



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



**UNIVERSITÉ
DE LYON**



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

Année 2021

Thèse 2021 N°20

**Sepsis et utilisation du score Quick-SOFA - Evaluation de
l'impact de l'utilisation du Quick-SOFA en pratique clinique
aux urgences - Étude comparative rétrospective au centre
hospitalier de Béthune-Beuvry**

THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1, site Rockefeller

Et soutenue publiquement le jeudi 28 Janvier 2021

En vue de l'obtention du Diplôme d'État et du titre de Docteur en Médecine

Par :

Monsieur Félix Bernard DUBOIS

Né le 8 Juillet 1990 à Marseille

Sous la direction de :

Monsieur le Docteur Christophe VINSONNEAU

FACULTÉ DE MÉDECINE LYON EST

Adresse postale de l'Université: 8 Avenue Rockefeller - 69008 - Lyon 8ème Cedex 08 - France.

Numéro de téléphone de l'université 33 (0)4 78 77 70 00.

Adresse du site internet officiel de l'Université: <https://lyon-est.univ-lyon1.fr/>



MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur Karim TAZAROURTE, Président du Jury

Monsieur le Professeur Alain CALENDER, Membre Assesseur

Monsieur le Professeur Philippe MICHEL, Membre Assesseur

Monsieur le Docteur Christophe VINSONNEAU, Membre Assesseur et Directeur de thèse

Madame la Docteure Catherine BUSSEUIL, Membre Assesseur et invité

VU: Président de la thèse
(Nom et signature)

Professeur Karim TAZAROURTE



Signature de la (du) candidat(e)



VU :

Pour Le Président de l'Université
Le Docteur Gilles RODE



LISTE DE L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

Président : Frédéric FLEURY

Président du Comité de Coordination des études médicales : Pierre COCHAT

Directrice Générale des Services : Dominique MARCHAND

I - Secteur Santé

UFR de Médecine Lyon Est ; Doyen : Gilles RODE

UFR de Médecine Lyon Sud ; Doyen : Carole BURILLON

Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB) ; Directrice : Christine VINCIGUERRA

UFR d'Odontologie ; Directeur : Denis BOURGEOIS

Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR) ; Directeur : Xavier PERROT

Département de Biologie Humaine ; Directrice : Anne-Marie SCHOTT

II - Secteur Sciences et Technologie

UFR de Sciences et Technologies ; Directeur : Fabien de MARCHI

UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) ; Directeur : Yannick VANPOULLE

Polytech Lyon ; Directeur : Emmanuel PERRIN

I.U.T ; Directeur : Christophe VITON

Institut des Sciences Financières Directeur Et Assurances (ISFA) ; Directeur : Nicolas LEBOISNE

Observatoire de Lyon ; Directrice : Isabelle DANIEL

Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Éducation (ESPE) ; Directeur : Alain MOUGNIOTTE

LISTE DES PROFESSEURS UNIVERSITÉ UFR LYON EST, POUR L'ANNÉE 2020-2021

I - Professeurs des Universités –Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY Jean-Yves ; Cancérologie et Radiothérapie

BORSON-CHAZOT Françoise ; Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, Gynécologie Médicale

CHASSARD Dominique ; Anesthésiologie-Réanimation, Médecine d'Urgence

CLARIS Olivier ; Pédiatrie

COCHAT Pierre ; Pédiatrie (en retraite à compter du 01.03.2021)

ETIENNE Jérôme ; Bactériologie-Virologie, Hygiène Hospitalière

FINET Gérard ; Cardiologie

GUERIN Claude ; Réanimation ; Médecine d'Urgence

GUERIN Jean-François ; Biologie, Médecine du Développement et de la Reproduction, Gynécologie Médicale

LACHAUX Alain ; Pédiatrie

MIOSSEC Pierre ; Rhumatologie

MORNEX Jean-François ; Pneumologie, Addictologie

NEGRIER Sylvie ; Cancérologie, Radiothérapie

NIGHOGHOSSIAN Norbert ; Neurologie

NINET Jean ; Chirurgie thoracique et cardiovasculaire (à la retraite au 01.04.2021)

OBADIA Jean-François ; Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

OVIZE Michel ; Cardiologie (en disponibilité jusqu'au 31.08.2021)

PONCHON Thierry ; Gastroentérologie ; Hépatologie ; Addictologie

REVEL Didier ; Radiologie et Imagerie Médicale

RIVOIRE Michel ; Cancérologie ; Radiothérapie

VANDENESCH François ; Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière

ZOULIM Fabien Gastroentérologie ; Hépatologie ; Addictologie

II - Professeurs des Universités –Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

BERTRAND Yves ; Pédiatrie

BOILLOT Olivier ; Chirurgie Viscérale et Digestive

BRETON Pierre ; Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie

CHEVALIER Philippe ; Cardiologie

COLIN Cyrille ; Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention

D'AMATO Thierry ; Psychiatrie d'Adultes, Addictologie

DELAHAYE François ; Cardiologie

DENIS Philippe ; Ophtalmologie

DOUEK Charles-Philippe ; Radiologie et Imagerie Médicale

DUCERF Christian ; Chirurgie Viscérale et Digestive

DUMONTET Charles ; Hématologie, Transfusion

DURIEU Isabelle ; Médecine Interne, Gériatrie et Biologie du Vieillessement, Médecine Générale, Addictologie

EDERY Charles Patrick ; Génétique

GAUCHERAND Pascal ; Gynécologie-Obstétrique, Gynécologie Médicale

GUEYFFIER François ; Pharmacologie Fondamentale, Pharmacologie Clinique, Addictologie

HONNORAT Jérôme ; Neurologie

LERMUSIAUX Patrick ; Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

LINA Bruno ; Bactériologie-Virologie, Hygiène Hospitalière

MERTENS Patrick ; Neurochirurgie

MORELON Emmanuel ; Néphrologie

MOULIN Philippe ; Endocrinologie

NEGRIER Claude ; Hématologie, Transfusion

RODE Gilles ; Médecine Physique et de Réadaptation

SCHOTT-PETHELAZ Anne-Marie ; Epidémiologie, Economie de la Santé, et Prévention

TRUY Eric ; Oto-Rhino-Laryngologie

TERRA Jean-Louis ; Psychiatrie d'Adultes, Addictologie

TURJMAN Francis ; Radiologie et Imagerie Médicale

III - Professeurs des Universités –Praticiens Hospitaliers Première classe

ADER Florence ; Maladies Infectieuses, Maladies Tropicales

ARGAUD Laurent ; Réanimation, Médecine d'Urgence

AUBRUN Frédéric ; Anesthésiologie-réanimation, Médecine d'Urgence

BADET Lionel ; Urologie

BERTHEZENE Yves ; Radiologie et Imagerie Médicale

BESSEREAU Jean-Louis ; Biologie Cellulaire

BRAYE Fabienne ; Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique, Brûlologie

BUZLUCA DARGAUD Yesim ; Hématologie, Transfusion

CALENDER Alain ; Génétique

CHAPURLAT Roland ; Rhumatologie

CHARBOTEL Barbara ; Médecine et Santé au Travail

COLOMBEL Marc ; Urologie

COTTIN Vincent ; Pneumologie, Addictologie

COTTON François ; Radiologie et Imagerie Médicale

DAVID Jean-Stéphane ; Anesthésiologie-Réanimation, Médecine d'Urgence

DEVOUASSOUX Mojgan ; Anatomie et Cytologie Pathologiques

DI FILIPPO Sylvie ; Cardiologie

DUBERNARD Gil ; Gynécologie-obstétrique, Gynécologie Médicale

DUBOURG Laurence ; Physiologie

DUMORTIER Jérôme ; Gastroentérologie, Hépatologie, Addictologie

FANTON Laurent ; Médecine légale

FAUVEL Jean-Pierre ; Thérapeutique

FELLAHI Jean-Luc ; Anesthésiologie-Réanimation, Médecine d'Urgence

FERRY Tristan ; Maladie infectieuses, Maladies Tropicales

FOURNERET Pierre ; Pédiopsychiatrie, Addictologie

FROMENT(TILIKETE) Caroline ; Neurologie

GUENOT Marc ; Neurochirurgie

GUIBAUD Laurent ; Radiologie et Imagerie Médicale

JACQUIN-COURTOIS Sophie ; Médecine Physique et de Réadaptation

JAVOUHEY Etienne ; Pédiatrie

JUILLARD Laurent ; Néphrologie

JULLIEN Denis ; Dermato-vénérologie

KODJIKIAN Laurent ; Ophtalmologie

KROLAK SALMON Pierre ; Médecine interne, Gériatrie et Biologie du Vieillessement, Médecine Générale, Addictologie

LEJEUNE Hervé ; Biologie, Médecine du Développement et de la Reproduction, Gynécologie Médicale

LESURTEL Mickaël ; Chirurgie Générale

MABRUT Jean-Yves ; Chirurgie Générale

MERLE Philippe ; Gastroentérologie, Hépatologie, Addictologie

MICHEL Philippe ; Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention

MURE Pierre-Yves ; Chirurgie Infantile

NICOLINO Marc ; Pédiatrie

PICOT Stéphane ; Parasitologie et Mycologie

PONCET Gilles ; Chirurgie Viscérale et Digestive

POULET Emmanuel ; Psychiatrie d'Adultes, Addictologie

RAVEROT Gérald ; Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, Gynécologie Médicale

RAY-COQUARD Isabelle ; Cancérologie, Radiothérapie

ROBERT Maud ; Chirurgie Digestive

ROSSETTI Yves ; Médecine Physique de la Réadaptation

ROUVIERE Olivier ; Radiologie et Imagerie Médicale

ROY Pascal ; Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication

SAOUD Mohamed ; Psychiatrie d'Adultes et Addictologie

SCHAEFFER Laurent ; Biologie Cellulaire

VANHEMS Philippe ; Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention

VUKUSIC Sandra ; Neurologie

WATTEL Eric ; Hématologie ; Transfusion

IV - Professeurs des Universités, Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

BACCHETTA Justine ; Pédiatrie

BOUSSEL Loïc ; Radiologie et Imagerie Médicale

CHÊNE Gautier ; Gynécologie-Obstétrique, Gynécologie Médicale

COLLARDEAU FRACHON Sophie ; Anatomie et Cytologie Pathologiques

CONFAVREUX Cyrille ; Rhumatologie

COUR Martin ; Médecine Intensive de Réanimation

CROUZET Sébastien ; Urologie

CUCHERAT Michel ; Pharmacologie Fondamentale, Pharmacologie Clinique, Addictologie

DI ROCCO Federico ; Neurochirurgie

DUCLOS Antoine ; Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention

DUCRAY François ; Neurologie

EKER Omer ; Radiologie, Imagerie Médicale

GILLET Yves ; Pédiatrie

GLEIZAL Arnaud ; Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie

GUEBRE-EGZIABHER Fitsum ; Néphrologie

HENAINE Roland ; Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

HOT Arnaud ; Médecine Interne

HUISSOUD Cyril ; Gynécologie-Obstétrique, Gynécologie Médicale

JANIER Marc ; Biophysique et Médecine Nucléaire

JARRAUD Sophie ; Bactériologie-Virologie, Hygiène Hospitalière

LESCA Gaëtan ; Génétique

LEVRERO Massimo ; Gastroentérologie, Hépatologie, Addictologie

LUKASZEWICZ Anne-Claire ; Anesthésiologie-Réanimation, Médecine d'Urgence

MAUCORT BOULCH Delphine ; Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication

MEWTON Nathan ; Cardiologie

MEYRONET David ; Anatomie et Cytologie Pathologiques

MILLON Antoine ; Chirurgie Vasculaire, Médecine Vasculaire

MOKHAM Kayvan ; Chirurgie Viscérale et Digestive

MONNEUSE Olivier ; Chirurgie Générale

NATAF Serge ; Cytologie et Histologie

PERETTI Noël ; Pédiatrie

PIOCHE Mathieu ; Gastroentérologie

RHEIMS Sylvain ; Neurologie

RICHARD Jean-Christophe ; Réanimation, Médecine d'Urgence

RIMMELE Thomas ; Anesthésiologie-réanimation, Médecine d'Urgence

ROMAN Sabine ; Gastroentérologie

SOUQUET Jean-Christophe ; Gastroentérologie, Hépatologie, Addictologie

THAUNAT Olivier ; Néphrologie

THIBAULT Hélène ; Cardiologie

VENET Fabienne ; Immunologie

V - Professeur des Universités Classe exceptionnelle

PERRU Olivier ; Épistémologie, Histoire des Sciences, et Techniques

VI - Professeur des Universités -Médecine Générale Première classe

FLORI Marie

LETRILLIART Laurent

VII - Professeur des Universités -Médecine Générale Deuxième classe

ZERBIB Yves

VIII - Professeurs associés de Médecine Générale

FARGE Thierry

LAINÉ Xavier

IX - Professeurs associés autres disciplines

BERARD Annick ; Pharmacie fondamentale, Pharmacie Clinique

CHVETZOFF Gisèle ; Médecine Palliative

LAMBLIN Géry ; Gynécologie Obstétrique

X - Professeurs émérites

BEZIAT Jean-Luc ; Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie

CHAYVIALLE Jean-Alain ; Gastroentérologie, Hépatologie, Addictologie

CORDIER Jean-François ; Pneumologie, Addictologie

DALIGAND Liliane ; Médecine Légale et Droit de la Santé

DROZ Jean-Pierre ; Cancérologie, Radiothérapie

FLORET Daniel ; Pédiatrie

GHARIB Claude ; Physiologie

LEHOT Jean-Jacques ; Anesthésiologie-Réanimation, Médecine d'Urgence

MAUGUIERE François ; Neurologie

MELLIER Georges ; Gynécologie

MICHALLET Mauricette ; Hématologie, Transfusion

MOREAU Alain ; Médecine Générale

NEIDHARDT Jean-Pierre ; Anatomie

PEUGEOT Michel ; Endocrinologie

RUDIGOZ René-Charles ; Gynécologie

SCHEIBER Christian ; Biophysique, Médecine Nucléaire

SINDOU Marc ; Neurochirurgie

THIVOLET-BEJUI Françoise ; Anatomie et Cytologie Pathologiques

TOURAINÉ Jean-Louis ; Néphrologie

TREPO Christian ; Gastroentérologie, Hépatologie, Addictologie

TROUILLAS Jacqueline ; Cytologie et Histologie

XI - Maîtres de Conférence, Praticiens Hospitaliers Hors classe

BENCHAIIB Mehdi ; Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction, Gynécologie Médicale

BRINGUIER Pierre-Paul ; Cytologie et Histologie

CHALABREYSSE Lara ; Anatomie et Cytologie Pathologiques

HERVIEU Valérie ; Anatomie et Cytologie Pathologiques

KOLOPP-SARDA Marie Nathalie ; Immunologie

LE BARS Didier ; Biophysique et Médecine Nucléaire

MENOTTI Jean ; Parasitologie et Mycologie

PERSAT Florence ; Parasitologie et Mycologie

PIATON Éric ; Cytologie et Histologie

SAPPEY-MARINIER Dominique ; Biophysique et Médecine Nucléaire

STREICHENBERGER Nathalie ; Anatomie et Cytologie Pathologiques

TARDY GUIDOLLET Véronique ; Biochimie et Biologie Moléculaire

XII - Maîtres de Conférence –Praticiens Hospitaliers Première classe

BONTEMPS Laurence ; Biophysique et Médecine Nucléaire

CASALEGNO Jean-Sébastien ; Bactériologie-Virologie, Hygiène Hospitalière

CHARRIERE Sybil ; Endocrinologie

COZON Grégoire ; Immunologie

ESCURET Vanessa ; Bactériologie-Virologie, Hygiène Hospitalière

PINA-JOMIR Géraldine ; Biophysique et Médecine Nucléaire

PLOTTON Ingrid ; Biochimie et Biologie Moléculaire

RABILLOUD Muriel ; Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication

SCHLUTH-BOLARD Caroline ; Génétique

TRISTAN Anne ; Bactériologie-Virologie, Hygiène Hospitalière

VASILJEVIC Alexandre ; Anatomie et Cytologie Pathologiques

VLAEMINCK-GUILLEM Virginie ; Biochimie et Biologie Moléculaire

XIII - Maîtres de Conférences –Praticiens Hospitaliers Seconde classe

BOUCHIAT SARABI Coralie ; Bactériologie-Virologie, Hygiène Hospitalière

BUTIN Marine ; Pédiatrie

CORTET Marion ; Gynécologie-Obstétrique, Gynécologie Médicale

COUTANT Frédéric ; Immunologie

CURIE Aurore ; Pédiatrie

DURUISSEAUX Michaël ; Pneumologie

HAESEBAERT Julie ; Médecin de Santé Publique

HAESEBAERT Frédéric ; Psychiatrie d'Adultes, Addictologie

JACQUESSON Timothée ; Neurochirurgie

JOSSET Laurence ; Bactériologie-Virologie, Hygiène Hospitalière

LACON REYNAUD Quitterie ; Médecine interne, Gériatrie, Addictologie

LEMOINE Sandrine ; Néphrologie

NGUYEN CHU Huu Kim An ; Pédiatrie

ROUCHER BOULEZ Florence ; Biochimie et Biologie Moléculaire

SIMONET Thomas ; Biologie Cellulaire

XIV - Maître de Conférences Classe normale

DALIBERT Lucie ; Epistémologie, Histoire des Sciences et Techniques

GOFFETTE Jérôme ; Épistémologie, Histoire des Sciences et Techniques

LASSERRE Evelyne ; Ethnologie, Préhistoire, Anthropologie

LECHOPIER Nicolas ; Epistémologie, Histoire des Sciences et Techniques

NAZARÉ Julie-Anne ; Physiologie

PANTHU Baptiste ; Biologie Cellulaire

VIALON Vivian ; Mathématiques Appliquées

VIGNERON Arnaud ; Biochimie, Biologie

VINDRIEUX David ; Physiologie

XV - Maître de Conférence de Médecine Générale

CHANELIERE Marc

XVI - Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

DE FREMINVILLE Humbert

PERROTIN Sofia

PIGACHE Christophe

ZORZI Frédéric

LUTTE CONTRE LE PLAGIAT, DÉCLARATION SUR L'HONNEUR

Ayant été informé qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L 335-1 et suivants du Code de la Propriété Intellectuelle, et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 29 Décembre 1901, dite de répression des fraudes, dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé que le Président de l'Université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé, qu'en cas de plagiat, la soutenance de thèse sera automatiquement annulée dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'Université,

J'atteste sur l'honneur ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte mise entre guillemets et référencé(e)s dans la bibliographie de mon mémoire.

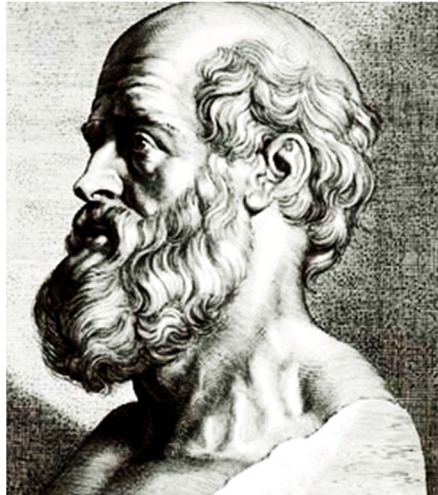
"J'atteste sur l'honneur avoir pris connaissance des suites disciplinaires et pénales que j'encoure en cas de déclaration erronées ou incomplètes."

Signature de la (du) candidat(e)

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, sweeping loop on the left and a vertical stroke on the right that crosses the loop.

SERMENT D'HIPPOCRATE

(Hippocrate de Cos, Ἱπποκράτης, IV siècle av. J-C)



“Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.”

Ἱπποκράτης, Hippocrate

CITATION GÉNÉRALE



“Felix qui potuit rerum cognoscere causas” vers extrait du livre II des Géorgiques, poème didactique en quatre livres, écrit à la fin du 1^{er} siècle av. J-C. par le poète latin Virgile (70 av. J-C, 19 av. J-C).

Traduit en français moderne : “Heureux celui qui a pu pénétrer la raison des choses et en comprendre l’origine”; ce vers se trouve au début du long hymne aux vertus de la vie paysanne, qui conclut ce livre II, et dans lequel le poète célèbre la possibilité d'un bonheur humain, dans la simplicité, la tranquillité et la saine activité de la campagne, loin de l'ambition, du pouvoir, et des plaisirs artificiels de la ville (1).

Ci-contre une représentation de l’auteur (2).

LISTE DES ABRÉVIATIONS

°C : Degré Celcius

ap. : après

av. : avant

CH : Centre Hospitalier

CJP : Critère de Jugement Principal

CJS : Critère de Jugement Secondaire

CNIL : Commission nationale de l'Informatique et des Libertés

Courbe ROC : Curve Receiver Characteristic Operating (fonction d'efficacité du récepteur)

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRP : Protéine C Réactive

DIM : Département Informatique Médical

DMS : Durée Moyenne de Séjour

DPI : Dossier Patient Informatisé

Dr : Docteur

ESICM : European Society of Intensive Care Medicine

FR : Fréquence Respiratoire

IC : Intervalle de confiance

IDE : Infirmier(ère) Diplômé(e) d'Etat

IGSII : Index de Gravité Simplifié 2

IQR : Interquartile Range

IRÉC : Insuffisance Rénale Chronique

J-C : Jésus-Christ

mg : milligramme

mg/L : milligramme par litre

mmol/L : millimole par litre

Mr : Monsieur

Nad : Noradrénaline

O2 : Oxygène

OHC : Éthylisme chronique

OLDD : Oxygénothérapie Longue Durée au Domicile

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PaO₂/FiO₂ : Rapport de la pression artérielle en oxygène sur la Fraction en Oxygène de l'air inspiré.

PAS : Pression Artérielle Systolique

Q-SOFA : Quick Sequential Organ Failure Assessment

SAMU : Service d'Assistance Médicalisée d'Urgence

SAU : Service d'Accueil des Urgences

SCCM : Society of Critical Care Medicine

SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence

SIDA : Syndrome d'Immuno-Déficience Acquis

Smur : Service mobile d'urgence et de réanimation

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

SSC : Surviving Sepsis Campaign

T° : Température corporelle

Uhcd : Unité d'hospitalisation courte durée

PLAN DE THÈSE

I - Plan général

PREMIÈRE DE COUVERTURE

FACULTÉ DE MÉDECINE LYON EST (Page 1)

MEMBRES DU JURY (Page 2)

LISTE DE L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1 (Page 3)

LISTE DES PROFESSEURS DE L'UNIVERSITÉ DE MÉDECINE UFR LYON EST (Page 4)

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR, LUTTE CONTRE LE PLAGIAT (Page 14)

SERMENT D'HIPPOCRATE (Page 15)

CITATION GÉNÉRALE (Page 16)

LISTE DES ABRÉVIATIONS (Page 17)

PLAN DE THÈSE (Page 19)

INTRODUCTION (Page 25)

MATÉRIEL ET MÉTHODE (Page 45)

ANALYSE STATISTIQUE ET RÉSULTATS (Page 56)

DISCUSSION (Page 61)

CONCLUSION (Page 77)

ANNEXES (Page 78)

BIBLIOGRAPHIE (Page 81)

REMERCIEMENTS (Page 86)

QUATRIÈME DE COUVERTURE

II - Table des matières détaillée

FACULTÉ DE MÉDECINE LYON EST	1
MEMBRES DU JURY	2
LISTE DE L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1	3
LISTE DES PROFESSEURS UNIVERSITÉ UFR LYON EST, POUR L'ANNÉE 2020-2021	4
LUTTE CONTRE LE PLAGIAT, DÉCLARATION SUR L'HONNEUR	14

