

Urgences vitales en infectiologie, diagnostic précoce, actualités et perspective

Docteur Arnaud Friggeri

Groupement Hospitalier Sud, Service d'Anesthésie et de Réanimation, Hospices Civils de Lyon, 165 Chemin du Grand Revoyet, 69495, Pierre-Bénite, France.

Faculté de Médecine Lyon Sud-Charles Mérieux, Université Claude Bernard Lyon 1, University of Lyon, 165 Rue du Petit Revoyet, 69600, Oullins, France.

Laboratoire des Pathogènes Émergents, Université Claude Bernard Lyon 1, UMR CNRS 5308, Inserm U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie, University of Lyon, 21 avenue Tony Garnier, 69365, Lyon cedex 07, France.

Auteur correspondant : arnaud.friggeri@chu-lyon.fr

Pas de conflit d'intérêts.

Points Essentiels

- Diagnostiquer rapidement les patients infectés à risque de s'aggraver améliore le pronostic vital des patients.
- Le score de détection idéal n'existe pas et nécessite d'être adapté à l'objectif thérapeutique.
- L'automatisation de la détection des patients infectés à risque permettrait d'améliorer le pronostic des patients.
- De nouvelles méthodes diagnostic bactériologiques sont disponibles pour obtenir une identification rapide.
- La décision du traitement anti-infectieux et de sa modification nécessite une certaine compétence en infectiologie pour être efficace.

Introduction

La prise en charge du sepsis est maintenant décrite par un ensemble de commandements simples et efficaces. Le temps ou le délai en sont des facteurs majeurs qui impriment un rythme rapide d'action simples à réaliser par le clinicien.

Approche physiologique/approche pragmatique

Cette prise en charge pragmatique a remplacé une approche physiologique plus ancienne qui essayait de contrôler l'évolution souvent fatale des cas les plus graves en agissant sur des voies moléculaires spécifiques. En effet, le sepsis ou le choc septique sont des syndromes dont l'origine est une infection et dont la symptomatologie et la gravité sont produites par une réponse physiologique à l'agression qui entraîne le développement de défaillances d'organe et ultimement le décès.

En s'intéressant aux différentes voies métaboliques et aux conséquences de l'infection, l'approche physiologique recherchait une voie métabolique dysfonctionnelle à corriger par un traitement spécifique, de façon similaire à l'acidocétose du diabétique traitée par l'insuline. Le concept de la « silver bullet », la molécule clé qui résout les conséquences du sepsis s'est éteint après de nombreuses tentatives infructueuses. Les déclarations d'échec publiées dans des revues majeures à plus de 20 ans d'intervalle montrent la difficulté de conceptualisation du syndrome septique [1,2]. Par exemple, la protéine C activée devait prévenir par ses propriétés anticoagulantes la coagulation intravasculaire disséminée du sepsis, les études cliniques prometteuses ont conclu à un échec [3-5]. Finalement, le développement d'une protéine C sans propriétés anticoagulante a montré une activité similaire sur des modèles murins de choc septique confirmant l'importance de la protéine C activée mais par le biais d'autres voies que celles proposées initialement [6].

Au final, l'approche physiologique est intellectuellement séduisante mais ne résiste pas à l'écueil de la complexité de la biologie humaine quand on passe à l'épreuve de la clinique. L'une des causes d'échec repose probablement dans la difficulté de classer les patients selon leur profil de réponse à l'infection pour leur proposer un traitement personnalisé [7].

Cette approche physiologique a néanmoins fait apparaître la nécessité de décrire précisément ce qu'était un sepsis, ceci afin de faire entrer les patients dans des protocoles d'étude à la méthodologie stricte et selon des critères précis. Ainsi en 1992 est décrit le « systemic inflammation response syndrome » (SIRS) basé sur des données clinico-biologiques simples qui permettait d'associer un état physiologique à un risque de décès, en particulier quand apparaissent des défaillances d'organes et en particulier l'hypotension (tableau 1) [8]. L'évaluation de ces nouvelles définitions a mis en évidence quelques limites dans leur utilisation [9].

Tableau 1 Critère du systemic inflammatory response syndrome

- Température corporelle > 38° C ou < 36° C,
- Fréquence cardiaque > 90 battements par minute,
- Fréquence respiratoire > 20/min ou hyperventilation se traduisant par une PaCO₂ < 32 mmHg (< 4,3 kPa) en air ambiant,
- Leucocytose > 12.000/mm³ ou < 4.000/mm³ ou > 10 % de cellules immatures.

3 critères définissent un SIRS

Après l'échec de l'approche physiologique, il s'est avéré qu'une prise en charge pragmatique, rapide et à objectifs simples était probablement une méthode efficace pour améliorer le devenir des patients. Si le concept de la « Golden Hour » a été implémenté pour les pathologies vasculaires aiguës (infarctus, accident vasculaire cérébral) ou pour le polytraumatisme la prise en charge « sans délai » a mis du temps pour s'imposer dans le sepsis. Ce concept est apparu évident avec le travail de Rivers et al. qui montraient que l'obtention rapide d'un objectif hémodynamique était associé à un pronostic meilleur pour les patients en choc septique [10]. La notion de temps ou de délai apparaît ici importante, le choc septique est la résultante de l'évolution d'une infection non contrôlée souvent passée inaperçue ou mal traitée, l'apparition d'une défaillance d'organe comme l'hypotension correspond aux stades les plus graves de l'infection. Mais à la différence du trauma ou des accidents vasculaires dont la symptomatologie est horodatée, le début de l'infection est souvent difficile à préciser d'autant que différents sites peuvent être la source de l'infection avec des symptomatologies variables.

