

Définitions et recommandations de prise en charge du sepsis : l'apport de la Surviving Sepsis Campaign

I) Les définitions du sepsis

1.1) Les temps anciens

« I know it when I see it ». Ainsi le juge de la cour suprême Potter Stewart caractérisait « l'obscénité ». Il ne pouvait pas la définir mais savait la reconnaître quand il la voyait.

Pendant longtemps, c'est ainsi que le sepsis – ou plus généralement les différents stades de l'infection – était appréhendé par les cliniciens et chercheurs. La nomenclature n'était pas clairement définie, et des termes différents étaient utilisés de manière erratique : infection, sepsis, septicémie, sepsis sévère, bactériémie, choc, ... Il est d'ailleurs amusant de voir que Wikipédia définit le sepsis comme « empoisonnement du sang ». Après tout ce n'est pas totalement faux. Le mot sepsis vient du grec « sēpsis » qui signifie putréfaction. On retrouve l'usage de ce terme dans des poèmes d'Homer, puis dans les travaux d'Hippocrate. La plus ancienne définition du sepsis des temps moderne date de 1914 par Hugo Schottmüller : le sepsis est présent si une concentration de bactérie pathogène [...] envahit le sang et cause des symptômes subjectifs et objectifs ». Cette définition englobe donc un large éventail d'état, de la pyélonéphrite non compliquée au choc septique. Mais elle associe déjà la présence de signes clinique ou biologiques, et d'une bactériémie. On peut résumer cette définition à celle d'une bactériémie symptomatique. Comme souvent en médecine aiguë, la guerre apporte son lot d'avancée. Voyant certains soldats mourir sans hémorragie évidente, le concept du choc non traumatique » a vu le jour, pour lequel un lien avec une libération de toxines (produites par les blessures) a été établi. C'est le début du choc septique.

1.2) SEPSIS-1 et SEPSIS-2

En 1991, faisant écho à de nombreux éditoriaux et prises de positions, un groupe d'expert décide de produire une définition claire du sepsis et des différents états de gravité de l'infection.

Le but initial est double :

- 1) Lier la notion de sepsis à une réponses inflammatoire systémique de l'organisme, et la définir clairement, dans le but de l'identifier plus précocement.
- 2) Produire un nombre de critères précis permettant de classer les patients dans des groupes plus ou moins homogène, dans le but d'une standardisation des protocoles de recherche.

Le sepsis est alors défini très simplement comme une réponses inflammatoire systémique à une infection. Le score de SIRS (systemic inflammatory response syndrome) est alors introduit, et définit une réponse inflammatoire par la présence d'au moins 2 critères sur 4 (table 1). Ainsi, une infection associée à un $SIRS \geq 2$ définit l'état de sepsis. Il est par ailleurs recommandé d'abandonner l'utilisation du terme « septicémie », et de nommer « bactériémie » la présence de pathogène dans le sang [1].

Le groupe d'experts définit également deux états de gravité du sepsis : le sepsis sévère et le choc septique. Le sepsis sévère est défini comme un sepsis associé à une dysfonction d'organe, une hypotension, ou des anomalies de la perfusion (hyperlactatémie, oligurie ou encore trouble de la conscience). Le choc septique est lui défini comme un sepsis sévère avec une hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire.

Dix ans après la première définition du sepsis, en 2001, un nouvel ensemble de définitions, connu sous le nom de Sepsis-2 [2], a été publié. Les changements par rapport à Sepsis-1 étaient subtils, reflétant à la fois le manque de nouvelles données majeures qui auraient pu influencer une révision plus substantielle, et une certaine satisfaction à l'égard des définitions initiales.

Le Sepsis-2 a conservé l'élément fondamental de la première définition, à savoir la réponse inflammatoire systémique à une infection, caractérisée par deux critères ou plus du SIRS. Cependant, Sepsis-2 a également reconnu que cette réponse inflammatoire peut être déclenchée non seulement par une infection, mais aussi par une série de conditions non infectieuses. De plus, dans Sepsis-2, le sepsis sévère était défini comme un sepsis compliqué par une dysfonction d'organe, mais les critères de cette dysfonction d'organe étaient précisés. Ils incluaient des signes d'insuffisance cardiovasculaire, pulmonaire, rénale, hépatique, hématologique ou du système nerveux central, ainsi que d'autres signes d'altération de l'organe cible. Le choc septique, quant à lui, a été défini dans Sepsis-2 comme un sepsis sévère avec une hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat et nécessitant un support vasopressif.

