

Quels marqueurs pour le sepsis sévère?

Dr MAILLOT Audrey
Urgences-SAMU/SMUR
CH Annecy

- Sepsis: problème majeur de santé publique
- Incidence croissante malgré l'amélioration des prises en charge (diagnostique et thérapeutique) suite aux recommandations de SSC (2012):
 - meilleure reconnaissance?
 - population vieillissante, nombreuses comorbidités?
- 3^o cause de décès aux Etats-Unis
- 1/3 des patients en réanimation en Europe
- Les services d'urgences: premier contact, prise en charge initiale

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

Mervyn Singer, MD, FRCP, Clifford S. Deutschman, MD, MS, Christopher Warren Seymour, MD, MSc, Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM, Djillali Annane, MD, PhD, Michael Bauer, MD, Rinaldo Bellomo, MD, Gordon R. Bernard, MD, Jean-Daniel Chiche, MD, PhD, Craig M. Coopermith, MD, Richard S. Hotchkiss, MD, Mitchell M. Levy, MD, John C. Marshall, MD, Greg S. Martin, MD, MSc, Steven M. Opal, MD, Gordon D. Rubenfeld, MD, MS, Tom van der Poll, MD, PhD, Jean-Louis Vincent, MD, PhD, Derek C. Angus, MD, MPH

Ancienne Définition

SEPSIS

=

INFECTION
SUSPECTEE

+

SRIS

SEPSIS SEVERE

=

SEPSIS

+

Défaillance
d'organe

CHOC
SEPTIQUE

=

SEPSIS

+

Remplissage

+

Vasopresseur

Nouvelle Définition

SEPSIS

=

INFECTION
SUSPECTEE

+

SOFA \geq 2

CHOC
SEPTIQUE

=

SEPSIS

+

Remplissage
+
Vasopresseurs

+

Lactate $>$ 2

Nouvelles définitions du sepsis

- Issues d'un groupe de travail de « Society of Critical Care Medicine » et « European Society of Intensive Care Medicine »
- Définitions précédentes dataient de 2001 :
maintien des concepts de sepsis, sepsis sévère et choc septique proposés depuis 1991, basés sur le niveau d'inflammation et l'existence d'un continuum entre ces 3 états
- Les nouvelles définitions sont basées:
 - sur la dysfonction d'organe
 - le niveau de mortalité observé

SEPSIS

- Défini comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital
- Causé par une réponse **inappropriée** de l'hôte à une infection
- Pas de distinguo sepsis/sepsis grave
- **Définition:** score SOFA d'au moins 2 points
- Supposé nul en l'absence de dysfonction d'organe pré existante

Mortalité hospitalière d'environ 10%

- Critères simplifiés utilisables hors réanimation:
quick SOFA (qSOFA) sont proposés en dépistage de patients pouvant avoir un sepsis

-Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg
-Fréquence respiratoire ≥ 22 /mn
-Confusion (Glasgow ≤ 13)

Seymour JAMA 2016

2 critères présents: identification des patients risquant d'avoir un mauvais pronostic, justifiant un monitoring accru et/ou ttt spécifique et/ou avis réa

A tempérer selon l'état basal du patient (TA habituelle et confusion préexistante)

CHOC SEPTIQUE

- Sous groupe du sepsis avec anomalies circulatoires et métaboliques

Association de:

