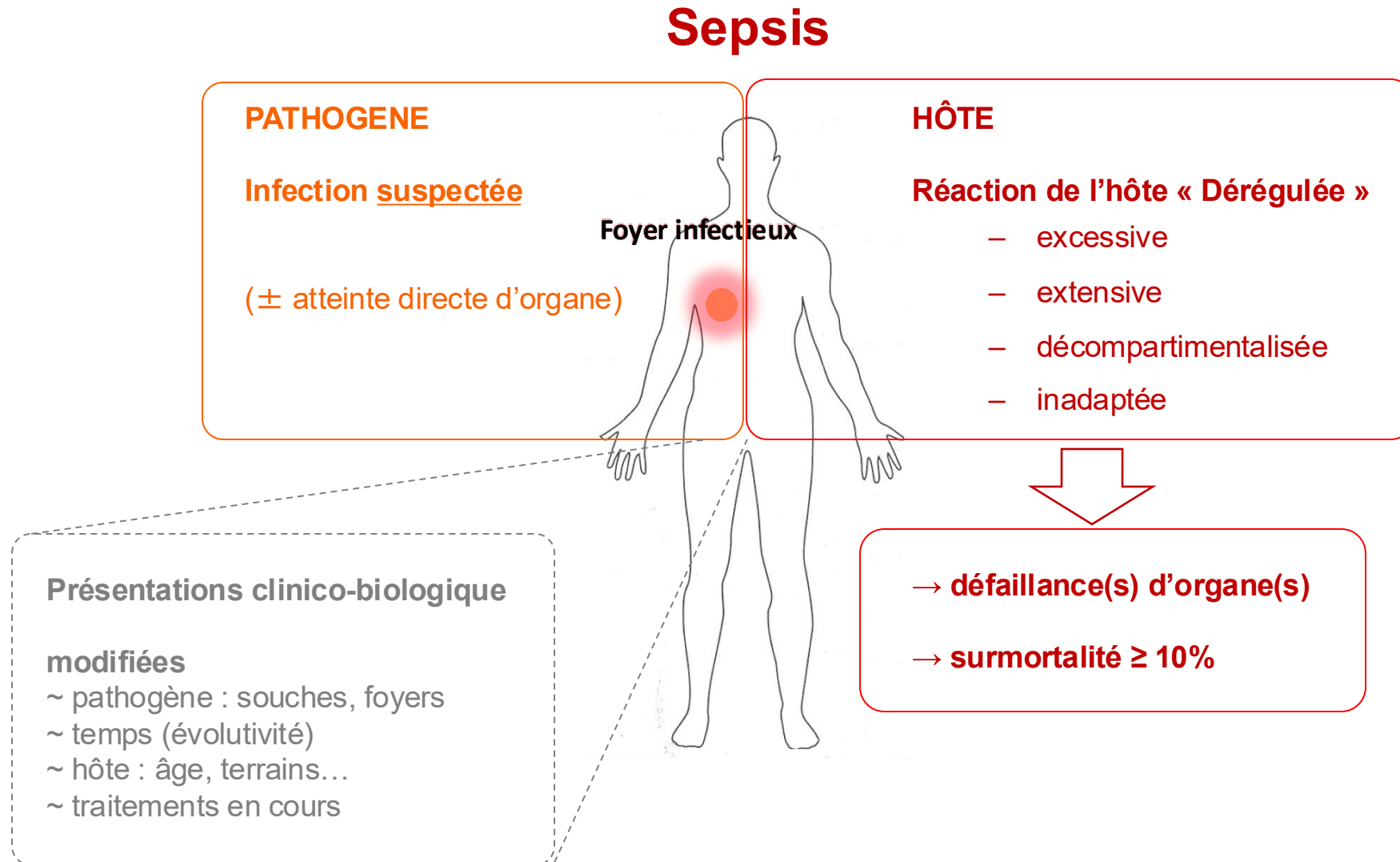
---

# Définition “Sepsis-3”

## Sepsis

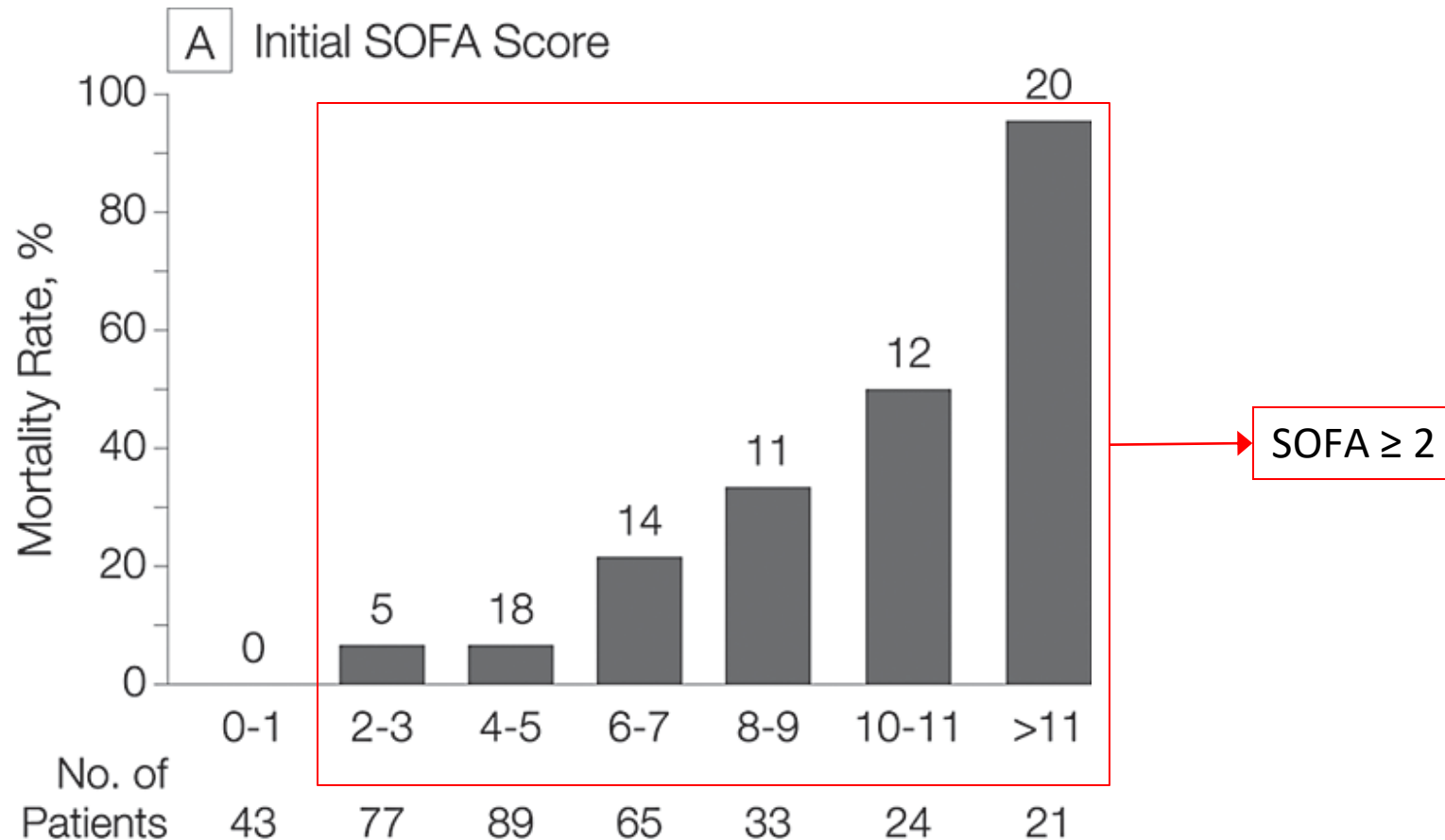


# Définition “Sepsis-3”



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 <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>		> 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 <sup>3</sup> /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)**

# Actualité : SOFA-2 !

Table 3. The SOFA-2 Score<sup>a,b</sup>

Organ system	Score				
	0	1	2	3	4
Brain <sup>c,d</sup>	GCS 15 (or thumbs-up, fist, or peace sign)	GCS 13-14 (or localizing to pain) <sup>e</sup> or need for drugs to treat delirium <sup>e</sup>	GCS 9-12 (or withdrawal to pain)	GCS 6-8 (or flexion to pain)	GCS 3-5 (or extension to pain, no response to pain, generalized myoclonus)
Respiratory <sup>f</sup>	PaO <sub>2</sub> :FiO <sub>2</sub> ratio >300 mm Hg (>40 kPa)	PaO <sub>2</sub> :FiO <sub>2</sub> ratio ≤300 mm Hg (≤40 kPa)	PaO <sub>2</sub> :FiO <sub>2</sub> ratio ≤225 mm Hg (≤30 kPa)	PaO <sub>2</sub> :FiO <sub>2</sub> ratio ≤150 mm Hg (≤20 kPa) and advanced ventilatory support <sup>a,h</sup>	PaO <sub>2</sub> :FiO <sub>2</sub> ratio ≤75 mm Hg (≤10 kPa) and advanced ventilatory support <sup>a,h</sup> or ECMO <sup>i</sup>
Cardiovascular <sup>j,k,l,m</sup>	MAP ≥70 mm Hg, no vasopressor or inotrope use	MAP <70 mm Hg, no vasopressor or inotrope use	Low-dose vasopressor (sum of norepinephrine and epinephrine ≤0.2 µg/kg/min) or any dose of other vasopressor or inotrope	Medium-dose vasopressor (sum of norepinephrine and epinephrine >0.2 to ≤0.4 µg/kg/min) or low-dose vasopressor (sum norepinephrine and epinephrine ≤0.2 µg/kg/min) with any other vasopressor or inotrope	High-dose vasopressor (sum of norepinephrine and epinephrine >0.4 µg/kg/min) or medium-dose vasopressor (sum of norepinephrine and epinephrine >0.2 to ≤0.4 µg/kg/min) with any other vasopressor or inotrope or mechanical support <sup>l,n</sup>
Liver	Total bilirubin ≤1.20 mg/dL (≤20.6 µmol/L)	Total bilirubin ≤3.0 mg/dL (≤51.3 µmol/L)	Total bilirubin ≤6.0 mg/dL (≤102.6 µmol/L)	Total bilirubin ≤12.0 mg/dL (≤205 µmol/L)	Total bilirubin >12.0 mg/dL (>205 µmol/L)
Kidney	Creatinine ≤1.20 mg/dL (≤110 µmol/L)	Creatinine ≤2.0 mg/dL (≤170 µmol/L) or urine output <0.5 mL/kg/h for 6-12 h	Creatinine ≤3.50 mg/dL (≤300 µmol/L) or urine output <0.5 mL/kg/h for ≥12 h	Creatinine >3.50 mg/dL (>300 µmol/L) or urine output <0.3 mL/kg/h for ≥24 h or anuria (0 mL) for ≥12 h	Receiving or fulfils criteria for RRT <sup>a,p,q</sup> (includes chronic use)
Hemostasis	Platelets >150 × 10 <sup>3</sup> /µL	Platelets ≤150 × 10 <sup>3</sup> /µL	Platelets ≤100 × 10 <sup>3</sup> /µL	Platelets ≤80 × 10 <sup>3</sup> /µL	Platelets ≤50 × 10 <sup>3</sup> /µL

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

---

- Cardio-vasculaires (maintien du  $DC = VES \times FC$ )
  - **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 ?

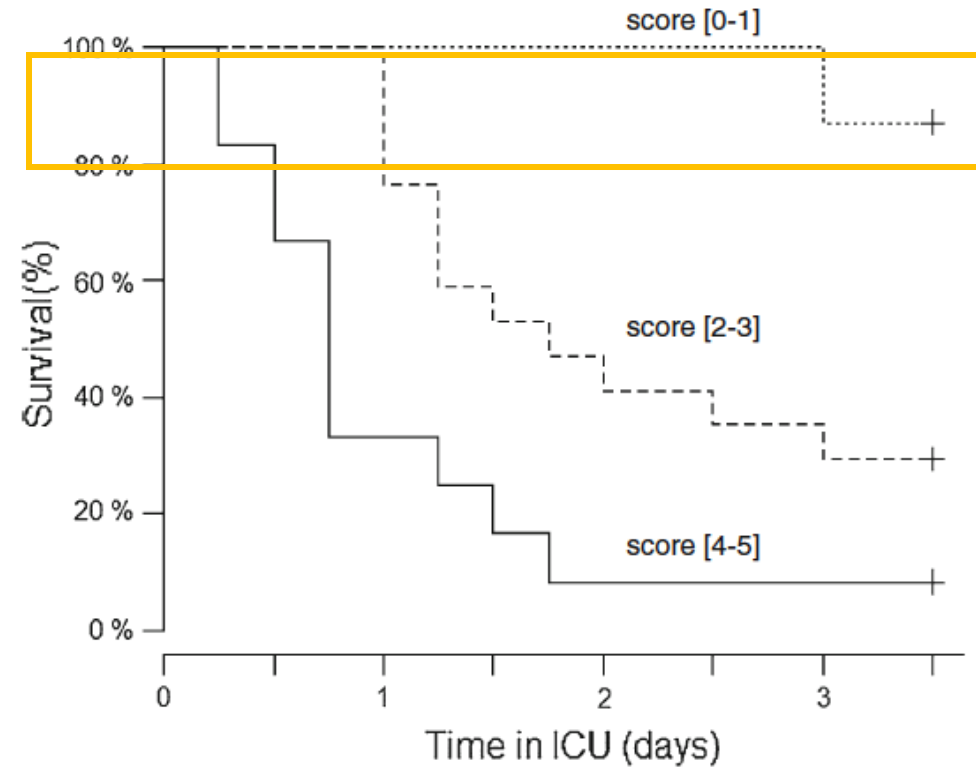
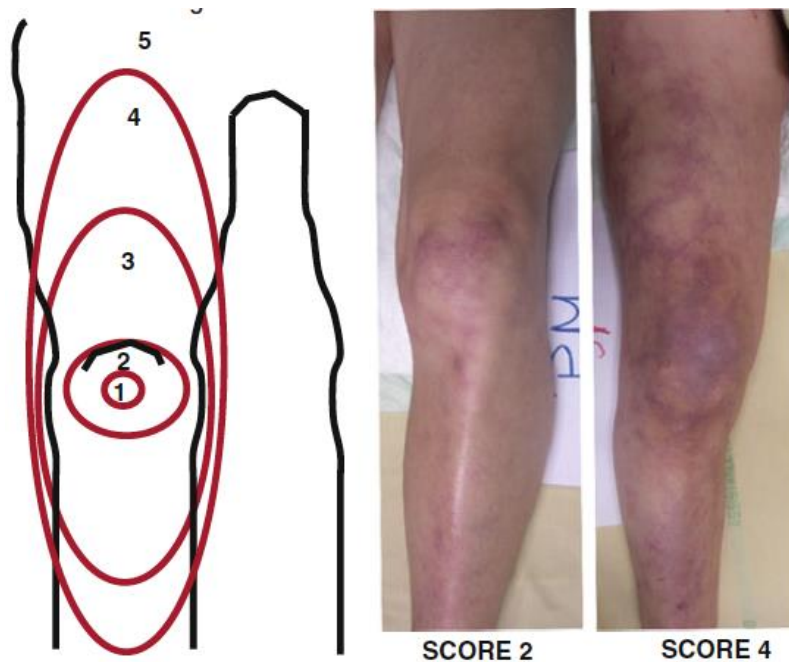
---

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	$\geq 22$	1
Conscience altérée	oui/non	oui	1
PAS	mm Hg	100	1

**qSOFA  $\geq 2$**

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



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

# Dépistage

## GUIDELINES

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



### 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*

**Performances assez médiocres et variables des scores d'alerte**

**ne pas se limiter au seul qSOFA (ou autres scores) pour le dépistage!**

# 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

### GUIDELINES

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



### Recommendation

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

*Weak recommendation, low-quality evidence*

# Actualité : quel(s) dépistage(s) ?

Revue systématique et méta-analyse (29 études; n = 41 469)

Table 3. Pooled Performance of PCT, Lactate, qSOFA, LqSOFA, and SOFA in Predicting Sepsis Patient Mortality.

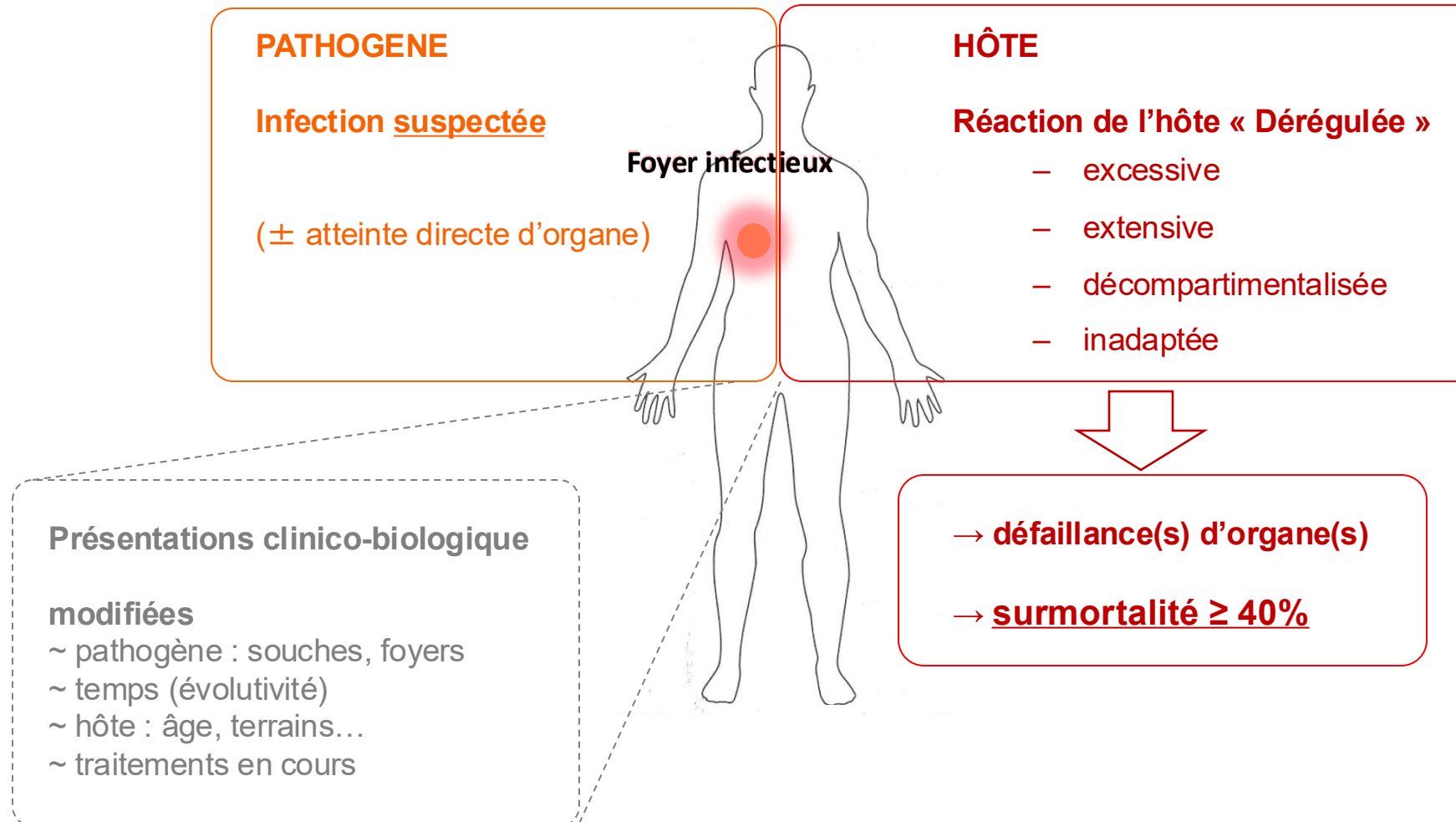
	No of studies	SROC	Sensitivity	Specificity	PLR	NLR	DOR
PCT	12	0.764 [0.725, 0.800]	0.76 [0.65, 0.84]	0.65 [0.53, 0.75]	2.2 [1.6, 3.0]	0.37 [0.25, 0.56]	6 [3,11]
Lactate	14	0.740 [0.700, 0.777]	0.68 [0.58, 0.76]	0.69 [0.62, 0.75]	2.2 [1.9, 2.5]	0.46 [0.37, 0.58]	5 [4,6]
qSOFA	14	0.721 [0.680, 0.759]	0.52 [0.33, 0.71]	0.77 [0.64, 0.88]	2.2 [1.8, 2.8]	0.62 [0.46, 0.85]	4 [2,5]
LqSOFA	9	0.823 [0.787, 0.854]	0.46 [0.24, 0.69]	0.88 [0.80, 0.93]	3.8 [2.7, 5.3]	0.62 [0.42, 0.91]	6 [3,11]
SOFA	18	0.819 [0.783, 0.850]	0.77 [0.71, 0.82]	0.73 [0.67, 0.79]	2.9 [2.3, 3.5]	0.31 [0.25, 0.39]	9 [7,13]