Bien que Sepsis-2 ait apporté une certaine clarification et ait précisé certains critères, la définition reposait toujours fortement sur le SIRS, qui pouvait être non spécifique et déclenché par de nombreux états non infectieux. De large études ont montré que l'état de sepsis ne caractérisait aucunement la gravité d'un malade. Le SIRS est un élément trop sensible et pas assez spécifique pour détecter les patients à risque d'aggravation, et le sepsis sévère ne l'était pas assez. A titre d'exemple, nous pouvons citer deux études majeures publiées en 2015:

- Churpek et col. ont montré que parmi les patients hospitalisés tous services et toute causes confondues, près d'un sur deux présentait un SIRS. Cela souligne la très faible spécificité du SIRS [3]
- Kaukonen et col. ont montré que parmi les patients hospitalisés en réanimation pour choc septique, près d'un sur huit ne présentait pas de critère de SIRS à l'arrivée aux urgences. Cela souligne que la sensibilité du SIRS n'est finalement pas si bonne [4].

Cela a conduit à une anticipation grandissante dans la communauté médicale pour une troisième définition du sepsis, qui pourrait offrir une meilleure spécificité et sensibilité, tout en permettant une identification et une intervention précoces.

1.3) SEPSIS-3

Il faut noter que ces deux premières définitions du sepsis ont été élaborées avant l'avènement des grands essais interventionnels dans le sepsis, et en particulier l'essai pivot d'Emmanuel Rivers, publié en 2001 [5], juste après la publication des définitions SEPSIS-2.

En réponse aux limites reconnues des définitions de Sepsis-1 et Sepsis-2, une collaboration entre la Société européenne de réanimation (ESICM) et la Société de médecine de soins intensifs américaine (SCCM) a mis en place un groupe de travail pour revoir et mettre à jour la définition du sepsis. Le groupe de travail comprenait 19 experts internationaux dans divers domaines, dont l'épidémiologie, la modélisation statistique, la microbiologie, l'infectiologie, et bien sûr, les soins intensifs. Hélas, on pourra regretter l'absence d'urgentistes dans ce groupe de travail. Les résultats de ce travail ont été publiés en 2016 sous le nom de Sepsis-3. Le processus a bénéficié du soutien d'une analyse systématique de la littérature scientifique et d'une méta-analyse de la base de données internationale Sepsis-3 coordonné par Chris Seymour, principal architecte de SEPSIS-3 [6]. Dans Sepsis-3, le sepsis est redéfini de manière clairement différente comme une « dysfonction d'organe potentiellement mortelle causée par une réponse désordonnée de l'organisme à une infection ». Cela marque une rupture avec les définitions antérieures en ce sens qu'elle souligne la dysfonction d'organe plutôt que la réponse inflammatoire systémique. En outre, pour quantifier la dysfonction d'organe, le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) est désormais recommandé, car il a été démontré qu'il est supérieur au SIRS pour prédire le risque de mortalité chez les patients atteints de sepsis.

Le qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment), un outil de dépistage simplifié destiné à être utilisé en dehors de l'unité de soins intensifs, a également été introduit. Le qSOFA, qui

comprend trois critères cliniques - une fréquence respiratoire ≥ 22 /min, une pression artérielle systolique ≤ 100 mm Hg, et un trouble de la conscience - est destiné à identifier rapidement les patients à risque de mauvais pronostic.

Le choc septique est de même redéfini dans Sepsis-3 comme un sous-ensemble du sepsis où les perturbations circulatoires et cellulaires/métaboliques sont suffisamment graves pour augmenter substantiellement la mortalité. Des critères cliniques spécifiques ont été proposés pour le diagnostic de choc septique : la nécessité de médicaments vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne de 65 mmHg ou plus et un taux sérique de lactate supérieur à 2 mmol/L en l'absence d'hypovolémie.

Il est également important de noter que le terme "sepsis sévère" a été abandonné dans la définition de Sepsis-3. La nouvelle définition reconnaît que le sepsis lui-même est un état grave, potentiellement mortel, et que la présence de dysfonction d'organe est un marqueur clé de cette gravité.

Ces nouvelles définitions sont destinées à améliorer la précision diagnostique et la pertinence clinique, fournissant ainsi une base plus solide pour la recherche future dans ce domaine. Il est toutefois essentiel de comprendre que ces définitions sont destinées à soutenir, et non à remplacer, le jugement clinique. Elles doivent toujours être utilisées en conjonction avec une évaluation clinique globale du patient.

Aujourd'hui, à l'heure où ces lignes sont écrites (ce doux mois de juillet 2023), SEPSIS-3 est la version actuelle des définitions. La temporalité d'une actualisation et d'une publication d'un SEPSIS-4 n'est pas encore clairement décidée. En revanche, le score de SOFA va être

prochainement réévalué et affiné. Il est probable que les prochaines années voient donc la sortie de nouvelles recommandations avec des scores d'évaluation améliorés.

