

Pathogenèse et traitement de la septicémie

Andrej Trampuz^a, Werner Zimmerli^b



Le spectre des infections s'étend de l'inflammation bénigne circonscrite localement au choc septique souvent léthal, en passant par le syndrome inflammatoire systémique (septicémie). A défaut d'un diagnostic et d'un traitement appropriés, l'infection peut passer rapidement et d'une manière continue d'un stade à l'autre. La plupart des symptômes systémiques ne sont pas causés par les germes eux-mêmes, mais bien, paradoxalement, par les mécanismes de défense immunitaire de l'hôte.

La septicémie sévère et le choc septique constituent des infections à pronostic vital réservé et représentent les causes de décès les plus importantes chez les patients des services de soins intensifs. En Europe, plus de 150 000 personnes meurent chaque année de septicémie sévère et, aux Etats-Unis, plus de 200 000, ce qui correspond presque à 10% de tous les cas de décès [1]. L'incidence de la septicémie a augmenté de manière continue au cours des dernières années. Cette augmentation est notamment due au fait qu'on pratique plus fréquemment des interventions invasives chez des patients âgés avec des maladies de base sévères et que le nombre de patients immunosupprimés augmente. En dépit de l'amélioration des mesures de soutien vital, la mortalité du choc septique n'a pas diminué de manière importante au cours des 25 dernières années.

Définitions

Une conférence de consensus en 1992 a pour la première fois défini sans ambiguïté la réaction inflammatoire systémique, la septicémie, la septicémie sévère et le choc septique (tableau 1). La *réaction inflammatoire systémique* («Systemic Inflammatory Response Syndrome», SIRS) est définie par la présence d'au minimum deux des quatre signes d'inflammation sélectionnés. Au cas où la réaction inflammatoire systémique est causée par une infection, on parle de *septicémie*. Lorsqu'en plus il y a défaillance d'un ou plusieurs systèmes organiques, la septicémie est définie comme *sévère*. En présence d'une hypotension supplémentaire réfractaire, il s'agit d'un *choc septique* [2].

Dans les services de soins intensifs, la plupart des patients remplissent les critères de réaction inflammatoire systémique. Cependant, l'origine de celle-ci est plus fréquemment non infectieuse (par ex. traumatisme, brûlures, intoxication, anaphylaxie, pancréatite aiguë, maladie auto-immune ou événement thrombo-embolique) qu'infectieuse. Dans une étude de cohorte, 26% des 2527 patients ayant présenté une réaction inflammatoire systémique ont développé une septicémie qui, à la faveur d'une infection progressive, a elle-même évolué en

Tableau 1. Définition de la réaction inflammatoire systémique, de la septicémie, de la septicémie sévère et du choc septique [2].

Dénomination	Définition
Réaction inflammatoire systémique (SIRS)	Deux ou plusieurs des signes d'inflammation suivants: fièvre ou hypothermie (temp. corporelle >38 °C ou <36 °C) tachycardie (fréq. cardiaque >90/min) tachypnée (fréq. resp. >20/min) ou paCO ₂ <4,3 kPa (<32 mm Hg) leucocytes >12×10 ⁹ /l ou <4×10 ⁹ /l ou >10% de bâtonnets
Septicémie	Réaction inflammatoire systémique PLUS infection
Septicémie sévère	Septicémie PLUS défaillance d'organe(s): signe(s) de dysfonction d'organe(s), hypoperfusion ou hypotension artérielle. L'hypoperfusion peut se présenter par exemple sous forme d'hypoxémie, d'oligurie, d'acidose lactique ou de confusion aiguë
Choc septique	Septicémie sévère PLUS hypotension artérielle malgré un apport liquidien suffisant: pression artérielle <90 mm Hg, pression moyenne <60 mm Hg ou chute de la pression systolique >40 mm Hg par rapport à la valeur initiale

^a Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, USA

^b Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital Liestal

Correspondance:
Dr Andrej Trampuz
Division of Infectious Diseases
Department of Internal Medicine, Mayo Clinic
200 First Street SW
Rochester
Minnesota 55905
USA

septicémie sévère dans 18% des cas et en choc septique dans 4% des cas. Dans cette étude, la mortalité a aussi augmenté parallèlement à la sévérité de la réaction inflammatoire systémique: 16% de mortalité en cas de septicémie, 20% en cas de septicémie sévère et 46% en cas de choc septique [3]. La mortalité de la septicémie sévère et du choc septique se situe entre 30 et 50%, elle est donc nettement plus élevée que la mortalité due à d'autres maladies chez les patients hospitalisés, telles par exemple l'attaque cérébrale (12–19%) ou l'infarctus aigu du myocarde (8%) [4].