SERMENT D'HIPPOCRATE	15
CITATION GÉNÉRALE	16
LISTE DES ABRÉVIATIONS	17
PLAN DE THÈSE	19
I - Plan général	19
II - Table des matières détaillée	19
INTRODUCTION	25
I - Une brève histoire du sepsis à travers les âges	25
A - Racine étymologique et concepts anciens	25
B - Du Moyen-Age au XIVème siècle, un changement de paradigme	26
C - XXème siècle, évolution des connaissances	28
II - Epidémiologie: Le sepsis, une maladie fréquente et grave	29
A - Incidence globale	29
B - Evolution dans le temps	30
C - Causes de cette augmentation dans le temps	30
D- Répartition des points d'appel infectieux	30
E - Gravité du Sepsis en aigüe, mortalité à court terme	31
F - Gravité du sepsis à long terme, Conséquences séquellaires	31
G - Le cas de la France	31
H - Fréquence en réanimation	32
I - Fréquence aux Urgences, importance du rôles des urgentistes	32
J - Coût de santé publique	33
K - Une maladie peu considérée	33
L - Demandes des autorités de santé publique	33
III - Sepsis, des définitions en évolution	34
A - Utilité des définitions, caractéristiques d'une définition en médecine, intérêt et conséquences.	34
1 - Rôle d'une définition	34
2 - Contraintes pour le Sepsis	34
B - Premières définitions internationales : Sepsis-1 et Sepsis-2	35
C - Problématique posée par le SRIS, limites des premières définitions	36
1 - Les problèmes posés par le SRIS	36
a - Défaut de spécificité	37

b - Défaut de sensibilité	37
c - L'incohérence du seuil à deux	37
2 - Imprécision et subjectivité des premières définitions	37
D - Définition actuelle, conférence de consensus de Sepsis-3	38
1 - Généralités	38
2 - Sepsis	38
3 - Choc septique	39
4 - Synthèse de l'évolution des définitions jusqu'à Sepsis-3	40
E - Validation rétrospective puis prospective des critères de la définition de Sepsis-3	40
IV - Sepsis et "Timing", pourquoi et comment "aller vite"	40
A - Le sepsis, une maladie "Temps-dépendant"	40
B - Objectif thérapeutique, recommandation de la Surviving Sepsis Campaign	41
C - Outils à disposition aux urgences concernant le dépistage précoce de ces malades à risque: Introduction des scores dans le raisonnement clinique	42
D - Différences entre SOFA et Q-SOFA	42
E - Recommandation sur la manière d'utiliser le score Q-SOFA	43
F - Validation Externe du Quick-SOFA	43
G - Les Urgences: Un moment clé de la prise en charge	44
H - Impact de l'utilisation pratique du score Q-SOFA	44
I - Problématique principale	44
MATÉRIEL ET MÉTHODE	46
I - Contexte de l'étude, généralités méthodologiques	46
II - Objectifs de la recherche	46
A - Objectif Principal	46
B - Objectifs Secondaires	46
II - Méthodologie	47
A - Plan expérimental	47
B - Population concernée.	48
1 - Critères d'inclusion	49
2 - Critères de non inclusion	49
3 - Parcours de soins particuliers	50
C - Critères de jugement	51
1 - Critère de jugement principal	51

2 - Critère de jugement secondaires	51
D - Analyse globale et comparative	51
III - Durée et modalités d'organisation de la recherche	52
A - Déroulement pratique de la recherche	52
B - Informations des participants	52
IV - Nature et origine des données recueillies	52
A - Nature des données recueillies	52
B - Origine des données recueillies	53
C - Quelques précisions sur les choix réalisés pour le recueil des données	54
D - Justification au recours aux données nominatives	55
V - Méthode de conservation des données, destinataires, confidentialité	55
VI - Méthode d'analyse statistique des données	55
VII - Aspects éthiques et légaux	55
A - Consultation du Comité d'éthique	55
B - Recours à la CNIL, inscription à la Clinical Trials	56
RÉSULTATS	56
I - Répartition des patients, organigramme et flow-chart	57
II - Résultats	58
A - Caractéristiques de la population (tableau 1)	58
B - Modes de présentation et gravité (tableau 2)	59
C - Évaluation des pratiques, et devenir des patients (tableau 3)	60
DISCUSSION	62
I - Synthèse des résultats et interprétation	62
A - Concernant l'analyse globale	62
1 - Remarques préliminaires	62
2 - Interprétation des résultats	62
a - Tableau 1, caractéristiques de la population	62
b - Tableau 2, modes de présentation	63
Constante initiales	63
Point d'appel infectieux	63
Gravité	64
Présentation paraclinique	64

d - Tableau 3, évaluation des pratiques et devenir des patients	65
Caractéristique de la prise en charge	65
Evolution	65
B - Concernant l'analyse comparative	66
1 - Comparabilité entre les deux groupes	66
2 - Comparaison entre les deux groupes	66
a - Critère de jugement principal	66
b - Discussion autour des résultats concernant les critères de jugement secondaires	67
Report de la fréquence respiratoire dans les constantes d'entrée	67
Q-SOFA calculable ou non	67
Durée de séjour au SAU et en réanimation, survie à la sortie de réanimation	67
II - Questions subsidiaires, Analyse complémentaire	68
A - Analyse complémentaire	68
B - Un point d'appel infectieux digestif surreprésenté	68
C - Relecture des dossiers concernant les "délais longs"	68
III - Remarques sur les choix réalisés concernant le design de l'étude	69
A - A propos du choix du Q-SOFA comme outil d'alerte; performances et imperfections du Q-SOFA	69
1 - Mesure des performances du score Q-SOFA	69
2 - Imperfections, et possibilités d'évolution des outils	70
a - Critiques actuelles émises dans la littérature	70
b - Le score idéal, une quête difficile	71
c - Vers une utilisation différente de l'outil actuel Q-SOFA	71
d - Vers le développement de nouveaux outils	71
B - A propos du choix du délai des premiers antibiotiques comme critère de jugement principal	72
1 - Première remarque: "la corrélation est imprécise entre délai d'antibiotique et mortalité, et les recommandations sont discutées"	72
2 - Deuxième remarque: "choisir la mortalité comme CJP aurait été illusoire"	73
3 - Troisième remarque: "de quel délai parlons-nous ?"	73
4 - Quatrième remarque: le terme de critère de jugement principal est impropre.	74
C - Discussion sur le choix de la population étudiée:	74
1 - Première remarque	74
2 - Deuxième remarque	75
IV - Avantages, limites, remarques générales	75

A - Avantages	75
B - Limites	76
C - Remarques générales	77
1 - Première remarque	77
2 - Deuxième remarque	77
CONCLUSION	78
ANNEXES	79
I - Première annexe : Poster 1	79
II - Deuxième annexe : Poster 2	80
III - Troisième annexe : Poster 3	81
BIBLIOGRAPHIE	82
REMERCIEMENTS	87

INTRODUCTION

Le sepsis est un syndrome complexe et polymorphe qui regroupe plusieurs entités cliniques. Il représente un enjeu de santé publique tant sur le plan épidémiologique qu'économique. Sa compréhension et sa définition ont évolué au cours de l'histoire et du temps, sa prise en charge également.

Cette introduction, sourcée sur le plan bibliographique, a pour fonction de contextualiser l'étude que nous avons réalisée. Elle se compose de quatre parties principales abordant respectivement l'histoire, l'épidémiologie, l'évolution des définitions, et l'importance des délais de prise en charge. Ces quatre parties nous amènent à énoncer la problématique principale à laquelle cherche à répondre notre étude.

Ce travail de thèse traite du thème des scores cliniques, et de la manière dont leur utilisation pratique pourrait améliorer la qualité de la prise en charge du sepsis, dès le service des urgences.

I - Une brève histoire du sepsis à travers les âges

A - Racine étymologique et concepts anciens

Le sepsis est un des plus anciens syndromes de l'histoire de l'humanité décrit et étudié en médecine.

Étymologiquement, le terme de sepsis vient du latin impérial « septicus » et du grec ancien [σηπω] « sepo » (traduit mot à mot par « je me décompose »), qui définissait dans la Grèce antique la décomposition, la putréfaction, c'est à dire quelque chose qui pourrit : la gangrène (3).

Les traces écrites les plus anciennes apparaissent quelques 3000 ans avant l'ère chrétienne, en Égypte ancienne. L'esprit humain semble avoir eu depuis très longtemps cette capacité à « voir l'invisible », et émettre des hypothèses. Nos ancêtres utilisaient un outil sensoriel qu'ils nommaient « l'œil de l'esprit », et ce dernier avait l'avantage de n'être pas restreint par les lois de l'optique.



Figure 1 : concept égyptien « ukhedu ».

Les égyptiens ne pouvaient “voir directement” la flore intestinale, mais avaient déjà postulé que les intestins contenaient un principe dangereux qu'on épelle « whdw » (voir figure 1), ce qui correspondrait dans une tentative de prononciation à « ukhedu » (3). Il apparaît sur les fresques égyptiennes que cette substance trouvait parfois par les vaisseaux un chemin vers le reste du corps, et jusqu'au cœur, où elle donnait la mort.

Anciennement, le sepsis [σηψις] est évoqué dès les premières œuvres de la littérature occidentale notamment dans les poèmes d'Homère (VIII^{ème} siècle av. J-C) (4). Et le terme se retrouve ainsi dans de nombreux écrits chez plusieurs penseurs de la littérature grecque classique dont Aristote (384-322 av. J-C) et Plutarque (46-125 ap. J-C).

Dans la Grèce antique, Hippocrate de Cos (460-377 av. J-C) décrivait déjà le sepsis comme « le processus par lequel les tissus vivants se décomposent, les marais génèrent des odeurs

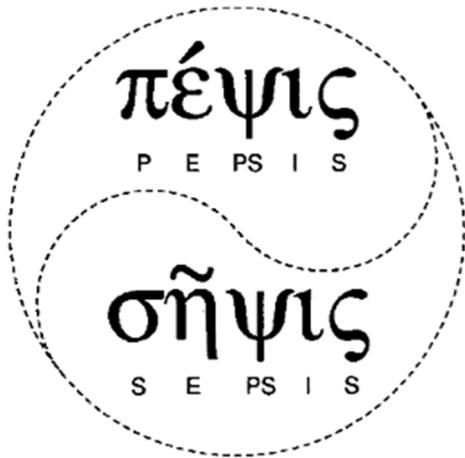


Figure 2 : Sepsis et Pepsis tels que présentés dans le Corpus Hippocratum.

putrides, et les plaies s'enveniment ». Il a ainsi su concevoir ce processus en tant que délabrement de matière biologique, lequel délabrement pouvait se produire dans le corps et être dangereux (3).

Les livres du Corpus Hippocratum font aussi état d'un concept intéressant en opposant le Sepsis au Pepsis, dont la schématisation nous rappelle le Yin et le Yang (voir figure 2). Si la traduction exacte est difficile, le concept se comprend comme deux entités biologiques opposées mais complémentaires, et composées de la même essence fondamentale. Le Sepsis est la putréfaction, l'odeur putride, le Pepsis s'apparente à la maturation, la fermentation, la concoction (3).

Claude Galien (129-201 ap. J-C), médecin romain reconnu de son époque et dont la théorie médicale a largement dominé la médecine occidentale jusqu'au XVIII^{ème} siècle, considérait le sepsis comme un « événement nécessaire à la cicatrisation des plaies » (5).

B - Du Moyen-Age au XIV^{ème} siècle, un changement de paradigme

Le concept de sepsis a relativement peu évolué entre l'Antiquité et le Moyen-Age.

Plusieurs termes apparaissent dans le langage pour décrire les états septiques. Au début du second millénaire, on parlait par exemple de « gangrène nosocomiale », ou encore de « pourriture des hôpitaux ». Celle-ci affectait souvent les soldats, à la suite de leurs blessures infligées sur les champs de bataille, qui s'infectaient fréquemment. Le plus célèbre de ces cas est sans doute Richard Cœur de Lion (1157-1199 ap. J-C), décédé d'une infection à la suite d'une blessure par flèche (6).

Plus tard, Matthaeus Silvaticus (1280-1342 ap. J-C) a rédigé au Moyen-Age une des plus anciennes encyclopédies médicales, qui reste l'une des références bibliographique historique majeure écrite sur le Sepsis. Ce texte « Pandactae Medicinae » fut imprimé en au moins onze éditions dans plusieurs pays entre l'invention de l'imprimerie et 1500. Dans cette encyclopédie historique le terme de sepsis est décrit comme un état de pourrissement des

tissus vivants, ce qui faisait clairement référence, tout en le réactualisant, au concept grec ancien classique de sepsis (7).

Au Moyen-Age, le terme de « fièvre puerpérale » était aussi utilisé, pour désigner une infection survenant chez la femme après l'accouchement. C'est ainsi qu'est morte Lucrece Borgia (1480-1519 ap. J-C) en donnant naissance à son septième enfant.

La cause de ces états dit « putrides » n'était pas connue à l'époque.

Le concept de sepsis évolue dans la suite de l'histoire très rapidement avec le développement de nouveaux outils d'observation et de la microscopie. On suspecte, on observe, puis on comprend peu à peu l'existence des microorganismes. Parallèlement se développe l'idée de la contagiosité et de la transmission.

C'est le médecin français Armand Trousseau (1801-1867 ap. J-C) qui le premier suggéra que la gangrène nosocomiale et la fièvre puerpérale correspondaient à des pathologies semblables (6).