Dès 2001, des recommandations issues de l'international sepsis forum sont proposées suivies par la déclaration de Barcelone en 2002 pour aboutir à la première surviving sepsis campaign (SSC) en 2004 [11]. Dans ce premier texte fondateur, la prise en charge hémodynamique avec stabilisation dans les 6 heures apparaît à la première place (Grade B), le diagnostic bactériologique avant l'antibiothérapie (hémocultures) à la deuxième (Grade D) et le traitement antibiotique dans la première heure à la troisième (Grade E). Pour cette dernière les preuves scientifiques d'alors étaient maigres, mais l'intuition était partagée. Certaines recommandations se basaient sur des travaux maintenant infirmés. Au final, il fallait : dépister les patients, surtout les plus grave, mettre en évidence une infection, la traiter avec des antibiotiques et finalement stabiliser son hémodynamique. Ces objectifs ont peu changé pour la campagne 2016 (tableau 2) [12].

Tableau 2, Surviving sepsis campaign 2016

1. La septicémie et le choc septique sont des urgences médicales et nous recommandons que le traitement et la réanimation commencent immédiatement.
2. Nous recommandons que, lors de la réanimation d'une hypoperfusion induite par un sepsis, au moins 30 ml/kg de liquide cristalloïde IV soit administré dans les 3 premières heures (recommandation forte, preuves de faible qualité).
3. Nous recommandons que, après la réanimation liquidienne initiale, guidé par une réévaluation fréquente du statut hémodynamique.
Remarques: La réévaluation doit inclure un examen clinique approfondi et une évaluation des variables physiologiques disponibles (fréquence cardiaque, pression artérielle, saturation artérielle en oxygène, fréquence respiratoire, température, débit d'urine, etc.) ainsi que d'autres moyens de surveillance non invasifs ou invasifs, selon leur disponibilité.
4. Nous recommandons une évaluation hémodynamique supplémentaire (telle que l'évaluation de la fonction cardiaque) afin de déterminer le type de choc si l'examen clinique n'aboutit pas à un diagnostic clair.
5. Nous suggérons d'utiliser des variables dynamiques par rapport à des variables statiques pour prédire la réactivité aux fluides, là où elles sont disponibles
6. Nous recommandons une pression artérielle moyenne initiale cible de 65 mmHg chez les patients présentant un choc septique nécessitant des vasopresseurs.
7. Nous suggérons de guider la réanimation afin de normaliser le lactate chez les patients présentant des taux élevés de lactate en tant que marqueur de l'hypoperfusion tissulaire.

Les effets sur la mortalité de ces recommandations sont évalués et retrouvent une efficacité de ce bouquet de soins sur la mortalité, la durée de séjour et les coûts [13].

Détecter les patients

La discrimination des patients pouvant bénéficier de ces bouquets de soins se faisait sur des définitions anciennes. En effet, le SIRS est un mode d'entrée, qui est partagé par d'autres pathologies non infectieuses (brûlure, pancréatites, trauma etc.), la présence d'une infection est le deuxième pré requis pour un sepsis, puis une échelle de gravité classe les patients en sepsis sévère et choc septique. Cette définition primordiale est basée pour le SIRS sur des paramètres très simples et facilement accessibles, mais semble peu spécifique [14]. Après évaluation sur des patients de réanimation, ce mode de classification a été mis en défaut, il semblait que certains patients en choc septique n'avaient pas de SIRS et donc échappaient à une bonne prise en charge [15]. Un travail statistique important, basé sur des bases de données internationales a fait apparaître l'inefficacité du SIRS et des définitions associées [16]. Plutôt que de se baser sur des signes aspécifiques et prétendument peu sensible, la présence de défaillances d'organes comme définies dans le score SOFA (tableau 3 et 4) semblait plus efficaces pour définir la gravité de l'infection. Le quick SOFA (SOFA) qui ressemble à une fusion du SIRS et du SOFA a été proposé pour dépister les patients à risque d'évolution défavorable nécessitant la réanimation (tableau 4). Comme la première surviving sepsis campaign au moment de leurs publications ces nouvelles recommandations n'avaient pas été confrontées au réel.

| | 0 point | 1 point | 2 points | 3 points | 4 points |
|---|---------------|-----------------|--|--|---|
| Respiration PaO ₂ /FiO ₂ | >400 | 300-400 | 200-300 | 101-200 avec assistance respiratoire | < ou = 100 Avec assistance respiratoire |
| Coagulation Plaquettes x10 ³ /mm ³ | >150 | 101-150 | 51-100 | 21-50 | < ou =20 |
| Foie Bilirubine (µmol/L) | <20 | 20-32 | 33-101 | 102-204 | >204) |
| Cardiovasculaire Hypotension | PAM 70mmHG | PAM < 70mmHG | Dopamine 50 ou dobutamine (toute dose)* | Dopamine > 5 ou Adré <= 0.1 ou noradré <= 0.1* | Dopamine > 15 ou Adré > 0.1 ou noradré > 0.1* |
| Système nerveux central Glasgow Score | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |
| Rénal Créatinine, (umol/L) et diurèse | <110 | 110-170 | 171-299 | 300-440) Ou <500mL/j | >440 ou <200 mL/j |
| *En µg/kg/min, Adré : adrénaline, noradré : noradrénaline | | | | | |

Tableau 4 Critères Sepsis 3

Le Sepsis

Défini comme une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causé par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection. Il n'y a plus de distinguo sepsis/sepsis grave.