II) La prise en charge du sepsis : genèse et début de la surviving sepsis campaign

2.1) Création de la surviving sepsis campaign

La prise en charge du sepsis a connu un tournant majeur avec la publication en 2001 de l'essai pivot d'Emmanuel Rivers et ses collègues, intitulé "Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock" [5]. Cet essai contrôlé randomisé a montré pour la première fois qu'une intervention active et précoce dans le sepsis et le choc septique pouvait améliorer le pronostic des patients. Brièvement, cette étude a montré qu'un protocole de soins précoce, intensif, et ciblés sur des objectifs précis améliore la mortalité hospitalière. Ce protocole comprenait le remplissage vasculaire, la transfusion de produits sanguins, l'introduction précoce d'antibiotiques et les vasopresseurs – tout ceci conditionné à plusieurs cibles comme la ScvO₂, l'hémoglobine, la pression artérielle, etc. Sans entrer dans les détails du protocole, il est essentiel de comprendre que ce travail a démontré qu'une approche protocolisée, ciblée et précoce pour le sepsis pouvait réduire la mortalité.

Fort de cette démonstration, un groupe d'experts internationaux, réunis lors d'une conférence à Barcelone en 2002, a décidé de transformer ces résultats en une série de recommandations pragmatiques pour la pratique clinique. Les participants étaient conscients que pour changer les pratiques et améliorer les résultats des patients atteints de sepsis à l'échelle mondiale, une campagne d'éducation, de sensibilisation et d'implémentation serait nécessaire.

Ainsi est née la Surviving Sepsis Campaign (SSC), créée par un groupe multidisciplinaire de professionnels de la santé spécialisés dans la prise en charge des patients atteints de sepsis. L'initiative a été conjointement dirigée par trois organisations internationales clés dans le domaine de la médecine intensive et du sepsis : la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), la International Sepsis Forum (ISF), et la Society of Critical Care Medicine (SCCM).

Ensemble, ces organisations ont rassemblé des experts de diverses disciplines, y compris des médecins intensivistes, des microbiologistes, des pharmacologues, et des infirmiers spécialisés en soins intensifs, pour élaborer une série de recommandations basées sur des preuves pour la prise en charge du sepsis. Ce groupe d'experts était non seulement international, mais également interdisciplinaire, ce qui lui a permis d'aborder le sepsis sous différents angles et d'inclure diverses perspectives dans les recommandations. A nouveau, il convient de remarquer l'absence de médecins urgentistes dans l'élaboration des recommandations de la SSC. Au fil du temps, d'autres organisations, telles que la World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies (WFPICCS) et la Global Sepsis Alliance (GSA), se sont également associées à la SSC pour étendre l'impact de la campagne à d'autres populations de patients et à d'autres régions du monde.

2.2) Les premières recommandations

Les premières recommandations de la SSC ont été publiées en 2004 et se basent largement sur l'étude de Rivers et col. [7]. Ces directives initiales se sont concentrées sur l'importance d'une intervention précoce et agressive, la "Early Goal-Directed Therapy" (EGDT), comprenant des objectifs spécifiques pour la pression veineuse centrale, la pression artérielle moyenne, la diurèse et la saturation veineuse centrale en oxygène. Elles mettaient également l'accent sur l'administration rapide d'antibiotiques appropriés, l'utilisation prudente de fluides et de vasopresseurs, et le contrôle de la source de l'infection. En 2008, les recommandations de la SSC ont été révisées pour inclure de nouvelles preuves, renforçant l'importance de l'administration rapide d'antibiotiques, préconisant un remplissage vasculaire plus agressif lors des premières heures de gestion du choc septique, et établissant des directives plus précises concernant le contrôle de la source de l'infection [8].

C'est en 2012 qu'une mise à jour significative a été publiée, introduisant le concept de "bundles" de soins pour le sepsis. Ces "bundles" sont des ensembles de soins qui, lorsqu'ils sont appliqués conjointement, ont prouvé leur efficacité pour améliorer le pronostic des patients. Les "bundles" de 2012 se divisaient en deux catégories principales : un "bundle" initial de 3 heures, puis de 6 heures [9].

Le "bundle" de réanimation des 3 premières heures comprenait les étapes suivantes :

- 1) Mesurer le lactate sérique : une élévation peut indiquer une hypoperfusion tissulaire.
- 2) Prélever des hémocultures avant l'administration d'antibiotiques : cela aide à identifier l'agent pathogène responsable.
- 3) Administrer des antibiotiques à large spectre : leur introduction rapide est cruciale.
- 4) Administrer une perfusion cristalloïde de 30 ml/kg en cas d'hypotension ou un lactate ≥ 4 mmol/L.

Le "bundle" de management de 6 heures comprenait les actions suivantes :

- 5) Appliquer des vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) ≥ 65 mm Hg dans les cas où le remplissage vasculaire n'a pas suffi.
- 6) En cas d'hypotension persistante malgré la réanimation par fluides (choc septique) ou si le lactate initial était ≥ 4 mmol/L, mesurer la saturation en oxygène veineux centrale (ScvO₂) et la pression veineuse centrale, pour un objectif à $\geq 70\%$ et ≥ 8 mmHg respectivement.
- 7) Mesure à nouveau le lactate s'il était élevé initialement.