Les hémocultures ne sont positives que chez une petite partie des patients atteints de septicémie (17%), de septicémie sévère (25%) ou de choc septique (69%) [3]. Ce qui montre que le concept de réaction inflammatoire systémique est indispensable pour le dépistage précoce de la septicémie. Les patients à risque peuvent ainsi déjà être identifiés sur la base de symptômes et signes cliniques et d'examens de laboratoire appropriés, indépendamment des résultats microbiologiques. Les critères de la réaction inflammatoire ne sont pas pour autant spécifiques et ne définissent pas l'étiologie de la réaction inflammatoire systémique [5, 6]. Pour cette raison, on a récemment proposé une classification plus précise de la septicémie, afin de mieux caractériser ce syndrome par la description supplémentaire de facteurs prédisposant (maladies de base), du lieu de l'infection, du germe en cause, de la réponse immunitaire et du degré de la dysfonction d'organe(s) («Pre-disposing condition, Infection, Response, Organ dysfunction», PIRO) [7, 8]. Tandis que du point de vue clinique la septicémie présente de multiples manifestations, ses paramètres biochimiques et immunologiques (par ex. lactoferrine, élastase, α_1 -antitrypsine, protéine C,

interleukine (IL)-6, récepteur CD14 soluble, protéine C-réactive, procalcitonine) sont plus facilement définissables [9–13]. Leur importance diagnostique dans la septicémie doit cependant encore être confirmée dans de plus grandes études épidémiologiques.

Pathogenèse

La cascade inflammatoire

Lors d'invasion microbienne, certaines composantes des germes sont reconnues par des récepteurs (par ex. récepteurs CD14 et récepteurs Toll-like) avant tout au niveau des leucocytes, induisant chez l'hôte une réponse inflammatoire et immunitaire [14]. Parmi les structures microbiennes qui sont reconnues par le système immunitaire et qui l'activent, citons le lipopolysaccharide (endotoxine) des bactéries gram-négatives, certaines composantes de la membrane cellulaire des bactéries ou des champignons (peptoglycane, acide lipoteichoïque, flagelline, mannan), certaines composantes des parasites et des acides nucléiques viraux. Les exotoxines des cellules gram-positives peuvent agir comme superantigènes et stimuler les lymphocytes T directement et de manière incontrôlée par liaison des molécules MHC de classe II des cellules présentant l'antigène, avec les récepteurs des cellules T.

Modulation de l'inflammation par des médiateurs

Les cellules du corps sont activées par les micro-organismes ou leurs produits, fabriquant à leur tour de nombreux médiateurs qui modulent la réaction immunitaire [15]. Ce sont avant tout des cytokines, c'est-à-dire des protéines inductibles auxquelles appartiennent le facteur de nécrose tumorale (TNF), les interleukines, les chémokines, les interférons et les colony-stimulating factors. Le tableau 2 résume les cellules et les protéines activées par les produits microbiens. Les granulocytes neutrophiles expriment les intégrines en plus grande quantité et peuvent de ce fait mieux adhérer à l'endothélium. Ils produisent le superoxyde bactéricide et modulent l'inflammation par libération de TNF- α et d'IL-1 d'une part, ainsi que de BPI («bacterial/permeability-increasing protein») et de défensine d'autre part. Les monocytes et les macrophages produisent les médiateurs pro-inflammatoires TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IFN- γ , PAF, facteur tissulaire, prostaglandines et leucotriènes, ainsi que les médiateurs anti-inflammatoires IL-1R, sTNFr et TGF- β . Les lymphocytes synthétisent le TNF- α , l'IL-2 et l'IFN- γ (pro-inflammatoires), ainsi que l'IL-4, l'IL-10 et le sIL-2r (anti-inflammatoires). Les thrombocytes stimulés produisent de la sérotonine et des prostaglandines, tandis que les cel-

Tableau 2. Modulation de l'inflammation par des médiateurs.