- Sepsis

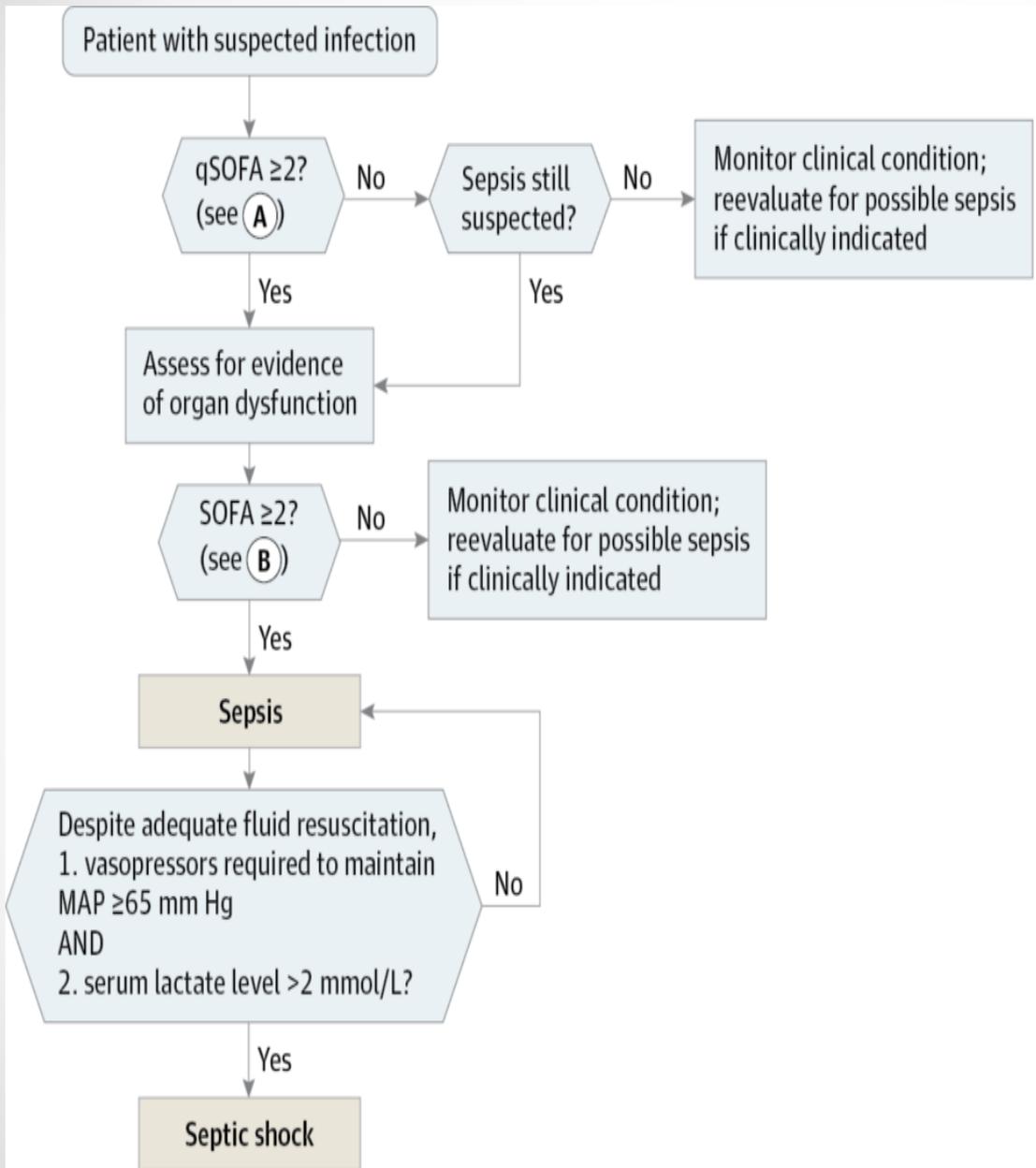
+ Nécessité de drogues vasopressives pour obtention et maintien de PAM ≥ 65 mmHg

+ Lactates > 2 mmol/L malgré remplissage adéquat (20-40mL/kg)

Mortalité d'environ 40%

Score SOFA

Composante	Critère	unités	points				
			0	1	2	3	4
Respiratoire	PaO ₂ /FiO ₂	(mm Hg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 (avec O ₂)	< 100 (avec O ₂)
Hémodynamique	PAM amines	(mm Hg) type/dose (µg/kg/min)	≥ 70	< 70	dopa dobu	dopa 5-15 adré ≤ 0.1 noradré ≤ 0.1	dopa 5-15 adré > 0.1 noradré > 0.1
Coagulation	plaquettes	(10 ³ /µL)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hépatique	bilirubine	mg/dL (µmol/L)	< 1.2 (< 20)	1.2-1.9 (20-32)	2-5.9 (33-101)	6-11.9 (102-204)	> 12 (> 204)
Neurologique	GCS		15	13-14	10-12	6-9	< 6
Rénal	créatininémie	mg/dL (µmol/L)	< 1.2 (< 110)	1.2-1.9 (110-170)	2-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	> 5 (> 440)
	diurèse/3h	(mL)				< 500	< 200