- *Exclure : SOFA > PCT > Lactate > qSOFA seul ou avec lactate (lqSOFA)*
- *Affirmer : qSOFA + lactate (lqSOFA) > SOFA > autres*

**MAIS AUCUN n'est bon (NLR > 0,2 et PLR < 5)**

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

## Choc septique



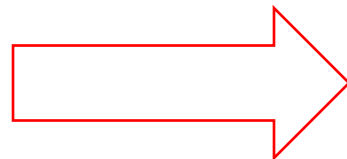
# Re-définition du choc septique : définitions/mortalité

- 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 <sup>I</sup>	95% CI of OR	
Group									
1 (referent)	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%)

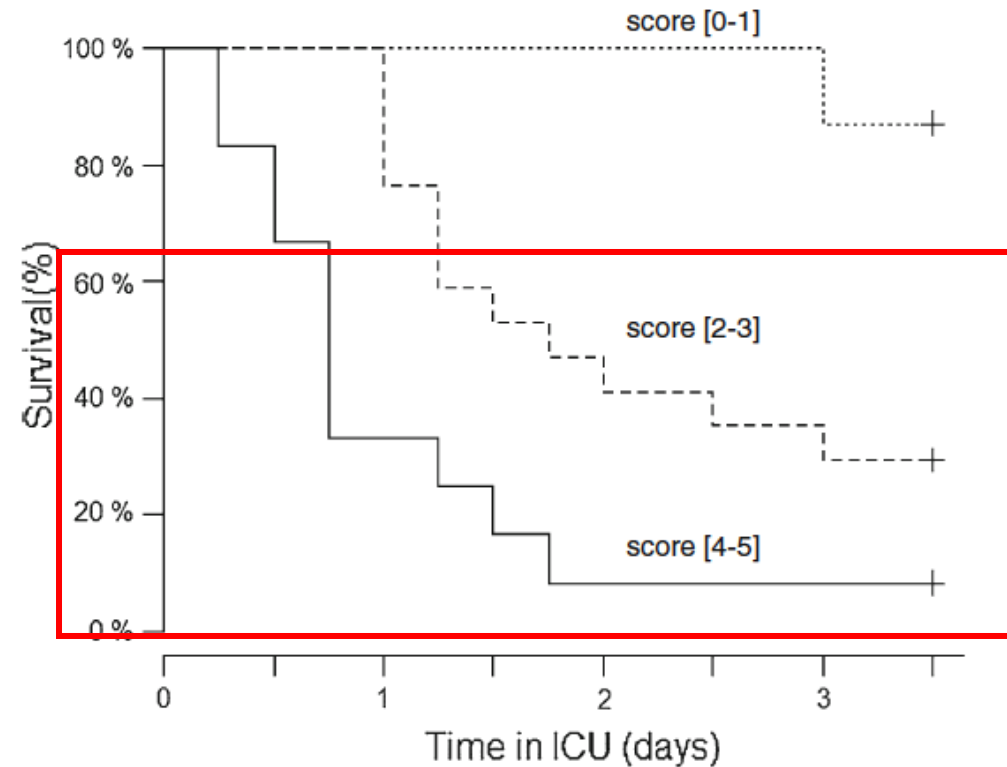
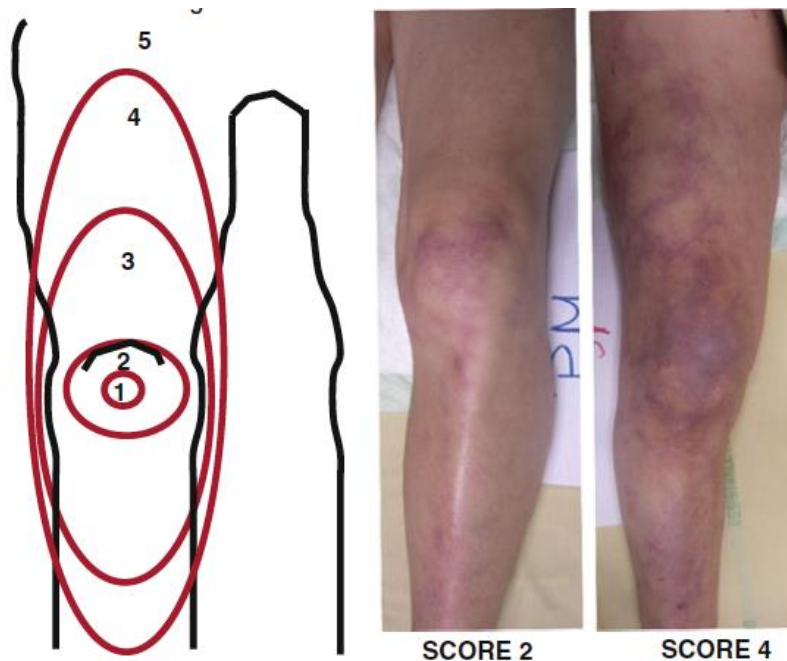


- hypotension après remplissage
- ET nécessité vasopresseurs
- **ET lactate > 2 mmol/L**

= CHOC SEPTIQUE



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



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

# Infection

---

# Contrôle de la source infectieuse

---

# Contrôle de la source infectieuse

---

= **éradication de foyer(s)**...éradicable(s)

# 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 ( $\pm$ echo)...**voire TDM!**
- **Intra-abdo :** clinique...**voire TDM**
- **Bactériémie :** 2 séries d'hémocultures (périph') avant ATB
- $\pm$  urinaire : bandelette  $\pm$  ECBU

## Eradication du foyer (*“source control”*)

---

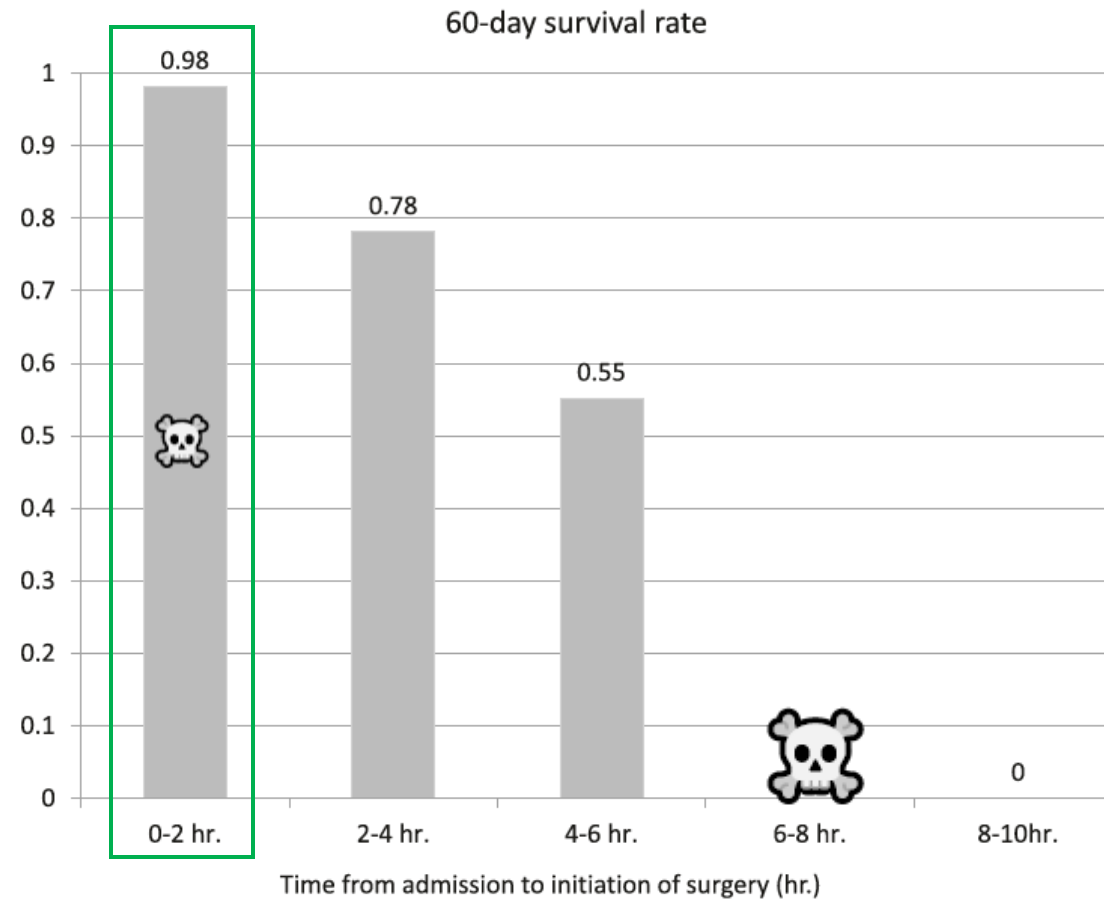
= éradication de foyer(s) *Ééradicable(s)*

- **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***

# Succès de l'éradication du foyer - étude AbSeS (IIA)

Observationnelle multicentrique

Europe ESICM

n = 2621 Infection Intra-abdominals (IIA) en réa

sepsis/choc septique

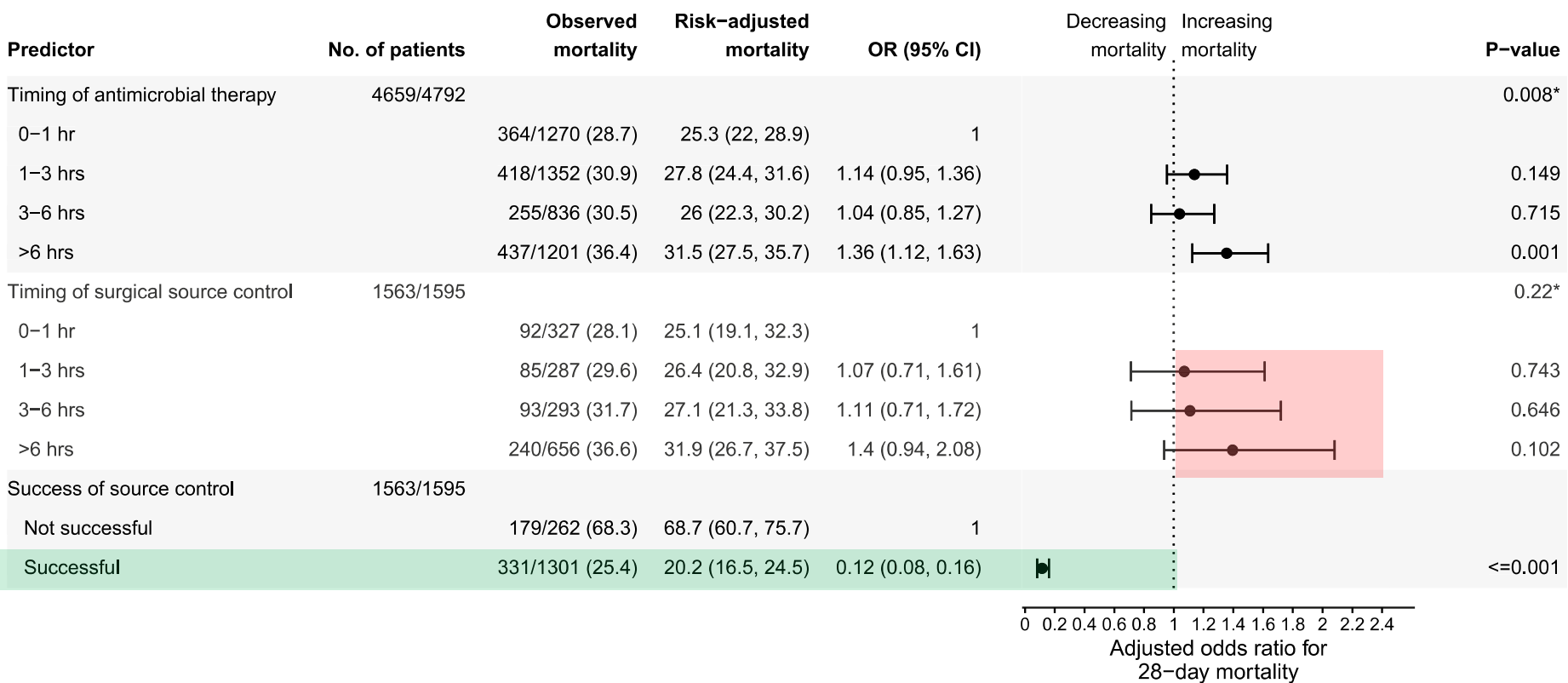
échec éradication

Variable	Model with source control achievement* OR (95% CI)
Setting of infection acquisition	
Community-acquired infection	Reference
Early onset hospital-acquired infection ( $\leq 7$ days)	1.15 (0.84–1.58)
Late-onset hospital-acquired infection ( $> 7$ days)	1.76 (1.34–2.32)
Anatomical disruption	
No anatomical barrier disruption	Reference
Anatomical disruption with localized peritonitis	1.28 (0.95–1.75)
Anatomical disruption with diffuse peritonitis	1.99 (1.49–2.67)
Severity of disease expression	
Infection	Reference
Sepsis	2.44 (1.37–4.66)
Septic shock	5.22 (2.91–10)
Age (per year increase)	1.03 (1.02–1.04)
Underlying conditions	
Malnutrition (body mass index $< 20$ )	2.07 (1.34–3.17)
Diabetes mellitus	1.31 (0.99–1.73)
Liver failure	2.03 (1.23–3.33)
Congestive heart failure	1.86 (1.24–2.81)
Empiric antimicrobial coverage	
Anti-MRSA agent	0.77 (0.59–1)
Double anaerobe coverage	–
Source control achievement at day 7	
Success	Reference
Failure, persistent signs of inflammation	4.85 (3.79–6.22)
Failure, additional intervention required following initial approach	1.93 (1.41–2.65)

***LE principal déterminant modifiable de la mortalité est l'échec d'éradication du foyer (j7)***

# 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

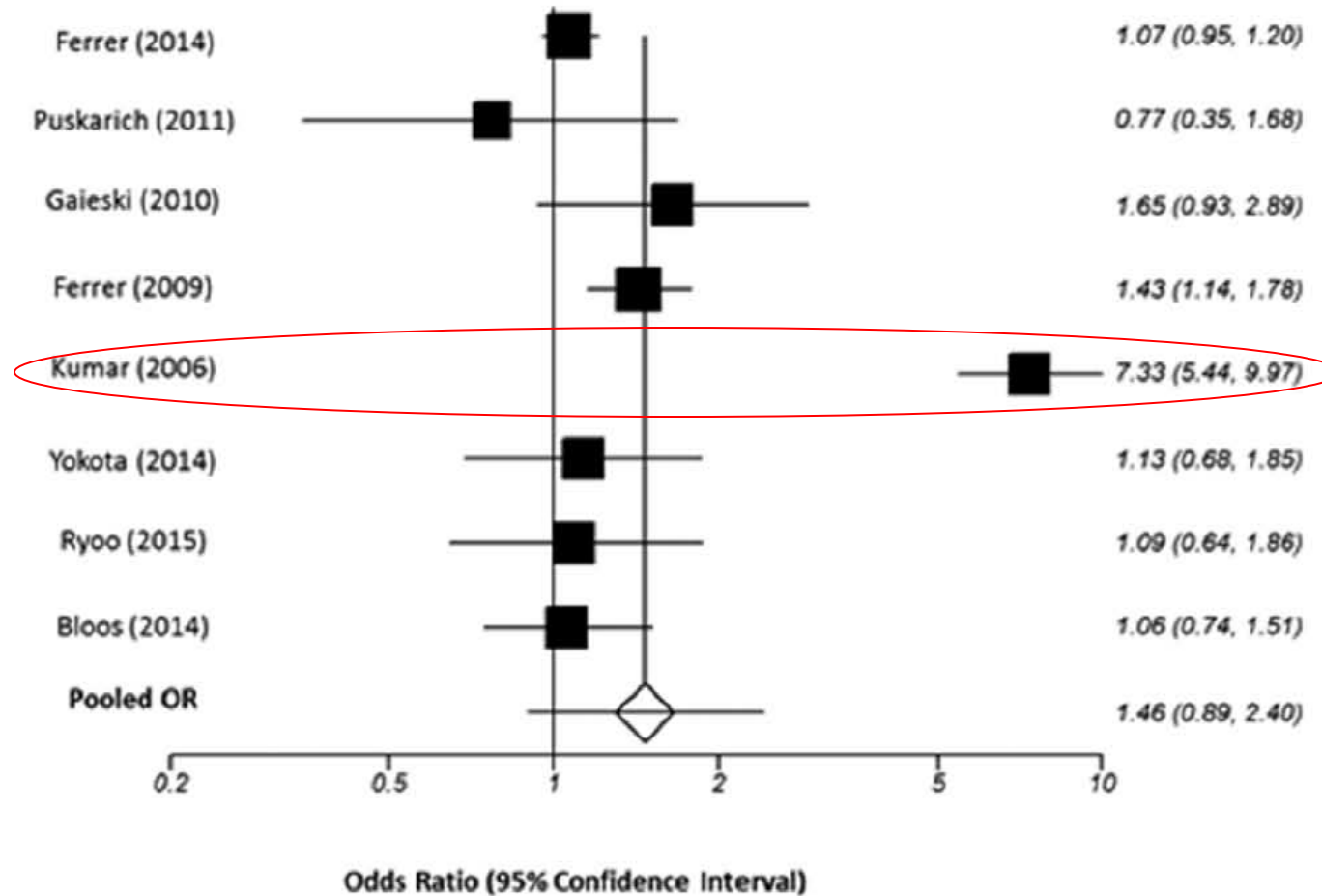
---

# Initiation de l'antibiothérapie

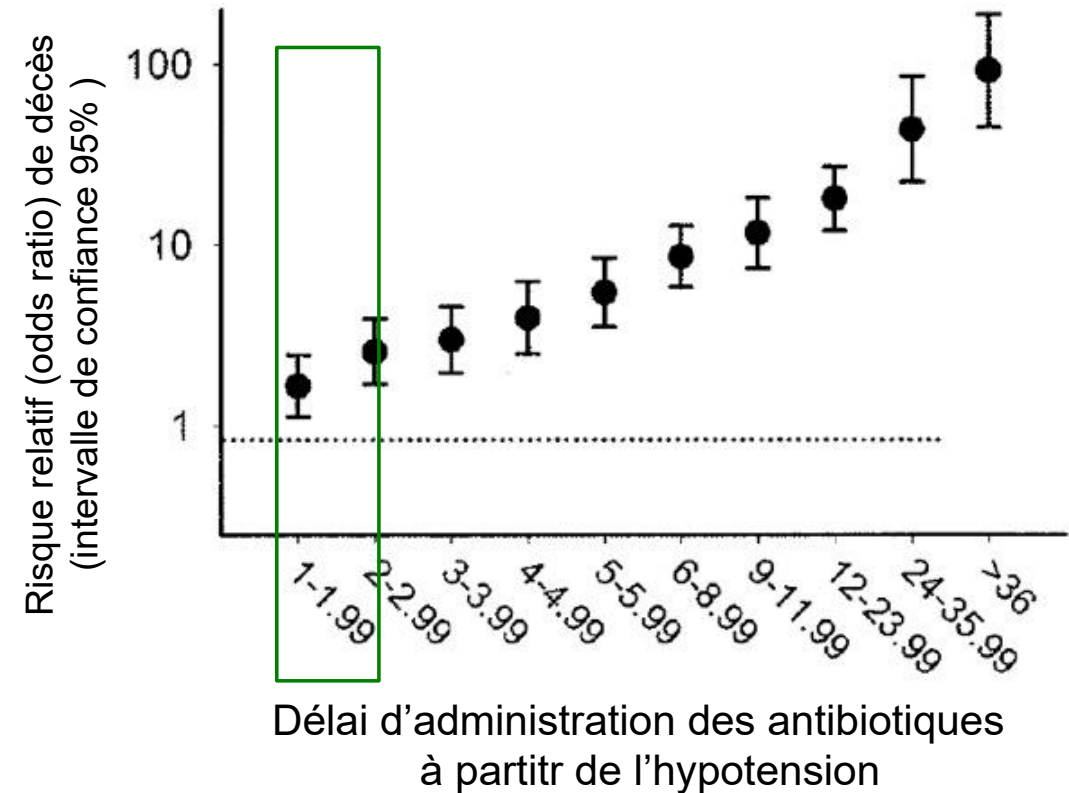
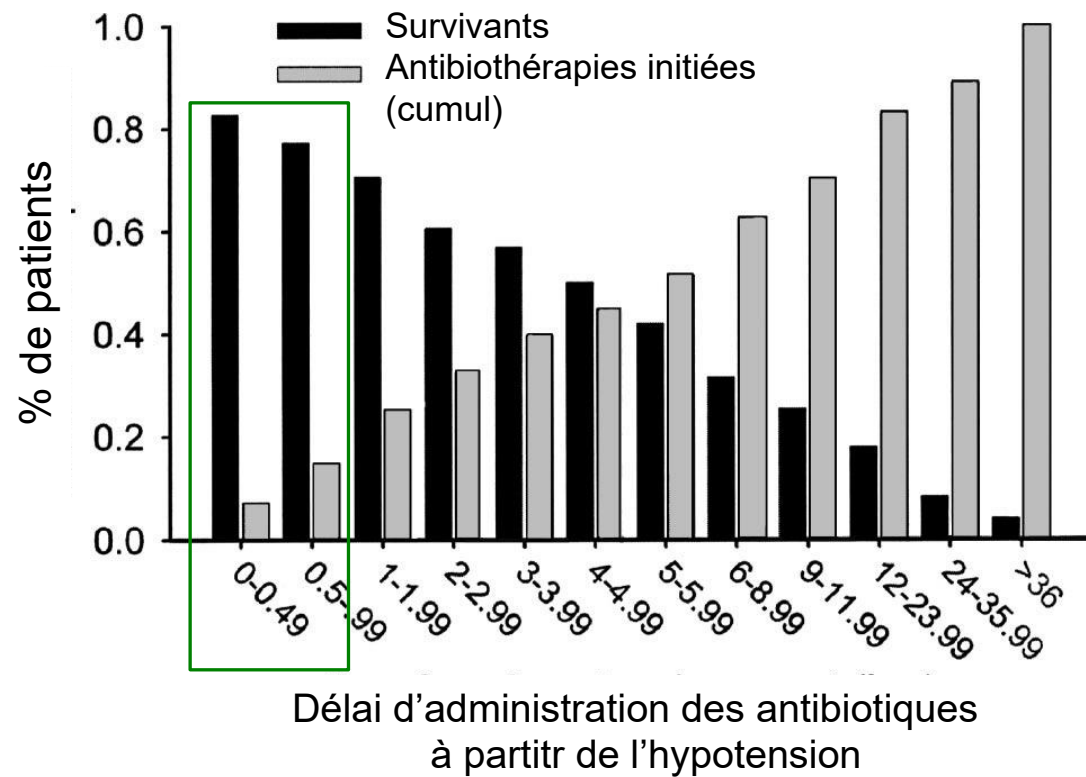
---