Activation par des produits microbiens	Médiateurs	
	pro-inflammatoires	anti-inflammatoires
Neutrophiles	TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 IF- γ NO, PAF Facteur tissulaire, prostaglandines, leucotriènes, sérotonine sélectine,	IL-4, IL-10
Monocytes/makrophages		sTNFr, IL-1Ra
Lymphocytes		TGF- β
Thrombocytes		BPI, défensine
Cellules endothéliales		sIL-2r
Système du complément	C5a, C3a	
Système de coagulation	Facteur XII	

NO: oxyde d'azote; PAF: facteur d'activation des plaquettes; IL-1 Ra: antagoniste du récepteur IL-1; sTNFr: récepteur TNF soluble; TGF- β : «transforming growth factor- β »; BPI: «bacterial/permeability-increasing protein»; sIL-2r: récepteur soluble IL-2

lules endothéliales produisent les sélectines, du NO et du facteur tissulaire. Lors de septicémie, les cytokines sont augmentées de manière séquentielle dans le sérum: d'abord les cytokines pro-inflammatoires (réponse Th-1), et plus tard les cytokines anti-inflammatoires (réponse Th-2) [16]. De plus, les bactéries et certaines de leurs composantes peuvent activer directement le complément et le système de la coagulation [17].

Le système immunitaire de l'hôte a pour tâche d'empêcher une invasion par les micro-organismes. Une réponse immunitaire défaillante favorise la croissance incontrôlée des germes et l'extension de l'infection. Sans traitement, le patient finit par mourir de l'infection. Au contraire, une réaction immunitaire exagérée telle qu'on peut souvent l'observer dans la septicémie, peut tout aussi bien entraîner un dommage pour l'hôte [18].

Défaillance d'organes

Toute défaillance d'organe supplémentaire augmente de 15 à 20% le risque moyen de mortalité chez les patients septicémiques [19]. L'insuffisance respiratoire est d'apparition précoce dans l'évolution de la septicémie, se péjore rapidement et peut persister longtemps. Une fréquence respiratoire supérieure à 30/min en dépit de l'administration d'oxygène indique la nécessité imminente d'une intubation et d'une ventilation mécanique, même si la pression partielle d'oxygène artériel est encore dans la

norme. Environ 85% des patients atteints de septicémie sévère nécessitent une ventilation mécanique.

Le choc apparaît également précocement dans l'évolution de la septicémie. Dans les cas où il n'est pas fatal, il s'améliore plus vite que l'insuffisance respiratoire. Une circulation sanguine mauvaise résulte d'une pression de remplissage insuffisante, d'une fonction cardiaque compromise ou d'une résistance vasculaire amoindrie; elle entraîne l'acidose lactique et des lésions tissulaires. L'état circulatoire peut être apprécié par l'état de conscience, la production d'urine, la circulation cutanée et la pression sanguine. La plupart des patients ont besoin d'un apport de liquide très élevé au début (fréquemment >6 litres). Si l'hypotension persiste en dépit d'un apport liquidien suffisant, il faut administrer des substances vasoactives ou inotropes (dopamine, dobutamine, noradrénaline). En règle générale, on n'administre du bicarbonate que pour un pH <7,2. Bien qu'une oligurie transitoire survienne fréquemment dans le cadre de l'hypotension artérielle, une anurie ne se développe que rarement. Une dialyse transitoire s'avère nécessaire chez moins de 5% des patients atteints de choc septique. Une légère élévation des aminotransférases et de la bilirubine est fréquemment l'expression d'une légère hépatite d'accompagnement. Un iléus peut fréquemment être présent encore 1 à 2 jours après normalisation circulatoire. Alors qu'une coagulopathie

Tableau 3. Traitement antimicrobien empirique de la septicémie (modifié d'après [24]).

Situation clinique	1er choix	2e choix
pas de foyer décelable ou consommation de drogue i.v.	flucloxacilline (4×2 g/j i.v.) + amikacine (15 mg/kg/j)	céfazoline (3×2 g/j i.v.) + amikacine (15 mg/kg/j)
pneumonie	amoxicilline/ac. clavulanique (3×1,2 g/j i.v.)	ceftriaxone (1×2 g/j i.v. ou moxifloxacine (1×400 mg/j)
en cas de suspicion de germes atypiques (par ex. légionelles)	clarithromycine en plus (3×500 mg/j i.v.)	macrolide inutile si moxifloxacine
urosepsis	ciprofloxacine (3×200 mg/j i.v. ou 2×500 mg/j po)	ceftriaxone (1×2 g/j i.v.)
septicémie sur cathéter	céfamandole (3×2 g/j i.v.) ou céfuroxime (3×1,5 g/j i.v.)	vancomycine (2×1g/j en perf.)
diarrhée sévère, douleurs abdominales	ciprofloxacine (2×400 mg/j i.v. ou 2×750 mg/j p.o.) ou 2×1 cp forte p.o.)	cotrimoxazole (2×2 amp. i.v.)
en cas de suspicion de colite à <i>clostridium difficile</i>	métronidazole (3×0,5 g/j p.o.)	
cholangite, abcès hépatique, septicémie post partum ou post abortum	pipéracilline/tazobactam (3×4,5 g/j i.v.)	imipenem (4×0,5 g/j i.v.)
septicémie abdominale		
avec foyer proximal (par ex. perforation gastrique ou duodénale)	amoxicilline/ac. clav. (3× 2,2 g/j i.v.)+ évt aminoglycoside	ceftriaxone (1×2 g/j i.v.) + métronidazole (3 × 0,5 g/j i.v.)
avec foyer distal (par ex. péritonite sur diverticulite, tumeur perforée)	pipéracilline/tazobactam (3×4,5 g/j i.v.) ou imipenem (3×0,5–1 g/j i.v.) ou meropenem (3×0,5–1 g/j)	