Définition pratique.

Augmentation du score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) d'au moins 2 points lié à l'infection

La mortalité hospitalière est estimée autour de 10%, justifiant d'une prise en charge adaptée rapide. Le SOFA basal est supposé être à zéro en l'absence de dysfonction d'organe, aiguë ou chronique, préexistante.

Critères simplifiés

Hors réanimation pour le dépistage de patients pouvant avoir un sepsis:

- Pression artérielle systolique ≤ 100 mm Hg
- Fréquence respiratoire ≥ 22 /mn
- Confusion

La présence de 2 critères quick SOFA (qSOFA) identifie des patients risquant d'avoir un mauvais pronostic et justifiant d'un monitoring accru, et/ou d'un traitement spécifique et/ou de prendre un avis en réanimation.

Le Choc septique

Sous-groupe du sepsis avec anomalies importantes circulatoires et métabolique et une mortalité d'environ 40%.

Défini par l'association de:

- Sepsis
- Besoin de drogues vasopressives pour maintenir une PAM ≥ 65 mm Hg
- Lactates > 2 mmol/l malgré un remplissage adéquat

Le problème est que l'ajustement d'un score qui était jugé trop peu spécifique a créé un score trop peu sensible. Si on s'intéresse à un travail prospectif de plus de 8800 patients suspects d'infection dont 47% avait un SIRS, on retrouvait une capacité similaire du SIRS et du qSOFA pour la prédiction de dysfonctions d'organe. Pour la survenue d'une dysfonction d'organe ou la mortalité, Si un qSOFA ≥ 2 avait une sensibilité médiocre (29% et 49%) sa spécificité était excellente (96% et 91 %) [17].

La classification SEPSIS-3 a été testée sur une importante base de données de plus de 30000 patients de plus de 45 ans américains, issue de l'étude REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) qui s'intéressait à la disparité raciale et géographique des accidents vasculaires [18]. Parmi cette cohorte, 2593 patients ont eu un premier épisode d'infection 59% avaient un SIRS, 42% avaient au moins 2 points au score SOFA, 15% avaient les critères qSOFA. En considérant cette classification dans le même ordre le risque de mortalité à un an croît soit 14.7, 22.6 et 29.4 pour 100 patients/an.

La performance du qSOFA et du SIRS a été évaluée dans le cadre d'une équipe dédiée aux urgences septiques (associées à une défaillance d'organe). Sur 970 appels (646 patients), la mortalité observée à 28 jours était de 22% pour une cohorte d'âge moyen de 68 ans et un score de Charlson médian de 3. Le SIRS et le qSOFA avaient des sensibilités de prédiction de la mortalité de 86% et 62% [19].

La performance du qSOFA a été évaluée en dehors du contexte de réanimation par méta-analyse. Dans une analyse de 23 études et 146551 patients, la sensibilité du SIRS était de 86% et celle du qSOFA de 51% pour prédire la mortalité alors que la spécificité était de 29% et 83% respectivement. La prédiction de survenue de défaillances d'organe était de 47% pour le qSOFA. Au total la spécificité du SOFA en dehors de la réanimation pour la mortalité hospitalière, les défaillances d'organe et l'entrée en réanimation était bonnes mais trop peu

sensibles [20]. Pour la comparaison spécifique du SIRS et du qSOFA, 10 études et 229 480 patients ont été évalués. La sensibilité du SIRS pour le diagnostic de sepsis était supérieur au qSOFA, alors que la spécificité semblait meilleure et la mortalité intra-hospitalière mieux prédite par le qSOFA [21].

Pour l'unique prédiction de la mortalité chez les patients hospitalisés pour une infection, Maitra et al analysent 45 études et 406 802 patients. La sensibilité et la spécificité retrouvée étaient de 56% et 78% respectivement pour le qSOFA. Pour les patients en dehors de la réanimation, on obtient 48% et 83% respectivement. Pour les données disponibles pour SIRS et qSOFA on obtient une sensibilité de 60% et 82% et une spécificité de 76% et 36% respectivement [22].

Un avis de Faust décrit le point de vue américain sur plusieurs problèmes associés à ces nouvelles définitions dans le cadre des urgences. Ainsi, les nouvelles définitions proposées pour la clinique doivent tenir compte de l'avis des cliniciens et ne pas être seulement issue de l'analyse de bases de données, les nouvelles définitions doivent être validées, et leur sensibilité évaluées. De plus les anciennes définitions sont toujours utilisées, dans le système américain le codage du sepsis se fait selon les critères du SIRS (CIM-10, CIM-9). Enfin aucun urgentiste n'a participé à la mise au point de ces nouvelles définitions alors que 2/3 des chocs septiques arrivent par les urgences. De même il a été relevé que les nouvelles définitions ont été principalement orientées vers la prédiction de la mortalité, plutôt que vers le diagnostic d'infection [23].