## Précocité de l'antibiothérapie – méta-analyse



# Précocité de l'antibiothérapie



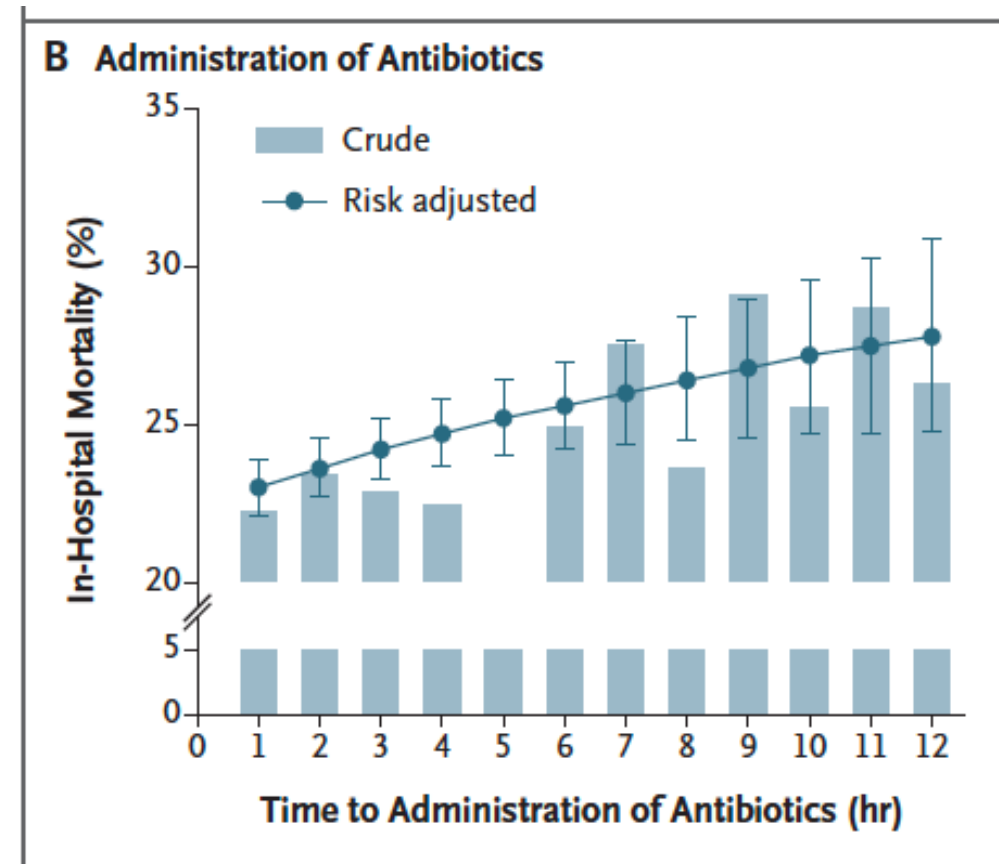
## Précocité de l'antibiothérapie

Rétrospective USA (NY)

Post "décret sepsis"

> 49 000 patients

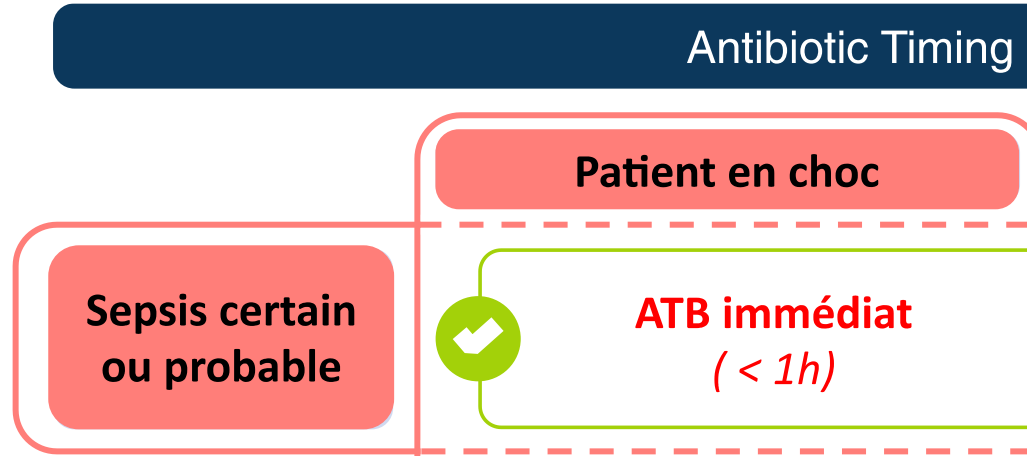
Bundle des 3h SSC 2016 (hémocs / ATB / lactatémie)



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

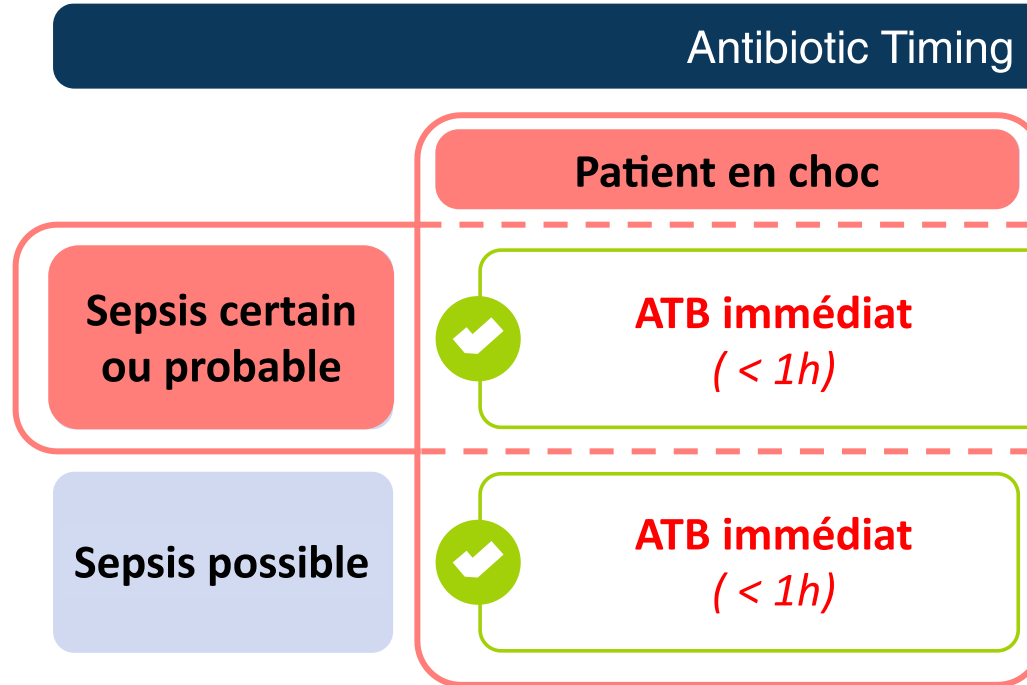


# Initiation précoce de l'antibiothérapie



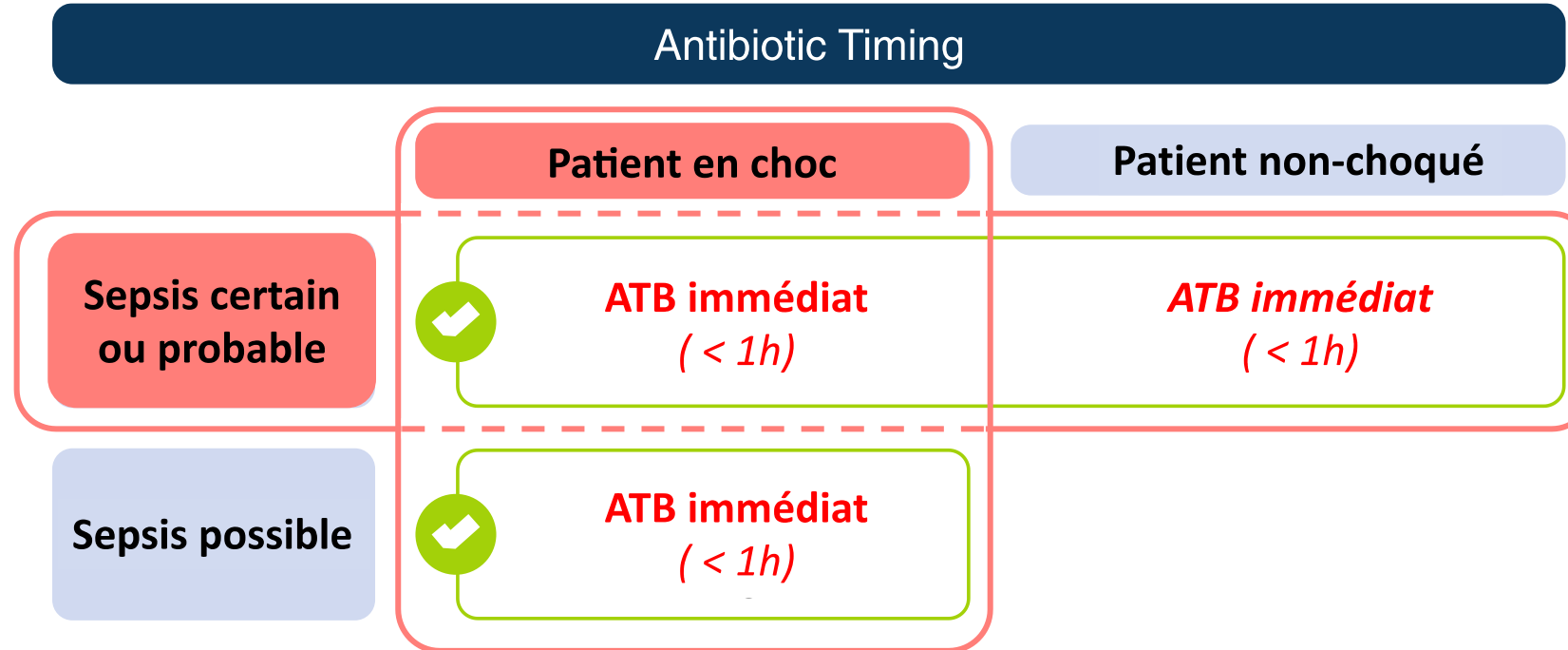


# Initiation précoce de l'antibiothérapie



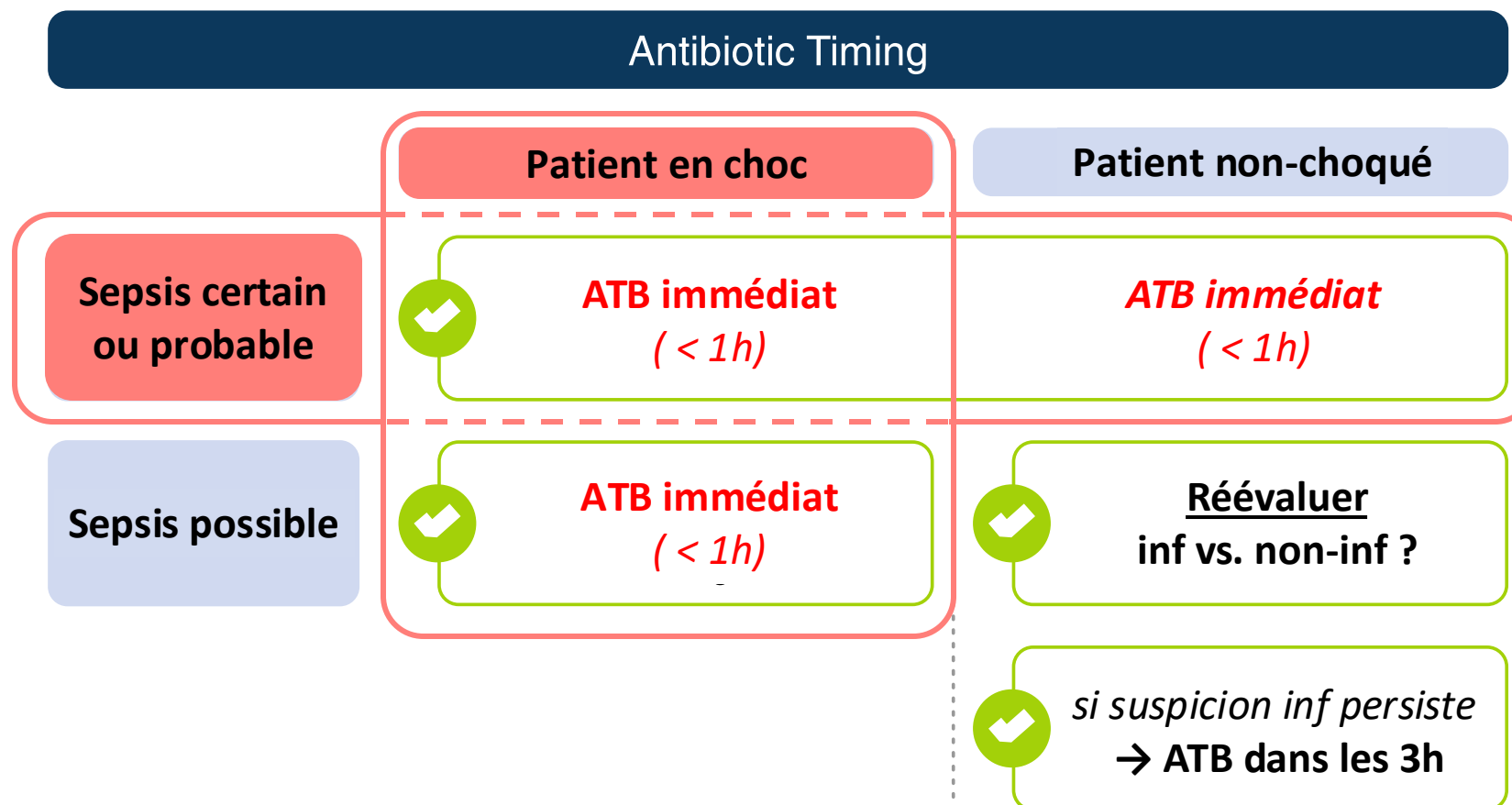


# Initiation précoce de l'antibiothérapie



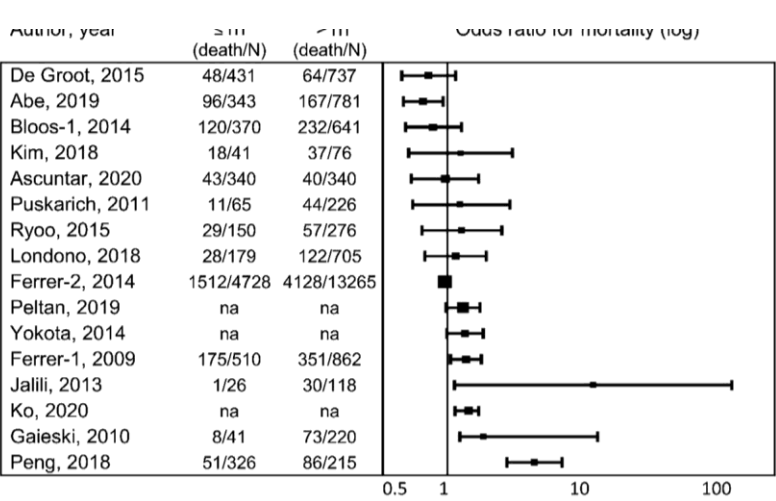


# Initiation précoce de l'antibiothérapie

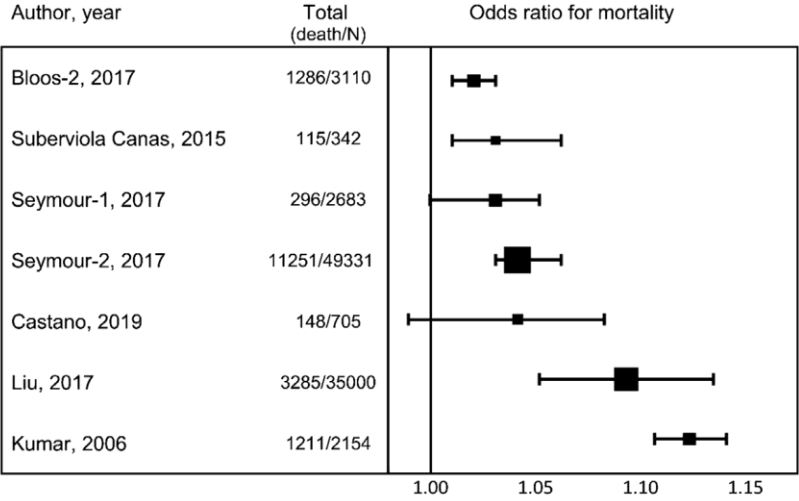


# Actualisation : délai d'initiation de l'antibiothérapie

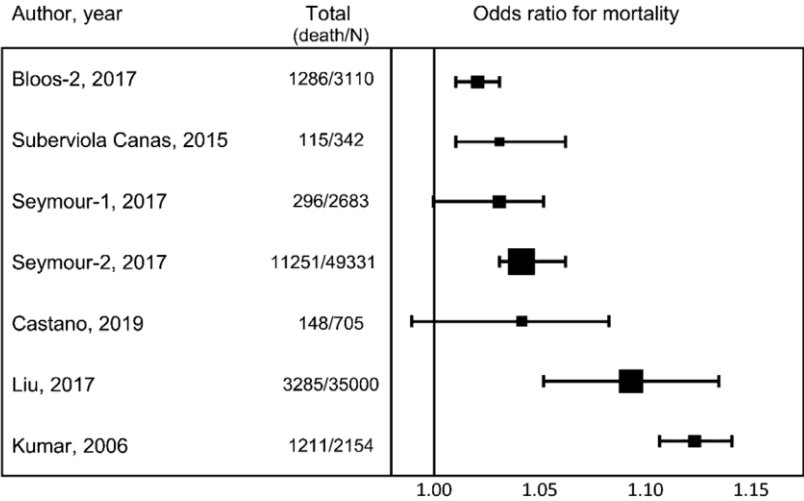
Revue systématique 35 études, 154,330 patients  
83% ATB ttt adéquates



augmentation rsique /h délai



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



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

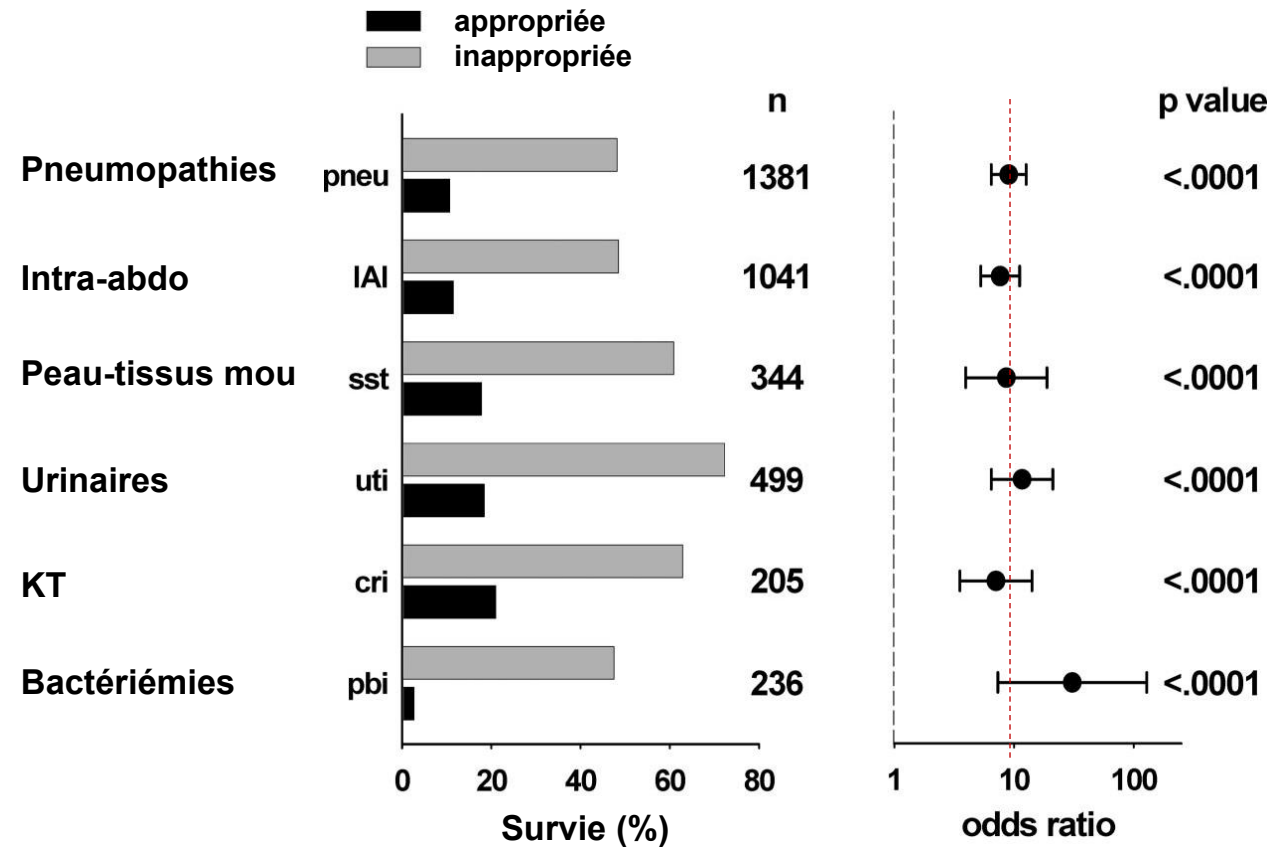
*grandes variations entre études et résultats similaires entre sepsis et choc septique*