- A** qSOFA Variables
- Respiratory rate
 - Mental status
 - Systolic blood pressure

- B** SOFA Variables
- PaO₂/FiO₂ ratio
 - Glasgow Coma Scale score
 - Mean arterial pressure
 - Administration of vasopressors with type and dose rate of infusion
 - Serum creatinine or urine output
 - Bilirubin
 - Platelet count

- Prise en charge implique la mise en place d'un traitement adapté rapide avec remplissage et antibiothérapie adaptée dans l'heure
- Cela suppose une **reconnaissance rapide** du **sepsis** et des **signes de gravité**

-Signes cliniques:

→ signes de choc, signes orientant vers origine de l'infection

-Signes biologiques: place des biomarqueurs?

- à ce jour, pas UN biomarqueur faisant référence ou l'unanimité, pas de marqueur idéal
- s'intègrent dans un faisceau d'argument cliniques •

Objectifs aux urgences:

-aide à l'orientation *diagnostique*? NON

Antibiothérapie **probabiliste** et **orientée** par la clinique et le terrain (communautaire/nosocomial, comorbidités)

-marqueur *pronostic*?

Intérêt d'aide à l'estimation de la gravité afin de permettre:

- ✓ une orientation optimale des patients
- ✓ une reconnaissance précoce de défaillance d'organe

Lactates

Partie intégrante des définitions depuis 2012

- **Sepsis sévère:**

→ sepsis + hypoperfusion et/ou défaillance organe et/ou **lactatémie ≥ 2**

- **Choc septique:**

→ sepsis sévère + réfractaire remplissage et/ou NAD et/ou **lactatémie ≥ 4 mmol/l**

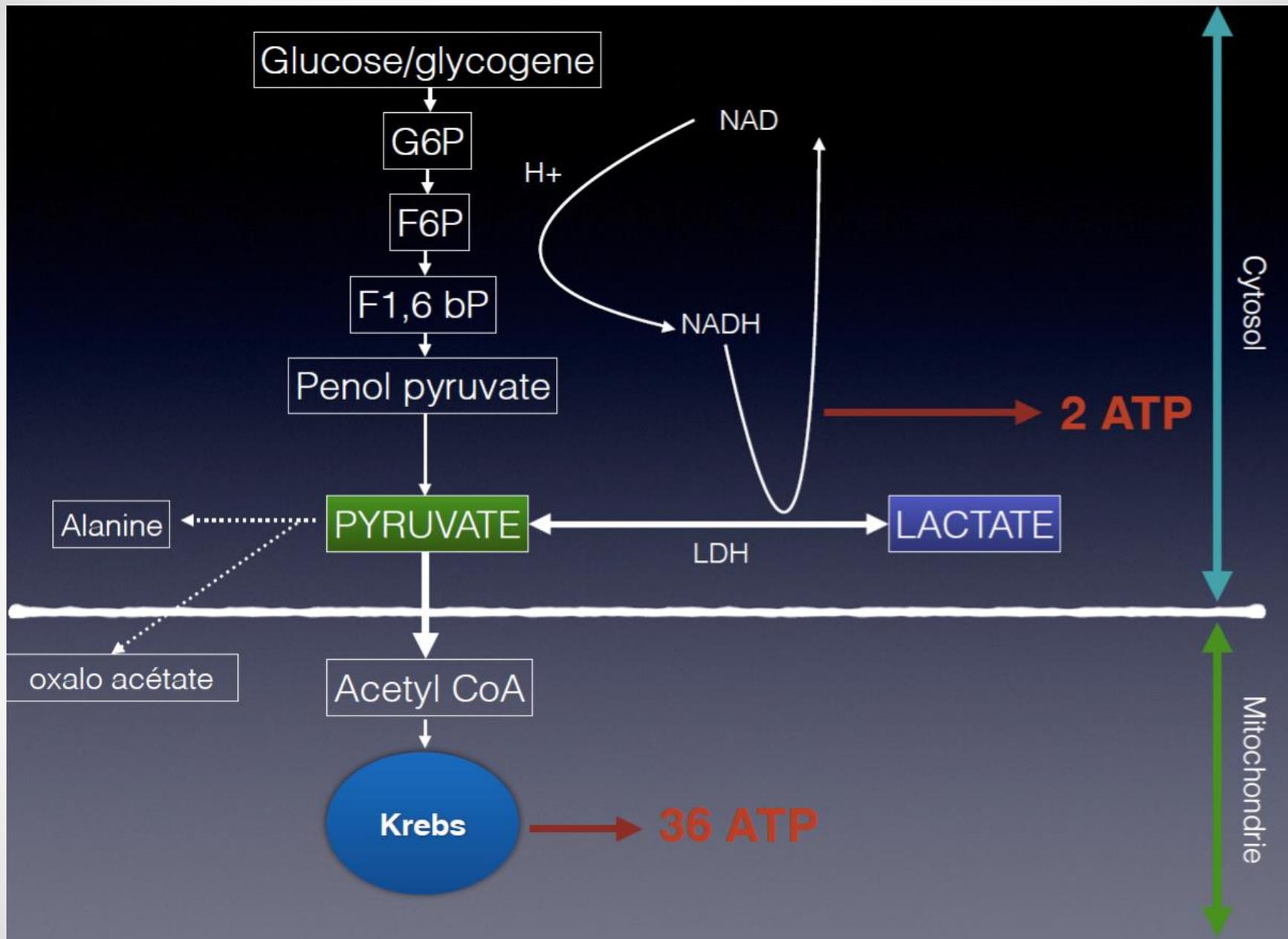
Recommandations actuelles:

Intérêt si score SOFA > 2 : gravité du patient connue

- Marqueur sensible mais non spécifique, indicateur de stress métabolique ou cellulaire, d'hypoxie tissulaire
- élévation lactates + hypoTA résistante au remplissage: groupe à haut risque de mortalité

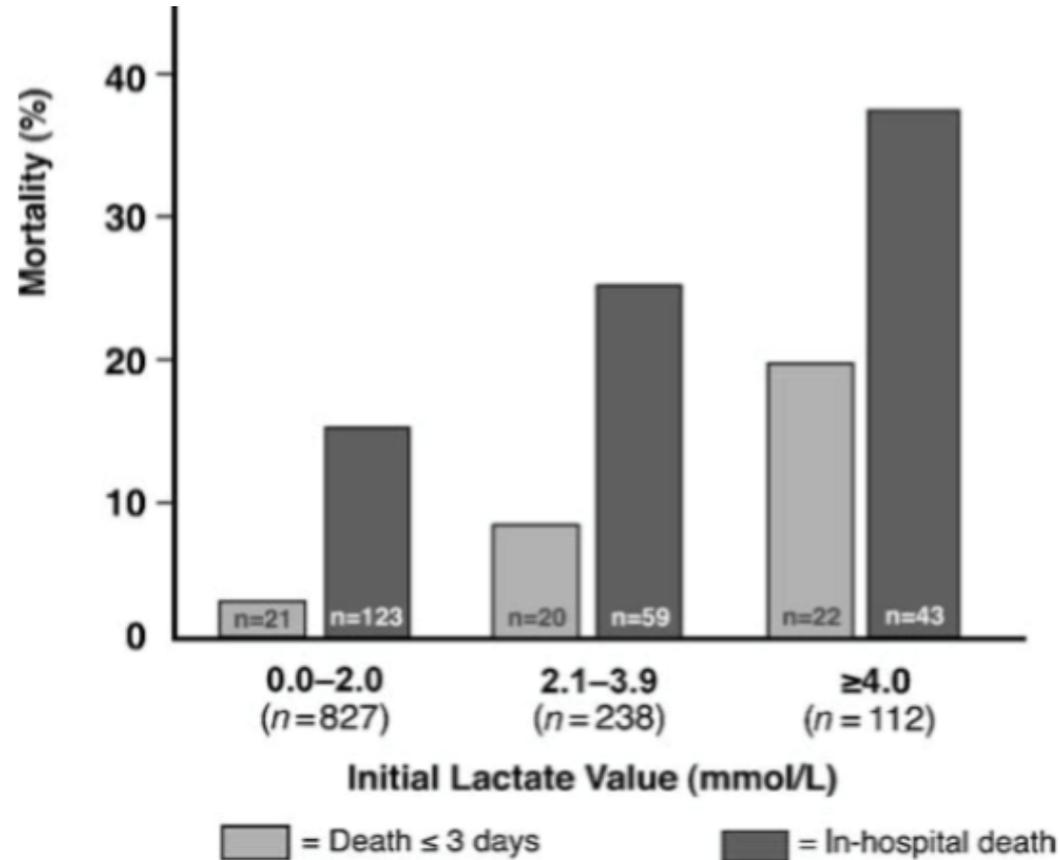
- Valeur pronostique connue: notamment lien entre décroissance du taux et amélioration de l'hémodynamique
- Etudes récentes portant spécifiquement sur sa valeur DG ou pronostique **aux urgences** (Shapiro Ann Emerg Med 2005)
- **Une fois diagnostic de sepsis posé: taux élevé bon marqueur de gravité**
- Si présentation atypique, taux normal ou peu élevé ne préjuge pas de l'existence ou non d'un état septique
- **Pas spécifique: élévation dans syndromes hémorragiques, tous les états de choc, anémies et hypoxémies sévères, crises convulsives, prise de certains médicaments...**