Ignaz Semmelweis (1818-1865 ap. J-C), médecin hongrois, démontra à Vienne en 1847 l'importance de l'hygiène des mains afin d'éviter la contagion des femmes en couches. A noter que la notion de contagiosité avait été soupçonnée dès la fin du XVIIIème siècle par le médecin écossais Alexander Gordon. Louis Pasteur, en collaborant avec les maternités de Port-Royal, Cochin et Lariboisière, confirma ces observations en 1879-80 et préconisa l'hygiène lors des accouchements.

Le sepsis était connu sous différentes appellations, de même que les différents organismes exogènes qui en étaient supposés responsables. Étaient décrits les miasmes, les animacules, les microbes, puis les bactéries, les virus, et on s'est rendu compte que ces agents pathogènes étaient responsables des infections.

Ce sont deux médecins alsaciens, Victor Feltz (1835-1893 ap. J-C) et Léon Coze (1819-1896 ap. J-C), qui les premiers en 1869 démontrent la présence de bactéries dans le sang d'une patiente atteinte de fièvre puerpérale (6).

La figure 3 extraite de l'article de Cavaillon et al (6) mentionne les faits marquants de l'histoire qui ont permis d'aboutir à un véritable changement de paradigme au XIXème siècle. A cette période, les travaux de Ignaz Semmelweiss, Louis Pasteur, Robert Koch constituent ce qu'on retient comme l'« âge d'or de la théorie des germes » (8).

Mr Robert Koch (1843-1910 ap. J-C), en isolant le bacille de la tuberculose, devient prix Nobel de médecine, et père fondateur de la bactériologie (9,10). Les états infectieux résultent d'une contamination par des micro-organismes très majoritairement non visibles à l'œil nu.

1519	Lucrezia Borgia	Died of puerperal fever
1683	Antoni Van Leeuwenhoek (1632–1723)	Discovered animalcules (bacteria)
1718	Edward Strother (1675–1737)	Coined the term "puerperal fever"
1750	John Pringle (1707–1782)	Coined the word "antiseptic"
1773	John Leake (1729–1792)	Demonstrated that puerperal fever was due to malignant constitution of the air
1775	John Pringle (1707–1782)	Conceived that miasma of septic ferment could corrupt the blood
1795	Alexander Gordon (1752–1799)	Established the contagiousness of puerperal fever
1810	Alexandre François Ollivier (1790–1844)	Demonstrated on himself the contagiousness of putrid fever
1822	Bernard Gaspard (1788–1871)	Demonstrated that putrid substances can induce death
1823	François Magendie (1783–1855)	Confirmed Gaspard's observation on lethality induced by putrid substances
1827	Guillaume Dupuytren (1777–1835)	Associated putrid fever with the introduction of pus in blood
1828	Christian G. Ehrenberg (1795–1876)	Coined the word "bacterium"
1837	Pierre Piorry (1794–1879)	Coined the word "septicemia"
1838	John Thomas Ingleby (1794–1845)	Claimed that the contagiousness was conveyed by practioners
1839	Sir Henry Holland (1788–1873)	Considered the animalcules brought by the air or by humans as the source of the disease
1840	Carl Robert Ehrström (1803–1881)	Claimed that the contagiousness was conveyed by the patient himself or the staff
1842	Robert Storrs (1801–1847)	Linked contagiousness of erysipelatus cases to puerperal fever
1843	Oliver W. Holmes (1809–1894)	Suggested that puerperal fever was spread by the contaminated hands of medical staff.
1845	François Vincent Raspail (1794–1878)	Rejected bloodletting as a treatment
1847	Ignaz Semmelweis (1818–1865)	Demonstrated the contagiousness of puerperal fever
1848	Gustav Adolf Michaelis (1798–1848)	One of the very first physician to apply Semmelweis's recommendations
1854	Florence Nightingale (1820–1910)	Introduced hygiene in military hospital
1857	Paul Dubois (1795–1871)	Considered that miasmas were the origin of puerperal fevers
1857	Stéphane Tarnier (1828–1897)	Demonstrated the presence of a putrid poison in the peritoneal fluid
1858	Armand Trousseau (1801–1867)	Considered puerperal fever and fever of hospital as a single entity
1863	Louis Pasteur (1822–1895)	Demonstrated the link between bacteria and putrefaction
1865	Carl Mayrhofer (1837–1882)	Demonstrated the presence of "vibrios" in the uterus of patients with puerperal fever
1867	Joseph Lister (1827–1912)	Proposed the antiseptic approach for surgery
1869	Victor Feltz (1835–1893) & Léon Coze (1819–1896)	Demonstrated the presence of bacteria in the blood of patients with puerperal fever
1877	Theodor Billroth (1829–1894)	Coined the word " <i>Streptococcus</i> "
1878	Charles Sédillot (1804–1883)	Coined the word "microbe"
1879	Louis Pasteur (1822–1895)	Suggested the use of boric acid to cure puerperal fever
1882	Alexander Ogston (1844–1929)	Coined the word " <i>Staphylococcus</i> "
1883	Karl Garré (1857–1928)	Demonstrated on himself the pathogenicity of <i>S. aureus</i>
1935	Gerhard Domagk (1895–1964)	Discovered the sulfamidochrysoïdine (protonsil)
1936	Leonard Colebrook (1883–1967)	First to use an antibiotic (protonsil) in humans (women with puerperal fever)

Figure 3 : Dates et faits marquants du moyen âge à l'âge d'or des germes.

C - XXème siècle, évolution des connaissances

A cette époque, l'adjectif « septique » qualifie ce qui produit l'infection (microbe septique) puis le substrat clinique qui reflète une infection d'origine microbienne (plaie septique).

Il était observé que certaines des infections étaient graves, entraînant souvent la mort des patients. Et d'autres étaient bénignes, avec une évolution rapidement favorable vers une guérison sans séquelle. Le terme de sepsis s'est peu à peu apparenté à la désignation des états infectieux graves.

Plus tard, les scientifiques ont compris que ce n'était pas tant la nature ou le type du microorganisme en cause (virus, bactérie, champignon, parasite) qui faisait la gravité du tableau, que la réponse inflammatoire de l'hôte, avec un mode de présentation physiopathologique finalement relativement similaire d'un germe à l'autre sur le plan clinique et métabolique (11, 12).

Cette réponse dérégulée, acceptée sous le terme de « réponse inflammatoire systémique » est donc elle-même responsable de la gravité du tableau. En effet cette réponse hyper-métabolique exagérée de l'hôte devient délétère, entraînant à une certaine ampleur l'apparition de dysfonctions d'organes, puis la défaillance multiviscérale et bien souvent le décès (13).

Concernant ces états infectieux graves, il y avait dans les années 1980 de très nombreuses définitions, et expressions différentes pour les caractériser. Le dialogue était rendu difficile au sein de la communauté scientifique, entre chercheurs et cliniciens, du fait de cette multiplicité terminologique. De même, il demeurait compliqué de préciser l'épidémiologie et le pronostic de ces états pathologiques (14).

Il sera détaillé dans la troisième partie de l'introduction comment l'apparition de définitions internationales standardisées a permis de préciser le cadre nosologique du sepsis, et ainsi rendre plus aisé le dialogue dans la communauté scientifique et soignante.

II – Epidémiologie : Le sepsis, une maladie fréquente et grave

En dépit des avancées des connaissances épidémiologiques, physiopathologiques et du développement de nouveaux modes de prise en charge, le sepsis demeure à ce jour une pathologie fréquente et grave. Il constitue un enjeu de santé publique réel dans le monde et en France, et a un retentissement économique non négligeable, car générant des coûts importants.

En dépit de cet impact considérable, il reste une maladie relativement méconnue des praticiens soignants et de la population générale, et proportionnellement peu représentée dans la recherche scientifique.

Les autorités de santé prennent aujourd'hui peu à peu la mesure du problème, et incitent à faire évoluer les pratiques pour une meilleure prise en charge de cette pathologie.

A - Incidence globale

L'incidence globale mondiale du sepsis est estimée actuellement entre 15 et 30 millions de cas diagnostiqués par an (15).

Une autre étude (16) avait estimé à 19 millions de patients par an le nombre de personnes atteintes de forme grave de sepsis dans le monde.

Il est à noter que ces études épidémiologiques globales correspondent à des estimations par extrapolation, car les pays en développement ne disposent pas d'infrastructure logistique suffisamment fiable. Autrement dit, tous les chiffres ne sont pas entièrement issus de registres réels, ceux-ci étant parfois inexistants ou incomplets.

Certains auteurs (17) présumant une sous-estimation importante dans ces études épidémiologiques de grande ampleur, et l'incidence réelle du sepsis pourrait être bien plus considérable.

B - Evolution dans le temps

Le tableau déjà noir, par la fréquence déjà évoquée de cette pathologie, vient s'assombrir encore davantage lorsqu'on considère l'évolution de la densité d'incidence au fil des années.

En effet, les incidences respectives de sepsis et de choc septique dans les pays développés sont importantes et en constante augmentation. Cette étude rétrospective (18) mettait en évidence une augmentation du nombre de sepsis (toute gravité confondue), par l'analyse d'une large base de données américaine de 750 millions d'hospitalisations sur une période de 22 ans. La densité d'incidence passait de 82,7 à 240,4 pour 100000 patients, soit une augmentation de 8,7% par an.

D'autres études plus récentes (19-21) confirment cette tendance à l'augmentation de l'incidence du sepsis.

L'étude de Dombrowskiy (19) conclut même à un doublement de l'incidence sur la période de 10 ans étudiée.

C - Causes de cette augmentation dans le temps

Dans la littérature, d'autres auteurs se sont intéressés aux causes de cette évolution vers la hausse de la densité d'incidence, et plusieurs hypothèses sont apparues. Cette augmentation pourrait s'expliquer par le vieillissement de la population, la fréquence croissante des comorbidités associées, ainsi que par la sensibilisation à la détection, et une prise en charge de plus en plus maximaliste de ces pathologies (17, 22).

D- Répartition des points d'appel infectieux

Le sepsis et le choc septique peuvent avoir des origines organiques diverses avec une certaine proportion pour chacun de ces points d'appel qui évolue assez peu avec le temps.

Dans la majorité des cas (50%), le point de départ infectieux est pulmonaire. Dans 20% des cas, il s'agit d'une infection à point de départ digestif. Puis en décroissant, il s'agit d'infections à point de départ urinaire, cutané, osseux et neurologique. Plusieurs sites de point de départ du sepsis sont concernés dans 10 à 15% des cas. Les infections polymicrobiennes se constatent surtout chez les patients neutropéniques (23).

E - Gravité du Sepsis en aigu, mortalité à court terme

Le sepsis reste aujourd'hui encore associé à une mortalité importante, et constitue une cause majeure de décès dans le monde. La mortalité globale attribuable au sepsis est estimée à 5.3 millions de décès par an dans le monde (15).

Un registre épidémiologique international sur large base de données (24) estimait une mortalité intra-hospitalière associée au sepsis à 22,4% (parmi les cas de sepsis tout état de gravité confondus) et jusqu'à 40 - 50% parmi les chocs septiques représentant la forme la plus grave (25, 26).

Enfin, la mortalité intra-hospitalière, bien qu'encore élevée aujourd'hui semble évoluer vers la diminution, de même que la durée de séjour à l'hôpital (21).

Pour une vue d'ensemble plus générale, une autre étude (27) suggère que le sepsis cause directement - ou contribue à - entre un tiers et la moitié de l'ensemble des décès au Etats Unis, et que la majorité de ces patients présentaient déjà un tableau de sepsis évolutif à leur admission (28).

F - Gravité du sepsis à long terme, Conséquences séquellaires

Le sepsis n'est pas seulement grave à sa phase aiguë sus décrite, cette maladie impacte également le pronostic à long terme avec plusieurs conséquences délétères.

En effet il est observé que les évènements cardiovasculaires sont plus fréquents dans les années qui suivent un épisode de sepsis (29), que la qualité de vie diminue au décours (30) (31), que les troubles psychiatriques notamment la bipolarité sont plus fréquents, que les troubles neurocognitifs sont plus précoces (32, 33), ou encore que l'espérance de vie est diminuée parmi les survivants d'un épisode de Sepsis (34, 35).

De même, les patients ayant déjà présenté un sepsis sont également plus à risque d'être à nouveau hospitalisés (36) et de développer certaines complications (37), notamment des récidives (38).

G - Le cas de la France

Les tendances épidémiologiques mondiales du sepsis que nous avons décrites, se retrouvent également en France.