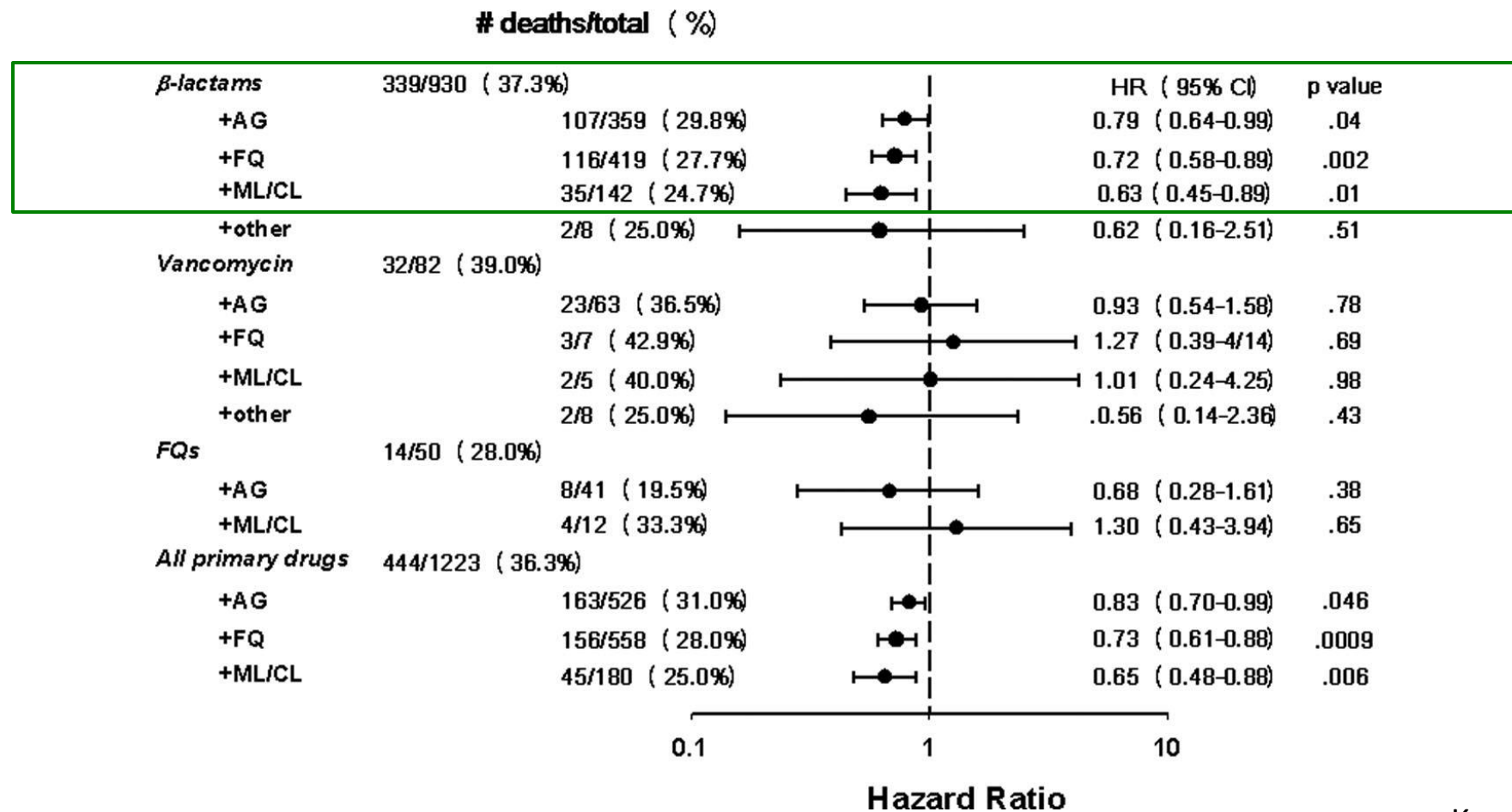
# Associations ATB

---

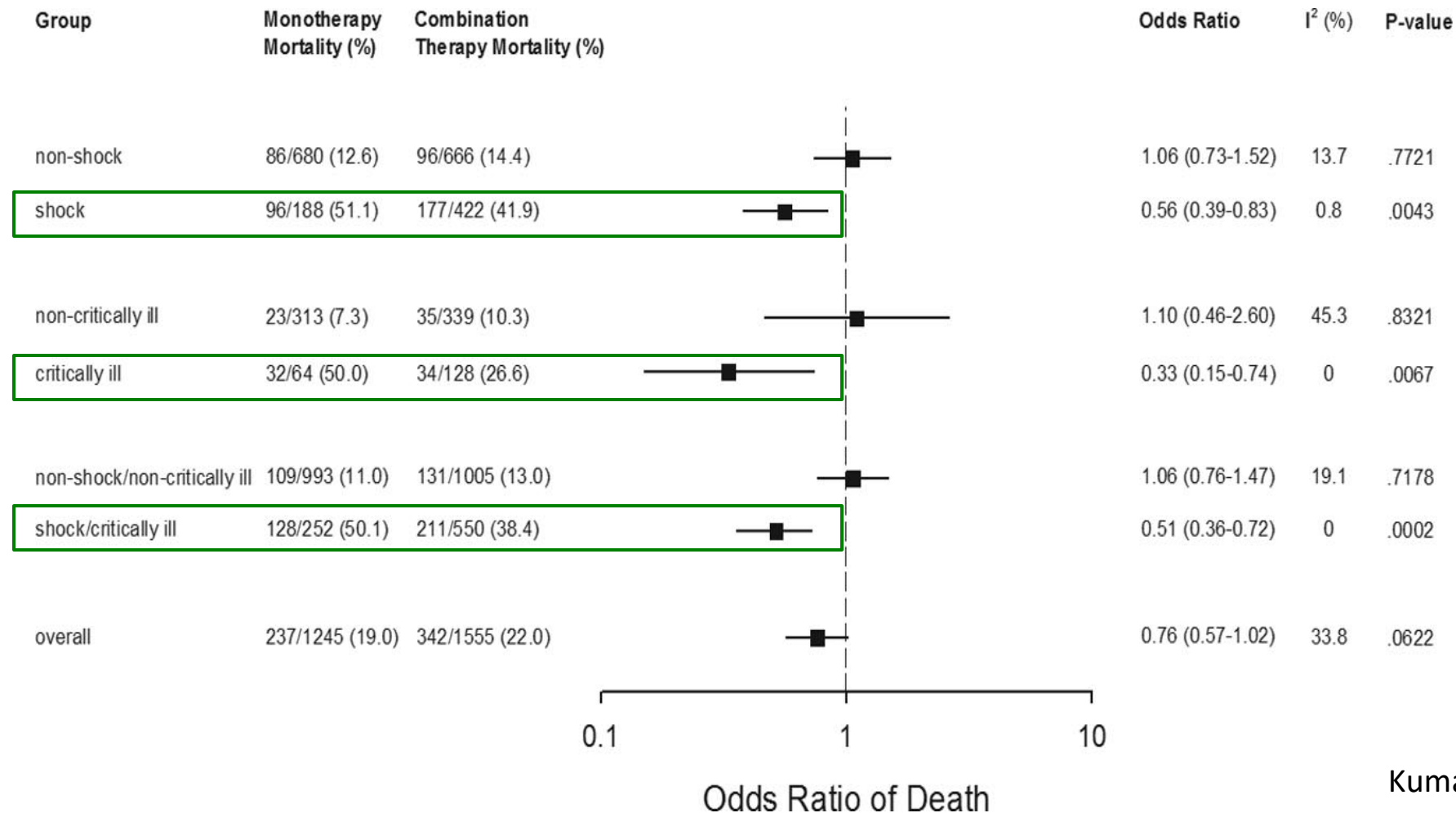
# Inadéquation de l'antibiothérapie initiale



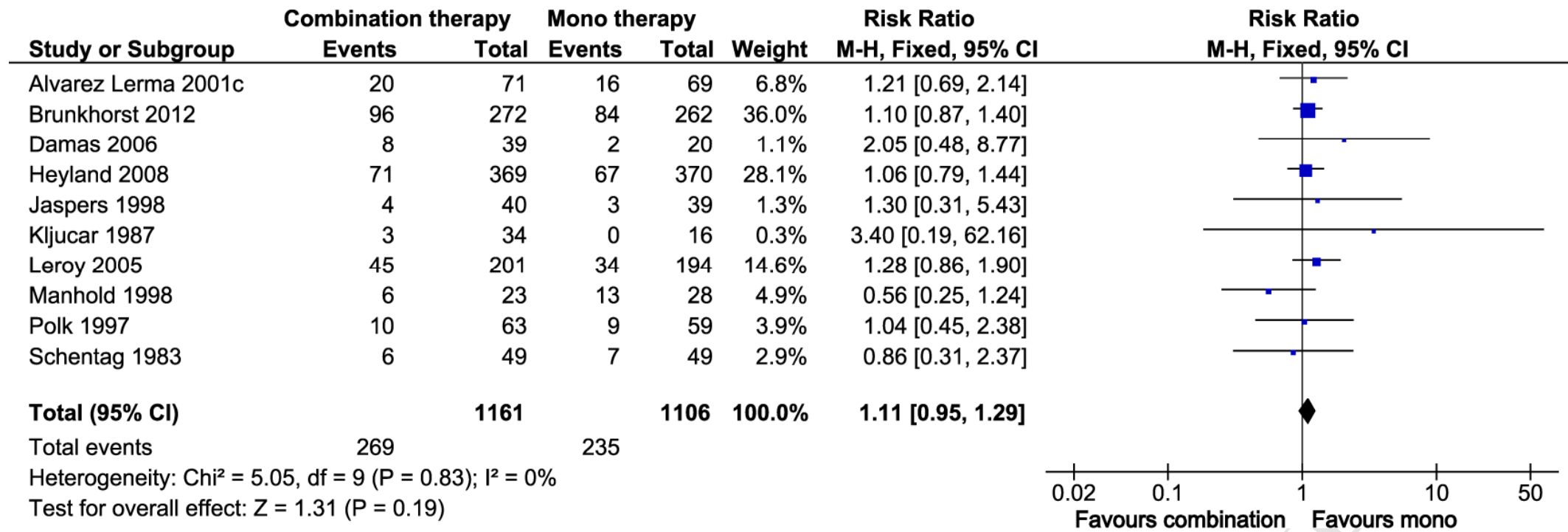
# Adéquation par élargissement du spectre : associations



# 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

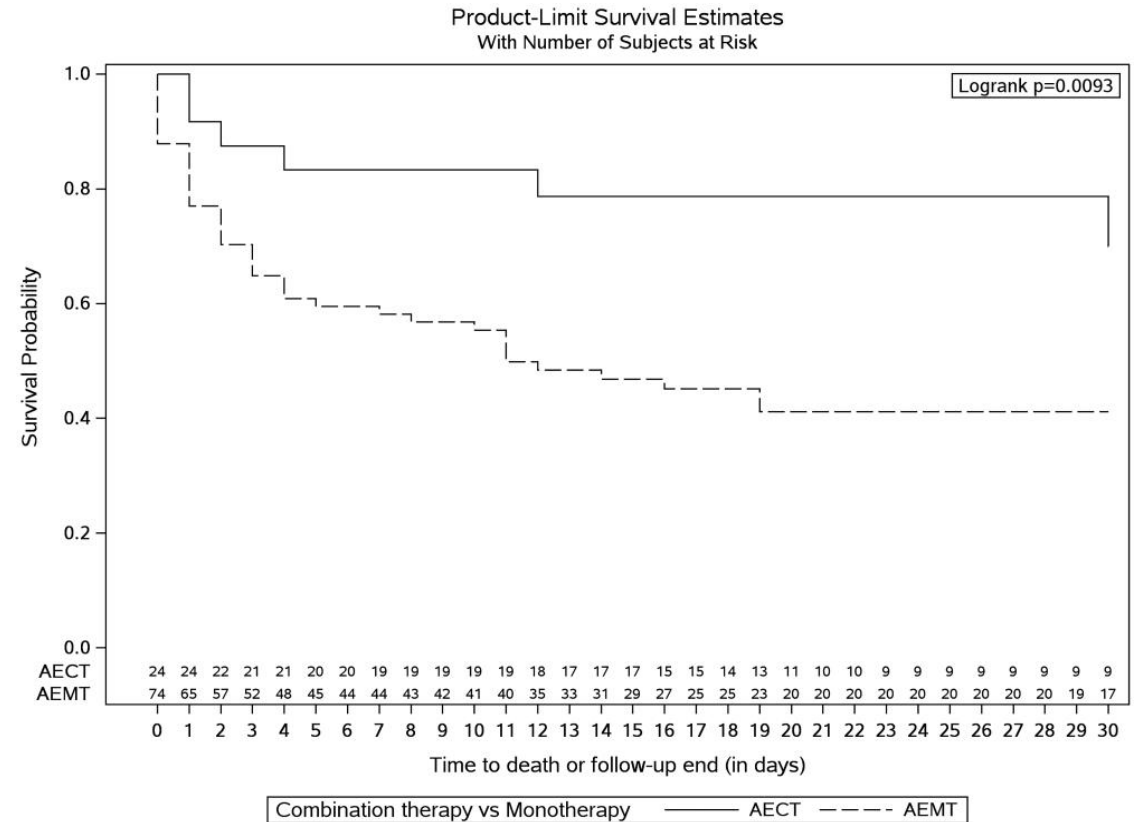
*Weak recommendation, very low quality of evidence*

### *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 ?

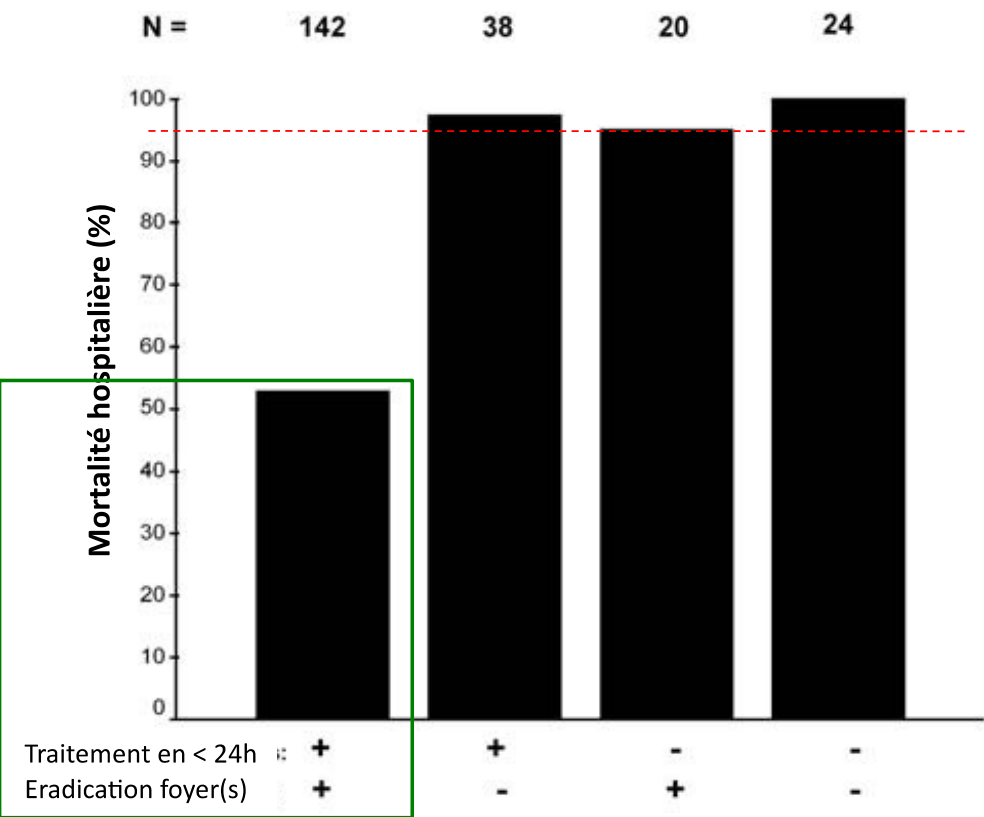
---



# Gravité = ttt précoce ET éradication précoce foyer(s)

Monocentrique sur 8 ans

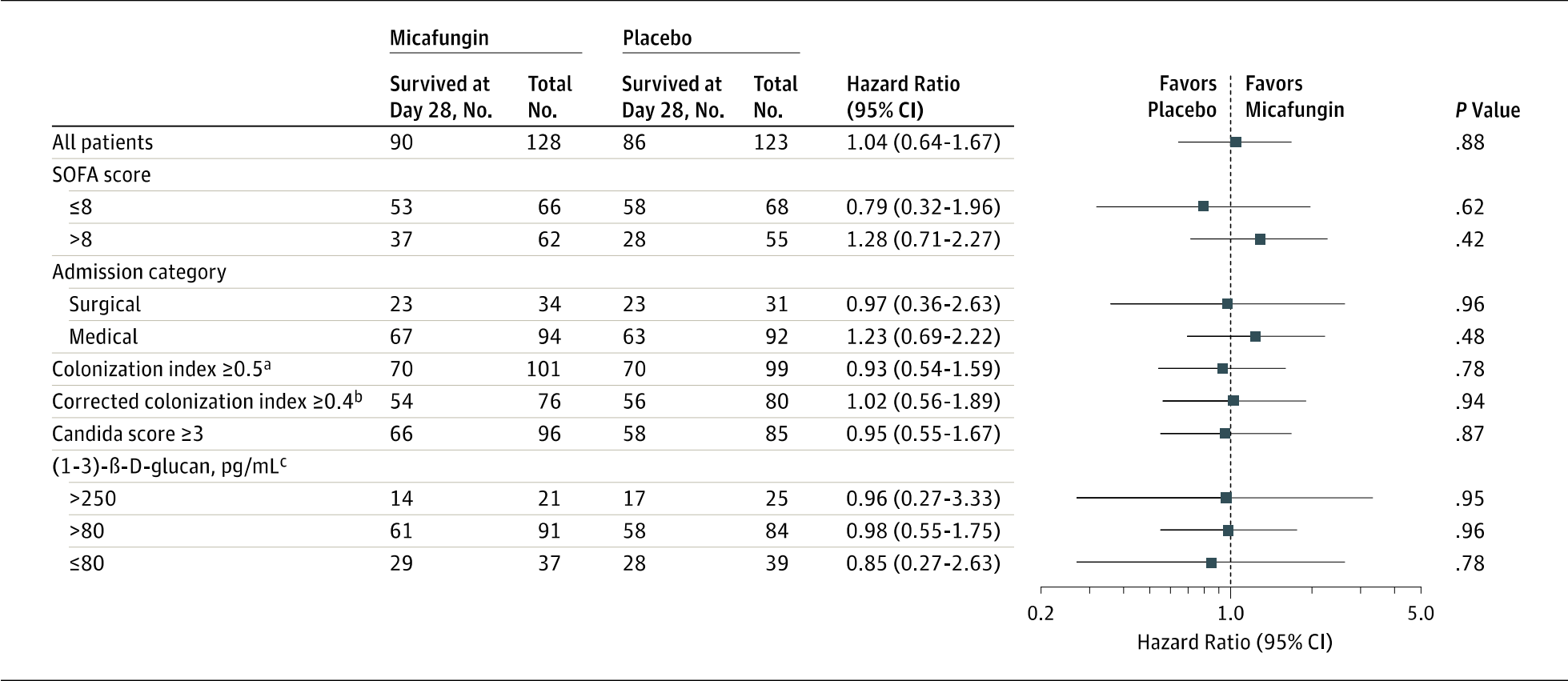
224 candidémies en **choc** septique → 155 **décès** (63,5%)