Remarque: en cas de méningite, endocardite ou infection chez un patient immunocompromis, consulter les directives spéciales en rapport.

subclinique est très fréquemment présente, il est rare de voir apparaître une coagulation intravasculaire disséminée.

Traitement

Traitement antimicrobien

Dans la prise en charge de la septicémie, le traitement antimicrobien est certes indispensable, mais souvent aussi insuffisant pour la guérison [20]. Paradoxalement, les antibiotiques peuvent, au moins expérimentalement, déclencher une progression de la septicémie par activation

de l'inflammation du fait de la libération de produits bactériens [21]. Pourtant, on a pu montrer que l'introduction précoce d'un traitement antibiotique adéquat peut réduire la mortalité et le taux de complications chez les patients atteints de septicémie [22, 23].

En cas de septicémie, le traitement antibiotique doit être administré de manière empirique, c'est-à-dire avant que le germe soit connu («educated guess»). Un choix rationnel présuppose la connaissance du foyer infectieux le plus probable ainsi que des germes les plus fréquemment en cause (tableau 3) [24]. Dès réception des résultats microbiologiques, le traitement antibiotique doit immédiatement être adapté au germe en cause et à sa sensibilité. Tout foyer infectieux qui peut être assaini (par ex. sinusite, abcès, arthrite septique, empyème pleural, cathéter infecté, fasciite nécrosante, pyonéphrose) doit l'être sans retard, afin d'atteindre une réduction du nombre de germes et empêcher la poursuite de la colonisation. Dans 20 à 30% des cas de septicémie, la porte d'entrée de l'infection (foyer primaire) ne peut être détectée ni cliniquement ni radiologiquement. Chez 20 à 30% d'autres patients, les résultats d'examen microbiologiques restent négatifs ou ne permettent pas de conclusion, en dépit de signes cliniques nets d'infection [25].

Interventions immunomodulatrices

A côté du traitement antimicrobien et des mesures symptomatiques de maintien de la vie en cas de défaillance d'organe(s), on a, au cours de ces dernières décennies, étudié des traitements complémentaires potentiels immunomodulateurs, sur le plan expérimental mais aussi en partie cliniquement (tableau 4). La plupart des études ont montré des résultats controversés ou négatifs sur le plan clinique et n'ont qu'à peine influencé la mortalité due à la septicémie, sauf dans des sous-groupes isolés [26]. Le manque d'efficacité des immunomodulateurs peut s'expliquer par une substance inefficace, une posologie inefficace, un moment d'administration erroné, une population de patients hétérogène ou la nécessité d'un traitement combiné. Sur la base des données dont nous disposons pour l'heure, un traitement contre les endotoxines ou les médiateurs (par ex. TNF, IL-1, PAF) ou une immunostimulation sont contre-indiqués dans le traitement de la septicémie [26].

Drotrecogin alpha

La protéine C activée, avec point d'attaque aussi bien sur les monocytes que sur le système de coagulation, représente une exception. Elle a un effet inhibiteur sur la coagulation (inactivation des facteurs de coagulation Va et VIIIa et inhibition de la formation de thrombine), profibrinolytique (activateur du plasminogène tis-

Tableau 4. Substances immunomodulatrices les plus importantes testées expérimentalement et en clinique dans le traitement de la septicémie.

Intervention	Référence*
Traitement anti-endotoxine	
anticorps polyclonaux ou monoclonaux anti-LPS	[35, 36]
protéine augmentant la bactéricidie/perméabilité	[37]
Antimédiateurs	
anticorps monoclonaux anti-TNF, récepteurs TNF solubles	[38–40]
antagoniste du récepteur IL1	[41–43]
inhibiteur de la monoxyde d'azote (NO)-synthétase, bleu de méthylène	[44–46]
inhibiteurs de la cyclo-oxygénase et de la lipo-oxygénase: par ex. ibuprofène	[47]
anticoagulants: antithrombine, protéine C activée	[28, 48, 49]
antagonistes du PAF	[50, 52]
anti-oxydants: sélénium, N-acétylcystéine	[53, 54]
Immunostimulation	
granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)	[55–57]
interféron γ	[58]

Abréviations: IL = interleukine; LPS = lipopolysaccharide; PAF = platelet-activating factor; TNF = tumor-necrose-factor; * seules les études cliniques sont mentionnées.

