
Sepsis, choc septique et cas particulier du purpura fulminans



Chapitre 9 Sepsis, choc septique et cas particulier du purpura fulminans

- A. Définitions et épidémiologie
- II. Physiopathologie
- III. Manifestations cliniques et biologiques
- IV. Traitement
- V. Conclusion

Item 328. État de choc. Principales étiologies : hypovolémique, septique, cardiogénique, anaphylactique

Item 154. Septicémie, bactériémie, fongémie de l'adulte (et de l'enfant)

Objectifs pédagogiques

Item 328

- Diagnostiquer un état de choc chez l'adulte (et chez l'enfant).
- Prise en charge immédiate préhospitalière et hospitalière.

Item 154

- Reconnaître et traiter un choc méningococcique-purpura fulminans (posologies).
 - Connaître la définition des termes suivants : bactériémie, syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), sepsis et choc septique.
 - Reconnaître un choc septique et initier sa prise en charge thérapeutique.
-

Le sepsis peut être défini comme une réponse immunitaire innée inadaptée ou dérégulée en réaction à une infection. Le choc septique représente la forme la plus grave du sepsis. Sa traduction clinique est représentée par un état infectieux grave associant des dysfonctions d'organes à une défaillance circulatoire ne répondant pas au remplissage vasculaire et nécessitant l'utilisation de traitements vaso-actifs. Le pronostic vital du patient est souvent engagé et il s'agit d'une urgence thérapeutique.

I Définitions et épidémiologie

A Définitions

Un comité d'experts a précisé en 1992 un certain nombre de définitions concernant l'infection et ses manifestations cliniques, en les graduant selon leur sévérité. Ces définitions ont été régulièrement actualisées avec des changements mineurs sauf en ce qui concerne la dernière réactualisation fin 2016 (SEPSIS 3), qui a apporté des modifications majeures. Le terme de septicémie devrait être abandonné, car il ne décrit pas correctement le processus en cause.

Un état infectieux grave, ou sepsis (le terme sepsis sévère est abandonné dans la réactualisation SEPSIS 3), est un

syndrome infectieux associé à une dysfonction d'organe (une seule suffit). La dysfonction d'organe est définie par une augmentation de deux points ou plus par rapport au SOFA de base du patient. Le *SOFA score* est l'acronyme anglais de *Sequential Organ Failure Assessment score* et permet de normaliser et grader les défaillances d'organes. Les organes évalués par le *SOFA score* sont les systèmes cardiovasculaires via la pression artérielle moyenne, le poumon via le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, le rein via le volume de la diurèse et la créatininémie, la coagulation via le nombre de plaquettes, le foie via le dosage de la bilirubinémie et enfin l'état neurologique via l'évaluation du *coma Glasgow score* (tableau 9.1). Le calcul se fait par addition des points pour chaque organe. L'augmentation du SOFA de deux points ou plus pour qualifier une infection de sepsis peut concerner un ou plusieurs organes. Une défaillance chronique peut être ou non intégrée dans le *SOFA score*. En ce qui concerne le calcul du *SOFA score*, pour définir le sepsis, il ne faut pas inclure une défaillance d'organe chronique si elle est stable (exemple : pour l'insuffisant rénal dialysé, il ne faudra pas comptabiliser les points du SOFA rénal).

Tableau 9.1
Score SOFA

Type de défaillance	Points				
	0	1	2	3	4
Pulmonaire $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	> 400	301–400	201–300	101–200 et ventilation	≤ 100 et ventilation
Hématologique Plaquettes (Giga/l)	> 150	101–150	51–100	21–50	≤ 20
Hépatique Bilirubinémie :					
μmol/l	< 20	20–32	33–101	102–204	> 204
mg/dl	< 1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	> 12,0
Cardiovasculaire	PAM ≥ 70 mm Hg	PAM < 70 mm Hg	DOPA ≤ 5 μg/kg/min OU dobutamine	DOPA > 5 μg/kg/min OU adrénaline ≤ 0,1 μg/kg/min OU noradrénaline ≤ 0,1 μg/kg/min	DOPA > 5 μg/kg/min OU adrénaline > 0,1 μg/kg/min OU noradrénaline > 0,1 μg/kg/min
Neurologique Score de Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Rénal Créatinine					
μmol/l	< 110	110–170	171–299	300–440	> 440
mg/dl	< 1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	> 5,0
Diurèse				OU < 500 ml/j	OU < 200 ml/j