En effet, une augmentation progressive de la fréquence du sepsis est constatée au cours du temps (ici évalué sur la période de 1993 à 2010) (39), mais parallèlement une diminution progressive de la mortalité intra-hospitalière qui passe de 62% en 1997, à 48,7% en 2011 (39).

Cette diminution de la mortalité est sans doute liée en partie à l'intérêt porté par les réanimateurs à cette pathologie ces dernières années, ainsi qu'à l'optimisation des prises en charge des patients.

Le sepsis est encore marqué d'un sombre pronostic en France puisque les chiffres observés restent très élevés (entre 40 et 50 % de mortalité à J28 pour le choc septique) (40).

Cette forte mortalité pourrait être expliquée par des facteurs peu modifiables au moment de la prise en charge aiguë, comme l'âge et les comorbidités des patients, plutôt que par des types d'infection à l'origine des chocs septiques (39).

D'après les chiffres de l'Institut Pasteur, la mortalité annuelle en France attribuable au sepsis serait estimée à 30 000 décès par an (41).

H - Fréquence en réanimation

Le sepsis et le choc septique sont donc des pathologies fréquentes et graves en aigu, ce qui explique l'importance de leur prévalence en service de médecine intensive et réanimation.

Il est estimé aux Etats-Unis que 2% des patients hospitalisés ont un sepsis sévère initialement, et que la moitié de ces patients sont pris en charge en unité de soins intensif ou réanimation ; le sepsis sévère est retrouvé chez 10% des patients admis en soins intensifs et réanimation (22, 42).

Dans cette étude (24), Jean Louis Vincent et al estiment que 30% des patients admis en réanimation le sont soit pour un sepsis, soit vont en développer un au cours de leur hospitalisation.

I - Fréquence aux Urgences, importance du rôle des urgentistes

Les structures d'urgences en Europe constituent la porte d'entrée de près d'un tiers des patients en sepsis (43). Les médecins urgentistes ne diagnostiquent qu'environ un tiers des cas de sepsis (44), les deux tiers restants sont diagnostiqués en salle ou en réanimation (45).

Le parcours de soin du patient est à considérer comme un processus continu, par exemple depuis le domicile jusqu'en réanimation. Les services d'urgences, à l'interface entre la médecine de ville et la médecine hospitalière, interviennent à un stade plus précoce dans la prise en charge des patients. Les médecins urgentistes ont donc un rôle crucial dans

l'identification, et le traitement des patients présentant un sepsis, et une marge de progression probablement considérable.

J - Coût de santé publique

La fréquence et la gravité de cette pathologie induisent de manière logique des coûts importants en santé publique (46) que ce soit au Brésil (47) en Espagne (48), aux Etats Unis (49, 50), ou encore en France (51, 52).

Bien que le coût annuel total dans le monde attribuable au sepsis soit difficile à évaluer, on retrouve plusieurs études en méta-analyse faisant état de dépenses considérables (53).

K - Une maladie peu considérée

En somme, loin d'être anecdotique, le sepsis est une pathologie fréquente, avec une incidence en augmentation, grave sur le court terme et sur le long terme ; il constitue de facto un enjeu de santé publique majeur dans le monde, en Europe, et en France, plus particulièrement dans les services d'urgences, de soins intensifs et de réanimation ou leur fréquence est élevée.

En dépit de cet impact majeur, il est constaté que le sepsis est insuffisamment connu et reconnu. Cette méconnaissance est présente y compris parmi les professionnels de santé, à l'exception des quelques spécialistes impliqués dans le domaine.

Cette maladie reste par exemple loin derrière d'autres affections en termes de priorités pour la recherche. En effet, alors que dans les pays industrialisés, le sepsis concerne 1,8 fois plus de personnes que les maladies cardiaques, les fonds investis en recherche sur le sepsis sont, eux, 13 fois moindres que ceux affectés pour les maladies du cœur (41).

L - Demandes des autorités de santé publique

Face à cette méconnaissance et ce manque de considération scientifique et budgétaire, l'OMS a appelé, lors de l'assemblée mondiale du 29 mai 2017, l'ensemble des états à réagir pour lutter contre le sepsis, définit alors comme une priorité de santé publique.

Le rapport de l'OMS demandait de mener des actions dans les domaines de l'éducation, l'information, la prévention, le diagnostic, les soins et la recherche. La communauté scientifique internationale a été très fortement mobilisée. De nombreux pays ont anticipé ou suivi les recommandations de l'OMS, notamment les Etats-Unis, l'Arabie Saoudite, le Royaume-Uni et l'Allemagne.

En France, dans ce contexte, le directeur général de la santé a commandé un rapport, rédigé par le professeur de réanimation Djillali Annane (54). Ce rapport propose les mesures que la France devrait mettre en œuvre afin de répondre à la résolution de l'OMS.

Ce rapport national s'inscrit dans la continuité de la demande de l'OMS et fait suite aux recommandations de la Surviving Sepsis Campaign de 2016 (55), société savante de référence et d'autorité scientifique en matière de Sepsis.

Ce travail de thèse cherche à mesurer l'impact réel de l'évolution et de l'amélioration des pratiques de services sur le terrain.

III - Sepsis, des définitions en évolution

A - Utilité des définitions, caractéristiques d'une définition en médecine, intérêt et conséquences.

1 - Rôle d'une définition

En quoi cela est-ce utile de définir une maladie en médecine, et plus particulièrement pour le sepsis ? (56)

Définir une maladie permet d'en faire le diagnostic, avec par exemple des niveaux de gravité. Le champ est alors ouvert concernant la recherche épidémiologique, ce qui permet de mieux comprendre cette pathologie par la réalisation d'études avec groupes de malades clairement définis et donc comparables. L'évolution de la compréhension de la maladie aboutit ensuite à la rédaction de recommandations. L'application pratique des recommandations permet d'améliorer la qualité de la prise en charge. Enfin, une meilleure prise en charge thérapeutique améliore l'état de santé du patient et plus largement d'une population.

De manière plus synthétique on pourrait énoncer l'adage suivant « Pour bien traiter, il faut étudier, et pour pouvoir étudier, il faut définir » (57).

2 - Contraintes pour le Sepsis

Concernant le sepsis, il existe une difficulté à reconnaître les signes de gravité sur la base de définitions permettant d'englober l'hétérogénéité des modes de présentations cliniques. (58).

Cette difficulté entraîne souvent un retard de diagnostic, qui constitue une des raisons pouvant être invoquée quant au taux élevé de mortalité encore constaté à ce jour. Cette problématique est toujours d'actualité, les experts se heurtant à plusieurs contraintes (59, 60).

Les définitions proposées doivent pouvoir **refléter** l'histoire naturelle et les mécanismes physiopathologiques des différentes entités du sepsis, et y rendre intégrables les dernières avancées des connaissances. Elles doivent également être pragmatiques et facilement applicables afin de **détecter précocement** un patient grave lorsqu'il se présente (58).

Ce dernier aspect fondamental est étroitement lié, nous le développerons, au pronostic sévère du sepsis et aux objectifs de prise en charge préconisés par les recommandations internationales de la Surviving Sepsis Campaign.

En tenant compte de l'ensemble de ces contraintes, les définitions des états septiques ont ainsi fait l'objet de plusieurs conférences de consensus internationales.

B - Premières définitions internationales : Sepsis-1 et Sepsis-2

Il est apparu au début des années 90 devant la multiplicité des définitions existantes, la nécessité d'en établir une précise, unique, et rigoureuse.

Celle-ci se devait uniformisée à l'échelle mondiale, et reconnue par tous dans les métiers du soin chez les soignants et les chercheurs.

A ce titre, l'identification des états septiques s'est appuyée depuis le début des années 1990 et jusqu'en 2016 sur une classification datée de 1991 nommée Sepsis-1 (61) et réactualisée en 2001 sous la dénomination de Sepsis-2 (62).

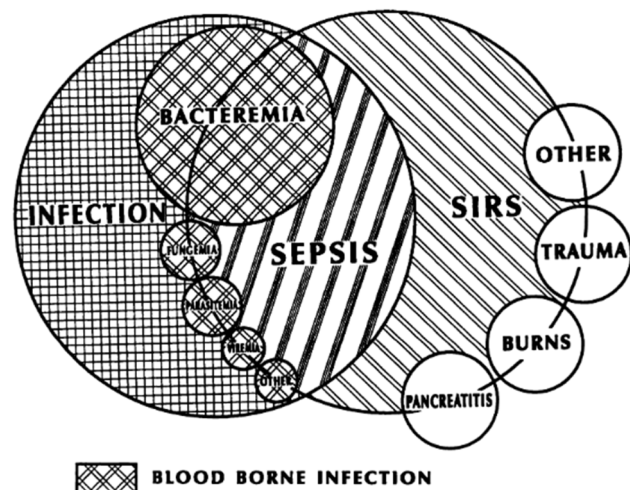


Figure 4 : Représentation schématique de la conférence de consensus de Sepsis-1

A partir des connaissances physiopathologiques de l'époque, les sociétés scientifiques tiraient deux conclusions. Premièrement, lorsqu'il y a une infection, il n'est pas possible de guérir sans qu'il y ait une réponse inflammatoire locale pour détruire l'agent pathogène. Deuxièmement, plus que l'agression par les bactéries, c'est bien souvent l'ampleur de la réaction inflammatoire systémique de l'hôte qui est délétère, et qui fait la gravité.

Dans ces deux conférences de consensus internationales Sepsis-1 et Sepsis-2, les différents niveaux de gravité étaient compris comme un continuum reflétant l'histoire naturelle de l'évolution du sepsis vers l'aggravation ou le décès.

Ainsi il a été distingué dès la conférence initiale de Sepsis-1, quatre entités nosologiques considérées comme des phases d'aggravation successives de l'infection et de l'intensité de la

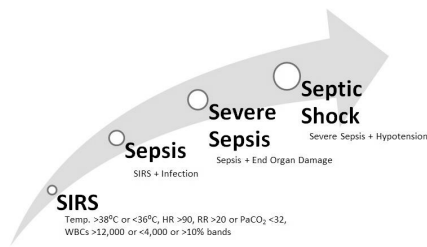


Figure 5 : Quatre états de gravité dans les premières définitions internationales.

réponse inflammatoire de l'hôte à l'infection : le Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS), le Sepsis, le Sepsis Sévère et le Choc Septique.

- Le SRIS est défini par la présence de deux critères sur un ensemble de quatre critères clinico-biologiques (hyperthermie ou hypothermie, tachycardie, polypnée, hyperleucocytose ou leucopénie).

La conférence de consensus Sepsis-1 (61) souligne que ce SRIS peut être déclenché par une infection localisée ou généralisée, mais également par d'autres processus inflammatoires, stériles cette fois, tel le traumatisme, une brûlure ou encore la pancréatite aiguë.

- Le sepsis est présenté comme le croisement entre une réponse inflammatoire (présence d'un SRIS) et une infection (cliniquement suspectée ou microbiologiquement documentée).
- On parle de sepsis sévère lorsqu'il entraîne une hypoperfusion tissulaire ou la défaillance aiguë d'un ou plusieurs organes. Cette dysfonction d'organe était définie comme la présence au minimum d'un critère parmi de nombreux critères de dysfonction.
- On parle de choc septique devant un sepsis sévère associé à une hypotension artérielle (PAS < 90 mmHg) réfractaire à un remplissage vasculaire « adéquat » (laissé à l'évaluation du clinicien), associé à des signes d'hypoperfusion périphérique, nécessitant l'introduction d'amines vasopressives.

La conférence de consensus de Sepsis-2 (62) n'a pas apporté de modification de fond de cette première définition internationale. Cette conférence souhaitait une définition plus précise et augmentant le nombre de ses critères nécessaires au diagnostic. Seulement cette augmentation du nombre de critères rendait la définition moins lisible et plus difficile à utiliser en pratique clinique. Ce qui était gagné en précision était perdu en clarté, donc en praticité.

Ces définitions de Sepsis-1 et Sepsis-2 ont été très largement adoptées, utilisées mondialement pendant 25 ans dans le soin et la recherche clinique. Elles ont permis de mieux connaître l'épidémiologie du sepsis que nous avons décrite précédemment.

C - Problématique posée par le SRIS, limites des premières définitions

1 - Les problèmes posés par le SRIS

Bien qu'appliquées par tous, ces définitions ont été fortement critiquées sur plusieurs points.