- Élévation du lactate dans choc septique:
 - Il existe une activation de glycolyse, conduisant à une saturation de l'utilisation du pyruvate et déviation vers formation de lactate
 - En parallèle, réactions inflammatoires interférant avec chaîne respiratoire dans cycle de krebs qui s'en retrouve ralenti amenant au même processus
- Attention à l'interprétation d'une hyperlactacidémie si sepsis chez un patient sous metformine, et à la valeur du lactate en cas de défaillance hépatique (diminution de la clairance)



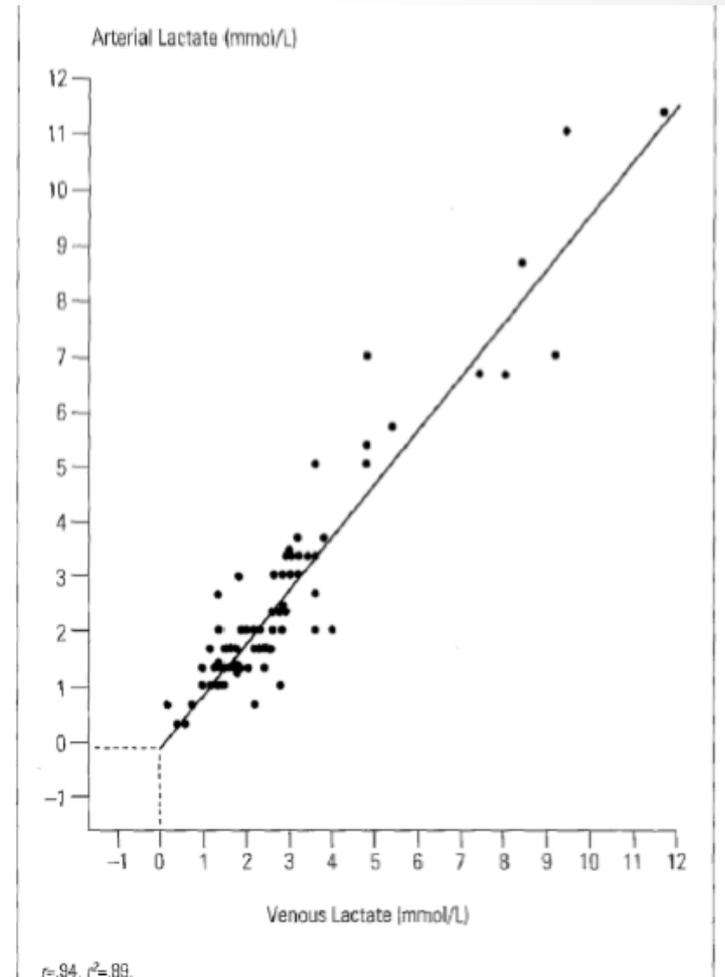
Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection

Étude prospective observationnelle
- 1177 patients admis pour sepsis aux urgences
- Ayant eu un dosage de lactate
-> Mortalité globale 19%



Agreement Between Peripheral Venous and Arterial Lactate Levels

- 74 patients inclus
- La lactatémie moyenne artérielle était de 2,8 mmol/L
- La lactatémie moyenne veineuse était de 3,0 mmol/l
- Indice de corrélation de 0,89