Tableau 5. Interventions qui ont montré une diminution significative de la mortalité en cas de septicémie.

Intervention	Mortalité avec ou sans intervention	Valeur de p	Référence
drotrecogin alpha	24,7% au lieu de 30,8%	0,005	[28]
corticothérapie à faibles doses	53% au lieu de 63%*	0,023	[30]
soutien hémodynamique précoce ciblé	30,5% au lieu de 46,5%	0,009	[31]
insulinothérapie intensive tous les patients inclus	4,6% au lieu de 8,0%	<0,04	[32]
séjour en soins intensifs >5 j.	10,6% au lieu de 20,2%	0,005	
bas volumes respiratoires (en cas de traumatisme pulmonaire aigu ou SDRA)	31,0% au lieu de 39,8%	0,007	[34]

* patients avec choc septique et test à la corticotropine pathologique (insuffisance surrénalienne)

sulaire endogène) et anti-inflammatoire (inhibition de la libération de cytokines par les monocytes).

Chez des patients septicémiques, on a observé des valeurs abaissées de la protéine C associées à une mortalité augmentée [27]. La drotrecogin alpha, un recombinant de la protéine C activée, a été testée chez 1690 patients atteints de septicémie sévère ou de choc septique dans le cadre d'une étude multicentrique (PROWESS) [28]. Le médicament était donné dans les 48 heures après le début de la première dysfonction d'organe. Chez les patients traités avec la drotrecogin alpha, la mortalité globale fut significativement plus basse que dans le groupe placebo (25% au lieu de 31%) (tableau 5). Ce sont les patients avec défaillance de plusieurs organes et un score APACHE II ≥ 25 qui ont le plus profité de la drotrecogin alpha. Le risque d'hémorragie fut cependant significativement plus élevé chez les patients traités que dans le groupe placebo (2,4% au lieu de 1,0%, $p = 0,024$). Ce sont principalement les thrombocytopénies $< 30 \times 10^9/l$ qui étaient associées avec des hémorragies intracérébrales sévères. Le

mécanisme d'action qui conduit à l'abaissement de la mortalité chez les patients septiques n'est pas élucidé. Les critères généraux pour un traitement de la septicémie à la drotrecogin alpha sont résumés dans le tableau 6.

Corticostéroïdes

Plusieurs études randomisées et contrôlées ont montré que l'administration de corticostéroïdes à hautes doses sur un court laps de temps dans un but d'immunomodulation ne comportait pas d'avantage de survie chez les patients septicémiques [29]. Dans quelques études, la mortalité due à des infections nosocomiales en relation avec les corticoïdes était même augmentée. Les patients avec choc septique réfractaire présentent souvent une insuffisance surrénalienne relative et/ou une résistance périphérique aux corticostéroïdes augmentée. Une étude multicentrique a montré que des patients avec choc septique réfractaire et une insuffisance surrénalienne établie ont bénéficié d'un avantage de survie avec un traitement de corticoïdes à faibles doses (mortalité de 53% au lieu de 63%) [30]. Les corticoïdes étaient administrés pendant 7 jours avec début dans les 8 heures suivant le début du choc septique, soit sous forme d'hydrocortisone (50 mg i.v. aux 6 heures) soit sous forme de fludrocortisone (50 mg/j per os).

Traitement de soutien («supportive care»)

À côté du traitement avec la drotrecogin alpha et les corticoïdes, qui n'entrent en ligne de compte que pour la minorité des patients septicémiques, on a fait d'importants progrès dans le traitement de soutien de la septicémie au cours des dernières années. Dans le cadre d'études randomisées contrôlées, on a montré une diminution significative de la mortalité chez des patients atteints de septicémie sévère ou de choc septique grâce à trois autres interventions (tableau 4). Le traitement optimal de la septicémie n'implique pas seulement un choix adéquat des patients et des interventions, mais le choix du bon moment de l'intervention est tout aussi important.