L'élément fondamental de la définition qui posait problème était l'utilisation du SRIS. Ce concept de SRIS était considéré par certains et depuis longtemps, notamment Jean Louis Vincent (63) comme arbitraire, et son utilisation d'une pertinence incertaine en pratique clinique. Cette discussion a peu à peu abouti à une remise en question de la définition elle-même, et un changement radical s'avérait nécessaire (64).

Nous décrivons ici brièvement en quoi le SIRS, qui constituait le fondement de la définition du sepsis dans les deux premières conférences de consensus, était problématique.

a - Défaut de spécificité

Premièrement le SRIS n'est absolument pas spécifique. Si on prend n'importe quel patient hospitalisé et quel que soit le service, on constate qu'un patient sur deux développe un SRIS au cours de son hospitalisation indépendamment du fait qu'il ait une infection ou pas (65).

Une autre étude (66) montrait qu'aux urgences, 43% des patients aigus tout venant présentaient un SRIS, également parfois en dehors de tout contexte infectieux.

b - Défaut de sensibilité

Au problème du manque de spécificité s'ajoute celui de la faible sensibilité. En effet le SRIS n'est pas si sensible à détecter les patients graves ou allant s'aggraver. Cette étude de Kaukonen et al (67) montrait que si on prenait des patients très graves de réanimation en choc septique, 1 patient sur 8 n'avait pas de SRIS aux urgences ou au premier accueil.

c - L'incohérence du seuil à deux

Il est établi dans la première définition (61) que « à partir de deux critères, il existe une inflammation, et moins de deux critères, il n'y a pas d'inflammation ».

Or, le fait de positionner ce seuil à deux critères était arbitraire, et n'avait aucun fondement scientifique. Autrement dit, bien qu'une corrélation soit observable entre le nombre de critères de SRIS présent et la mortalité (plus il y a de critères de SRIS présents, plus la mortalité est importante), il n'existe pas de seuil particulier à 2 (67). Le professeur Freund faisait à ce titre la remarque suivante au congrès national de la SFMU en 2018 : « Ce n'est pas à deux critères que tout se précipite et que la mort va vous foudroyer » (68).

En somme le SRIS est donc non spécifique, peu sensible, arbitraire et non discriminant pour prédire l'aggravation et la mortalité ; pour l'ensemble de ces raisons il a été supprimé de la définition dans la conférence de consensus Sepsis-3 (69).

2 - Imprécision et subjectivité des premières définitions

Il est à souligner également l'imprécision du terme « adéquat » sur le remplissage, qui différencie le sepsis sévère du choc septique. Le volume de remplissage (avant instauration

des amines vasopressives) était laissé à la discrétion du clinicien, et donc fondamentalement la distinction entre le sepsis sévère et le choc septique était subjective.

Cette imprécision persiste dans la nouvelle définition. Cette question d'une attitude restrictive versus libérale sur le remplissage est encore d'actualité, mais ne sera pas développée ni étudiée dans ce travail de thèse.

D - Définition actuelle, conférence de consensus de Sepsis-3

1 - Généralités

La démarche initiée en 2016 (69) par une task force, un groupe international d'experts du sepsis (n=19) vise à faire des définitions plus utiles et pertinentes en pratique clinique (70) en améliorant par simplification la classification des états septiques aigus.

La SCCM, et la ESICM se sont unis pour cette mise à jour de la définition internationale du sepsis : Sepsis-3.

La définition actuelle du sepsis est la suivante : « life threatening organ dysfunction due to a dysregulated host response to infection » (69), soit en français : une dysfonction d'organe causée par une réaction dérégulée de l'hôte en réponse à une infection, et qui engage le pronostic vital.

Cette nouvelle conférence de consensus définit seulement deux niveaux de gravité : le sepsis et le choc septique, en concevant d'emblée le sepsis comme un état de gravité, ce qui n'était pas le cas auparavant.

Il est admis par les auteurs (69, 71), qu'il n'existe pas, actuellement de critère clinique ou biologique permettant de mesurer l'ampleur de la réaction de l'hôte, et donc aucun test pour la considérer comme "exagérée".

2 - Sepsis

Le sepsis correspond donc, dans cette définition, à l'association d'une infection (cliniquement suspectée ou biologiquement documentée) et d'une dysfonction d'organe.

Cette dysfonction d'organe est comprise comme un élément objectivable et quantifiable, donc d'une plus grande précision que dans les définitions anciennes.

On quantifie la dysfonction d'organe par un score nommé SOFA. Ce score SOFA est considéré comme positif lorsqu'il est supérieur ou égal à deux, et il se quantifie de zéro à vingt-quatre points. Il évalue ainsi la gravité sur la base de six dysfonctions d'organes distinctes :

hémodynamique, respiratoire, neurologique, rénal, hépatique, et hémostatique (voir figure extraite de la conférence de consensus Sepsis-3).

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b	
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Figure 6 : Score SOFA.

Ce score était déjà connu des réanimateurs (72), et il est prédictif de mortalité (71).

Ainsi la notion d'engagement du pronostic vital, mise en avant dans la définition, a également été définie quantitativement : au moins 10% de surmortalité (71).

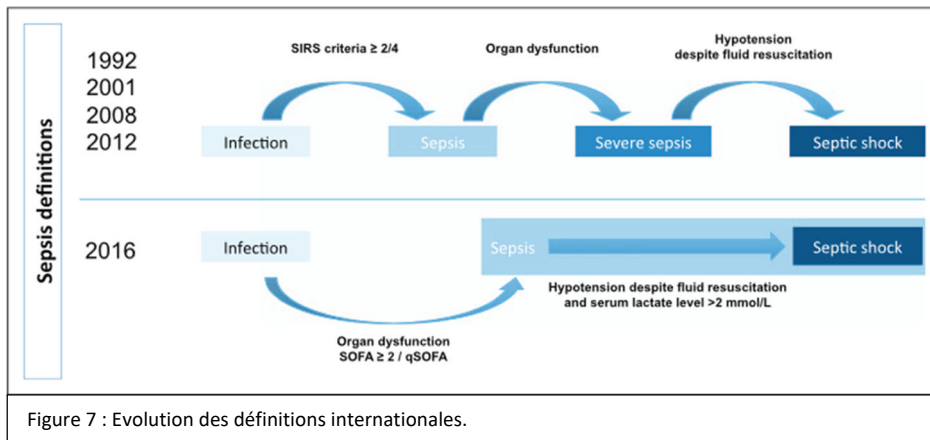
3 - Choc septique

Pour faire le diagnostic de choc septique, les experts proposent deux critères supplémentaires en plus du sepsis : une hypotension nécessitant un recours aux catécholamines intraveineuses et une lactatémie supérieure 2 mmol/L. Le tout résistant à un remplissage vasculaire "adéquat".

Cette définition du choc septique (69) permet d'identifier une population de malades qui a une mortalité supérieure à 40%. On est donc clairement dans un niveau de gravité supplémentaire.

4 - Synthèse de l'évolution des définitions jusqu'à Sepsis-3

De manière synthétique, l'éditorial de Verdonk et al (73) illustre l'évolution de la définition internationale du sepsis par cette figure (voir figure 7).



E - Validation rétrospective puis prospective des critères de la définition de Sepsis-3

Ces critères présents dans la définition ont été énoncés, puis rapidement validés.

Au regard de nombreuses bases de données rétrospectives (74), il a été montré que cette définition séparait bien les patients « qui vont mourir » (un groupe de malades dans un état de gravité) de ceux « qui ne vont pas mourir ».

Par la suite, la définition a été validée prospectivement. Dans cette étude brésilienne prospective en réanimation (75), trois niveaux de gravité ont été identifiés : sans sepsis (7% de mortalité), avec sepsis (25% de mortalité), avec un choc septique (46% de mortalité). Cette étude prospective précoce apporte ainsi une bonne validation externe des critères de la définition avec trois syndromes différents, et trois pronostics respectifs de gravité croissante.

IV - Sepsis et « Timing », pourquoi et comment « aller vite »

A - Le sepsis, une maladie "Temps-dépendant"

Le sepsis constitue une pathologie aiguë d'évolution rapidement défavorable en l'absence de prise en charge thérapeutique adaptée. Les deux axes principaux de la prise en charge

thérapeutique sont l'antibiothérapie, et la stabilisation hémodynamique par un remplissage vasculaire adéquat et le recours aux amines vasopressives.

Les études et essais cliniques sur les thérapeutiques du sepsis rendent systématiquement compte de la nécessité d'agir précocement. Cette notion de traitement précoce constitue la base de l'«Early Goal Directed Therapy» (76), et aboutit à une réduction significative de la morbidité démontrée (77-84).

Concernant plus spécifiquement l'antibiothérapie, et le délai cible pour une prise en charge optimale, les études rétrospectives montrent que l'administration précoce d'une antibiothérapie est associée à une amélioration de la survie (85,86).

A l'inverse, on observe que le retard à l'administration de l'antibiothérapie est associé à une augmentation de la mortalité de 6 à 7 % par heure de retard chez les patients en choc septique (87), ou encore à des dysfonctions d'organe plus graves et une extension des durées de séjour hospitalier (88).

Il a été démontré que seul le prélèvement rapide des hémocultures, du lactate et l'administration d'une antibiothérapie à large spectre étaient corrélés à la mortalité hospitalière alors que le remplissage vasculaire ne l'était pas (89).

B - Objectif thérapeutique, recommandation de la Surviving Sepsis Campaign

La Surviving Sepsis Campaign est un groupe d'experts internationaux édictant des recommandations internationales de prise en charge du sepsis. Ces recommandations sont régulièrement actualisées et mises à jour depuis 2004 en 2008, 2012, 2016 (90), et 2018 (91) à ce jour la dernière en date.

Ces recommandations rendent compte systématiquement de l'urgence à administrer l'antibiothérapie chez les patients présentant un sepsis. Cette administration par voie intraveineuse doit aujourd'hui être réalisée dans l'heure suivant le diagnostic de sepsis ou de choc septique (91). Il s'agit d'aller toujours plus vite dans la prise en charge des patients, on parle à ce titre de la Golden Hour désormais bien connue des cliniciens.

Il est à noter que l'émission de ces recommandations a un impact conséquent et plusieurs études avaient déjà souligné le lien entre le respect des recommandations et l'amélioration du pronostic (89,92,93).

C - Outils à disposition aux urgences concernant le dépistage précoce de ces malades à risque : Introduction des scores dans le raisonnement clinique

Une fois les objectifs établis par les recommandations, il convient notamment dans les services d'urgences d'organiser le parcours de soins pour remplir ces objectifs. Sont mis en place à ce titre des dispositifs et des procédures de soins adaptés.

Pour le clinicien, il s'agit de détecter très tôt les malades à risque d'évolution défavorable. Si plusieurs outils sont théoriquement à sa disposition, seul un outil clinique - tel un score clinique - permet une évaluation rapide car ne nécessitant pas d'examen complémentaire.

D - Différences entre SOFA et Q-SOFA

Comme vu précédemment, le score SOFA définit aujourd'hui la dysfonction d'organe, et quantifie l'ampleur de la défaillance organique.

Bien qu'étant un bon prédicteur de mortalité, le score SOFA est difficilement utilisable aux urgences du fait des nombreux items qui le composent.

Ce score implique notamment des critères biologiques, lesquels ne sont pas encore connus au moment de l'évaluation initiale aux urgences. Il s'agit d'un score adapté aux services de réanimation et unités de soins intensifs.

De manière concomitante, un score pronostique appelé Quick-SOFA (ou Q-SOFA) a été développé lors de la nouvelle définition (69).

Cet outil d'alerte qualitatif correspond à un score SOFA simplifié, il est composé seulement de trois critères cliniques binaires facilement évaluables au lit du malade ou en préhospitalier.

Ces trois critères sont : l'altération de l'état de conscience (1 point), la fréquence respiratoire supérieure à 22 cycle/minutes (1 point), la pression artérielle systolique inférieure à 100 mmHg (1 point). Lorsque le score Q-SOFA est supérieur ou égal à 2 points, il est considéré comme positif.



Figure 8 : Schémas du Q-SOFA.

E - Recommandation sur la manière d'utiliser le score Q-SOFA

La conférence de consensus de Sepsis-3 (69) précise dans la partie « Screening for Patients Likely to Have Sepsis » que le Q-SOFA « provide simple bedside criteria to identify adult patients with suspected infection, who are likely to have poor outcomes » et que le Q-SOFA « be used to prompt clinicians to further investigate for organ dysfunction, to initiate or escalate therapy as appropriate, and to consider referral to critical care or increase the frequency of monitoring, if such actions have not already be undertaken ». La task force considère également qu'un Q-SOFA positif « should also prompt consideration of possible infection in patients not previously recognized as infected ».