DOPA = dopamine ; FiO_2 = fraction d'oxygène dans l'air inspiré ; PAM = pression artérielle moyenne ; PaO_2 = pression partielle du sang artériel en oxygène.

Le choc septique est un sepsis avec une défaillance circulatoire, métabolique et cellulaire. Il s'agit donc d'un sepsis réfractaire au remplissage requérant un agent vasoconstricteur pour maintenir la pression artérielle moyenne au-dessus de 65 mm Hg et avec un lactate artériel > 2 mmol/l en l'absence d'hypovolémie. Le lecteur notera le caractère ambigu de l'absence d'hypovolémie puisque par définition l'hypotension est réfractaire au remplissage.

Le *quick SOFA* (qSOFA) est un *SOFA score* simplifié à l'usage des services d'urgence ou en extra-hospitalier. Il sert à dépister rapidement les patients susceptibles de présenter un sepsis afin d'améliorer la sensibilité du diagnostic du sepsis. Il est défini par un patient qui présente une hypotension ≤ 100 mm Hg de pression artérielle systolique et/ou une fréquence respiratoire ≥ 22/min et/ou une confusion. Pour suspecter le diagnostic de sepsis, deux items du qSOFA sont requis. On notera que les items du qSOFA sont différents de ceux du SOFA.

Ces définitions ont leurs limites car elles sont descriptives et non explicatives. Elles décrivent un syndrome clinique et non un processus physiopathologique biochimique ou immunologique. Ces définitions ont cependant le mérite d'exister et permettent de caractériser de manière plus précise les patients qui présentent une infection afin de déterminer des groupes homogènes de malades aux moyens d'éléments cliniques et biologiques simples.

B Épidémiologie

On estime qu'il existe environ 70 000 sepsis sévères par an en France. Le sepsis est associé à une mortalité supérieure à 10 % et le choc septique à une mortalité supérieure à 40 %. Le sepsis précède souvent la survenue d'un choc septique.

II Physiopathologie

L'exposé de la physiopathologie ci-dessous ne se veut en aucun cas exhaustif. Il s'agit d'une simplification permettant au lecteur de comprendre le contexte du sepsis.

Le choc septique est un état de choc de type **distributif**. La physiopathologie du choc septique, qui résulte de l'invasion de l'organisme par des agents infectieux (bactéries à Gram négatif et à Gram positif, champignons, virus) est complexe. Au cours des états infectieux graves, il y a une activation des nombreux systèmes cellulaires (macrophages, leucocytes, plaquettes, cellules endothéliales, etc.) et humoraux (complément, coagulation, protéases). L'activation cellulaire par les produits bactériens, en particulier l'endotoxine, entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires. Parmi celles-ci, le *tumor necrosis factor α* (TNFα) et l'interleukine 1β (IL-1β) semblent être particulièrement incriminés dans le déclenchement des manifestations graves observées au cours du choc septique. Ces cytokines entraînent en effet la libération de nombreux autres médiateurs : monoxyde d'azote (NO), molécules d'adhérence, médiateurs lipidiques (*platelet activating factor* ou PAF), cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, interférons) et cytokines anti-inflammatoires (récepteurs solubles au TNF, IL-4, IL-10, etc.).