Soutien hémodynamique précoce

Le soutien hémodynamique précoce («early goal-directed therapy») vise une optimisation de la précharge et de la postcharge cardiaque ainsi qu'une amélioration de la contractilité du myocarde. Le but de cette intervention est de garantir un apport systémique d'oxygène suffisant et d'empêcher ainsi une dysfonction d'organe. Dans une étude, on a assigné 263 patients atteints de septicémie sévère ou de choc septique soit à un procédé standard (pression veineuse centrale 8–12 mm Hg, pression artérielle moyenne > 65 mm Hg, production d'urine $\geq 0,5$ ml/kg/h), soit à un soutien hémodyna-

Tableau 6. Critères pour un traitement de la septicémie avec la drotrecogin alpha.

Critères d'inclusion (les critères (2) et (3) ne peuvent avoir duré qu'au maximum 24 heures)

1 signes d'infection

2 et au moins trois des quatre critères SIRS

3 et au moins 1 dysfonction d'organe:

hypotension artérielle: pression artérielle systolique ≤ 90 mm Hg malgré apport adéquat de liquide sur 1 heure

oligurie: production d'urine $< 0,5$ ml/kg/h malgré apport adéquat de liquide sur 1 heure

insuffisance respiratoire: $paO_2/FiO_2 \leq 200$

nombre de thrombocytes < 80 G/l ou chute $> 50\%$ de la valeur initiale

acidose: pH artériel $\leq 7,3$ ou excès de base ≤ -5 ou lactate sérique $> 2,5$ mmol/l

Critères d'exclusion importants:

grossesse

nombre de thrombocytes < 30 G/l ou INR (international normalized ratio) > 3

risque d'hémorragie augmenté, par ex.:

importante intervention chirurgicale dans les 12 heures précédant l'administration de drotrecogin alpha, respectivement nécessité d'une telle intervention pendant la perfusion

hémorragie postopératoire active

intervention neurochirurgicale

diathèse hémorragique congénitale

hémorragie gastro-intestinale dans les 6 semaines précédant l'administration de drotrecogin alpha

affection de base sévère avec espérance de vie < 28 jours

infection HIV avec cellules CD4 $< 50/\mu l$

insuffisance rénale terminale

hypertension portale

Quintessence

- Des composantes de la membrane cellulaire des bactéries, des endotoxines et des exotoxines stimulent la réponse immunitaire innée et acquise. En tant que peptides propres, les cytokines jouent un rôle clé dans la pathogenèse de la septicémie.
- La septicémie sévère et le choc septique sont les manifestations cliniques d'une dysrégulation du système immunitaire.
- La septicémie peut se présenter sous une forme hétérogène et de ce fait elle est souvent reconnue et traitée tardivement. Un traitement antimicrobien précoce adéquat et l'assainissement du foyer infectieux améliorent le pronostic vital.
- Dans des études cliniques contrôlées, les traitements complémentaires avec la protéine C activée, le soutien hémodynamique précoce, l'insulinothérapie intensive, la corticothérapie à faibles doses ou la ventilation à volume respiratoire restreint en cas de traumatisme pulmonaire aigu ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë ont permis une diminution significative de la mortalité en cas de septicémie sévère ou de choc septique chez des patients sélectionnés.

mique précoce ciblé [35]. Dans le groupe avec soutien hémodynamique précoce ciblé, la saturation d'oxygène veineux central fut maintenue à $\geq 70\%$ pendant 6 heures avant l'admission dans un service de soins intensifs. Ce maintien était rendu possible par la transfusion d'érythrocytes (jusqu'à une valeur d'hématocrite $\geq 30\%$), l'administration de dobutamine (2,5 à 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) et une ventilation mécanique. La mortalité se révéla significativement moindre chez les patients ayant bénéficié du soutien hémodynamique précoce que dans le groupe de traitement standard (31% de mortalité au lieu de 47%). Ces données soulignent l'importance d'un traitement hémodynamique précoce et agressif, pour garantir un apport d'oxygène aux organes suffisant au moyen de la surveillance hémodynamique, du remplacement de liquide et de l'administration de médicaments vaso-actifs.

Insulinothérapie intensive

Une hyperglycémie est fréquente chez les patients gravement malades des soins intensifs. Elle est en relation avec une résistance à l'insuline au niveau du foie et du muscle. Chez les non diabétiques, l'hyperglycémie n'est en règle générale traitée que lorsque les valeurs de glycémie sont supérieures à 12 mmol/l. Dans une étude prospective incluant 1548 patients