La notion de « golden hour » pour l'administration des antibiotiques a été introduit, soulignant la nécessité d'un traitement rapide dès la reconnaissance du sepsis. Ces mises à jour successives ont continué à intégrer les preuves.

2.3) Le tournant des larges essais de validation de l'EGDT

En 2014 et 2015, trois études interventionnelles randomisées de grande ampleur semblent contredire les résultats de l'étude pivot de Rivers et col. Les essais ARISE [10], PROCESS [11], et PROMISE [12] totalisent 3723 patients randomisés dans 138 hôpitaux, et ne rapportent pas d'amélioration du pronostic avec l'utilisation de l'EGDT [13]. Ainsi, il semble que l'utilisation de la sepsis bundle, basée sur des objectifs précis selon l'EGDT n'est pas bénéfique pour le patient, et est associées à une plus grande consommation de ressources. L'early gold directed therapy est alors abandonnée.

Il est important de souligner que ce n'est pas la thérapie précoce et intensive qui est remise en cause ici, mais l'utilisation de cibles précises pour la réanimation (base de l'EGDT – « goal directed »). En effet, dans les groupes contrôles de ces 3 études, les patients étaient pris en charge de manière précoce et adaptée. Ils bénéficiaient d'un remplissage vasculaire initial et d'une antibiothérapie précoce. Ainsi, lors de son édition 2016 (publiée en 2017), la SSC abandonne le concept de l'EGDT, mais maintient les principes généraux énoncés précédemment [14]. Elle recommande principalement :

- La reconnaissance précoce du sepsis
- Le recueil d'examens bactériologiques précoce (hémocultures en particulier)
- L'administration rapide d'antibiotiques (dans les 3 heures, ou dans l'heure au mieux)
- Le remplissage vasculaire de 30 ml/kg dans les 3 heures en cas d'hypotension ou d'hyperlactatémie

- Une réévaluation de l'hémodynamique du malade par la clinique, l'échographie, ou le contrôle du lactate.

2.4) Et soudain c'est le drame

Juste après l'élaboration de la cuvée 2016 de la SSC sont publiés les définitions SEPSIS-3 (cf supra) et l'étude de Seymour sur l'application de la sepsis bundle dans l'état de New York [15].

Cette dernière évalue l'effet sur la mortalité de l'application d'une 3-h sepsis bundle qui comprend la mesure du lactate, le recueil d'hémoculture, et l'antibiothérapie précoce.

Cette étude de très large ampleur a fourni les bases de la mise à jour 2018 de la SSC [16]. Cette dernière prend un tour révolutionnaire (et inattendu) en imposant une fenêtre d'une heure pour l'application du bundle comprenant toujours prélèvements, antibiothérapie, lactate, et remplissage vasculaire en cas d'hypotension ou hyperlactatémie. Ce passage à une heure au lieu de trois est justifié par les résultats de cette étude qui montre une diminution de la mortalité lorsque la bundle dite « de NYC » est réalisée dans l'heure. Mais cette dernière bundle ne comprend pas le remplissage vasculaire. Il est donc tout à fait légitime de raccourcir à une heure (ou même au plus vite possible) le délai pour l'antibiothérapie en cas de choc septique, mais il n'est pas justifié de procéder à un remplissage vasculaire très précoce en dehors de signe de choc. En effet, la fenêtre d'une heure débute à la prise en charge initiale au tri IOA. Plusieurs mises en garde contre cette mise à jour ont été publiées, en particulier par la SFMU et l'EUSEM. Deux ans plus tard, les recommandations 2021 sortent, et semblent mettre tout le monde d'accord. Cette étude de très large ampleur a fourni les bases de la mise à jour 2018 de la SSC. Cette dernière prend un tour révolutionnaire (et inattendu) en imposant une fenêtre d'une heure pour l'application du bundle comprenant toujours prélèvements, antibiothérapie, lactate, et remplissage vasculaire en cas d'hypotension ou hyperlactatémie. Ce passage à une heure au lieu de trois est justifié par les résultats de cette étude qui montre une diminution de la mortalité

lorsque la bundle dite « de NYC » est réalisée dans l'heure. Mais cette dernière bundle ne comprend pas le remplissage vasculaire. Il est donc tout à fait légitime de raccourcir à une heure (ou même au plus vite possible) le délai pour l'antibiothérapie en cas de choc septique, mais il n'est pas justifié de procéder à un remplissage vasculaire très précoce en dehors de signe de choc. En effet, la fenêtre d'une heure débute à la prise en charge initiale au tri IOA. Plusieurs mises en garde contre cette mise à jour ont été publiées, en particulier par la SFMU et l'EUSEM. Deux ans plus tard, les recommandations 2021 sortent, et semblent mettre tout le monde d'accord [17].

III) L'équilibre : les recommandations 2021 de la SSC

3.1) Les changements

Nous reproduisons ici les principales modifications 2021 de la SSC, qui sont détaillées dans la publication principes et sur le site de la SSC.