	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





## 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,**
- **Corticostéroïde haute dose**
- **Transplant organe solide**
- **Greffe ç souches hématopoïétiques**

### Autres IFI

(cryptococcus, histoplasma, blastomyces, coccidioidomycose)

- **Sérologies antigéniques**
- **HIV**
- **Corticostéroïde 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
Bacteremia	[302, 303]	Tellier (2004)	5 days	7 days	No difference
	[302]	Chaudhry (2000)	5 days	10 days	No difference
	[302]	Runyon (1991)	5 days	10 days	No difference
Intra-abdominal infection	[304]	Yahav (2018)	7 days	14 days	No difference
	[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

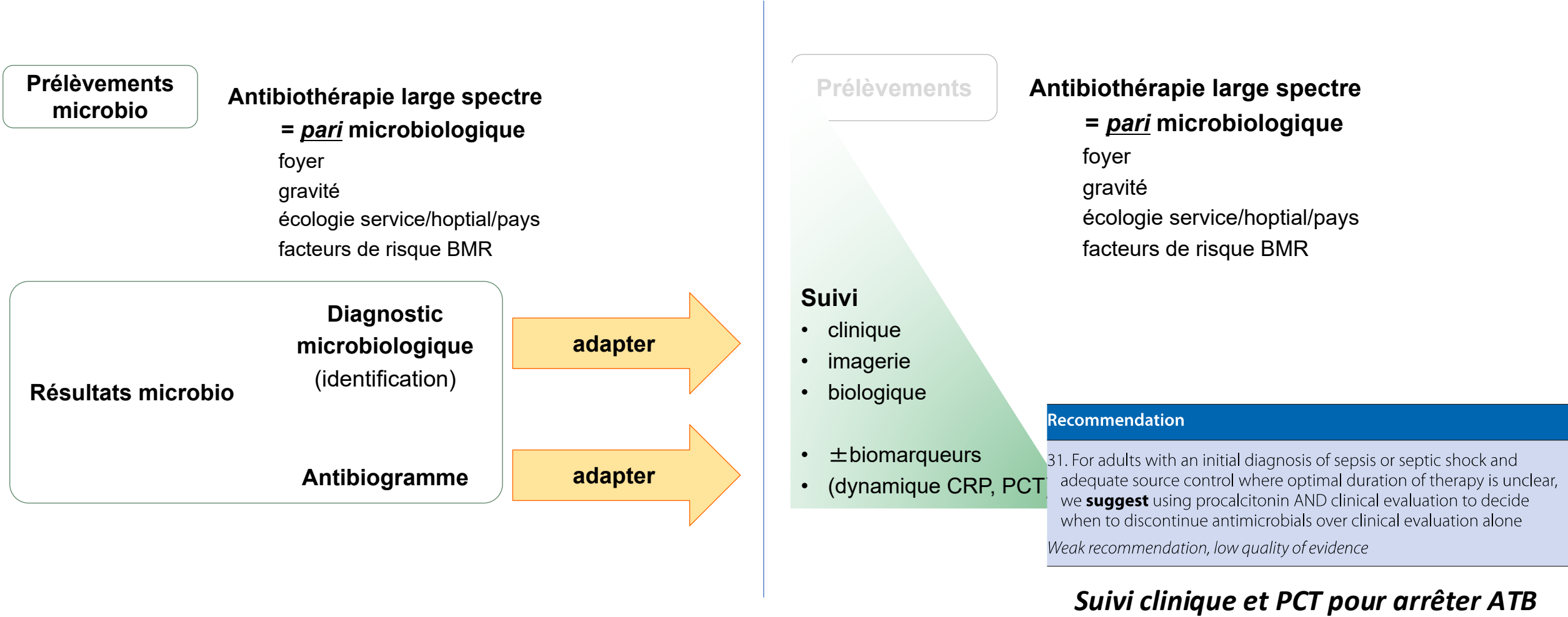
29. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** daily assessment for de-escalation of antimicrobials over using fixed durations of therapy without daily reassessment for de-escalation

*Weak recommendation, very low quality of evidence*

***réévaluations quotidiennes des possibilités de désescalade ATB***

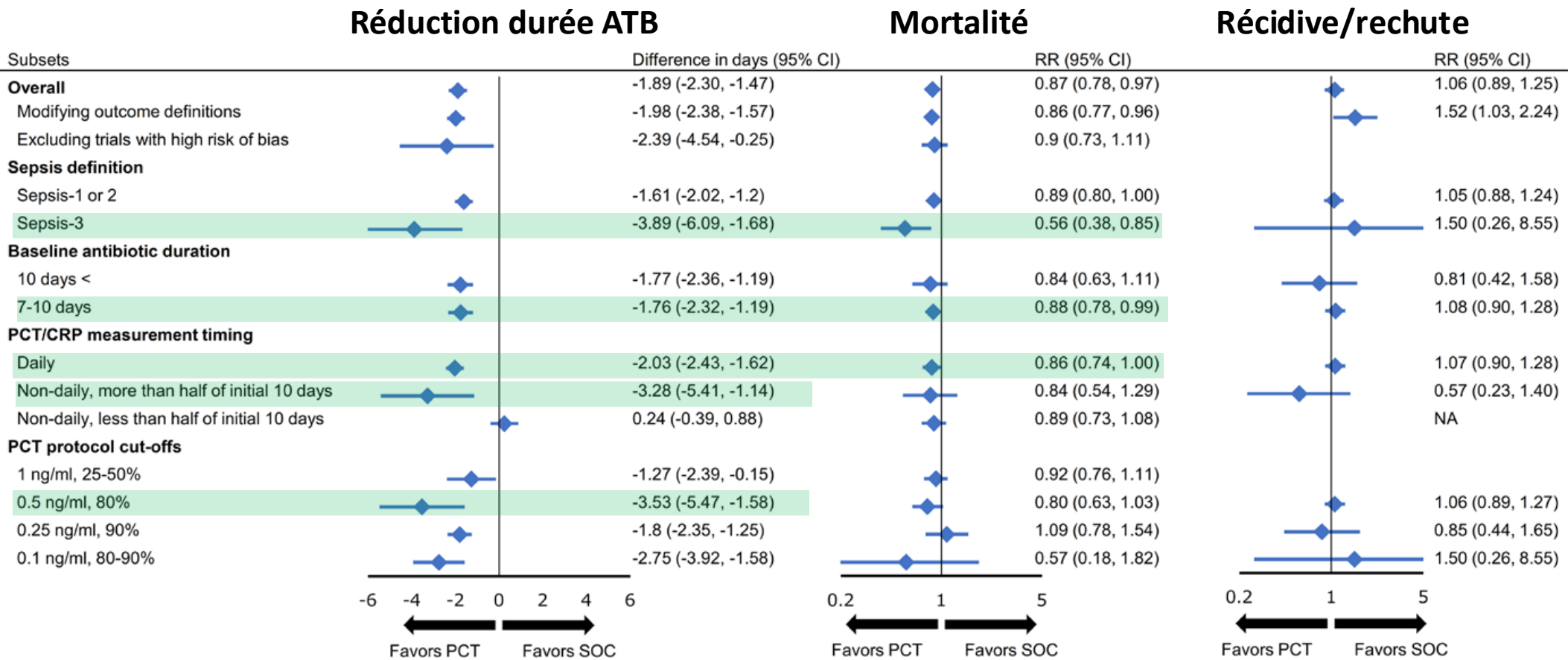


# Désescalade ATB



# Actualisation : biomarqueurs (PCT)

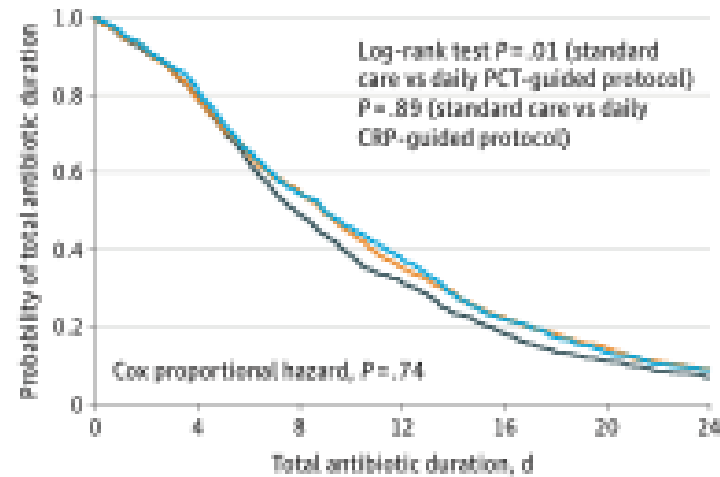
Méta-analyse en reseau de 18 études, 5023 participants



# Biomarqueurs : PCT

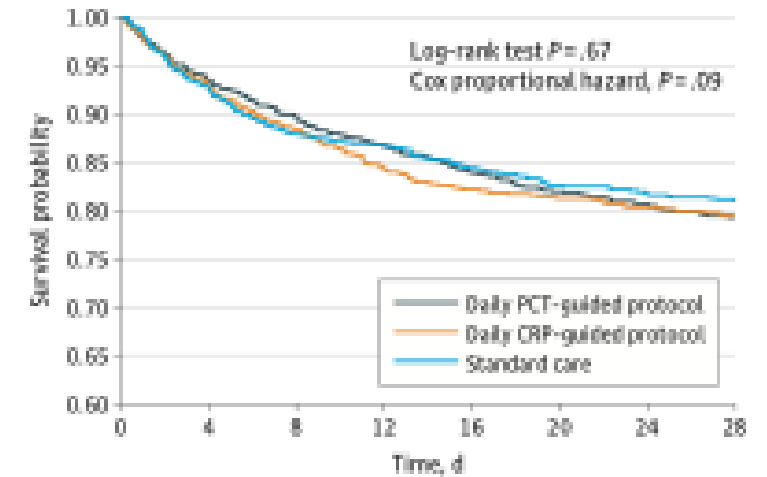
Essai randomisé contrôlé  
multicentrique Royaume-Uni  
41 réanimations  
n = 2760 sepsis ATB > 72h  
PCT/j vs. CRP/j vs. std