L'activation cellulaire et la libération des médiateurs pro- et anti-inflammatoires sont responsables d'altérations cellulaires, en particulier au niveau vasculaire (macro- et microcirculation), entraînant :

- une augmentation de la perméabilité capillaire ;

- une défaillance cardiocirculatoire, qui associe une hypovolémie absolue (hyperperméabilité capillaire, augmentation des pertes insensibles, troisième secteur) à une hypovolémie relative par vasodilatation périphérique. L'élément prédominant est la vasodilatation artérielle et veineuse, qui conditionne le traitement symptomatique initial (remplissage + traitements vasoconstricteurs) ;
- souvent une atteinte myocardique précoce appelée myocardite septique avec élévation des troponines, de sévérité variable entraînant une altération de la fonction systolique ventriculaire, cette atteinte est réversible ;
- une modification de la régulation de la perfusion de chaque organe à l'origine d'une mauvaise distribution ou d'une distribution inadéquate des débits sanguins régionaux, entraînant une diminution de la perfusion tissulaire, une altération de la microcirculation et l'apparition de dysfonctions d'organes ;
- une activation de la coagulation, conduisant à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), qui est fréquente (environ 30 % des cas), d'intensité variable, corrélée à la survenue du syndrome de défaillance multiviscérale et à la mortalité ;
- une atteinte mitochondriale qui est associée à un défaut de l'extraction périphérique de l'oxygène.

Il apparaît actuellement que l'activité pro-inflammatoire semble localisée au niveau du site infecté et qu'il existe plutôt une réponse anti-inflammatoire systémique généralisée (concept de compartimentalisation et décompartimentalisation). Il est difficile de caractériser en urgence le profil immunitaire d'un patient septique, ce qui explique l'échec des thérapeutiques visant à moduler l'immunité innée des patients présentant un sepsis ou un choc septique. Il existe enfin probablement une composante de susceptibilité d'ordre génétique de la réponse immunitaire à l'infection, pouvant expliquer une mortalité différente chez des patients avec un tableau clinique de gravité identique.

III Manifestations cliniques et biologiques

A Manifestations cliniques

Les principaux signes cliniques sont énumérés dans les définitions des états infectieux graves et du choc septique. Ils comportent une tachycardie, une hypotension artérielle, des marbrures cutanées, une polypnée, une encéphalopathie septique (agitation, confusion, troubles de conscience pouvant parfois conduire à un coma profond), une oligo-anurie. L'état de choc septique sera évoqué préférentiellement en cas d'infection connue, de frissons, de fièvre ou d'hypothermie. Son diagnostic impose l'élimination des autres causes d'état de choc (cardiogénique, anaphylactique, hypovolémique). Tout état de choc ne faisant pas la preuve immédiate de son étiologie doit être considéré dans un premier temps comme un possible choc septique. Une pression artérielle diastolique basse doit faire évoquer des résistances artérielles basses et donc un processus septique.

Une fois que le diagnostic de choc septique probable est posé, il faudra mener de front l'enquête étiologique en identifiant la porte d'entrée et débiter le traitement

symptomatique du choc septique en pratiquant une réanimation hémodynamique.

B Identifier la porte d'entrée

On s'acharne à rechercher la porte d'entrée qui conditionne la qualité du traitement antibiotique et l'ablation éventuelle d'un matériel invasif. Les principales portes d'entrée d'un choc septique sont pulmonaires (50 %), hépato-digestives (20 %), urinaires (10 %), liées à un cathéter (5 %), cutanées et méningées (5 %). En cas de choc inexpliqué, on recherche toujours un foyer pulmonaire (cliché thoracique), une infection urinaire (bandelette urinaire et examen cytot bactériologique des urines ou ECBU). On est attentif à la recherche d'un foyer infectieux profond vésiculaire, abdominal ou urinaire, en réalisant une échographie abdominale et/ou une tomodensitométrie. Au moindre doute, une ponction lombaire est pratiquée et il faut rechercher de manière systématique des lésions cutanées de purpura. Le prélèvement de deux paires d'hémocultures est systématique. Dans 15 à 20 % des cas, aucune porte d'entrée n'est identifiable. Il n'existe une bactériémie que dans 30 % des cas. Environ un tiers des patients présentant un sepsis ou un choc septique n'a pas de documentation bactériologique.