- Pour les patients présentant des signes d'hypoperfusion ou de choc, il est recommandé d'administrer un remplissage vasculaire d'au moins 30ml/kg de cristalloïdes dans les 3 premières heures
- Il est suggéré d'utiliser des solutés équilibrés plutôt que le serum physiologique seul dans le remplissage vasculaire
- Il est suggéré de débiter les vasopresseurs sur voie périphérique si nécessaire, sans devoir attendre la mise en place d'un cathéter veineux central
- Pour les patients en choc septique et nécessité prolongée d'amine vasopressives, il est recommandé d'administrer des corticoïdes.
- Il est recommandé de suivre les patients qui sortent de réanimation avec suivi somatique et psychologique

- Il est recommandé de NE PAS administrer de thiamine ou vitamine C dans le sepsis

Par ailleurs, les recommandations mettent l'accent sur le fait que les hôpitaux mettent en place des programmes de suivi et amélioration des performances de leur établissement dans la prise en charge du sepsis. Le qSOFA n'est pas recommandé comme seul outil de dépistage du sepsis. L'utilisation du temps de recoloration cutané est suggéré pour suivre la réanimation initiale, tout comme la cinétique du lactate.

En ce qui concerne l'antibiothérapie, les recommandations suggèrent d'administrer l'antibiothérapie dans l'heure ou le plus vite possible si le patient est en choc avec suspicion d'infection ou infection probable. De même, en cas de critères de sepsis et d'infection probable, il est recommandé d'administrer les antibiotiques au plus vite. En revanche, les recommandations 2023 suggèrent qu'il est licite de retarder un peu l'administration d'antibiotique si l'infection n'est pas probable, et que le patient n'est pas en choc.

3.2) Les recommandation 2023

L'article listant les recommandations 2023 peut être consulté sur Intensive Care Medicine ou sur Critical Care Medicine [18]. Les principales recommandations intéressant les urgences sont résumées dans l'encadré 1.

IV) Perspectives

En octobre 2023, à l'heure où ces lignes sont écrites, ces recommandations sont largement acceptées et restent valables. Les recommandations de l'HAS prévues pour 2024 reprennent quasiment point pour point ces recommandations dans la prise en charge initiale.

Les prochaines recommandations seront rendues en 2025.

V) Rôle de l'infirmier dans la détection précoce du patient septique

La prise en charge rapide d'un état septique est indispensable pour l'amélioration du pronostic. Cette reconnaissance précoce constitue un véritable défi pour les services d'urgences, c'est pourquoi le rôle de l'infirmier est primordial, de la zone d'accueil et d'orientation à la zone de soins. L'objectif étant de dépister vite pour traiter le plus précocement possible.

Le rôle de l'Infirmier d'Accueil et d'Orientation (IAO)

Comme nous l'avons vu précédemment, les définitions du sepsis ont largement évolué et de nouvelles recommandations nous guident dans l'évaluation des patients à risque de pronostic défavorable.

Le plus souvent, lors de son arrivée aux urgences, le patient ne présente encore pas de signes cliniques de gravité extrêmes, ceci peut alors mettre à défaut la détection rapide et l'orientation dans la filière de soins adaptée. Il est donc important, et ce, dès l'admission du patient, de réaliser un interrogatoire minutieux du patient (ou de ses proches) afin de recueillir le motif de recours, les antécédents et les éventuels traitements en cours.

L'IOA réalise, dans le même temps, une mesure des paramètres vitaux (pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, saturation pulsée en oxygène, température). Ce temps passé auprès du patient permet de l'observer et de détecter des signes potentiels de gravité. L'interrogatoire à l'admission peut également permettre une première orientation étiologique concernant la source potentielle de l'infection : urinaire, pulmonaire, cutanée, chirurgie récente Les données recueillies par l'IOA permettent d'orienter le patient dans la filière de soins adaptée à son état de gravité.

Dans l'objectif d'améliorer cette détection, de nombreux scores cliniques, dont la performance est encore débattue dans la littérature, ont été développés [17]. Parmi eux, les Early Warning Score (EWS) [19] et plus récemment le score quickSOFA (qSOFA) [20] sont fréquemment cités .

Le qSOFA est un score allant de 0 à 3 qui intègre 3 données cliniques faciles à identifier et rapidement mesurables par l'IOA (encadré 2).

La présence de 2 critères qSOFA (ou score \geq à 2) permettrait de repérer les patients à risque d'évolution défavorable et justifierait alors d'une prise en charge « intensive » et d'une surveillance stricte. Il est important de noter que la mesure de la fréquence respiratoire semble donc primordiale dans la détection de ces patients à risque de mauvaise évolution.