En français et plus synthétiquement le Q-SOFA constitue une aide au raisonnement clinique, à utiliser chez les patients pour qui une infection est suspectée. Un score Q-SOFA positif pour un patient doit inciter le clinicien à être particulièrement attentif sur le plan de la surveillance, des explorations complémentaires à envisager, du traitement, et des délais de prise en charge.

F - Validation Externe du Quick-SOFA

Le score Q-SOFA, de même que pour la définition, nécessitait de toute évidence une validation externe prospective notamment dans les services d'Urgences, afin d'évaluer ses performances prédictives.

Suite à la parution de ce score, l'évaluation de ses qualités pronostiques a fait l'objet de nombreuses études de validation externes (94-100).

En Europe, la validation prospective a été menée initialement au travers de l'étude SCREEN (101) qui a confirmé les performances pronostiques du Q-SOFA, outil d'alerte discriminant pour prédire la mortalité et ainsi déterminer par sélection les patients à risque d'évolution défavorable.

L'étude (101) est prospective, multicentrique, réalisée entre mai et juin 2016 en France, Espagne, Belgique et en Suisse auprès de 879 patients admis aux urgences avec une infection suspectée.

Le Q-SOFA permet dans cette étude d'identifier un quart des malades avec un Q-SOFA positif. Le taux de mortalité hospitalière sur l'ensemble de la population étudiée était de 8%. Il était de 3% parmi les patients dont le score Q-SOFA était négatif, contre 24% chez ceux présentant un Q-SOFA positif.

La conclusion de l'étude était que, aux urgences, le score Q-SOFA est significativement plus performant que le score SRIS ou les critères de l'ancienne définition (sepsis sévère) pour évaluer le risque de mortalité intra-hospitalière.

Enfin, il est prudent de rappeler que le Q-SOFA ne constitue pas un critère diagnostique (il ne fait pas partie de la définition), ni un outil de screening mais un outil pronostique, ou outil d'alerte permettant une sélection rapide des patients susceptibles de s'aggraver.

G - Les urgences : Un moment clé de la prise en charge

Les structures d'urgences constituent la porte d'entrée de près d'un tiers des patients en sepsis (43) ce qui constitue une proportion importante (85). Plusieurs articles de la littérature viennent souligner le rôle essentiel des services d'urgences dans l'identification, la gestion précoce, et l'orientation de ces malades (102-104).

Pourtant, dans les services d'urgences, il est observé que le nombre de patients recevant l'antibiothérapie dans les temps demeure particulièrement bas. Ceci était attribuable principalement aux présentations atypiques constituant des pièges diagnostiques, ainsi qu'à la surcharge de patients dans les services d'Urgences interdisant souvent une évaluation de qualité par les cliniciens (105-108).

Pour toutes ces raisons, le score Q-SOFA semble être à ce jour l'outil idéal pour une stratification initiale du risque aux urgences parmi les patients suspects d'infection.

H - Impact de l'utilisation pratique du score Q-SOFA

L'impact concret du déclenchement et de la diffusion de protocole de soins dès l'admission aux urgences sur la base du score Q-SOFA, mérite aujourd'hui d'être évalué. Autrement dit, il reste à démontrer si l'utilisation du Q-SOFA, en pratique clinique dans un service d'Urgences, permet une amélioration factuelle de la prise en charge de ces malades.

Nous proposons d'évaluer cette hypothétique amélioration thérapeutique au travers des délais de prise en charge pour ces patients. Notamment par l'évaluation du délai d'administration de l'antibiothérapie qui est un critère essentiel comme vu précédemment.

I - Problématique principale

Voici la problématique principale de ce travail de thèse : L'utilisation en pratique clinique du score Q-SOFA pour tout patient suspect d'infection dans un service d'urgences, permet-elle

de raccourcir significativement le délai d'administration de la première injection d'antibiotiques chez les patients admis en réanimation pour un choc septique ?

Nous faisons l'hypothèse que la réponse à cette question est affirmative, et voici comment nous procédons pour y répondre.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

I - Contexte de l'étude, généralités méthodologiques

L'hypothèse de ce travail de thèse est que l'utilisation du Q-SOFA permet de sensibiliser les équipes soignantes à la présence d'un sepsis, et ainsi de raccourcir le délai entre l'admission du patient et la première injection d'antibiotique.

Le service des urgences de Béthune-Beuvry a souhaité mettre en place l'utilisation du Q-SOFA, afin d'améliorer la détection précoce du sepsis, et dans un cadre collaboratif nous avons apporté une aide à cette mise en pratique. Cette mise en place a eu lieu à partir de la fin du mois de Février 2019.

Nous avons créé une étude monocentrique rétrospective comparative avant/après, sur une population de patients admis dans le service de réanimation et soins intensifs au CH de Béthune-Beuvry via les urgences ou le Smur, pour la prise en charge d'un choc septique survenu au plus tard à vingt-quatre heures de leur admission.

Afin de répondre à la problématique, nous souhaitons comparer les données de deux groupes, qui correspondent chacun à une période : un groupe "avant" et un groupe "après" la mise en place du score Q-SOFA.

La période « avant » s'étale du 1er Novembre 2016 au 28 Février 2019, la période « après » s'étale du 1er Mars 2019 au 31 Janvier 2020.

II - Objectifs de la recherche

A - Objectif Principal

Évaluer si l'utilisation systématique du Q-SOFA aux urgences chez tout patient suspect d'infection permet d'améliorer la prise en charge des patients septiques en raccourcissant le délai d'administration de l'antibiothérapie initiale.

B - Objectifs Secondaires

- 1 - Évaluer la faisabilité de l'utilisation du Q-SOFA aux urgences.
- 2 - Évaluer l'impact sur les durées de séjour au SAU et dans le service de réanimation.

3 - Évaluer l'impact sur la mortalité à la sortie du service de réanimation après un choc septique.

4 - Décrire les caractéristiques de la population, le mode de présentation clinique et paraclinique initial du choc septique, et l'évaluation des pratiques concernant le parcours de soin et la prise en charge thérapeutique initiale de ces malades.

II - Méthodologie

A - Plan expérimental

Notre schéma est une étude comparative avant/après, évaluant l'implémentation du Q-SOFA dans le SAU du CH de Béthune-Beuvry. Il s'agit d'une étude non interventionnelle n'impliquant pas la personne humaine, de catégorie 4 (hors loi JARDE).

Le service des urgences de l'hôpital Béthune-Beuvry a décidé d'utiliser de manière systématique le score Q-SOFA chez les patients suspects d'infection à partir du mois de Février 2019, afin de détecter les patients susceptibles de présenter un sepsis, justifiant le recours à une antibiothérapie rapide. Notre étude a pour but d'évaluer si cette alerte permet de débiter plus rapidement l'antibiothérapie chez les patients graves qui seront admis en réanimation.

Cette modification des pratiques du service des urgences a été réalisée sur initiative du chef de service, Dr Alain Éric DUBART, et du chef de service de réanimation, Dr Christophe VINSONNEAU.

La mise en place du Q-SOFA s'est faite selon trois modalités auxquelles nous avons contribué en tant qu'aide à la mise en pratique.

- Première modalité : la composante informatique. A la fin du mois de Février 2019, une fenêtre « pop-up » a été mise en place dans le logiciel des urgences Urqual, pour tout patient avec une température inférieure à 36° ou supérieur à 38°. Cette fenêtre pop-up rappelait simplement et de manière non contraignante de « penser à calculer le Q-SOFA pour stratifier le risque : état de conscience, fréquence respiratoire, pression artérielle systolique ». Cette mention s'affichant, permet ainsi d'alerter les médecins ainsi que les infirmiers(ères).
- Deuxième modalité : la composante iconographique. Dans un cadre collaboratif, nous avons aidé le SAU en réalisant trois posters différents de sensibilisation, qui ont été affichés dans le service dans plusieurs lieux stratégiques (lieu d'accueil par les IDE, bureau médical). Ces schémas étaient également consultables à tout instant sur support informatique par tout professionnel médical ou paramédical. Ces posters

rappellent de différentes façons les critères du score Q-SOFA, leur provenance ainsi que la signification d'un score positif et ses implications (cf partie Annexes).

- Troisième modalité : la composante orale interactive. Nous sommes intervenus à plusieurs reprises oralement auprès des équipes médicales et paramédicales du SAU. Ceci a permis de délivrer une information orale présenteielle explicative et interactive, sur la diffusion des posters dans le service, et la mise en place du « pop-up » dans le logiciel.

Le moment de cette mise en place du score sépare les deux périodes comparées (dites phase 1 et phase 2), et définit ainsi deux groupes de patients :

- Groupe 1 (phase 1 « avant ») : du 1er Novembre 2016 au 28 Février 2019, c'est-à-dire avant la mise en place du Q-SOFA.
- Groupe 2 (phase 2 « après ») : du 1er Mars 2019 au 31 Janvier 2020, c'est-à-dire après la mise en place du Q-SOFA dans le service des urgences selon les différentes modalités décrites précédemment.

On précise que les deux périodes phase 1 et phase 2 sont nécessairement bornées dans le temps et non extensibles. Nous n'avons pu étendre cette durée ni en remontant plus antérieurement dans les dates de la phase 1, ni en prolongeant la durée de la phase 2.

En effet le début de la période totale correspondant au changement de chef de service de réanimation ayant entraîné des raccourcissements du délai d'admission en réanimation, et de la durée d'hospitalisation en réanimation.

La fin de la période totale quant à elle correspond aux premiers cas de COVID19 en France, ce qui a induit une vigilance particulière des équipes de soins concernant la mesure de la fréquence respiratoire dès l'admission aux Urgences dans tous les services de France indépendamment de son utilisation ou non dans le score Q-SOFA.

Nous avons estimé qu'étendre davantage la période dans un sens ou dans l'autre permettrait certes d'inclure davantage de patients dans l'étude, mais entraînait l'apparition de plusieurs biais supplémentaires, et nous ne l'avons donc pas fait.

B - Population concernée.

La population étudiée est celle des patients admis en réanimation et soins intensifs du CH de Béthune-Beuvry depuis le service des urgences du même CH, ou via le Smur du même établissement hospitalier, et qui ont présenté un choc septique au cours des 24 premières heures ayant suivi leur admission à l'hôpital.

1 - Critères d'inclusion

- Patient majeur admis en réanimation du CH Béthune-Beuvry.
- Prise en charge initiale par le SAU ou l'équipe Smur de Béthune-Beuvry, ou en admission directe en réanimation via le Smur de Béthune-Beuvry.
- Présentant le/les code(s) diagnostique(s) « choc septique » ou l'association de codage « sepsis » et « défaillance multiviscérale ».
- Inclusion dans le groupe 1 : lorsque la date d'admission administrative à l'hôpital était comprise entre le 1^{er} Novembre 2016 et le 28 Février 2019.
- Inclusion dans le groupe 2 : lorsque la date d'admission administrative à l'hôpital était comprise entre le 1^{er} Mars 2019 et le 31 Janvier 2020.

La liste des patients présentant les codes diagnostiques « choc septique » ou l'association de codage « sepsis » et « défaillance multi viscérale » a ainsi été extraite par le DIM de l'hôpital Béthune-Beuvry. Un tri basé sur les dossiers médicaux a ainsi été réalisé pour ne retenir que les patients répondant aux critères d'inclusion précités.

Les patients ont alors pu être inclus dans les groupes 1 et 2 selon chacune des deux périodes décrites.

2 - Critères de non-inclusion

Il est à noter qu'aucun patient de moins de 18 ans n'était inclus dans l'étude, car le service de réanimation dans lequel nous réalisons l'étude est un service adulte.

Par ordre de primauté, les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Admission en réanimation via un autre service que les urgences de Béthune.

De nombreux patients de la liste provenaient d'un autre centre hospitalier périphérique et transféré directement en réanimation, sans passage aux urgences du centre hospitalier de Béthune. De toute évidence la mise en place du Q-SOFA aux urgences de Béthune n'avait pas pu affecter le délai d'antibiothérapie chez ces patients.

- Défaillance multiviscérale initiale dont l'étiologie n'était pas attribuable au sepsis.