C Manifestations biologiques

Sur un plan biologique, on peut noter une hypoxémie parfois sévère en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, une acidose métabolique avec un pH inférieur à 7,38 aux gaz du sang, une réserve alcaline < 25 mmol/l, une hyperlactatémie > 2 mmol/l, une insuffisance rénale aiguë avec une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie, une cytolyse et ou une cholestase hépatique, une coagulopathie de consommation (consommation des facteurs de la coagulation avec un taux de prothrombine abaissé, associé à un allongement du temps de céphaline activée ou TCA, une thrombopénie de sévérité variable et une fibrinolyse, objectivée par une augmentation des produits de dégradation de la fibrine ou des D-dimères). On note fréquemment une hyperleucocytose, parfois une neutropénie transitoire. L'absence de syndrome inflammatoire n'élimine pas l'origine infectieuse d'un état de choc.

On notera le faible nombre d'examens complémentaires nécessaires pour la prise en charge d'un choc septique.

IV Traitement

Le traitement du choc septique repose sur :

- un traitement anti-infectieux probabiliste précoce et adapté ;
- la recherche d'un foyer infectieux nécessitant un geste chirurgical ou l'ablation d'un matériel invasif (exemple cathéter veineux périphérique ou central, sonde urinaire) ;
- le traitement symptomatique de la défaillance hémodynamique (remplissage vasculaire, utilisation de catécholamines) et des autres dysfonctions d'organe.

A Traitement symptomatique

La prise en charge hémodynamique du choc septique est individualisée artificiellement en trois phases. Seule la phase

1 concerne la prise en charge précoce aux urgences, tandis que les phases 2 et 3 nécessiteront l'admission dans un service de réanimation.

1 Objectifs thérapeutiques

Ils sont simples et se résument à assurer une pression de perfusion des organes et un transport en oxygène adéquats (**encadré 9.1**)

Encadré 9.1 Prise en charge d'un patient présentant un état infectieux grave dans un service d'urgence

Un aphorisme : « Le choc septique se rencontre partout et se soigne en réanimation. »

On peut résumer la conduite pratique, face à un patient présentant un état infectieux grave, de la manière suivante :

- déshabiller et examiner le patient afin de visualiser correctement l'intensité des marbrures et l'existence de taches purpuriques ;
- mettre en place une surveillance scopique, un saturomètre et une pression artérielle non invasive ;
- démarrer une oxygénothérapie pour obtenir une SpO₂ entre 92 et 95 % ;
- mettre en place deux voies veineuses périphériques (une pour le remplissage, l'autre pour l'utilisation éventuelle d'une drogue vaso-active) ;
- débiter le remplissage vasculaire ; 500 ml de cristalloïdes en 15 minutes ;
- pratiquer ECG, radiographie pulmonaire ;
- réaliser des hémocultures (deux hémocultures immédiatement) et un bilan infectieux en fonction de la porte d'entrée (ECBU, ponction pleurale, ponction d'ascite, ponction lombaire, etc.) ;
- faire un bilan biologique à la recherche d'une :
 - hypoxémie (gaz du sang ou GDS),
 - acidose métabolique (GDS) et hyperlactatémie,
 - CIVD (NFS, coagulation),
 - insuffisance rénale aiguë (urée et créatinine plasmatiques) ;
- mettre en place une sonde urinaire pour surveillance de la diurèse ;
- poursuivre le remplissage vasculaire en cas d'hypotension artérielle persistante malgré le remplissage initial : 500 ml de sérum salé isotonique (SSI)/15 minutes, action répétée pour obtenir une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure à 65 mm Hg ;
- dans tous les cas, appeler le réanimateur ;
- si nécessité de drogues vaso-actives, commencer par noradrénaline (0,5 µg/kg/min), qu'on augmentera par paliers successifs en fonction de la réponse clinique ;
- administrer un **traitement anti-infectieux précoce : dans l'heure d'admission du patient.**

L'efficacité de la réanimation initiale est jugée sur l'augmentation de la pression artérielle moyenne (≥ 65 mm Hg) et la disparition des signes périphériques de choc (par exemple, marbrures, tachycardie, oligurie), ainsi que sur la diminution de la concentration du lactate artériel.