Le rôle de l'IOA est essentiel dans la précocité de prise en charge du patient à risque de sepsis ou de choc septique et l'orientation de ce dernier dans la filière adaptée. Même si le soignant ne doit pas uniquement se fier à un score [17], ces outils de détection précoce constituent une aide certaine. Devant des signes évocateurs de sepsis, l'IAO devrait alerter le Médecin d'Accueil et d'Orientation (MAO) ou le médecin référent de la zone de soins (ou du Service d'Accueil des Urgences Vitales) afin de valider l'orientation du patient.

Il est également important de prendre en compte l'évolution temporelle de l'état clinique des patients admis dans nos services d'urgences pour un état infectieux. Ainsi, une évaluation clinique répétée est nécessaire et la réévaluation des scores cliniques d'alerte semble montrer son intérêt [21].

VI) Et chez l'enfant ?

Alors que des évolutions majeures ont été apportées à la définition et l'identification précoce du sepsis chez l'adulte, la transposition pure et simple à l'enfant s'est avérée impossible compte tenu des spécificités physiopathologiques et sémiologiques de l'infection et des dysfonctions d'organes selon l'âge [22]. Ainsi, la littérature pédiatrique utilise encore souvent le terme « d'infection bactérienne sévère » (IBS) pour décrire l'épidémiologie du sepsis chez l'enfant [23] et des travaux sont en cours pour aboutir prochainement à une définition actualisée du sepsis chez l'enfant [24], la dernière datant de 2005 par Goldstein et al. [25] et reste basée sur l'existence d'une réaction inflammatoire plus que sur la dysfonction d'organe.

Les évolutions récentes dans l'épidémiologie des IBS communautaires dans les pays économiquement favorisés indiquent une diminution globale des formes mortelles chez l'enfant ainsi que la diminution de l'incidence des infections à prévention vaccinale comme celles à méningocoque ou le pneumocoque. Le Staphylocoque aureus et le Streptocoque A sont à l'inverse proportionnellement plus fréquents [23]. L'impact du délai diagnostique et des différentes étapes de la prise en charge du sepsis de l'enfant ont fait l'objet de plusieurs travaux qui suggèrent une association entre retard diagnostique et survenue de séquelles alors que le décès semble plutôt associé à des facteurs intrinsèques au patient comme son âge ou l'existence de

co-morbidités par exemple [26]. Ainsi, si l'importance d'un repérage et d'un diagnostic précoce reste majeure, le poids des mesures de prévention comme la vaccination mérite d'être mis en avant à l'heure où les plus récentes ne sont pas obligatoires et présentent un taux de couverture vaccinale encore insuffisant [27]. En effet, le repérage précoce chez l'enfant ne peut pas se baser sur le qSOFA comme chez l'adulte car même en utilisant des normes adaptées à l'âge pour l'interprétation des paramètres vitaux comme la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire, la physiopathologie du sepsis et des défaillances d'organe diffère et la baisse de la tension artérielle est trop tardive dans l'évolution de la maladie pour permettre l'identification précoce du sepsis [28,29]

Il est donc proposé dans les futures recommandations de la Haute Autorité de Santé que chez des enfants qui ne vont pas bien brutalement, soient mis en place des systèmes de repérage et d'alerte d'un médecin permettant de reconnaître précocement un enfant en choc septique ou défaillance d'organe lié à un sepsis. Ainsi, chaque structure de soins doit adapter son système de repérage, automatique ou non dès l'admission aux urgences par exemple et devrait établir une procédure standardisée de prise en charge une fois que le système d'alerte a été déclenché [30,31].

La mise en place et l'application de protocoles de prise en charge d'un enfant en choc septique ou en défaillance d'organe lié au sepsis est sans doute le meilleur moyen de ne pas perdre de temps dans la mise en œuvre du traitement qui doit être précédé de la réalisation d'au moins une hémoculture d'au moins 2ml avant d'initier une antibiothérapie dans toutes les situations où cela n'induit pas de retard d'administration. Chez l'enfant en défaillance d'organe liée au sepsis, il est donc suggéré de débiter une antibiothérapie dès que possible après l'évaluation initiale, dans les 3 heures suivant la reconnaissance avec un traitement antibiotique probabiliste à large spectre couvrant les agents pathogènes les plus probables. Dès que le pathogène et sa

sensibilité sont connus il est recommandé de réduire le spectre antimicrobien des traitements empiriques. Les tests diagnostiques appropriés pour identifier le site de l'infection et l'agent pathogène devraient être utilisés. De même, l'avis auprès d'équipes spécialisées (infectiologie, chirurgie...) devrait être demandé, dans le but de prioriser les interventions nécessaires pour contrôler la source de l'infection.

Pour les enfants en choc septique ou avec défaillance d'organe liée au sepsis, l'administration initiale de 10 à 20 ml/kg de remplissage vasculaire en 15-20 min est recommandée [32], sans pouvoir fixer de limite supérieure durant la première heure. Chaque remplissage vasculaire supplémentaire de 10 ml/kg devra faire l'objet d'une évaluation individuelle de la réponse hémodynamique (sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle, les signes de perfusion périphérique et la diurèse) et de la tolérance (signes de surcharge volémique : hépatomégalie, crépitations, dégradation respiratoire, turgescence jugulaire. L'usage de cristalloïdes est préféré pour la réanimation initiale en particulier les solutés de cristalloïdes balancés plutôt que le sérum salé à 0,9% pour le remplissage vasculaire surtout au-delà des premiers remplissages.