Un problème de temporalité

Ces résultats font émerger un point majeur qui est l'évolutivité/aggravation des patients et leur triage. Les patients de réanimation ont pour la plupart une ou plusieurs défaillances d'organe, les patients des services ont déjà une pathologie, les patients des urgences viennent pour une plainte clinique. Les premiers ont un pronostic vital qui s'aggrave avec l'intensification des défaillances d'organe, les autres devraient être pris en charge avant l'apparition d'une défaillance nécessitant le transfert en réanimation [24].

Les Early Warning Score (tableau 5) ont été développés pour prédire la dégradation des patients hospitalisés [25-26], ils ont été déclinés et adaptés pour différents contextes (pédiatrie, obstétrique etc.). Leur objectif est la mesure répétée pour dépister les patients qui se détériorent. Le score National Early Warning Score (NEWS) aux urgences a des capacités aussi médiocre que la variation de SOFA, pour prédire la mortalité (ROC 0,58 vs 0,69), le SIRS et le qSOFA n'ont quasiment pas de capacité à prédire la mortalité à 30 jours [27]. Pourtant ces scores basés sur des paramètres physiologiques simples, ont une capacité modérée pour prédire la mortalité des patients septiques. Dans une méta-analyse réunissant 6 études et 4300 patients Hamilton retrouve globalement une sensibilité et une spécificité d'environ 60% [28].

| Score | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
|--------------------------------|-----|-------|---------|---------|---------|---------|-----|
| Respiratory rate (breaths/min) | >35 | 31-35 | 21-30 | 9-20 | | | <7 |
| SpO2 (%) | <85 | 85-89 | 90-92 | >92 | | | |
| Temperature (C) | | >38.9 | 38-38.9 | 36-37.9 | 35-35.9 | 34-34.9 | <34 |
| Systolic BP | | >199 | | 100-199 | 80-99 | 70-79 | <70 |

| | | | | | | | |
|------------------|------|---------|---------|-------|--------|-------|--------------|
| (mmHg) | | | | | | | |
| Heart rate (bpm) | >129 | 110-129 | 100-109 | 50-99 | 40-49 | 30-39 | <30 |
| AVPU | | | | Alert | Verbal | Pain | Unresponsive |

Tableau 6 Modified Early Warning Score (MEWS)

| | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---------------------------------------|------|-------|--------|---------|-------------------|------------------|--------------|
| Systolic blood pressure (mmHg) | < 70 | 71–80 | 81–100 | 101–199 | | > 200 | |
| Pulse rate (beats per minute) | | < 40 | 41–50 | 51–100 | 101–110 | 111–129 | > 130 |
| Respiratory rate (breaths per minute) | | < 9 | | 9–14 | 15–20 | 21–29 | >30 |
| Temperature (oC) | | <35 | | 35–38.4 | | >38.5 | |
| AVPU score | | | | Alert | Reaction to voice | Reaction to pain | Unresponsive |
| | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 2 | 3 |

Pour détecter les patients à risque de détérioration en dehors de la réanimation, l'étude de Churpek et al. sur 30 667 patients étudiés de 2008 à 2016 compare les deux scores (NEWS et MEWS) au SIRS et au qSOFA pour prédire la mortalité hospitalière, mais aussi la durée entre la suspicion d'infection et la survenue du décès ou de l'entrée en réanimation (critère composite) [29]. La moitié de ces patients étaient aux urgences, l'autre dans un service. La capacité à déterminer la mortalité décrite par une courbe ROC montrait la supériorité des scores NEWS (0.77), MEWS (0.73), qSOFA (0.69) et SIRS (0.65). Ces résultats étaient similaires pour les patients des urgences et les patients des services. Du point de vue temporel, un SIRS \geq 2 ou un qSOFA \geq 1 était présent 17h avant le critère composite contre 5h pour un qSOFA \geq 2. L'approche temporelle est un point majeur de ce travail qui rappelle qu'en dehors de préciser à un temps t le risque d'évolution favorable, la mesure itérative de ces scores permettait de dépister les patients à risque. Seulement 20% des patients remplissant le critère composite (« meurt ou part en réanimation ») avaient un qSOFA \geq 2 au moment de la suspicion d'infection et que seulement 50% des patients avait un qSOFA \geq 2 au moment de la survenue du critère composite.

Automatisation

Il est possible d'utiliser des méthodes de dépistage des patients hospitalisés en cours de dégradation. Pour le dépistage du sepsis dans le contexte chirurgical, différentes méthodes ont été utilisées dont des scores dérivés du SIRS. Ces scores ont des sensibilités et des spécificités intéressantes et se caractérisent toutes par des valeurs prédictives négatives élevées. L'un des scores basé sur le SIRS et l'apparition de défaillances d'organe réunit une sensibilité et une spécificité supérieure à 90% [30].

L'enregistrement électronique des données clinico-biologiques des patients permet un suivi systématique et l'analyse de certains paramètres permet de donner l'alerte. Il semble possible de mettre en place des outils de dépistage et d'y associer une prise en charge spécifique. Dans un travail observationnel avant/après qui intégrait le développement d'un outil de dépistage du sepsis, la mise en place d'un dépistage systématique, l'écriture d'un protocole de prise en charge associé à la formation des infirmières, on retrouvait une baisse de la mortalité et des coûts des soins [31].