**A** Probability of total antibiotic duration (primary effectiveness outcome)



Bios. article

**B** All-cause mortality up to 28 days (safety outcome)



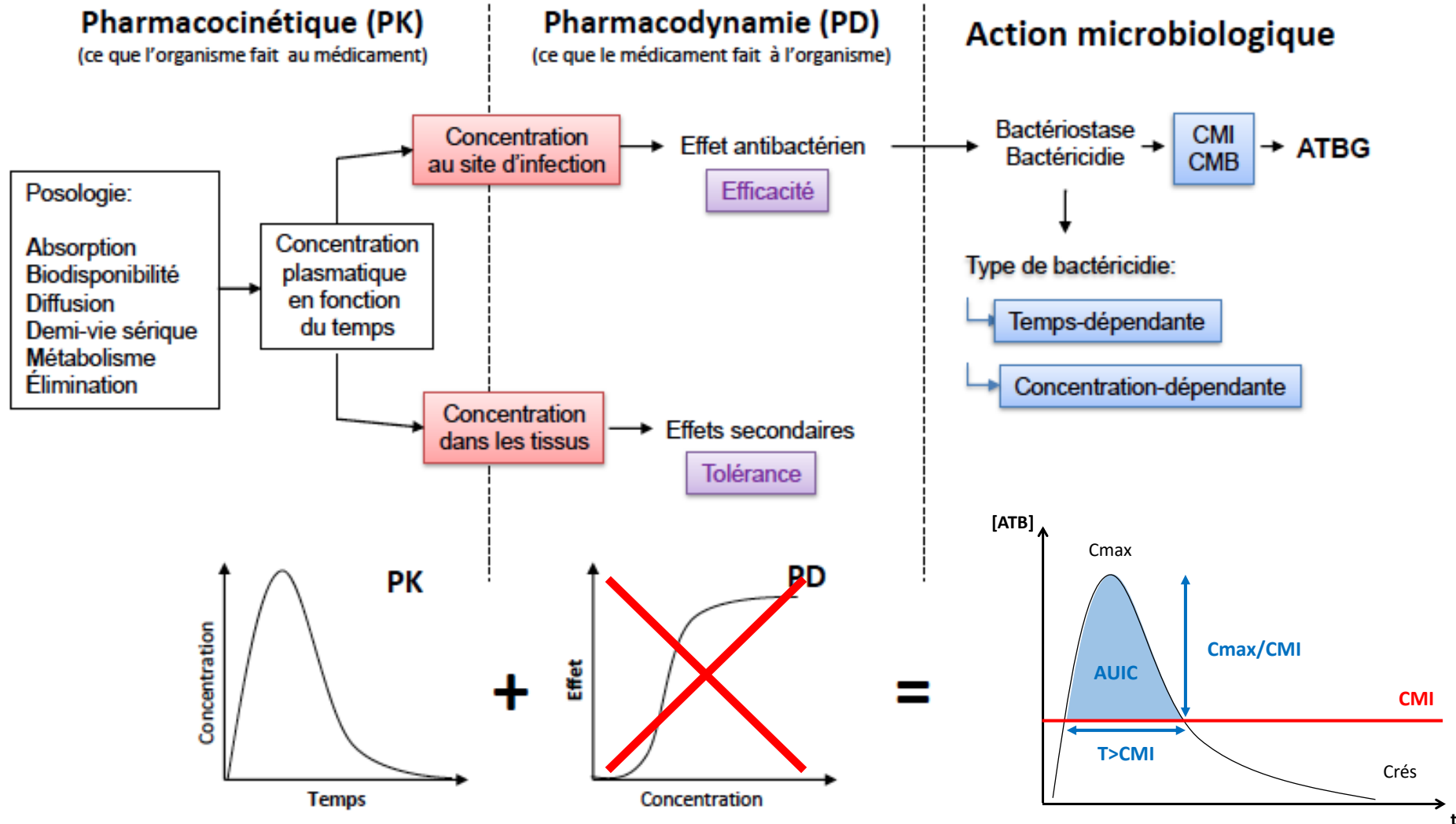
Bios. article

***Durées ATB raccourcies sans surmortalité avec PCT quotidienne...mais PAS CRP***

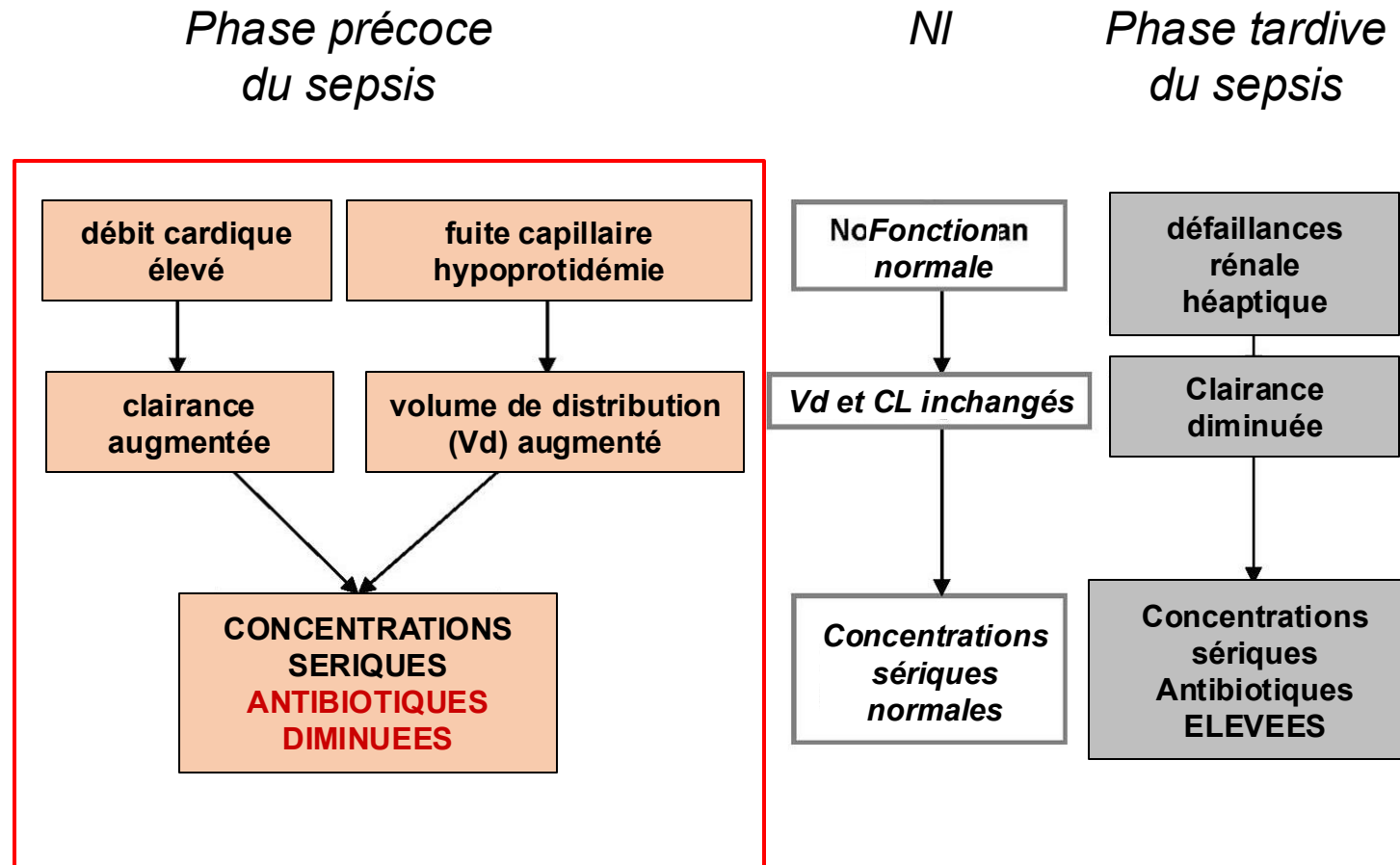
PK/PD

---

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

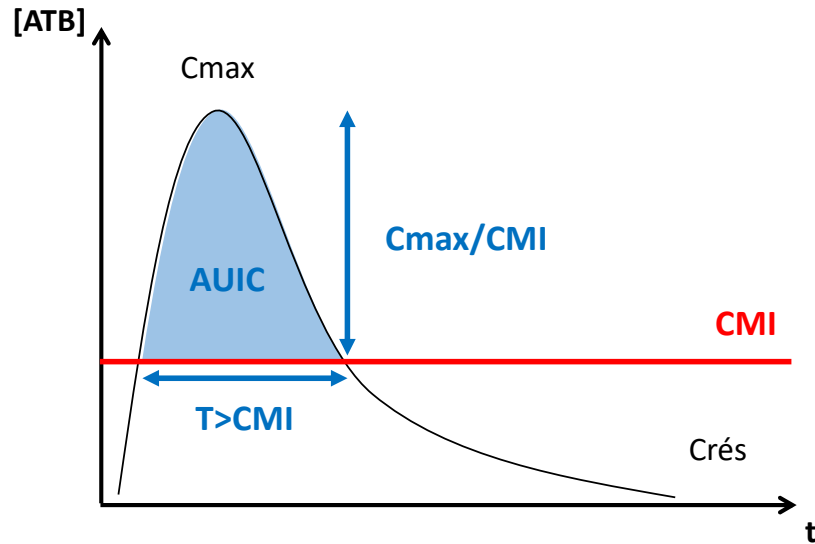


# Altérations PK/PD du choc septique

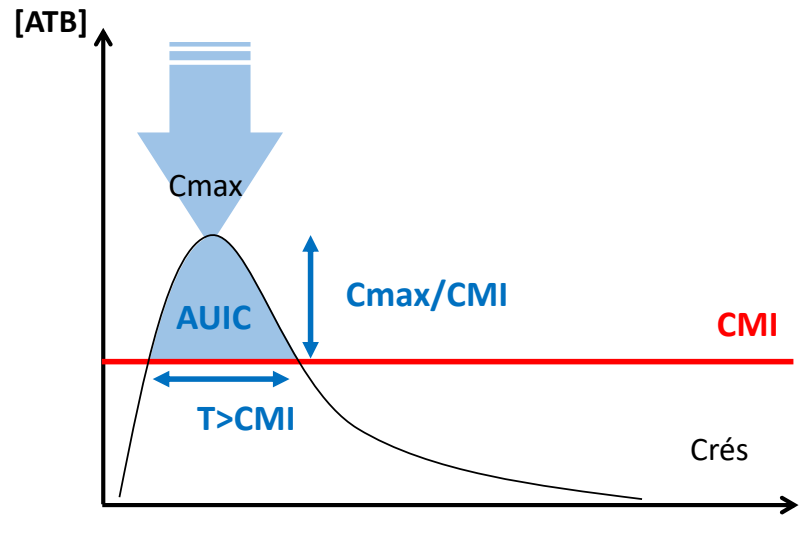


# paramètres PK/PD d'efficacité + altérations PK/PD + résistances

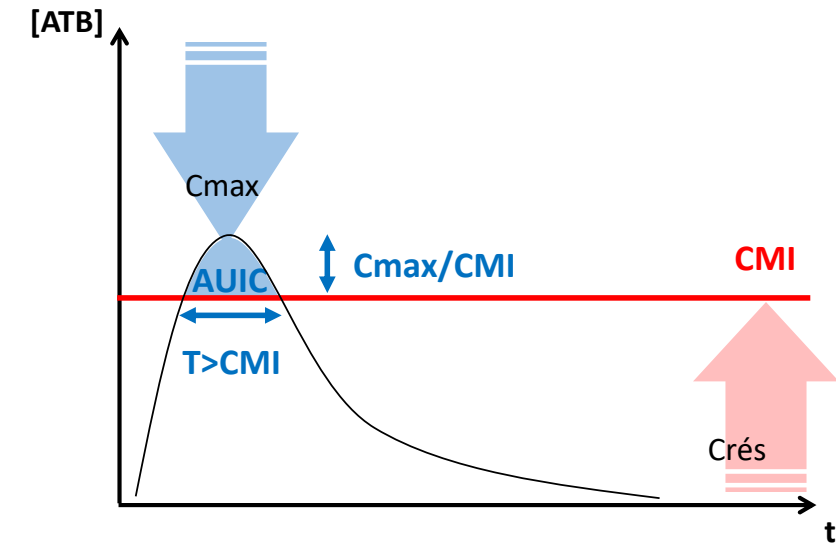
Standard



Altérations PK/PD réa

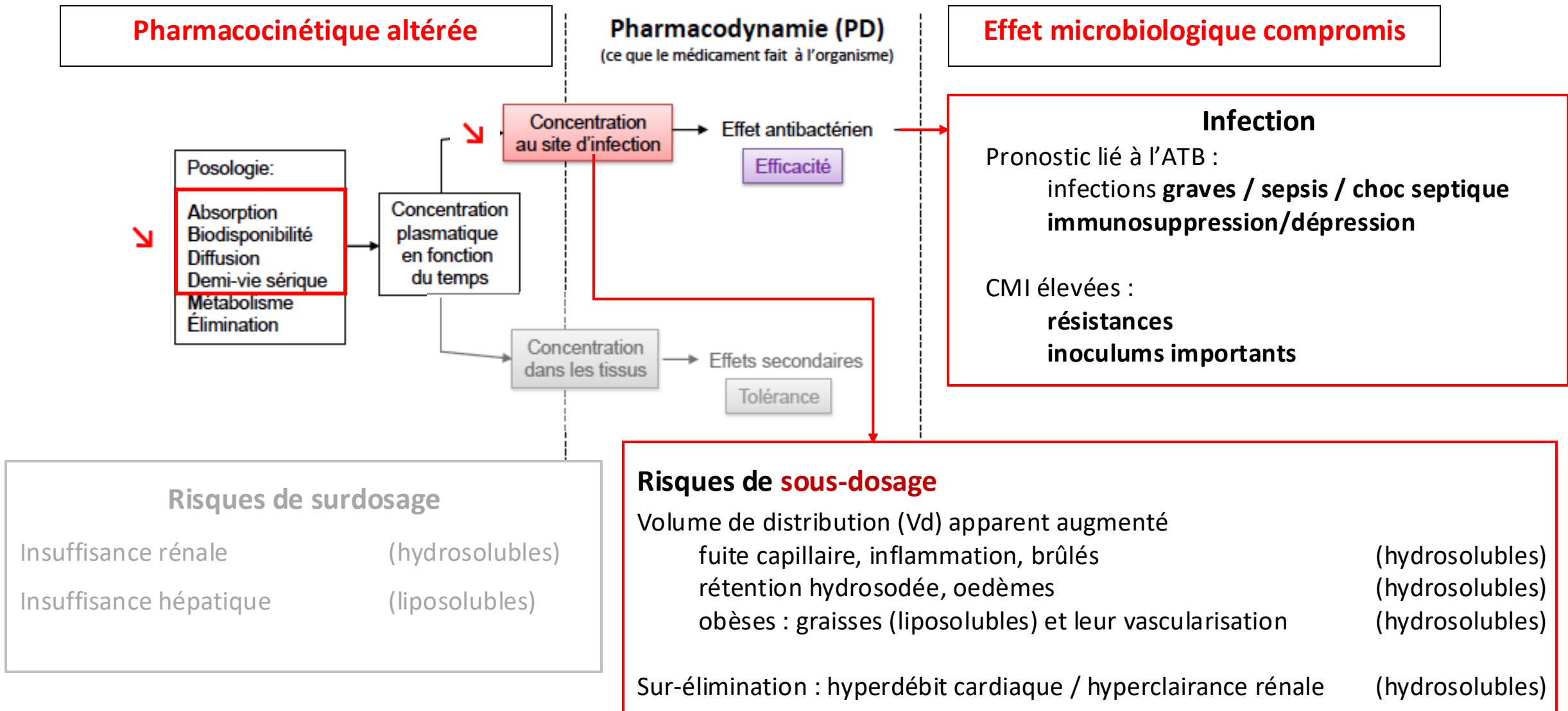


Altérations PK/PD réa + résistance





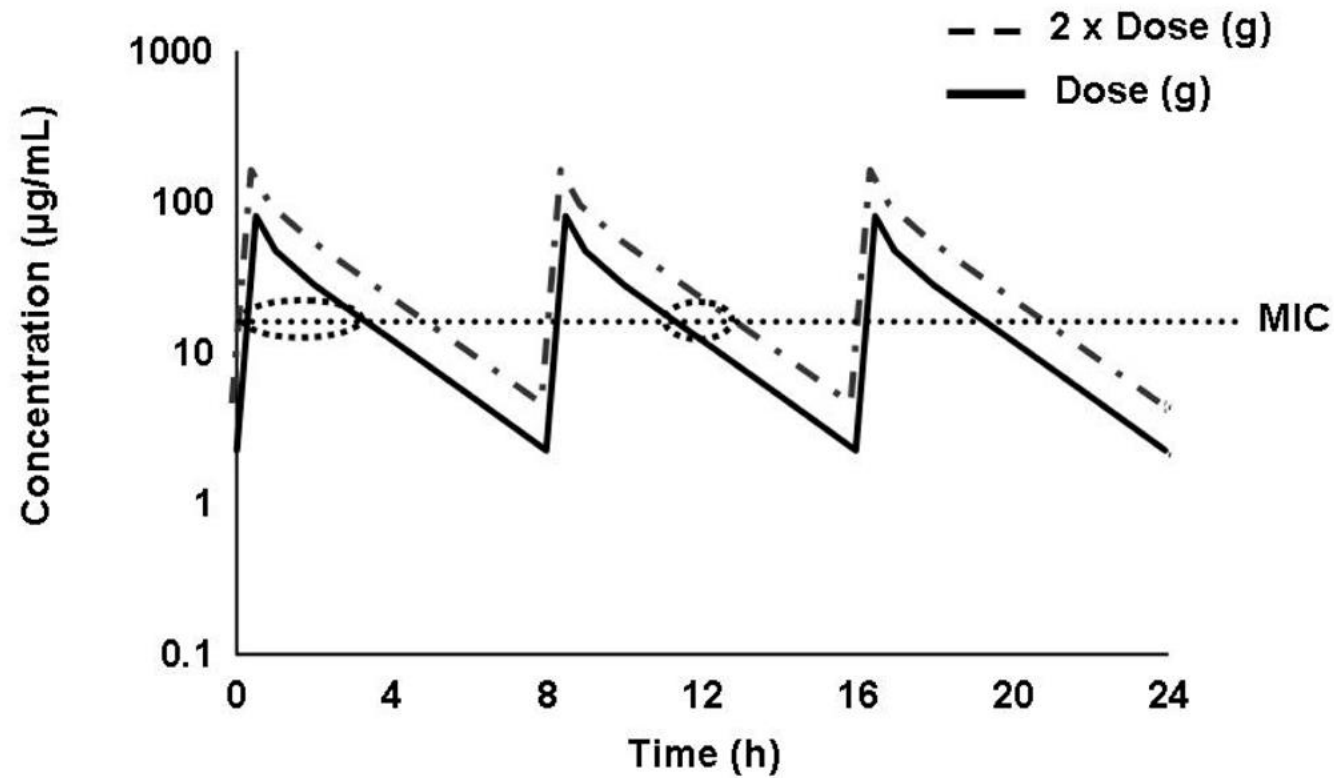
# Pour quels patients la relation PK/PD ATB est importante ?



# 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
<b>Bêtalactamines</b>	Temps dépendant	T > CMI (AUC)	↗ T > CMI ↗ AUC	↗ T > CMI	Faible
<b>Glycopeptides</b>	Temps dépendant	T > CMI (AUC)	↗ T > CMI ↗ AUC	↗ T > CMI	Faible
<b>Aminosides</b>	Concentration dépendant	C <sub>max</sub> /CMI (AUC)	↗ C <sub>max</sub> /CMI ↗ AUC	↗ C <sub>max</sub> > CMI	+
<b>Fluoroquinolones</b>	Concentration dépendant	C <sub>max</sub> /CMI (AUC)	↗ C <sub>max</sub> /CMI ↗ AUC	↗ C <sub>max</sub> > CMI	+

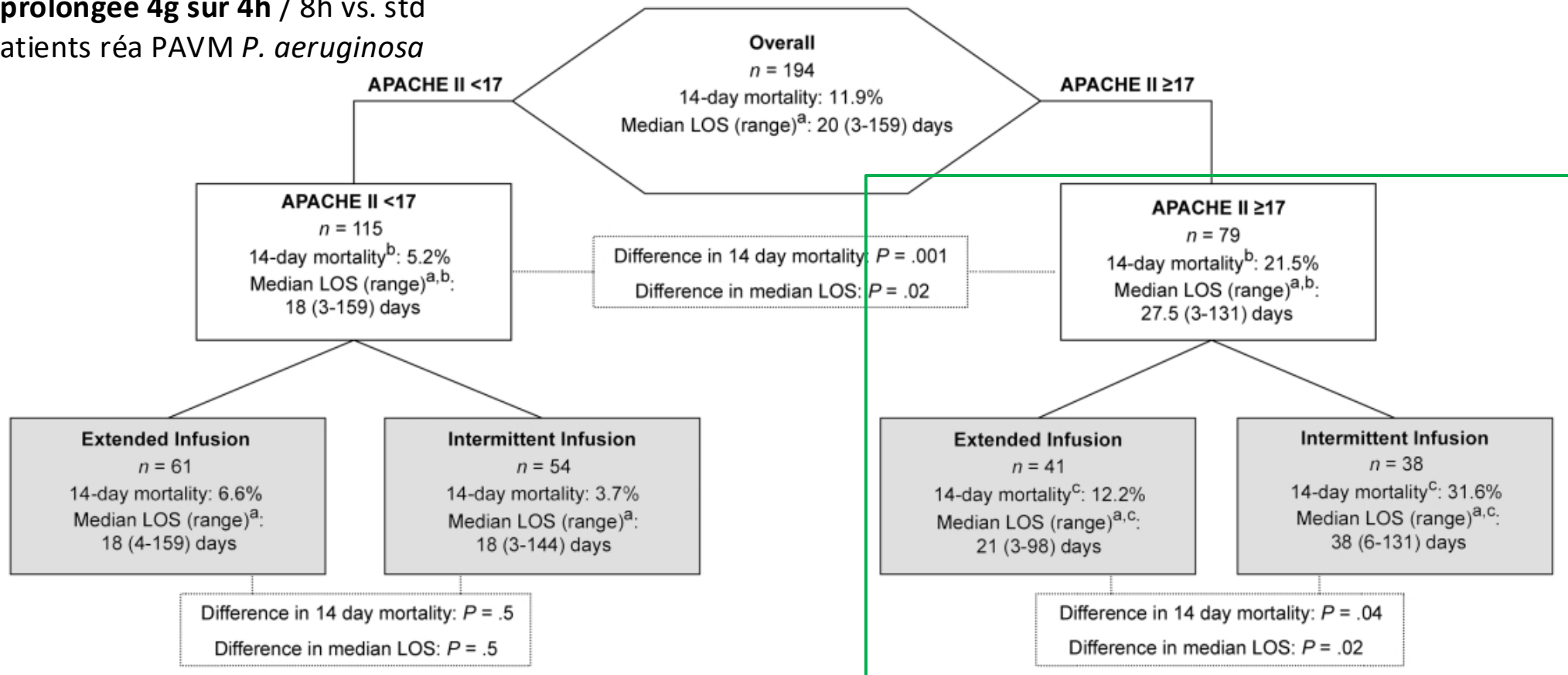
## Optimisation - $\beta$ -lactamines : augmentation de doses ?



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

# Optimisation - $\beta$ -lactamines : perfusions prolongées

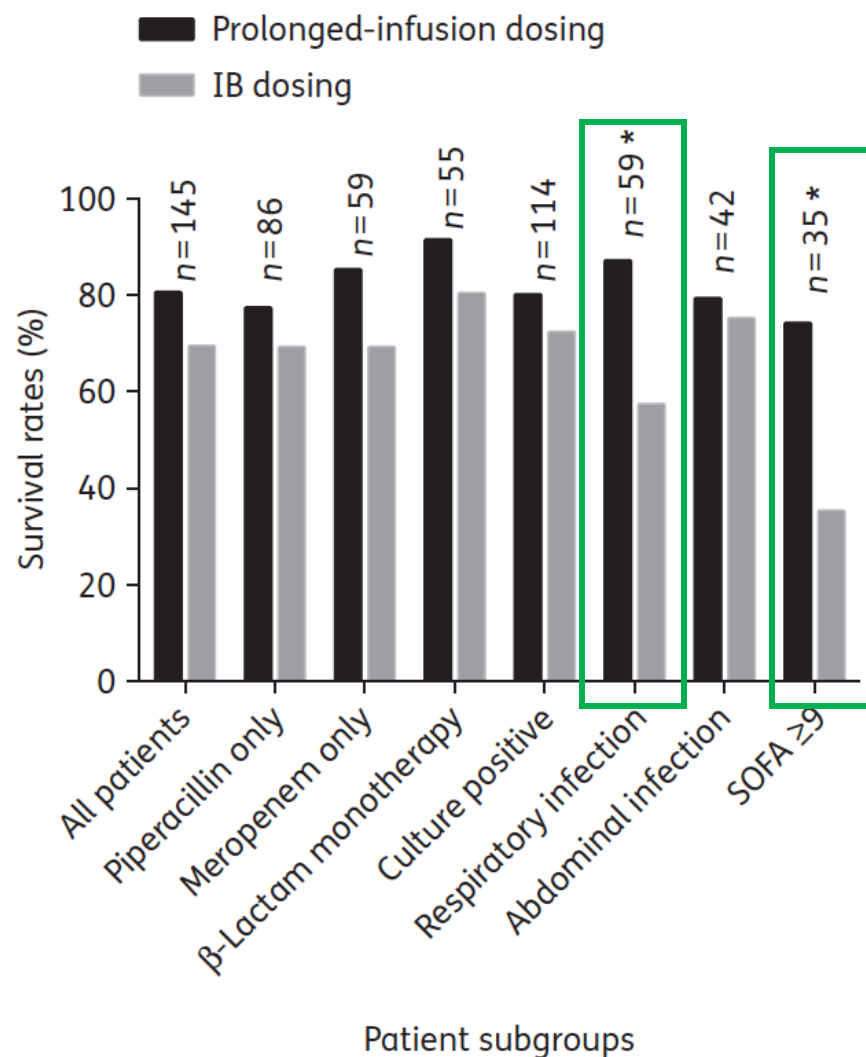
RCT, **prolongée 4g sur 4h / 8h** vs. std  
192 patients réa PAVM *P. aeruginosa*



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

# Optimisation - $\beta$ -lactamines : perfusions prolongées

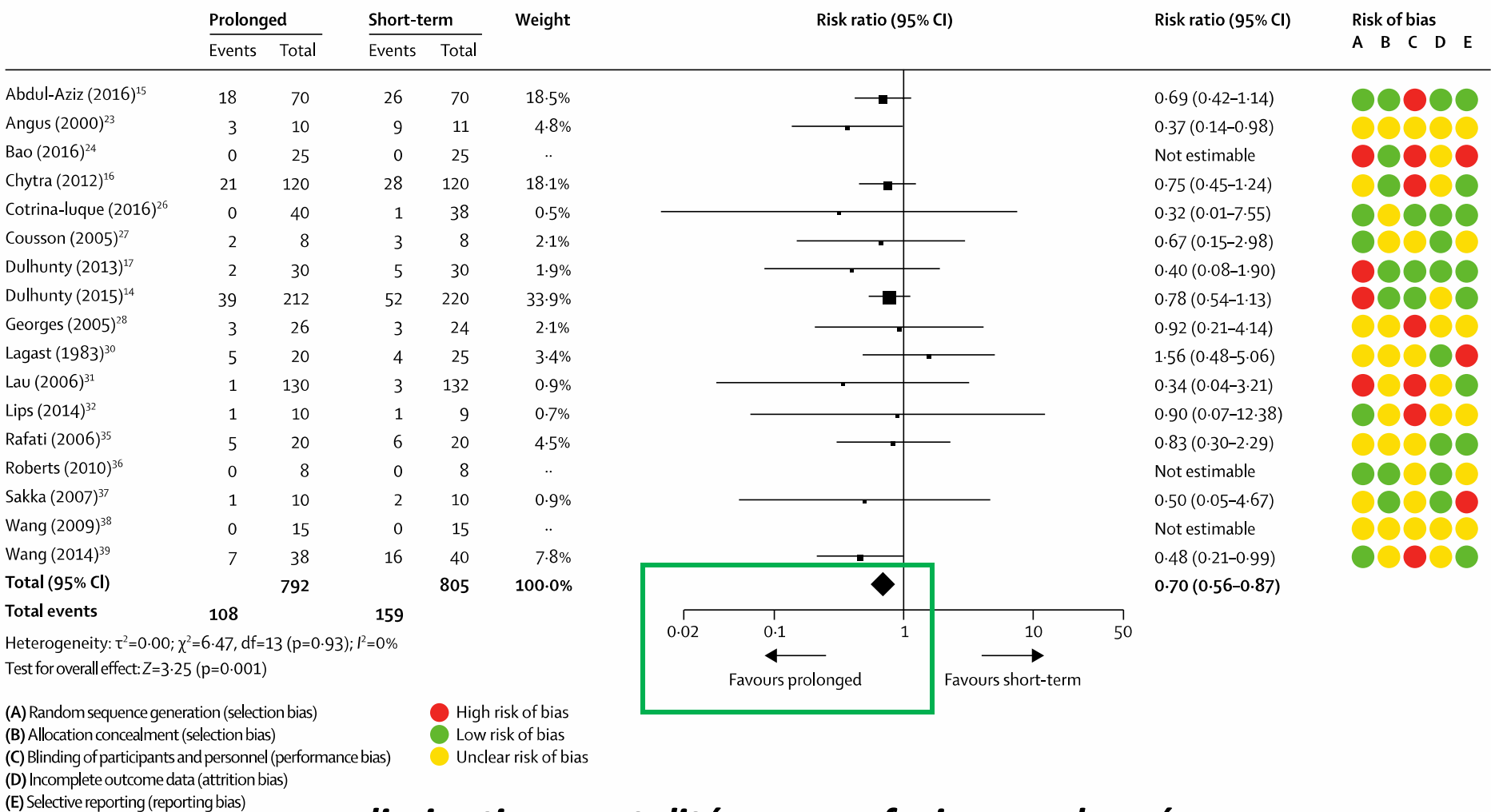
PIP/TAZ  
méro-pénème  
prolongées vs. std  
analyse post-hoc  
étude DALI



diminution mortalité en réa :

- Infections **respiratoires**  
*(non-eradicable!)*
- patients **graves** SOFA  $\geq 9$