2 Traitement initial symptomatique (phase 1)

À la phase initiale, l'urgence est au **remplissage vasculaire systématique par du chlorure de sodium isotonique à 0,9 %** (volumes répétés de 500 ml), l'hypovolémie étant constante. Celui-ci doit être réalisé sur une voie veineuse de bon calibre sur une période de 15 minutes. L'objectif recommandé à atteindre est une PAM > 65 mm Hg. Lorsque la pression artérielle diastolique est < 40 mm Hg, il ne faut pas hésiter à débiter la noradrénaline immédiatement – dans le contexte, une pression artérielle diastolique basse signifie que les résistances artérielles systémiques sont basses. Le risque du remplissage est la survenue d'un œdème pulmonaire, ce qui justifie de surveiller l'oxymétrie de pouls (absence de désaturation), l'apparition de crépitations et de réaliser une radiographie pulmonaire si besoin.

Afin d'optimiser le transport artériel en oxygène, il est nécessaire d'administrer de l'oxygène autant que nécessaire et de ventiler mécaniquement le patient si besoin. Il faut de plus maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 7 g/dl en recourant si besoin à la transfusion sanguine. Si l'objectif de PAM > 65 mm Hg n'est pas atteint (un chiffre de 20 à 30 ml/kg de poids est souvent avancé), le recours aux médicaments vasoconstricteurs et en particulier à la **noradrénaline** est indiqué – la dopamine n'est plus indiquée. Le remplissage vasculaire pourra être poursuivi sous couvert d'une évaluation hémodynamique plus ou moins complexe. Au lit du patient et sans moyen de monitoring, le test du lever de jambe pour tester l'efficacité d'un remplissage supplémentaire peut être utile : l'élévation de la pression artérielle lors de l'élévation des jambes indique que le patient est « répondeur » au remplissage vasculaire. Il n'y a pas d'indication à l'utilisation de la dobutamine ni des corticoïdes à la phase toute initiale du choc septique. Les corticoïdes sont prescrits s'il existe un doute sur une insuffisance surrénalienne.

3 Traitement symptomatique en réanimation (phases 2 et 3)

Il s'agit d'une affaire de spécialistes. Il n'y a pas de consensus fort car le niveau de preuves reste faible et aucun outil de monitoring n'est supérieur à un autre. L'échographie transthoracique et transœsophagienne, le cathétérisme pulmonaire droit et les systèmes reposant sur le principe de la thermodilution transpulmonaire sont utilisés. Ces systèmes de monitoring fournissent des informations différentes et complémentaires ainsi que des arguments pour détecter une insuffisance de transport en oxygène, une myocardite septique et/ou une part d'œdème pulmonaire cardiogénique. En fonction du tableau hémodynamique avec, en particulier, une forte composante de défaillance cardiaque, la dobutamine peut être utilisée.

Il existe des alternatives à l'usage de la noradrénaline comme l'adrénaline et la vasopressine. Il n'y a pas de preuve de supériorité par rapport à la molécule de référence, la noradrénaline.

En ce qui concerne l'hémisuccinate d'hydrocortisone à la posologie de 200 mg, son indication est débattue et elle est souvent prescrite chez les patients les plus sévères. Il n'y a pas lieu de réaliser un test à l'adrénocorticotrophine (ACTH) avant l'introduction des corticoïdes.

En cas d'insuffisance rénale aiguë persistante malgré la restauration d'un état hémodynamique, il faut recourir à une technique d'épuration extrarénale (hémodilution ou dialyse). Aucun autre traitement à visée hémodynamique n'est recommandé.

B Traitement anti-infectieux

Le traitement de l'infection est fondamental et nécessite parfois un **drainage** ou une **intervention chirurgicale**.