Aux urgences cette méthode de dépistage systématique basé sur les EWS semble être efficace pour prédire le devenir des patients septiques aux urgences mais l'hétérogénéité des études ne semble pas permettre de faire une conclusion claire [32].

Procalcitonine

Parmi la foultitude de molécules associées au sepsis, la procalcitonine garde une place de choix en particulier pour la qualité des travaux réalisés. L'utilisation de la procalcitonin pour instaurer un traitement antibiotique revient à en faire un marqueur de risque d'infection mais aussi de façon sous-jacente un marqueur de gravité. Plusieurs études prospectives de grande qualité ont été publiées pour évaluer le rôle de la procalcitonine dans l'instauration mais aussi pour décider de l'arrêt du traitement. Si l'utilisation de protocoles basés sur le niveau de concentration de la procalcitonine semble diminuer la consommation d'antibiotique, elle paraît aussi diminuer la mortalité des patients [33-34].

L'utilité de la procalcitonine reste principalement évaluée pour des infections respiratoires. Dans une récente méta-analyse réunissant 6708 patients, on retrouve une diminution de l'exposition aux antibiotiques et une amélioration de la survie [35]. Elle confirme une méta-analyse de la cochrane qui retrouvait un effet positif de la procalcitonine [36].

Mais une telle analyse sur les patients de réanimation ne retrouve pas d'effet sur la mortalité quant à l'instauration du traitement.

Le travail récent de Huang et al ne retrouve pas d'effet sur un protocole instauré aux urgences [37]. Comme dans la plupart des études, le taux d'adhésion au protocole est médiocre, 73% aux urgences et 65% sur l'ensemble du protocole. Pour le travail de de Jong et al l'arrêt du traitement proposé par le protocole n'a été réalisé que chez 44% des patients dans les 24 premières heures.

Peut-on faire une prise en charge pré-hospitalière du sepsis ?

Si la première partie des soins doit se faire dans l'heure, ne peut-elle pas être instaurée durant la prise en charge pré-hospitalière. Donc, peut-on dépister les patients avant leur entrée à l'hôpital ? Il semble possible de dépister et de prédire l'aggravation des patients qui nécessiteront la réanimation dès la phase pré-hospitalière [38]. Ce fait est d'autant plus intéressant que certains patients en choc septique arrivent à l'hôpital par leurs propres moyens ou en ambulance simple [39]. L'utilisation du qSOFA en pré-hospitalier ne semble pas donner de résultats probants pour dépister les patients septiques ou à risque de décès, comparé au SIRS ou au score de triage habituellement utilisé (Rapid Emergency Triage and Treatment System) [40]. Différents scores, dont le qSOFA ont été évalués par une équipe SAMU qui n'a pas trouvé d'intérêt à ces méthodes d'évaluation [41].

La formation des équipes pré-hospitalières semble apporter une amélioration de la prise en charge des patients infectés avec une augmentation du nombre d'hémocultures prélevées et une augmentation du nombre de patients recevant des antibiotiques [42].

L'intérêt de l'administration précoce d'antibiotiques dès la prise en charge pré-hospitalière mérite réflexion. Un travail prospectif réunissant plus de 2600 patients septiques (selon la définition SIRS) proposait d'administrer un antibiotique en plus de la prise en charge habituel chez les patients septiques. On ne retrouvait de différence significative de mortalité entre les deux groupes et ce malgré la taille de la cohorte. Il est à noter que la mortalité observée était de 8% pour une mortalité attendue de 40% [43].

Diagnostic de l'agent infectieux

L'infection est le *primum movens* conduisant potentiellement à l'état septique. Mettre en évidence l'agent responsable est donc primordial afin de confirmer le diagnostic et de donner le traitement adéquat, en particulier dans un monde bactériologique aux résistances croissantes.

De nouvelles méthodes de diagnostic rapide permettent d'identifier des agents infectieux dans les heures suivant le type de prélèvement [44-45].

La nécessité de cibler la détection de certains agents infection a fait développer le concept de diagnostic syndromique qui associe une symptomatologie (digestif, respiratoire, neurologique etc.) à une liste restreinte de pathogènes bactériens ou viraux. Ces méthodologies ont été validées en comparaison aux méthodes habituelles de prélèvement et de diagnostic et certaines méthodes validées par la FDA.

Mais que faire du résultat d'un prélèvement à but infectieux ? Actuellement, devant des signes d'infection la prise en charge consiste au contrôle du foyer et d'administrer un traitement anti-infectieux. Certaines pathologies requièrent un traitement sans délai, en fonction du foyer (méningite...), du terrain (immunodépression...), de la gravité (choc...). La qualité d'un test se définit par sa sensibilité (vrais positifs parmi les malades) et sa spécificité (vrais négatifs parmi les non malades. Pourtant au quotidien et selon le point de vue du praticien, ce sont les valeurs prédictives positives et négatives qui sont utiles. Un prélèvement négatif permet-il de ne pas traiter, un prélèvement positif assure-t-il de la nécessité d'un traitement ? Par exemple la recherche de l'antigénurie pneumocoque prélevée aux urgences peut ne pas modifier la prise en charge des pneumonies aux urgences [46].