Un agent vasoactif par voie veineuse périphérique ou voie trans-osseuse après 20-40ml/kg de remplissage vasculaire est recommandé si le patient présente toujours des signes de mauvaise perfusion périphérique et/ou d'hypotension. La noradrénaline et l'adrénaline peuvent alors indifféremment être utilisés.

Nous sommes aujourd'hui ainsi dans une situation paradoxale qui ne doit pourtant pas complexifier les messages clés destinés aux cliniciens : **l'exposition générale des enfants aux antibiotiques doit impérativement diminuer** pour en limiter les effets délétères sur leur santé ainsi que sur la pression de sélection bactérienne [33]. Pour autant, les décès d'enfants et de nouveau-nés par infection bactérienne restent trop fréquents ; **l'identification précoce des signes d'alerte et la mise en place dans les meilleurs délais de l'antibiothérapie et du**

support hémodynamique optimal sont susceptibles d'en améliorer le pronostic. Ces nouvelles recommandations permettront nous l'espérons d'aider les cliniciens dans leurs prises en charge.

REFERENCES

- 1 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, *et al.* American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;**20**:864–74.
- 2 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;**31**:1250–6.
- 3 Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. 2015;**192**:958–64.
- 4 Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2015;**372**:1629–38.
- 5 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;**345**:1368–77.
- 6 Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, *et al.* Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *Jama* 2016;**315**:762.
- 7 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, *et al.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;**32**.
- 8 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;**36**.
- 9 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;**41**:580–637.
- 10 Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, *et al.* Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med* 2014;**371**:141001063014008.
- 11 Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, *et al.* A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;**370**:1683–93.
- 12 Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison D a, Sadique MZ, Grieve RD, *et al.* Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock for the ProMISe Trial Investigators*. 2015;:1301–11.
- 13 ‘The prism investigators’. Early Goal-Directed Therapy for Septic Shock — A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* 2017;**376**:2223–34.
- 14 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, *et al.* *Surviving Sepsis Campaign*. 2017. doi:10.1097/CCM.0000000000002255
- 15 Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, *et al.* Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017;**376**:2235–44.
- 16 Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med* 2018;**46**.
- 17 Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and

- Septic Shock 2021. *Crit Care Med* 2021;**49**:1063–143.
- 18 Dellinger RP, Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Beale R, Jaeschke R, *et al.* Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2023;**51**.
- 19 Royal College of Physicians. *National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS*. Updated report of a working part. London: RCP 2017.
- 20 Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc* 2016;**315**:801–10.
- 21 Lemachatti N, Ortega M, Penaloza A, Le Borgne P, Claret P-G, Occelli C, *et al.* Early variation of quick sequential organ failure assessment score to predict in-hospital mortality in emergency department patients with suspected infection. *Eur J Emerg Med* 2018;**1**.
- 22 Romaine ST, Potter J, Khanijau A, McGalliard RJ, Wright JL, Sefton G, *et al.* Accuracy of a Modified qSOFA Score for Predicting Critical Care Admission in Febrile Children. *Pediatrics* 2020;**146**. doi:10.1542/peds.2020-0782
- 23 Lorton F, Chalumeau M, Martinot A, Assathiany R, Roué J-M, Bourgoïn P, *et al.* Epidemiology of Community-Onset Severe Bacterial Infections in Children and Its Evolution: A Population-Based Study in France*. *Pediatr Crit Care Med* 2020;**21**. https://journals.lww.com/pccmjournals/fulltext/2020/06000/epidemiology_of_community_onset_severe_bacterial.26.aspx
- 24 Morin L, Hall M, de Souza D, Guoping L, Jabornisky R, Shime N, *et al.* The Current and Future State of Pediatric Sepsis Definitions: An International Survey. *Pediatrics* 2022;**149**. doi:10.1542/peds.2021-052565
- 25 Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;**6**. doi:10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
- 26 Malorey D, Lorton F, Chalumeau M, Bourgoïn P, Boussicault G, Chantreuil J, *et al.* Distribution, Consequences, and Determinants of Time to Antibiotics in Children With Community-Onset Severe Bacterial Infection: A Secondary Analysis of a Prospective Population-Based Study. *Pediatr Crit Care Med a J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 2023;**24**:e441–51.
- 27 Lorton F, Chalumeau M, Assathiany R, Martinot A, Bucchia M, Roué J-M, *et al.* Vaccine-preventable severe morbidity and mortality caused by meningococcus and pneumococcus: A population-based study in France. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2018;**32**:442–7.
- 28 van Nassau SC, van Beek RH, Driessen GJ, Hazelzet JA, van Wering HM, Boeddha NP. Translating Sepsis-3 Criteria in Children: Prognostic Accuracy of Age-Adjusted Quick SOFA Score in Children Visiting the Emergency Department With Suspected Bacterial Infection. *Front Pediatr* 2018;**6**:266.
- 29 Jiang J, Yang J, Mei J, Jin Y, Lu Y. Head-to-head comparison of qSOFA and SIRS criteria in predicting the mortality of infected patients in the emergency department: a meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2018;**26**:56.
- 30 Harley A, Lister P, Gilholm P, Rice M, Venkatesh B, Johnston ANB, *et al.* Queensland Pediatric Sepsis Breakthrough Collaborative: Multicenter Observational Study to Evaluate the Implementation of a Pediatric Sepsis Pathway Within the Emergency Department. *Crit Care Explor* 2021;**3**:e0573.
- 31 Gilholm P, Gibbons K, Lister P, Harley A, Irwin A, Raman S, *et al.* Validation of a paediatric sepsis screening tool to identify children with sepsis in the emergency department: a statewide prospective cohort study in Queensland, Australia. *BMJ Open*