ventilés mécaniquement, pour la plupart des cas chirurgicaux, on a pu démontrer une mortalité plus basse dans le groupe avec traitement insulinique intensif que dans le groupe assigné à un traitement conventionnel (5% de mortalité au lieu de 8%) [32]. La meilleure survie des patients avec insulinothérapie intensive est à mettre sur le compte des patients ayant bénéficié d'un traitement de médecine intensive d'une durée supérieure à 5 jours (11% de mortalité au lieu de 20%). Comme indication à la prise en charge dans un service de soins intensifs, la plupart des patients inclus n'avaient d'ailleurs pas d'infection, mais au contraire une intervention chirurgicale, un traumatisme, des brûlures ou une transplantation. C'est pourtant dans le sous-groupe de patients avec un foyer septique démontré et une défaillance d'organe multiple que la plus grande diminution de mortalité a été documentée. Dans le groupe d'insulinothérapie intensive, la glycémie fut étroitement contrôlée à intervalles de 1 à 4 heures et la perfusion d'insuline fut adaptée de manière à obtenir une normoglycémie entre 4,4 et 6,1 mmol/l. On ne sait pas clairement si c'est l'insuline elle-même (par ex. grâce à son effet anti-apoptose ou anti-TNF) ou la glycémie influencée par l'insuline ou les acides gras libres qui sont responsables de l'effet favorable sur la mortalité. On peut aussi penser que l'insuline a amélioré la fonction phagocytaire des granulocytes neutrophiles compromise par l'hyperglycémie.

Volume respiratoire abaissé

Il existe un traumatisme pulmonaire aigu chez 25 à 42% des patients septicémiques [33]. Chez les patients atteints de traumatisme pulmonaire aigu ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë, on appliquait traditionnellement des volumes respiratoires élevés (10–15 ml/kg de poids corporel idéal) et une pression de fin d'expiration positive (PEEP), dans le but d'obtenir des valeurs de pH et de CO_2 artériel normales. Cela peut cependant causer des pressions inspiratoires élevées, une hyperinflation et des lésions pulmonaires. Dans une étude prospective multicentrique incluant 861 patients, on a pu démontrer un avantage de survie significatif dans le groupe avec volume respiratoire abaissé à 6 ml/kg en comparaison avec le groupe ayant reçu une ventilation avec des volumes de 12 ml/kg (31% de mortalité au lieu de 40%) [34].

(Traduction Dr Bernard Croisier)

Références

- 1 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
- 2 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. 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. *Chest* 1992;101:1644-55.
- 3 Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23.
- 4 Acute myocardial infarction: pre-hospital and in-hospital management. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1996;17:43-63.
- 5 Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997;25:372-4.
- 6 Marshall JC. SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? *Shock* 2000;14:586-9.
- 7 Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, Vincent JL, Cohen J, Opal SM, et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit Care Med* 2000;28:232-5.
- 8 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-8.
- 9 Bossink AW, Groeneveld AB, Thijs LG. Prediction of microbial infection and mortality in medical patients with fever: plasma procalcitonin, neutrophilic elastase-alpha1-antitrypsin, and lactoferrin compared with clinical variables. *Clin Infect Dis* 1999;29:398-407.
- 10 Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396-402.
- 11 Landmann R, Zimmerli W, Sansano S, Link S, Hahn A, Glauser MP, et al. Increased circulating soluble CD14 is associated with high mortality in gram-negative septic shock. *J Infect Dis* 1995;171:639-44.
- 12 Fassbender K, Pargger H, Muller W, Zimmerli W. Interleukin-6 and acute-phase protein concentrations in surgical intensive care unit patients: diagnostic signs in nosocomial infection. *Crit Care Med* 1993;21:1175-80.
- 13 Muller B, Becker KL, Schachinger H, Rickenbacher PR, Huber PR, Zimmerli W, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28:977-83.
- 14 Landmann R, Reber AM, Sansano S, Zimmerli W. Function of soluble CD14 in serum from patients with septic shock. *J Infect Dis* 1996;173:661-8.
- 15 Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* 2003;326:262-6.
- 16 Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. *J Infect Dis* 2000;181:176-80.
- 17 Calandra T, Bochud PY, Heumann D. Cytokines in septic shock. *Curr Clin Top Infect Dis* 2002;22:1-23.
- 18 Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.
- 19 Hebert PC, Drummond AJ, Singer J, Bernard GR, Russell JA. A simple multiple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. *Chest* 1993;104:230-5.
- 20 Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340:207-14.
- 21 Shenep JL, Mogan KA. Kinetics of endotoxin release during antibiotic therapy for experimental gram-negative bacterial sepsis. *J Infect Dis* 1984;150:380-8.
- 22 Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM. Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis. A dynamic analysis of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:684-93.
- 23 Fluckiger U, Zimmerli W, Sax H, Frei R, Widmer AF. Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:493-500.
- 24 Zimmerli W. Sepsis. In: Gyr NE, Schoenenberger RA, Haefeli WE, eds. *Internistische Notfälle*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2003. S. 257-60.
- 25 Fisher CJ, Jr, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1697-702.
- 26 Vincent JL, Sun Q, Dubois MJ. Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin Infect Dis* 2002;34:1084-93.
- 27 Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest* 2001;120:915-22.
- 28 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
- 29 Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang MA, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-9.
- 30 Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
- 31 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.
- 32 Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- 33 Martin GS, Bernard GR. Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27 (Suppl 1):S63-79.
- 34 Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
- 35 Baumgartner JD, Glauser MP, McCutchan JA, Ziegler EJ, van Melle G, Klauber MR, et al. Prevention of gram-negative shock and death in surgical patients by antibody to endotoxin core glycolipid. *Lancet* 1985;2:59-63.
- 36 Bone RC, Balk RA, Fein AM, Perl TM, Wenzel RP, Reines HD, et al. A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. The E5 Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1995;23:994-1006.
- 37 Levin M, Quint PA, Goldstein B, Barton P, Bradley JS, Shemie SD, et al. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. *rBPI21 Meningococcal Sepsis Study Group. Lancet* 2000;356:961-7.
- 38 Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. *NORASEPT II Study Group. Lancet* 1998;351:929-33.
- 39 Abraham E, Laterre PF, Garbino J, Pingleton S, Butler T, Dugernier T, et al. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit Care Med* 2001;29:503-10.
- 40 Reinhart K, Menges T, Gardlund B,