CRP (C Reactive Protein)

- Marqueur de la phase aigue d'une inflammation
- Synthèse hépatique
- En réponse à l'IL 6
- Présent dans les **4 à 6H** après le stimulus
- **Demi vie de 20H**
- **Pic à 48H après début des symptômes**
- Coût faible, résultat rapidement disponible
- Mais manque de spécificité important
- Une franche élévation n'est pas forcément en lien avec un sepsis sévère ou un problème infectieux

Causes d'élévation très diverses

- Infections bactériennes
- Infections virales
- Polytraumatisé
- Post opératoire immédiat
- Maladie systémique inflammatoire
- Pancréatite aigue
- ...

Procalcitonine

- Propeptide inactif de l'hormone calcitonine
- Relarguée par hépatocytes, monocytes, cellules C de glande thyroïde
- élévation dans les **2 à 4h** après exposition à toxines bactériennes, pic à 14H
- Décrit comme marqueur spécifique d'infection bactérienne initialement (*Lancet 1993*)
- Preuve dans **suivi** d'une infection bactérienne: intérêt de la cinétique++
- Études ayant permis **arrêt plus précoce des AB** sans diminution de mortalité (*PRORATA Trial Lancet 2010 Bouadma et al*)
- Pas de majoration de mortalité chez patients n'ayant pas eu d'AB car PCT négative
- Intérêt prouvé dans la littérature surtout dans infections respiratoire basses, décompensations de BPCO et
- décompensations cardio respiratoires du sujet âgé •

Faux positifs:

- Coup de chaleur
- SIRS post opératoire
- Chirurgie cardiaque
- Arrêt cardiaque
- Hypoglycémie sévère
- Cancer hépatique métastasé..

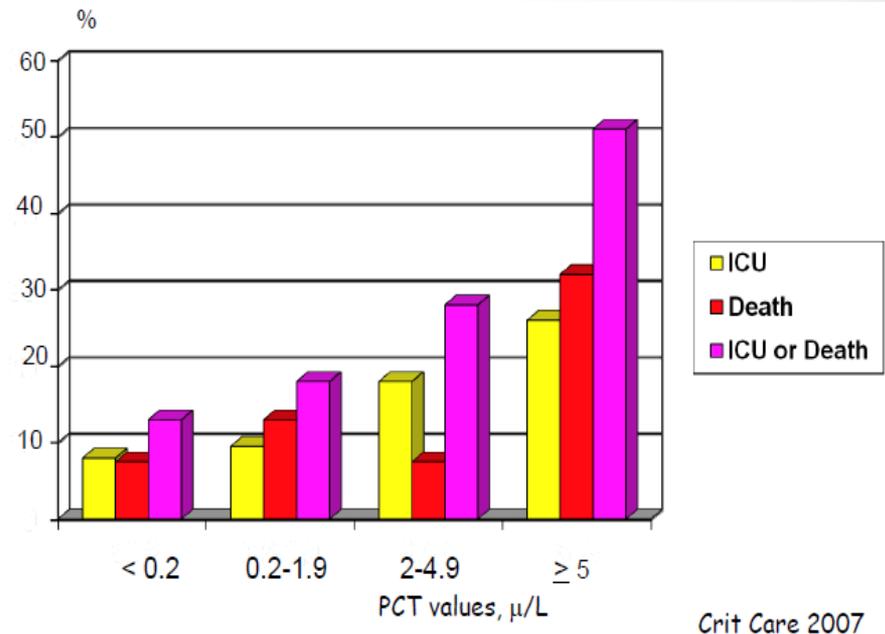
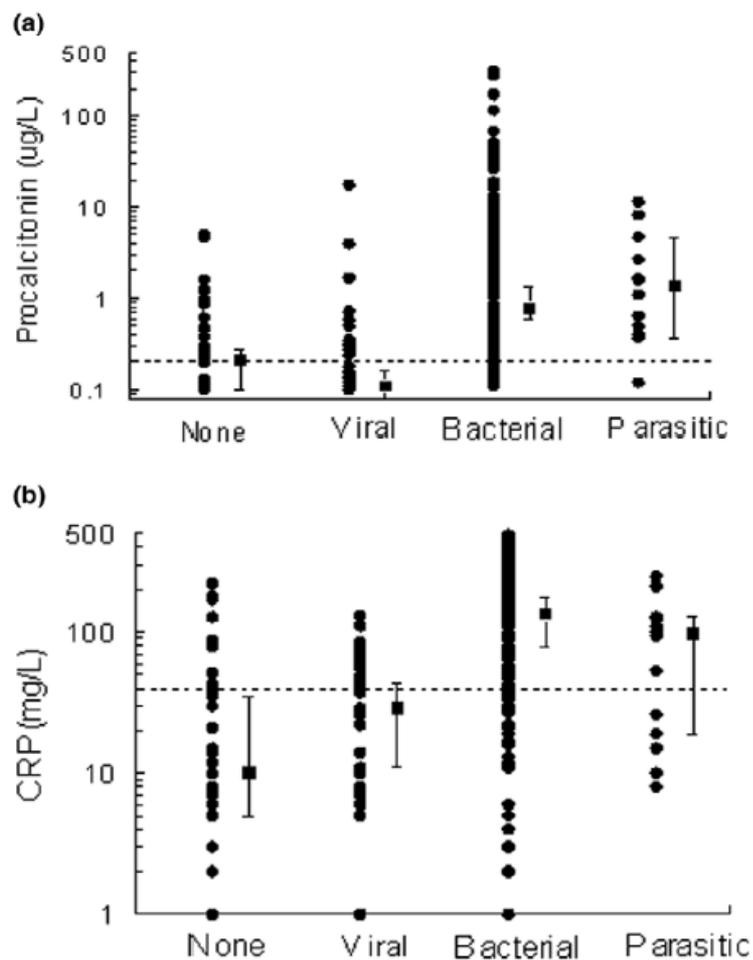
Faux négatifs:

- Infection localisée, précoce, décapitée

Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department

Pierre Hausfater¹, Gaëlle Juillien¹, Beatrice Madonna-Py¹, Julien Haroche², Maguy Bernard³ and Bruno Riou¹

Figure 2



Crit Care 2007

Key messages

- The optimal PCT threshold in adult febrile patients in the ED may be 0.2 $\mu\text{g/l}$.
- PCT is an independent variable that can predict whether a febrile episode has a bacterial origin.
- PCT, at a threshold of 2 $\mu\text{g/l}$, is independently associated with critical illness.

Recommandations Formalisées d'Experts

PERTINENCE DE LA PRESCRIPTION DES EXAMENS BIOLOGIQUES ET DE LA RADIOGRAPHIE THORACIQUE EN REANIMATION

Texte validé par le Conseil d'Administration de la SFAR (15/12/2016) et de la SRLF (13/12/2016).

R3.1 - Les experts proposent que la procalcitonine (PCT), comme tout biomarqueur, ne doit pas être utilisée ni interprétée indépendamment de l'ensemble des éléments cliniques et paracliniques mais s'intégrer au contraire dans une démarche globale de prise en charge des patients.

Avis d'expert

R3.2 - Les experts proposent que compte tenu de son manque de spécificité, l'utilisation de la CRP n'est pas recommandée chez tous les patients de réanimation.

Avis d'expert

R3.3 - Il ne faut pas doser la PCT dans les sepsis évidents dans le seul but d'en étayer le diagnostic. Toutefois, une valeur précoce peut servir de référence pour la gestion ultérieure de l'antibiothérapie (arrêt plus rapide ou modification).

(Grade 1-) Accord fort

R3.4 - Dans certaines situations particulières (patients chirurgicaux, infections intra-abdominales), l'intérêt de la PCT n'est pas clairement établi et son utilisation n'est pas recommandée en routine.