- 2023;**13**:e061431.
- 32 Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, *et al*. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit care Med a J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 2020;**21**:e52–106.
- 33 Schlapbach LJ, Carrol ED. Reducing Antibiotic Exposure at the Beginning of Life. *JAMA Netw open* 2022;**5**:e2243705.

Tableau

Tableau 1. Les premiers critères de SIRS, sepsis et choc septique [1].

Critères de SIRS	<ul style="list-style-type: none">▪ Température corporelle > 38°C ou < 36°C▪ Fréquence cardiaque > à 90 battements par minute▪ Tachypnée manifestée par une fréquence respiratoire > 20/min ou hyperventilation indiquée par une PaCO₂ < 32 mm Hg▪ Numération des globules blancs > 12 000/mm³ ou 4 000/mm³, ou présence de plus de 10 % de neutrophiles immatures
Sepsis	Présence d'au moins 2 critères de SIRS et présence d'un processus infectieux confirmé
Sepsis sévère	Sepsis associé à un dysfonctionnement d'organe, à une d'hypoperfusion tissulaire (hyperlactatémie, oligurie ou trouble de la conscience) ou à une hypotension artérielle*.
Choc septique	Sepsis sévère associé à une hypotension artérielle persistante malgré remplissage vasculaire adapté

*Hypotension artérielle : Pression Artérielle Systolique <90 mmHg ou une diminution de 40 mmHg par rapport à la valeur de base en l'absence d'autre cause d'hypotension artérielle.

Encadrés

Encadré 1. Les recommandations 2023 de la Surviving Sepsis Campaign [18].

- 1) Il est recommandé que les hôpitaux mettent en place un programme de suivi et d'amélioration des performances pour le sepsis.
- 2) Il n'est pas recommandé d'utiliser le qSOFA comparé au SIRS ou NEWS ou MEWS comme outil seul de dépistage.
- 3) Il est suggéré de mesurer le lactate.
- 4) Le sepsis et le choc septique sont des urgences, qu'il est recommandé de traiter au plus vite.
- 5) Pour les patients avec signes d'hypoperfusion ou choc, il est recommandé de débiter un remplissage vasculaire d'au moins 30 ml/kg dans les 3 premières heures.
- 6) Il est suggéré d'utiliser des mesures dynamiques pour suivre la réanimation du sepsis, plutôt que des paramètres statiques (*nb : très faible niveau de preuve, faible recommandation*).
- 7) Il est suggéré d'utiliser la cinétique du lactate pour guider la réanimation des patients avec hyperlactatémie initiale.
- 8) Il est suggéré d'utiliser le temps de recoloration cutané comme mesure supplémentaire d'évaluation de la perfusion.
- 9) Pour les patients hypotendus, une cible de 65 mmHg de pression artérielle moyenne est recommandée
- 10) Il est recommandé d'admettre les patients dans une unité de soins intensifs dans les 6 heures si nécessaire.
- 11) Il est recommandé de rechercher un diagnostic alternatif et réévaluer la présence d'infection pour guider la décision d'introduction ou arrêt des antibiotiques
- 12) En cas de sepsis ou choc septique, il est recommandé de débiter l'antibiothérapie le plus vite possible (idéalement dans l'heure).
- 13) Il est suggéré de ne pas utiliser la procalcitonine pour guider la décision d'antibiothérapie

Par ailleurs, il est recommandé d'adapter l'antibiothérapie au risque d'infection résistante à la méthicilline, ou à bactéries multi-résistantes.

Encadré 2. Score quickSOFA [20]

- Fréquence respiratoire ≥ 22 / mn (1 point)
- Pression artérielle systolique ≤ 100 mm Hg (1 point)
- Altération neurologique ou trouble de la conscience (Score de Glasgow < 15) (1 point)