# Optimisation - $\beta$ -lactamines : perfusions prolongées



*diminution mortalité avec perfusions prolongées*

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

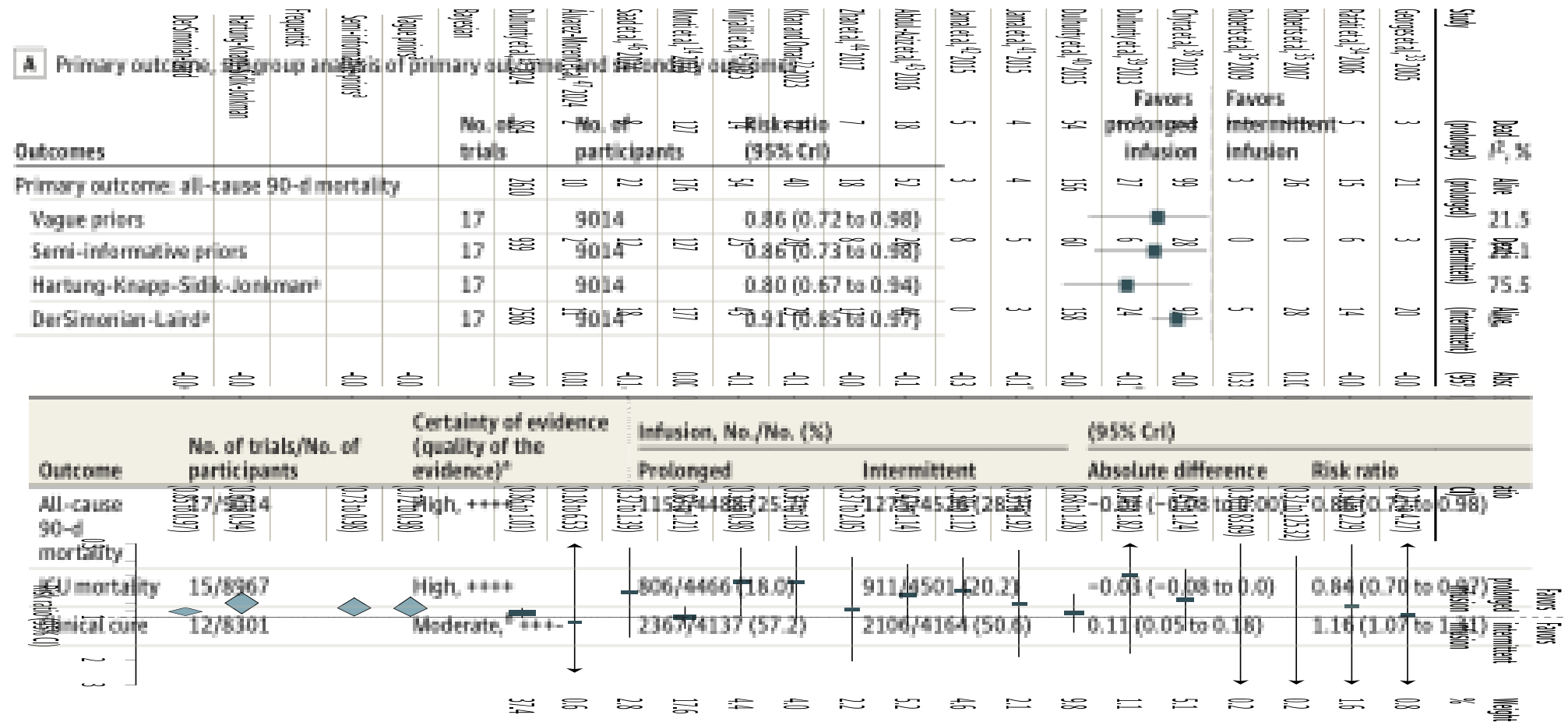
RCT 104 réanimations  
continue vs. intermittente

Characteristic	Continuous infusion (n = 3498) <sup>a</sup>	Intermittent infusion (n = 3533) <sup>a</sup>
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 <sup>f</sup>	103/3494 (2.9)	102/3532 (2.9)

Outcome	Continuous infusion (n = 3498) <sup>a</sup>	Intermittent infusion (n = 3533) <sup>a</sup>	Absolute difference, % (95% CI)	Odds ratio or mean difference (95% CI)	P value <sup>b</sup>
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 (%) <sup>c</sup>	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*

# optimization bêta-lactamines : continu/prolongé méta-analyse



***diminution mortalité (RR : 0.8-0.9) et augmentation guérison clinique (RR: 1.16) si prolongé***





# Perfusions prolongées $\beta$ -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 <sup>a</sup> (1.05–14.1)	—
Bacteremia by ORSA	NS	4.4 <sup>a</sup> (1.1–17.5)
Vancomycin in continuous infusion	—	0.22 <sup>a</sup> (0.05–0.8)
Trauma	NS	NS

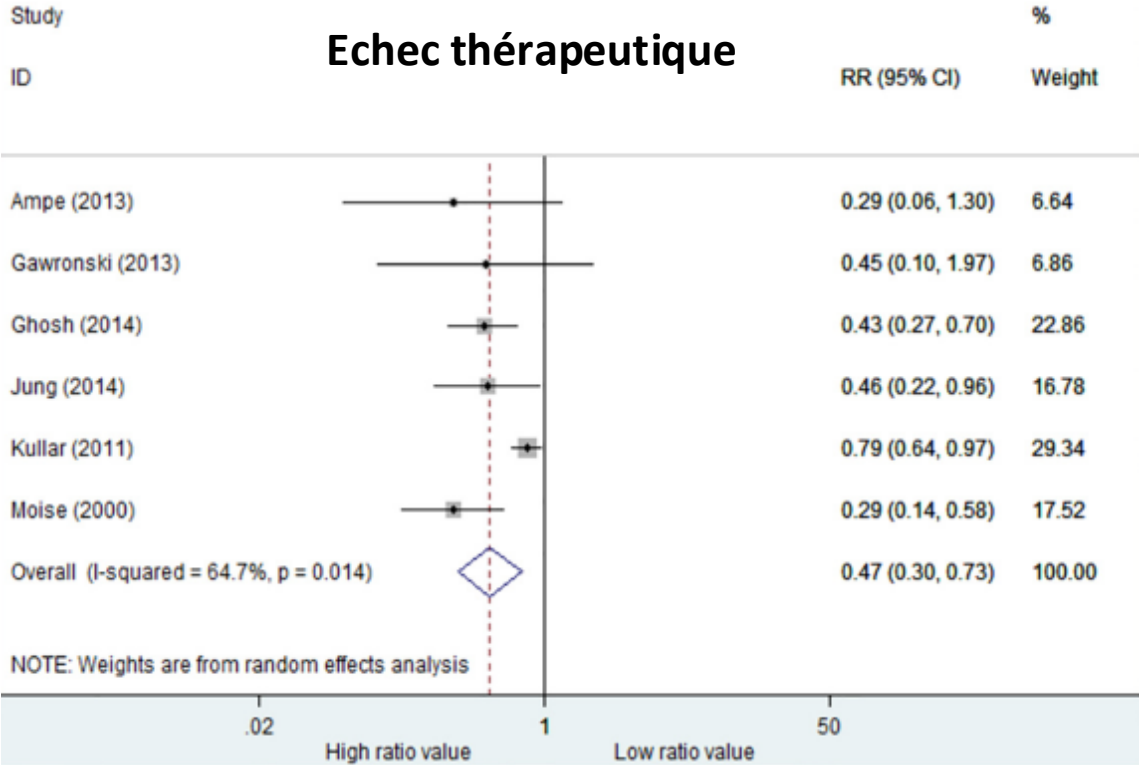
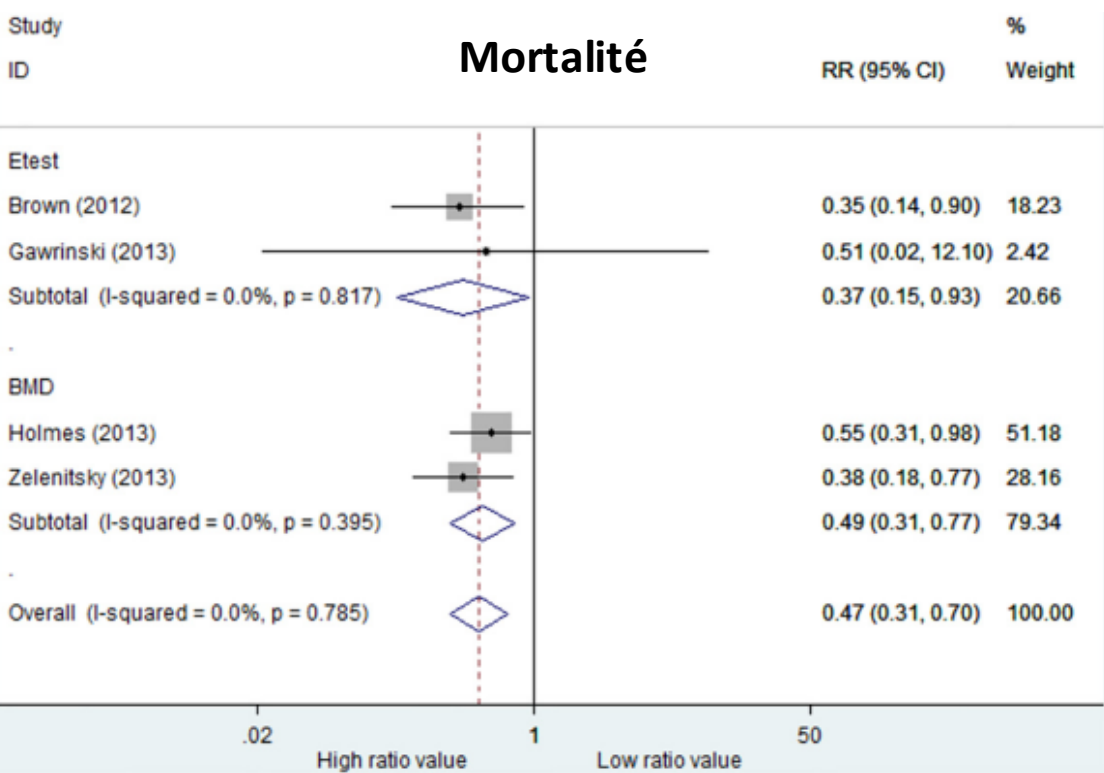
VAP, ventilator-associated pneumonia; ORSA, oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*; OR, odds ratio; CI, confidence interval; NS, not significant.

<sup>a</sup>*p* < .05.

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

# Optimisation – vancomycine : seuil AUC<sub>24</sub>/CMI d'efficacité ?

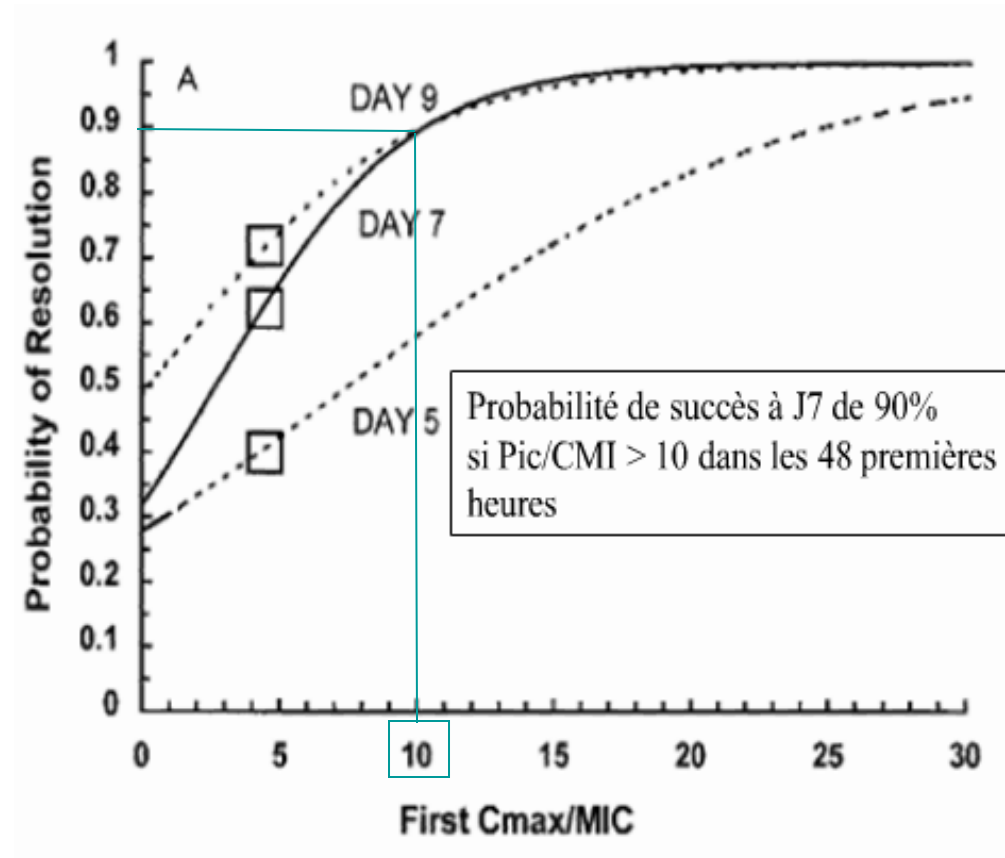
Meta-analysis  
AUC<sub>24</sub>/CMI selon seuil 460 mg.h/L



**Diminution mortalité et diminution échecs si cible élevée AUC<sub>24</sub>/MIC > 400 mg.h/L**

# Optimisation – aminosides : premier pic

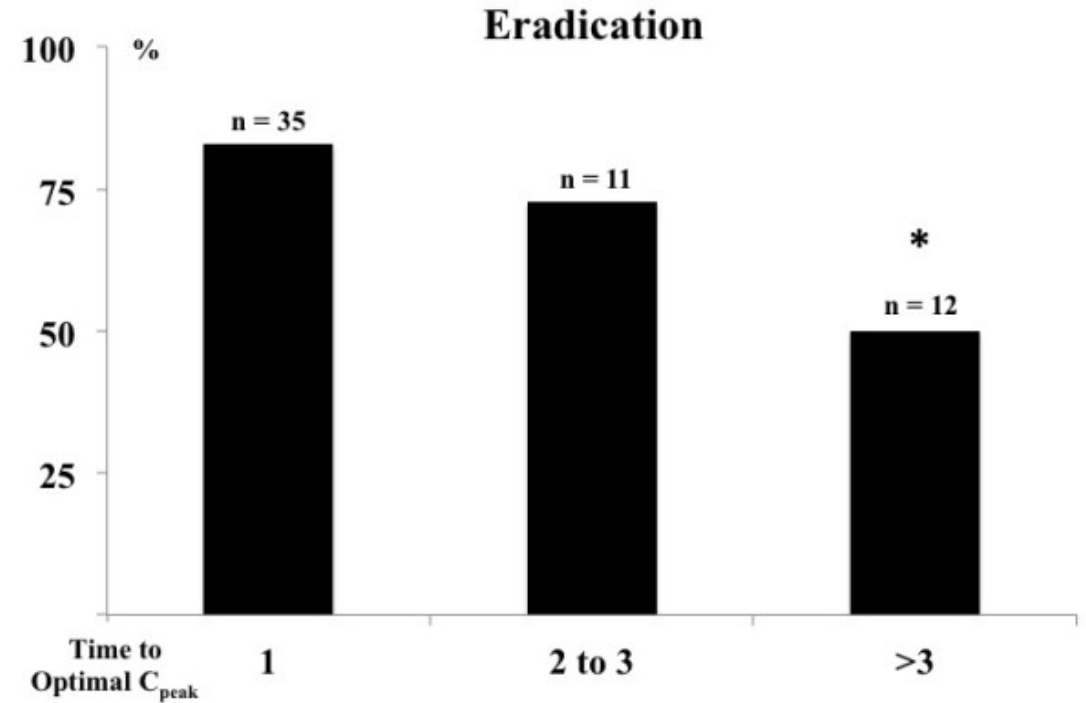
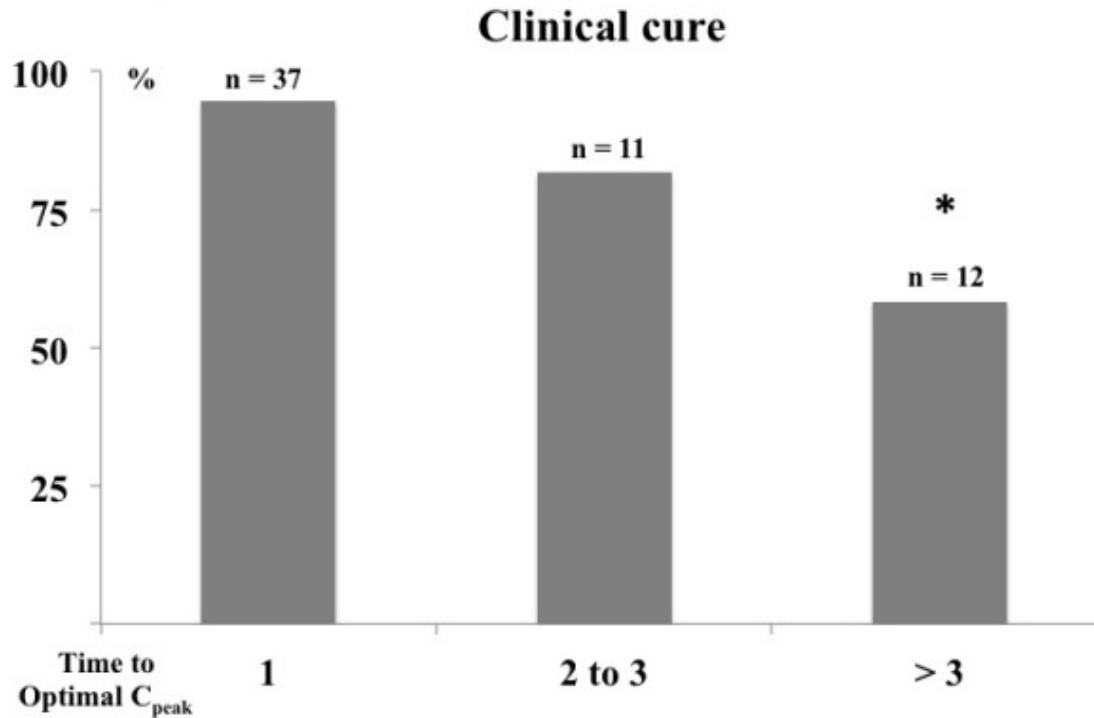
Pneumopathie BGN sous aminosides



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

Délai (j) du pic optimal ( $> 10 \times \text{CMI}$ )

PAVM (30% *P. aeruginosa*)



***1er Pic  $C_{\text{max}} > 10 \times \text{CMI}$ ...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 <sup>a</sup>	References
<b>Antibacterials</b>				
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]
<b>Antifungals</b>				
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