Le traitement anti-infectieux est le plus souvent probabiliste et doit être mis en œuvre après prélèvements bactériologiques très rapidement (dans l'heure) après l'admission du patient. La qualité de la prescription anti-infectieuse conditionne le pronostic du patient et doit tenir compte des agents infectieux potentiellement en cause et de leur sensibilité aux antibiotiques. **Il s'agit le plus souvent d'une double antibiothérapie par voie intraveineuse à large spectre, ayant une activité bactéricide.**

Afin d'optimiser ce traitement, il convient tout particulièrement d'analyser les éléments suivants :

- identifier la porte d'entrée, rechercher un matériel invasif et préciser l'existence d'une antibiothérapie préalable ou d'un hospitalisme antérieur ;
- caractériser l'origine nosocomiale ou éventuellement liée aux soins ou communautaire de l'infection ;
- préciser le terrain sous-jacent sur lequel survient l'infection :
 - patient neutropénique (polynucléaires < 500/mm³) ;
 - immunodépression (chimiothérapie, patient greffé, corticothérapie au long cours) ;
 - Sida, toxicomanie intraveineuse ;
 - patient asplénique ;
 - situations particulières : diabète, éthyliste chronique et cirrhose.

En l'absence de foyer infectieux évident, le traitement comporte le plus souvent une association d'antibiotiques avec une céphalosporine de troisième génération et un aminoside, afin d'élargir le spectre et d'être rapidement bactéricide.

Une réévaluation secondaire après obtention des résultats bactériologiques sera dans tous les cas nécessaire.

Cas particulier du choc méningococcique ou purpura fulminans

Il s'agit d'un **choc septique gravissime** caractérisé par une pullulation bactérienne méningococcique dans les méninges mais aussi en périphérie. Cette infection entraîne une coagulopathie de consommation majeure avec un purpura extensif qui devient confluent et entraîne des lésions ischémiques cutanées ; ces thromboses microvasculaires se produisent dans tous les organes. L'urgence est de reconnaître le diagnostic et, au moindre signe de purpura, de débiter le traitement antibiotique qui repose sur **l'administration immédiate au domicile sans aucun prélèvement bactériologique de 2 g IV d'une céphalosporine de troisième génération** (céfotaxime ou ceftriaxone). Un transport médicalisé par SAMU est obligatoire vers le service de réanimation le plus proche. L'évolution fatale est fréquente et, dans le cas contraire, il existe souvent des atteintes ischémiques des membres qui nécessitent des amputations secondaires engageant le pronostic fonctionnel des patients survivants.

V Conclusion

Le pronostic d'un patient présentant un choc septique dépend essentiellement de la qualité de la prise en charge initiale, qui comportera la mise en œuvre de manière simultanée du traitement symptomatique (remplissage vasculaire + noradrénaline) et du traitement étiologique (traitement anti-

infectieux précoce et adapté, recherche d'un foyer chirurgical).

Points clés

- Le choc septique est défini par la présence d'un état infectieux grave (dysfonction d'organes) nécessitant l'utilisation de drogues vaso-actives (noradrénaline).
- Les principales portes d'entrée d'un choc septique sont les origines pulmonaire (50 %), hépatodigestive (20 %), urinaire (10 %), cathéter (5 %), cutanée et méningée (5 %).
- La physiopathologie de la défaillance hémodynamique fait intervenir une hypovolémie absolue et une atteinte myocardique précoce, mais l'élément le plus important est une vasodilatation artérielle et veineuse périphérique.
- Le traitement du choc septique repose sur une antibiothérapie probabiliste précoce et adaptée, un éventuel geste chirurgical sur le foyer infectieux et le traitement de la défaillance hémodynamique.

- Le traitement initial comporte le remplissage vasculaire (cristalloïdes). La noradrénaline est utilisée en première intention en cas de non-réponse au remplissage vasculaire.
- Le choc septique se soigne en réanimation, justifiant un transfert rapide.

Pour en savoir plus

Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 840–51. Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock : 2016. *Intensive Care Med* 2017 ; 43 : 304–377.

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016 ; 315 : 801–10.