- Harm ZJ, Smithes M, Vincent JL, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: The RAMSES Study. *Crit Care Med* 2001;29:765-9.
- 41 Opal SM, Fisher CJ, Jr., Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1997;25:1115-24.
- 42 Fisher CJ, Jr., Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA* 1994;271:1836-43.
- 43 Remick DG, Call DR, Ebong SJ, Newcomb DE, Nybom P, Nemzek JA, et al. Combination immunotherapy with soluble tumor necrosis factor receptors plus interleukin 1 receptor antagonist decreases sepsis mortality. *Crit Care Med* 2001;29:473-81.
- 44 Preiser JC, Lejeune P, Roman A, Carlier E, De Backer D, Leeman M, et al. Methylene blue administration in septic shock: a clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:259-64.
- 45 Petros A, Lamb G, Leone A, Moncada S, Bennett D, Vallance P. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res* 1994;28:34-9.
- 46 Avontuur JA, Tutein Nolthenius RP, van Bodegom JW, Bruining HA. Prolonged inhibition of nitric oxide synthesis in severe septic shock: a clinical study. *Crit Care Med* 1998;26:660-7.
- 47 Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:912-8.
- 48 Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, Runge I, Caron C, Goudemand J. Double-blind, placebo-controlled trial of antithrombin III concentrates in septic shock with disseminated intravascular coagulation. *Chest* 1993;104:882-8.
- 49 Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-78.
- 50 Dhainaut JF, Tenailon A, Hemmer M, Damas P, Le Tulzo Y, Radermacher P, et al. Confirmatory platelet-activating factor receptor antagonist trial in patients with severe gram-negative bacterial sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. BN 52021 Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1998;26:1963-71.
- 51 Dhainaut JF, Tenailon A, Le Tulzo Y, Schlemmer B, Solet JP, Wolff M, et al. Platelet-activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. BN 52021 Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1994;22:1720-8.
- 52 Vincent JL, Spapen H, Bakker J, Webster NR, Curtis L. Phase II multicenter clinical study of the platelet-activating factor receptor antagonist BB-882 in the treatment of sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:638-42.
- 53 Spies CD, Reinhart K, Witt I, Meier-Hellmann A, Hannemann L, Bredle DL, et al. Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: results from a prospective, randomized, double-blind study. *Crit Care Med* 1994;22:1738-46.
- 54 Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:1807-13.
- 55 Wunderink R, Leeper K, Jr., Schein R, Nelson S, DeBoisblanc B, Fotheringham N, et al. Filgrastim in patients with pneumonia and severe sepsis or septic shock. *Chest* 2001;119:523-9.
- 56 Arslan E, Yavuz M, Dalay C. The relationship between tumor necrosis factor (TNF)-alpha and survival following granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) administration in burn sepsis. *Burns* 2000;26:521-4.
- 57 Root RK, Lodato RF, Patrick W, Cade JF, Fotheringham N, Milwee S, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:367-73.
- 58 Wasserman D, Ioannovich JD, Hinzmann RD, Deichsel G, Steinmann GG. Interferon-gamma in the prevention of severe burn-related infections: a European phase III multicenter trial. The Severe Burns Study Group. *Crit Care Med* 1998;26:434-9.