---

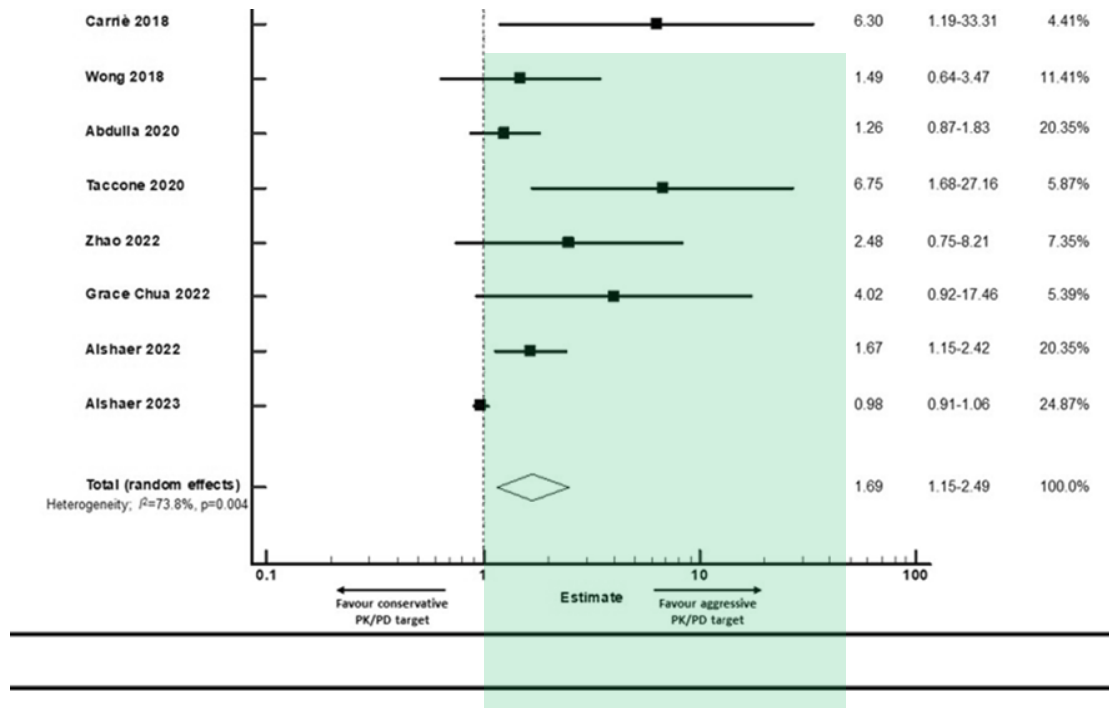
## Recommendation

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

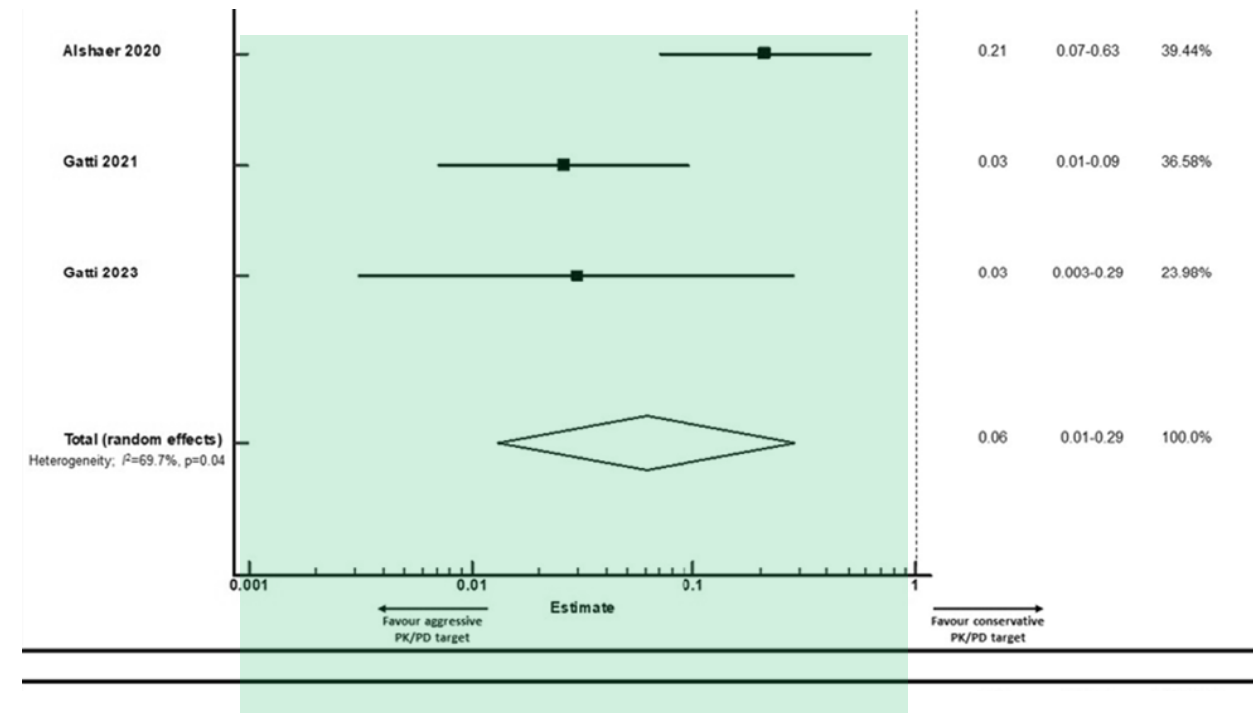
*Best Practice Statement*

***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 : réduction charge bact.  $\geq 2 \log_{10}$  CFU/mL)

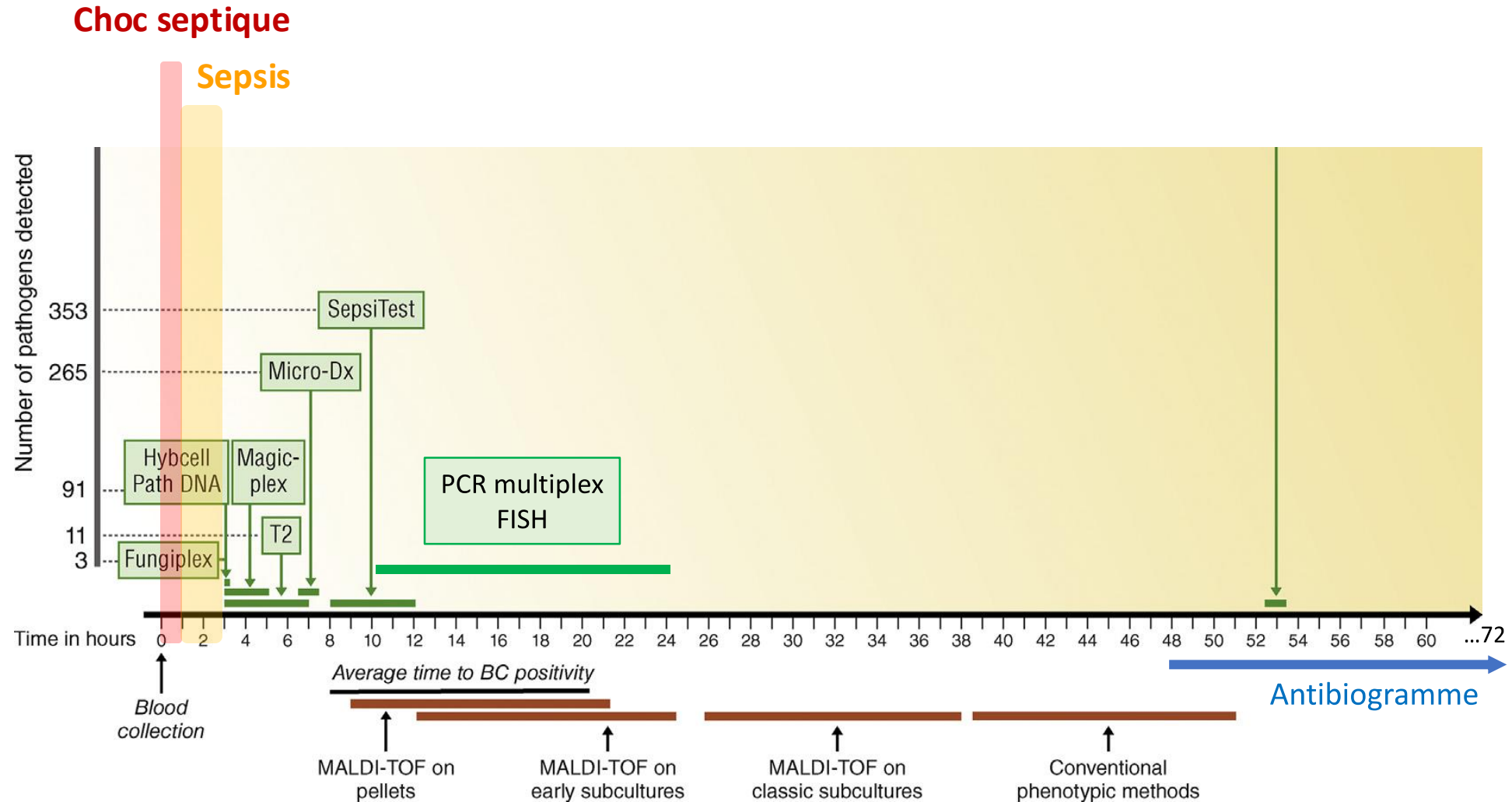
- Bêta-lactamines  $C_{min}/CMI > 4$
- Aminosides  $C_{max}/CMI > 10$
- Vancomycine  $AUC/CMI > 451$
- Fluoroquinolones  $AUC/CMI$  **125-250**

### Cibles PK/PD **conventionnelles**

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

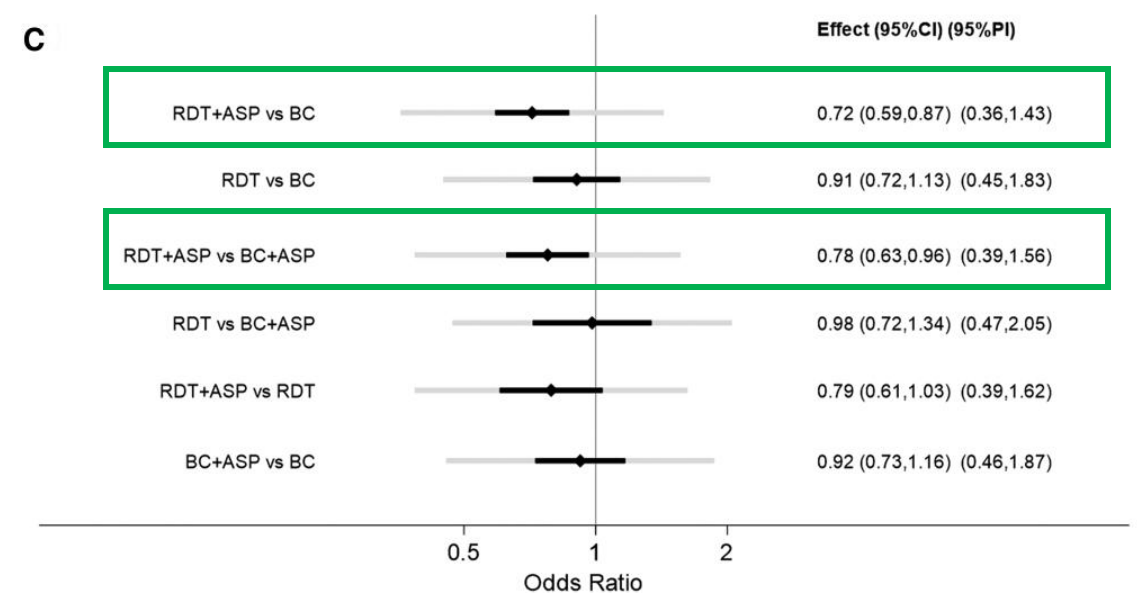
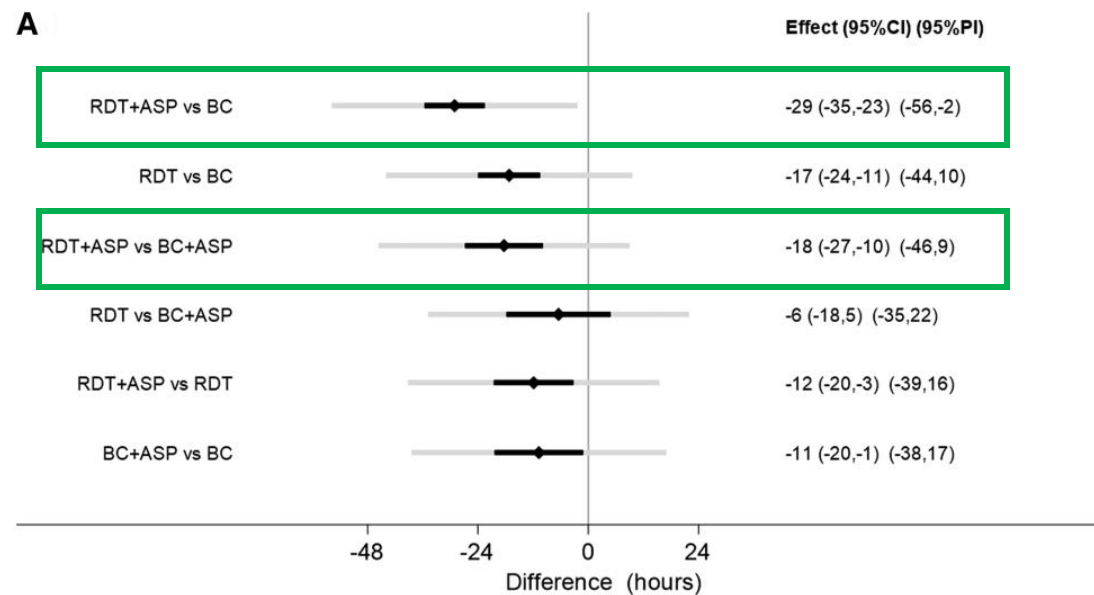
- Bêta-lactamines  $C_{min}/CMI > 1$
- Aminosides  $C_{max}/CMI > 8$
- Vancomycine  $AUC/CMI > 400$
- Fluoroquinolones  $AUC/CMI > 125$

# 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***

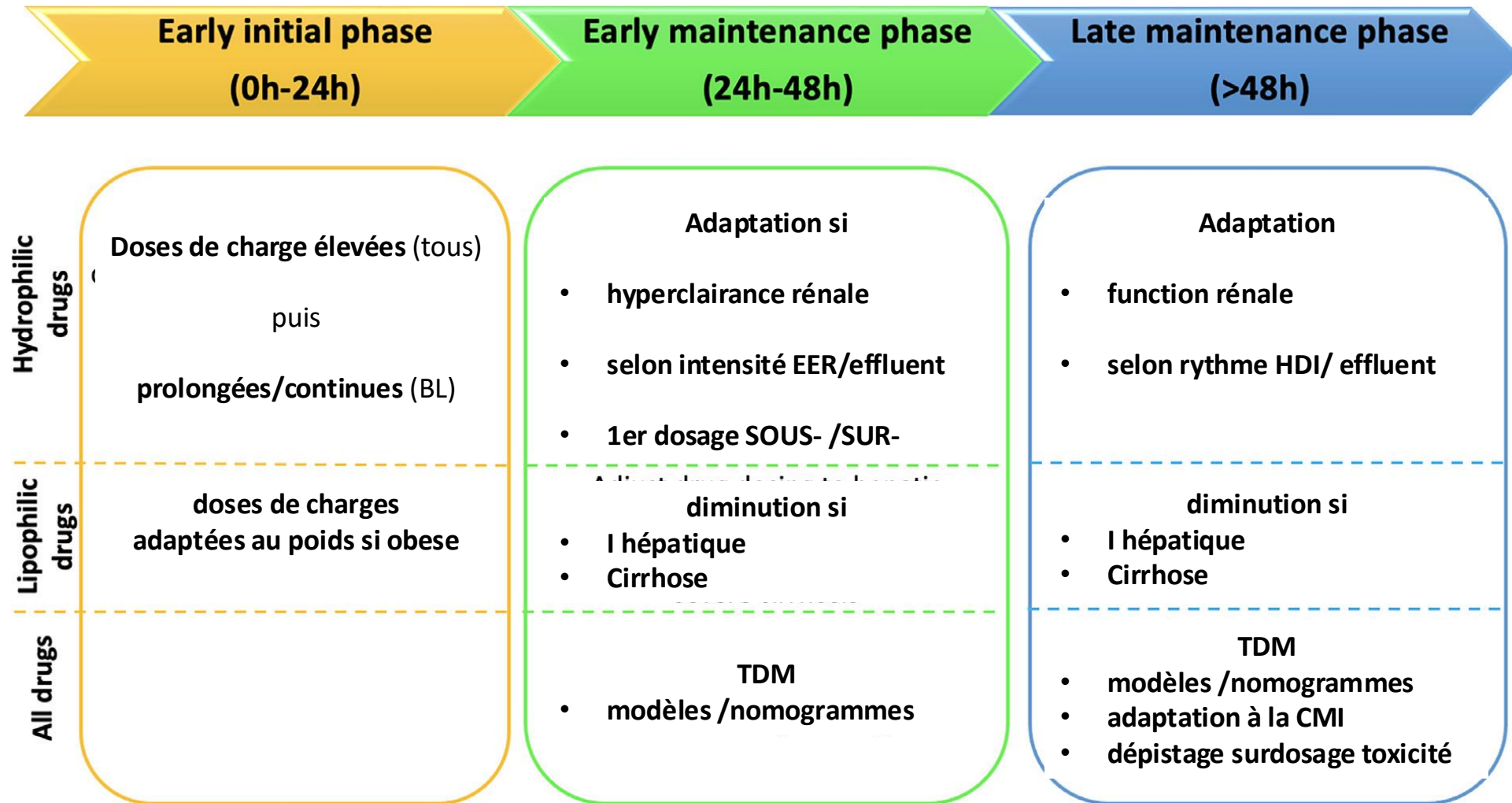
***reduction du délai de traitement optimal 18-29 heures de moins***

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

# Quand ? et avec quoi ?

Éléments à disposition	0-24h	24-48h	> 48h
<b>Etat Clinique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hémodynamique</li> <li>- remplissage</li> <li>- vasopresseurs</li> </ul>	instable +++ +++	stabilisé arrêt début décroissance	stable déplétion sevrés
<b>Altérations PK/PD</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Volume distribution (Vd)</li> <li>- Élimination rénale (ou EER!)</li> </ul>	+++ +++	variable	variable Arrêt EER (ou passage HDI)
<b>Tendances [ATB] plasmatique</b>	<b>SOUS-DOSAGE</b>	sous- OU sur-dosage	<b>SUR-DOSAGE</b>
<b>Microbiologie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Identification</li> <li>- CMI</li> </ul>	- -	<b>OUI, espèce</b> -	<b>OUI, espèce</b> <b>ATB gramme</b>
<b>Utilité du dosage ATB</b>	0 <b>PARI “probabilisite”</b> PK/PD de population  CMI d’espèces/foyers	± <b>PARI ± individualisé</b> <b>1er dosage : modèles..</b>  CMI habituelles ou d’épidémiologie locale pour l’espèce	+ <b>“monitorage”</b> <b>Surout utile pour dépister les</b> <b>sur-dosages</b> ± adaptation // <b>CMI réelle</b>

# Optimisation ± monitoring (TDM)



## 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)

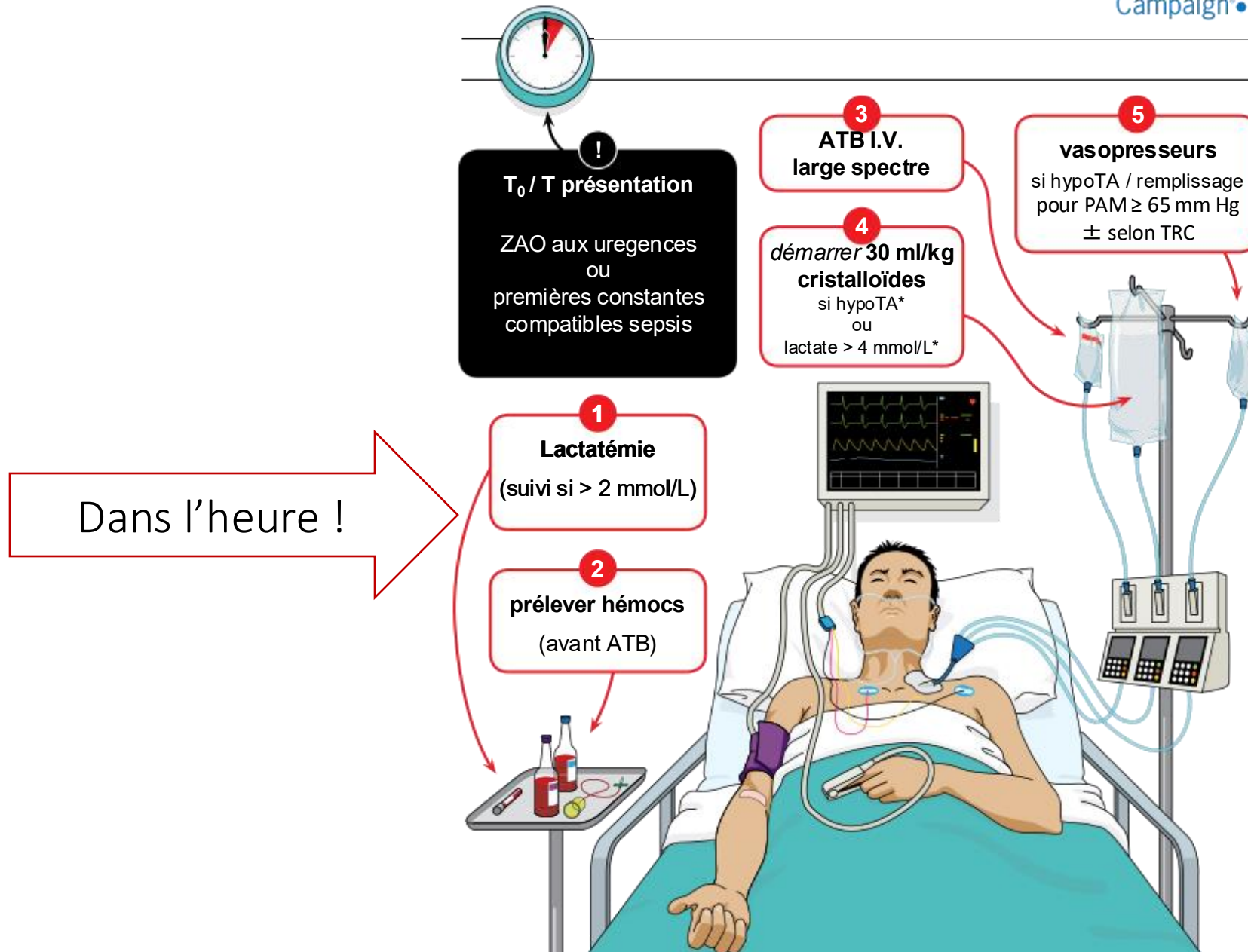


*Antibiothérapie selon  
doses et modalités  
optimisées PK/PD sepsis*

## Place des ATB dans la réanimation initiale

---





("1-h bundle")

# 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

Recos HAS (=SSC...)

---

---

RECOMMANDATION

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

Validé par le Collège le 29 janvier 2025

---

*Pour la prise en charge spécialisée = recommandations SSC avec petits commentaires/adaptations pour certaines recos*