Par exemple dans le cadre de la pneumonie acquise sous ventilation, en comparaison avec les méthodes standards, la sensibilité d'identification est variable selon le type de germe (de 17% à 89%), certains germes pouvant être plus souvent détectés selon la méthode et c'est la concordance qui est évaluée. Des 150 patients étudiés, si on se réfère à la méthode rapide, 72 (48%) auraient reçu un traitement plus approprié. Le traitement pourrait être changé pour un traitement plus approprié chez 55 patients (36,7%) et arrêté pour sept patients (4,7%). Cependant, chez dix patients (6,7%), le panel rapide aurait indiqué un traitement moins approprié. Globalement cette étude montre que le traitement pouvait être amélioré chez 41,3% des patients [47].

Cette variabilité de sensibilité pour la détection des germes est retrouvée sur des prélèvements sanguins avec une méthodologie permettant d'avoir un résultat en 3 heures [48].

De même dans les infections virales respiratoires, une méta-analyse réunissant 15 études et plus de 5000 patients conclut à une efficacité suffisante, en particulier pour la grippe [49]. On retrouve aussi une bonne capacité discriminante dans les méningites et les encéphalites [50-51].

L'identification d'un germe permet de cibler son traitement en particulier si le profil de résistance peut-être mis en évidence, encore faut-il qu'une expertise minimale permette de prendre une décision. Dans une étude prospective réunissant plus de 600 patients ayant une hémoculture positive, l'utilisation d'un diagnostic rapide avec ou sans conseil infectiologique a été comparé à la prise en charge habituelle [52]. L'identification était plus rapide dans les groupes diagnostics rapides, mais le délai d'administration d'un traitement adéquat n'était pas significativement différent entre les trois groupes, bien que plus court dans les groupes diagnostic rapide. Par contre la rapidité de l'escalade thérapeutique était meilleure dans le groupe diagnostic rapide plus conseil par rapport au groupe contrôle. La désescalade était plus rapide dans ce même groupe diagnostic plus conseil par rapport aux deux autres groupes. L'absence ou une diminution de la durée des traitements inutiles pour les prélèvements considérés comme contaminés était à l'avantage du groupe diagnostic rapide plus conseil. Le rôle du conseil spécialisé semble primordial.

Conclusion

Le diagnostic rapide des patients souffrant d'une infection et à risque de s'aggraver passe par une méthode systématique de dépistage par des méthodes simples basés sur des données clinico-biologiques et au mieux automatisées. Enfin la réalisation de prélèvements permettant d'identifier l'agent responsable permettra d'instaurer un traitement efficace. Une certaine compétence en infectiologie semble indispensable pour compléter ce tableau idéal.

Références :

- [1] Why sepsis trials fail. Bone RC1. JAMA. 1996 Aug 21;276(7):565-6.
- [2] Severe sepsis and septic shock. Angus DC, van der Poll T. N Engl J Med. 2013 Nov 21;369(21):2063.
- [3] Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. N Engl J Med. 2001 Mar 8;344(10):699-709.
- [4] Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. Abraham E, Laterre PF, Garg R, Levy H, Talwar D, Trzaskoma BL, François B, Guy JS, Brückmann M, Rea-Neto A, Rossaint R, Perrotin D, Sablotzki A, Arkins N, Utterback BG, Macias WL; Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group. N Engl J Med. 2005 Sep 29;353(13):1332-41.
- [5] Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, Gårdlund B, Marshall JC, Rhodes A, Artigas A, Payen D, Tenhunen J, Al-Khalidi HR, Thompson V, Janes J, Macias WL, Vangerow B, Williams MD; PROWESS-SHOCK Study Group. N Engl J Med. 2012 May 31;366(22):2055-64
- [6] Endotoxemia and sepsis mortality reduction by non-anticoagulant activated protein C. Kerschen EJ1, Fernandez JA, Cooley BC, Yang XV, Sood R, Mosnier LO, Castellino FJ, Mackman N, Griffin JH, Weiler H. J Exp Med. 2007 Oct 1;204(10):2439-48.
- [7] Examining the controllability of sepsis using genetic algorithms on an agent-based model of systemic inflammation. Cockrell RC, An G. PLoS Comput Biol. 2018 Feb 15;14(2)
- [8] Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Chest. 1992 Jun;101(6):1644-55
- [9] Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). Bone RC. JAMA. 1992 Dec 23-30;268(24):3452-5.
- [10] Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. N Engl J Med. 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
- [11] Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Intensive Care Med. 2004 Apr;30(4):536-55.
- [12] Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta

- S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377.
- [13] Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. Miller RR, Dong L, Nelson NC, Brown SM, Kuttler KG, Probst DR, Allen TL, Clemmer TP; Intermountain Healthcare Intensive Medicine Clinical Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Jul 1;188(1):77-82
- [14] Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... Vincent JL. *Crit Care Med.* 1997 Feb;25(2):372-4.
- [15] Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1629-38.
- [16] The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- [17] SIRS, qSOFA and organ dysfunction: insights from a prospective database of emergency department patients with infection. Williams J, Greenslade J, McKenzie J, Chu K, Brown A, Lipman J. *Chest* 2016;151:586–96.
- [18] Application of the Third International Consensus Definitions for Sepsis (Sepsis-3) Classification: a retrospective population-based cohort study. Donnelly JP, Safford MM, Shapiro NI, Baddley JW, Wang HE. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jun;17(6):661-670.
- [19] Predictive value of quick Sepsis-Related Organ Failure Scores following sepsis-related Medical Emergency Team calls: a retrospective cohort study Boulos D, Shehabi Y, Moghaddas JA, Birrell M, Choy A, Giang V, Nguyen J, Hall T, Le S. *Anaesth Intensive Care.* 2017 Nov;45(6):688-694.
- [20] Performance of the quick Sequential (sepsis-related) Organ Failure Assessment score as a prognostic tool in infected patients outside the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. Song JU, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. *Crit Care.* 2018 Feb 6;22(1):28.
- [21] A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. *Chest.* 2018 Mar;153(3):646-655
- [22] Accuracy of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria for predicting mortality in hospitalized patients with suspected infection: A meta-analysis of observational studies: Predictive accuracy of qSOFA: A meta-analysis. Maitra S, Som A, Bhattacharjee S. *Clin Microbiol Infect.* 2018
- [23] In reply. Faust JS. *Ann Emerg Med.* 2016 Dec;68(6):785.
- [24] SIRS in the Time of Sepsis-3. Simpson SQ1. *Chest.* 2018 Jan;153(1):34-38.
- [25] National Early Warning Score Development and Implementation Group (NEWSDIG) (2012). National Early Warning Score (NEWS): standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. London: Royal College of Physicians. ISBN 978-1-86016-471-2.
- [26] Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. 2001. Subbe C.P.; Kruger M.; Gemmel L. *Quarterly Journal of Medicine.* 94 (10): 521–6.

- [27] Defining sepsis on the wards: results of a multi-centre point-prevalence study comparing two sepsis definitions. Szakmany T, Pugh R, Kopczynska M, Lundin RM, Sharif B, Morgan P, Ellis G., Abreu J, Kulikouskaya S, Bashir K, Galloway L, Al-Hassan H, Grother T, McNulty P, Seal ST, Cains A, Vreugdenhil M, Abdimalik M, Dennehey N, Evans G, Whitaker J, Beasant E, Hall C, Lazarou M, Vanderpump CV, Harding K, Duffy L, Guerrier Sadler A, Keeling R, Banks C, Ng SWY, Heng SY, Thomas D, Puw EW, Otahal I, Battle C, Minik O, Lyons RA, Hall JE; Welsh Digital Data Collection Platform collaborators. *Anaesthesia*. 2018 Feb;73(2):195-204
- [28] Early Warning Scores do not accurately predict mortality in sepsis: A meta-analysis and systematic review of the literature. Hamilton F, Arnold D, Baird A, Albur M, Whiting P. *J Infect*. 2018 Mar;76(3):241-248.
- [29] Investigating the Impact of Different Suspicion of Infection Criteria on the Accuracy of Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores. Churpek MM, Snyder A, Sokol S, Pettit NN, Edelson DP. *Crit Care Med*. 2017 Nov;45(11):1805-1812.
- [30] Sepsis Screening: Current Evidence and Available Tools. Villegas N, Moore LJ. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018 Feb/Mar;19(2):126-130.
- [31] Reductions in Sepsis Mortality and Costs After Design and Implementation of a Nurse-Based Early Recognition and Response Program. Jones SL, Ashton CM, Kiehne L, Gigliotti E, Bell-Gordon C, Disbot M, Masud F, Shirkey BA, Wray NP. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2015 Nov;41(11):483-91
- [32] The effectiveness of physiologically based early warning or track and trigger systems after triage in adult patients presenting to emergency departments: a systematic review. Wuytack F, Meskell P, Conway A, McDaid F, Santesso N, Hickey FG, Gillespie P, Raymakers AJN, Smith V, Devane D. *BMC Emerg Med*. 2017 Dec 6;17(1):38
- [33] Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Régnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M; PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Feb 6;375(9713):463-74.
- [34] Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, Loef BG, Dormans T, van Melsen GC, Kluiters YC, Kemperman H, van den Elsen MJ, Schouten JA, Streefkerk JO, Krabbe HG, Kieft H, Kluge GH, van Dam VC, van Pelt J, Bormans L, Otten MB, Reidinga A, Endeman H, Twisk JW, van de Garde EMW, de Smet AMGA, Kesecioglu J, Girbes AR, Nijsten MW, de Lange DW. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):819-827
- [35] Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bucher HC, Annane D, Reinhart K, Falsey AR, Branche A, Damas P, Nijsten M, de Lange DW, Deliberato RO, Oliveira CF, Maravić-Stojković V, Verduri A, Beghé B, Cao B, Shehabi Y, Jensen JS, Corti C, van Oers JAH, Beishuizen A, Girbes ARJ, de Jong E, Briel M, Mueller B. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):819-827
- [36] Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma

- L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bucher HC, Bhatnagar N, Annane D, Reinhart K, Branche A, Damas P, Nijsten M, de Lange DW, Deliberato RO, Lima SS, Maravić-Stojković V, Verduri A, Cao B, Shehabi Y, Beishuizen A, Jensen JS, Corti C, Van Oers JA, Falsey AR, de Jong E, Oliveira CF, Beghe B, Briel M, Mueller B. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 12;10
- [37] Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang CH, Doi Y, Donnino MW, Fine J, Fine MJ, Fischer MA, Holst JM, Hou PC, Kellum JA, Khan F, Kurz MC, Lotfipour S, LoVecchio F, Peck-Palmer OM, Pike F, Prunty H, Sherwin RL, Southerland L, Terndrup T, Weissfeld LA, Yabes J, Angus DC; ProACT Investigators. *N Engl J Med.* 2018 Jul 19;379(3):236-249.
- [38] Prediction of critical illness during out-of-hospital emergency care. Seymour CW, Kahn JM, Cooke CR, Watkins TR, Heckbert SR, Rea TD. *JAMA.* 2010 Aug 18;304(7):747-54.
- [39] Dispatch and prehospital transport for acute septic patients: an observational study. Pedersen PB, Henriksen DP2, Mikkelsen S3, Lassen AT4. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017 May 12;25(1):51
- [40] Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. Askim Å, Moser F, Gustad LT, Stene H, Gundersen M, Åsvold BO, Dale J, Bjørnsen LP, Damås JK, Solligård E. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017 Jun 9;25(1):56.
- [41] Prehospital triage of septic patients at the SAMU regulation: Comparison of qSOFA, MRST, MEWS and PRESEP scores. Jouffroy R, Saade A, Ellouze S, Carpentier A, Michaloux M, Carli P, Vivien B. *Am J Emerg Med.* 2018 May;36(5):820-824.
- [42] Paramedic-Initiated CMS Sepsis Core Measure Bundle Prior to Hospital Arrival: A Stepwise Approach. Walchok JG, Pirrallo RG, Furmanek D, Lutz M, Shope C, Giles B, Gue G, Dix A. *Prehosp Emerg Care.* 2017 May-Jun;21(3):291-300.
- [43] Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. Alam N, Oskam E, Stassen PM, Exter PV, van de Ven PM, Haak HR, Holleman F, Zanten AV, Leeuwen-Nguyen HV, Bon V, Duineveld BAM, Nannan Panday RS, Kramer MHH, Nanayakkara PWB; PHANTASi Trial Investigators and the ORCA (Onderzoeks Consortium Acute Geneeskunde) Research Consortium the Netherlands. *Lancet Respir Med.* 2018 Jan;6(1):40-50.
- [44] New Molecular Diagnostic Approaches to Bacterial Infections and Antibacterial Resistance. Tsalik EL, Bonomo RA, Fowler VG Jr. *Annu Rev Med.* 2018 Jan 29;69:379-394
- [45] Diagnosis of bloodstream infections from positive blood cultures and directly from blood samples: recent developments in molecular approaches. Peker N, Couto N, Sinha B, Rossen JW. *Clin Microbiol Infect.* 2018 May 19
- [46] Cost effectiveness of pneumococcal urinary antigen in Emergency Department: a pragmatic real-life study. Dinh A, Duran C, Davido B, Lagrange A, Sivadon-Tardy V, Bouchand F, Beauchet A, Gaillard JL, Beaune S, Salomon J, Grenet J. *Intern Emerg Med.* 2018 Jan;13(1):69-73.
- [47] Application of BioFire FilmArray Blood Culture Identification panel for rapid identification of the causative agents of ventilator-associated pneumonia. Pulido MR, Moreno-Martínez P, González-Galán V, Fernández Cuenca F, Pascual Á, Garnacho-

- Montero J, Antonelli M, Dimopoulos G, Lepe JA, McConnell MJ, Cisneros JM; MagicBullet Working Group. *Clin Microbiol Infect.* 2018
- [48] Development and first evaluation of a novel multiplex real-time PCR on whole blood samples for rapid pathogen identification in critically ill patients with sepsis. van de Groep K, Bos MP, Savelkoul PHM, Rubenjan A, Gazenbeek C, Melchers WJG, van der Poll T, Juffermans NP, Ong DSY, Bonten MJM, Cremer OL; MARS consortium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018 Jul;37(7):1333-1344
- [49] Multiplex PCR system for the rapid diagnosis of respiratory virus infection: systematic review and meta-analysis. Huang HS, Tsai CL, Chang J, Hsu TC, Lin S, Lee CC. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Dec 5
- [50] Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, Cullison J, Daly J, Holt S, Lephart P, Salimnia H, Schreckenberger PC, DesJarlais S, Reed SL, Chapin KC, LeBlanc L, Johnson JK, Soliven NL, Carroll KC, Miller JA, Dien Bard J, Mestas J, Bankowski M, Enomoto T, Hemmert AC, Bourzac KM. *J Clin Microbiol.* 2016 Sep;54(9):2251-61
- [51] Evaluation of a Commercial Multiplex Molecular Panel for Diagnosis of Infectious Meningitis and Encephalitis. Liesman RM, Strasburg AP, Heitman AK, Theel ES, Patel R, Binnicker MJ. *J Clin Microbiol.* 2018 Mar 26;56(4)
- [52] Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction-Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing. Banerjee R, Teng CB, Cunningham SA, Ihde SM, Steckelberg JM, Moriarty JP, Shah ND, Mandrekar JN, Patel R. *Clin Infect Dis.* 2015 Oct 1;61(7):1071-80.