(Grade 1-) Accord fort

- Cas de SIRS d'allure infectieuse sans foyer identifié ni documentation microbiologique:

Attitude prudente et rationnelle consistant à **introduire une antibiothérapie probabiliste que l'on peut arrêter à 48H ou 72H** si la PCT reste basse et les prélèvements microbiologiques stériles

- La cinétique a pu être utilisée dans les infections confirmées ou fortement suspectées pour **réduire la durée de l'antibiothérapie sans risque d'échec thérapeutique ou de surmortalité pour les patients**

- Les économies liées à la moindre consommation antibiotique compensent le surcoût lié aux dosages répétés de PCT (*Crit Care 2011, Heyland et al*)

Serum lactate and procalcitonin measurements in emergency room for the diagnosis and risk-stratification of patients with suspected infection

- 462 patients, décès chez 101
- PCT meilleure variable pour identifier le sepsis
- Lactate meilleur pour DG de sepsis sévère
- Performance équivalente pour évaluation choc septique, mais meilleure performance DG d'une PAS < 90 mmHG
- Absence de baisse à H6 du dosage de lactate meilleur indice que dosage initial isolé car reflète une réanimation hémodynamique non optimale
- Intérêt de mesure de lactate comme marqueurs de sévérité bien établi en réanimation, confirmée seulement récemment aux urgences depuis 2005
- PCT: spécificité d'origine bactérienne d'une infection, dont la valeur serait associée au degré de sévérité de celle-ci
- Résultat en 1H ≠ hémocultures (gold standard)

Biomarkers, 2012; 17(7): 590–596

- **© 2012 Informa UK, Ltd.**

Are there new approaches for diagnosis, therapy and outcome prediction of sepsis?

World J Exp Med 2015 May 20;

Importance d'un **diagnostic précoce** de sepsis.

Découverte d'autres marqueur que CRP et PCT

Implication de grand nombre d'organes et de cellules impliquées dans la défense immunitaires

Au cours de la réponse inflammatoire:

-Interleukine 6: sécrétion par macrophages et lymphocytes T, pic à H2, prédictif de survie à J28 d'un sepsis

Mais manque de spécificité, s'élevant aussi bien dans SIRS que sepsis

Bénéfice de ce dosage reste à évaluer

-Récepteur soluble exprimé sur cellules myéloïdes: TREM-1 → manque de spécificité

-Presepsin: complexe surface phagocytes (sCD14-ST): biomarqueur prometteur pour le DG de sepsis, SS et CS, avec spécificité pour causes infectieuses

Détection à H6

Usage dans stratification précoce de sévérité au cours d'un sepsis

Presepsin

Year in review 2013: *Critical Care* – sepsis



Forme soluble d'un complexe exprimé sur les macrophages, monocytes et granulocytes.

Dosage sanguin dont le taux est augmenté dans le sepsis et corrélé à la sévérité de celui ci

Intérêt diagnostique et pronostic aux urgences

Sensibilité de 71%, spécificité de 86%

Prédictif indépendant de mortalité à 28 jours

Outil prometteur pour les urgences, de fiabilité supérieure à la procalcitonine sur l'évaluation du degré de sévérité

de Montmollin and Annane *Critical Care* 2014, 18:578

Head-to-head comparison of procalcitonin and presepsin for the diagnosis of sepsis in critically ill adult patients: a protocol for a systematic review and meta-analysis

Hayashida K, et al. *BMJ Open* 2017;

Focused review questions

Primary objective: To determine the accuracy of PCT and P-SEP when used to diagnose bacterial infection in adult critically ill patients.

Secondary objective 1: To determine which marker is superior for the diagnosis of bacterial infection in critically ill adult patients.

Secondary objective 2: To determine the diagnostic accuracy of PCT and P-SEP for the diagnosis of bacterial sepsis with organ dysfunction in critically ill adult patients.

CONCLUSION

- Prise en charge du sepsis reste un défi
- Domaine de recherche en constante évolution
- Importance aux urgences des signes cliniques, de la réévaluation rapprochée des malades septiques.
- Intérêt d'un biomarqueur = estimer la gravité du sepsis: à intégrer dans le tableau clinique
- **Place prépondérante du lactate (veineux ou artériel) à l'heure actuelle:** Outil pronostique ++
- **Pas d'utilité de la CRP**
- **Dosage de Procalcitonine: à discuter éventuellement selon l'étiologie suspectée?**
N'influence pas la prise en charge thérapeutique aux urgences si sepsis
Intérêt de dosage initial systématique à l'entrée en USC ou Réanimation?
Rôle prouvé dans la réévaluation de l'indication et de la durée de l'antibiothérapie
- De nombreux biomarqueurs sont à l'étude, leur intérêt **aux urgences** resterait à valider
- Coût du dosage serait également à prendre en compte dans la réflexion ●