En effet le motif initial d'admission en réanimation, c'est-à-dire l'élément initial faisant la gravité du tableau, n'était pas nécessairement le sepsis ou le choc septique, le patient pouvait être admis pour une autre raison. Pour ces patients une antibiothérapie plus précoce ne constitue pas, à priori, une amélioration de la prise en charge.

- Développement d'un choc septique à plus de 24 heures après l'admission initiale du patient.

En effet le lien de causalité entre délai d'antibiothérapie et évolution favorable ou défavorable du patient était jugé insuffisant chez ces patients. A noter que ce critère d'exclusion rejoint le précédent : ces patients étaient admis en réanimation pour un autre motif, et développaient un choc septique dans un second temps, à plus de 24 heures.

- Exclusion des dossiers avec données manquantes, introuvable à la consultation des dossiers informatiques et papiers.

Certains dossiers présentaient trop de données manquantes. Pour d'autres, les données manquantes étaient peu nombreuses mais essentielles, par exemple lorsque le délai de l'antibiotique était introuvable. Dans les deux cas, ces patients ont été exclus de l'étude.

3 - Parcours de soins particuliers

Il est à noter que parmi les patients inclus dans l'étude certains avaient des parcours de soins qui méritent une attention particulière dans le recueil et le traitement des données :

- Admission directe en réanimation via le Smur Béthune. Le personnel médical et paramédical de l'équipe du Smur faisant partie intégrante du SAU, nous avons cherché à inclure ces patients dans l'étude lorsque cela était possible.
- Patients passés au bloc opératoire entre les urgences et la réanimation : pyélonéphrite aiguë obstructive, et péritonite principalement.
- Patients étant passés par l'Uhd avant transfert en réanimation.

On précise pour ces cas particuliers que le délai d'administration considéré reste toujours celui entre le premier contact du patient avec l'équipe paramédicale ou médicale des urgences de Béthune, et la validation informatique par l'IDE de la première injection d'antibiothérapie, ou l'heure notée d'administration sur la feuille papier lorsque les antibiotiques étaient administrés pendant l'intervention Smur ou encore au bloc ou en réanimation.

C - Critères de jugement

1 - Critère de jugement principal

Le CJP est le délai entre l'admission informatique administrative du patient aux urgences de Béthune, et la validation informatique de la première injection d'antibiothérapie par l'infirmier(ère).

A noter que, pour les patients admis directement via le Smur Béthune en réanimation sans passer par les urgences, on considère le moment de l'arrivée du Smur sur les lieux de l'intervention comme le début de la durée mesurée.

De même que pour les patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie pendant l'intervention du Smur on considère le moment de l'arrivée du Smur sur les lieux de l'intervention comme le début de la durée mesurée.

Pour les patients ayant reçu l'antibiotique avec le Smur, ou au bloc opératoire, ou en réanimation, on considèrerait l'heure notée sur papier comme la fin de la période.

2 - Critère de jugement secondaires

a - Le nombre et la proportion de patients dans chaque groupe, pour lesquels la fréquence respiratoire a été notée dans les constantes initiales, témoin indirect de la mesure du Q-SOFA.

b - Le nombre et la proportion de patients dans chaque groupe, pour lesquels le score Q-SOFA est calculable.

c - La durée de séjour dans le service d'accueil des urgences.

d - La durée de séjour en réanimation.

e - La mortalité à la sortie du service de réanimation.

D - Analyse globale et comparative

Le cœur de notre étude est une comparaison entre les phases 1 et 2 sur les CJP et CJS. Cependant, nous avons également réalisé une étude de type observationnelle sur l'ensemble de la population étudiée, permettant de remplir certains objectifs secondaires sus décrits.

Le but de cette analyse globale consiste notamment à mieux comprendre quelles sont les caractéristiques de la population présentant un choc septique au CH de Béthune Beuvry, leur mode de présentation clinique et paraclinique, et de réaliser une évaluation des pratiques

concernant le parcours de soin de ces patients, la prise en charge thérapeutique et l'évolution des malades.

III - Durée et modalités d'organisation de la recherche

A - Déroulement pratique de la recherche

Il s'agit d'une étude rétrospective sur analyse de données recueillies dans les dossiers médicaux. Nous avons consulté les dossiers patients informatisés et papiers, pour les deux périodes concernées, ces données ont été reportées dans un tableur Excel, puis transmises au statisticien pour analyse. Enfin les tableaux de résultats ont pu être réalisés.

B - Informations des participants

Il n'y a pas de recueil de consentement à rechercher car il s'agit d'une étude non interventionnelle rétrospective de catégorie 4 (hors loi JARDE).

En revanche, tous les patients ou leurs proches reçoivent à l'admission en Service de réanimation un livret d'accueil dans lequel il est expliqué que le service est impliqué dans les travaux de recherches cliniques susceptible de nécessiter le recours aux données anonymisées des dossiers patients, et qu'ils ont le droit de s'y opposer.

Aucune opposition n'a été retrouvée sur l'ensemble des dossiers consultés pendant ce travail de recherche.

IV - Nature et origine des données recueillies

A - Nature des données recueillies

Pour chaque patient inclus dans l'étude, et non exclu, nous avons recherché l'ensemble des données suivantes, rapportées dans un tableur Excel.

- Age du patient au moment de l'hospitalisation considérée.
- Sexe du (de la) patient(e).
- Comorbidités notées dans les antécédents : maladie respiratoire chronique, existence d'une oxygénothérapie longue durée, tabagisme actif ou sevré depuis moins de 5 ans, consommation éthylique chronique quotidienne ou pluriquotidienne, cirrhose

hépatique connue, diabète, tabac non sevré, insuffisance rénale chronique dialysée ou terminale connue.

- Constantes initiales : nous avons recueilli les constantes les plus précoces disponibles réalisées par l'équipe des Urgences (température, pression artérielle systolique, pression artérielle diastolique, fréquence cardiaque, saturation en oxygène, fréquence respiratoire, quantité d'oxygène délivré, Glasgow). A noter que pour les patients ayant bénéficié d'une prise en charge par le Smur de Béthune, les constantes relevées étaient celles du Smur lorsqu'elles étaient disponibles, et celles d'admission aux urgences lorsqu'elles ne l'étaient pas.
- Variable qualitative : la FR avait-elle été notée initialement ? oui ou non.
- Valeur qualitative du quick SOFA initial : positif, négatif.
- Variable qualitative : le Q-SOFA est-il calculable ? oui ou non
- Biologie sanguine initiale : première valeur mesurée (leucocytes, créatininémie, bilirubinémie totale, taux de plaquettes, dosage sanguin du lactate, dosage sanguin de la CRP). On précisait pour les leucocytes, la créatininémie, la bilirubine totale, le taux de plaquettes, et pour le dosage sanguin du lactate si le dosage sanguin était dans les normes ou hors normes.
- Prise en charge par le Smur de Béthune initialement : oui ou non.
- Passage par le SAU avant l'admission en Réanimation : oui ou non.
- Passage par l'Uhd avant admission en réanimation : oui ou non.
- Passage par le bloc opératoire avant admission en réanimation : oui ou non.
- Noradrénaline débutée avant la réanimation : oui ou non.
- Dose initiale de noradrénaline rapportée dans le dossier, ayant permis une première stabilisation du choc septique.
- Première injection d'antibiotique réalisée avant sortie du SAU : oui ou non.
- Délai d'administration de la première injection d'antibiotique (en minutes).
- Durée du séjour au SAU (en minutes).
- Durée de séjour en Réanimation (en nombre de jours).
- Statut à la sortie de Réanimation : décédé ou survivant.
- Point d'appel infectieux : respiratoire (oui ou non), urologique (oui ou non), abdominal (oui ou non), cutané (oui ou non), neurologique (oui ou non), ostéoarticulaire oui ou non), ou autre (oui ou non). La mention "autre" (correspond soit à un autre point d'appel que ceux susmentionnés), soit que le point d'appel infectieux est indéterminé.

B - Origine des données recueillies

Les données seront recueillies à partir des dossiers informatisés sur la base des logiciels utilisés aux urgences et en réanimation du centre hospitalier de Béthune, et des dossiers papiers qui eux sont demandés aux archives du CH de Béthune.

Sur l'ensemble des données recueillies, une majeure partie était accessible via le DPI.

Seules les données suivantes ont nécessité un recueil sur dossier papier :

- Constantes initiales des patients ayant bénéficié d'une prise en charge par le Smur (notées sur la feuille Smur).
- Heure de l'administration de l'antibiothérapie initiale lorsque celle-ci avait été réalisée avec le Smur, ou au bloc, ou en service de réanimation (prescription papiers).

C - Quelques précisions sur les choix réalisés pour le recueil des données

La liste des dossiers a été récupérée par messagerie sécurisée auprès du DIM et a constitué les lignes du tableur Excel de recueil. Les données recueillies énoncées précédemment étaient rapportées dans les colonnes.

Soit au total : plus de 90 patients inclus dans l'étude, 43 données par patients, soit presque 4000 éléments ponctuels d'informations recueillies, anonymisée et rapportées dans chaque case du tableur Excel, lequel tableur a été transmis au médecin statisticien Dr Jihad Mallat avec qui nous avons travaillé pour l'analyse des données.

A noter concernant les constantes initiales : lorsque le patient a été pris en charge par le Smur on recueillait les constantes à la prise en charge Smur et non les constantes initiales retrouvées aux urgences, les thérapeutiques réalisées pendant l'intervention ayant pu modifier ces constantes ; lorsque la feuille d'intervention du Smur était indisponible ou non retrouvée, nous rapportions alors dans le tableur les constantes à l'admission aux urgences.

En particulier si la fréquence respiratoire n'était pas notée sur la feuille d'intervention Smur mais était notée à l'admission aux Urgences elle était considérée comme "notée". En revanche lorsqu'il n'y avait pas d'intervention Smur, et que la fréquence respiratoire était absente des constantes d'admission aux urgences et de l'observation médicale initiale, nous la considérons comme "non notée", y compris pour les cas où elle était précisée plus tard dans la prise en charge des urgences lors des réévaluations.

Pour les variables biologiques, il est à noter que lorsque ces dosages n'avaient pas été demandés dans la première biologie sanguine réalisée, on prenait la valeur la plus précoce disponible dans la limite des premières 24 heures d'admission à l'hôpital. Lorsque le dosage n'avait pas été demandé dans les 24 premières heures d'hospitalisation, il était considéré comme introuvable et donc comme une donnée manquante.

Par ailleurs, il est à noter que dans toute l'étude les unités de réanimation et de soins continus sont considérées comme un seul et même service.

D - Justification au recours aux données nominatives

Les données recueillies ont été une à une anonymisées avec le recueil des initiales des patients ainsi que le mois et l'année de naissance. Un fichier papier de concordance a été réalisé afin de relier les données anonymisées aux dossiers patients.

V - Méthode d'analyse statistique des données

Les variables quantitatives continues sont exprimées en médianes et interquartiles avec les 25^{ème} et 75^{ème} percentiles [IQR] ou en moyenne et écart-type, en fonction de l'estimation de la distribution respectivement non normale ou normale. Cette normalité des distributions a été testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre d'effectif et en pourcentage.

Les variables continues sont comparées à l'aide de Wilcoxon rank-sum test (wcx) pour les variables à distribution non-normale et à l'aide du Student t test (stt) pour les variables avec une distribution normale. Les variables qualitatives sont comparées à l'aide du test de Chi2 et du le Fischer exact Test (fsh).

Le coefficient de significativité des tests comparatifs est exprimé par la notation classique du p . La valeur $p < 0.05$ a été considérée comme une différence statistiquement significative.

Le logiciel de statistique utilisé pour cette analyse est le logiciel STATA pour Windows vs. 14.

VI - Aspects éthiques et légaux

A - Consultation du Comité d'éthique

Une demande a été déposée auprès du Comité d'Éthique de Lille conformément à la législation en vigueur. La réponse écrite du vice-président du CPP Nord-Ouest IV (CPP Nord-Ouest IV / Bâtiment ex-USNB / 6 rue du Professeur Laguesse / Centre Hospitalier Universitaire de Lille), docteur Francis VASSEUR était la suivante : "J'ai attentivement pris connaissance de ce travail de thèse. Au vu des documents qui nous ont été transmis, ce travail n'entre pas dans le cadre de la loi Jardé, il n'y a donc pas besoin d'un avis CPP préalable. En effet, c'est une analyse rétrospective de données acquises pendant le soin. Il faudra seulement respecter la MR-004 en ce qui concerne le traitement des données personnelles et médicales."

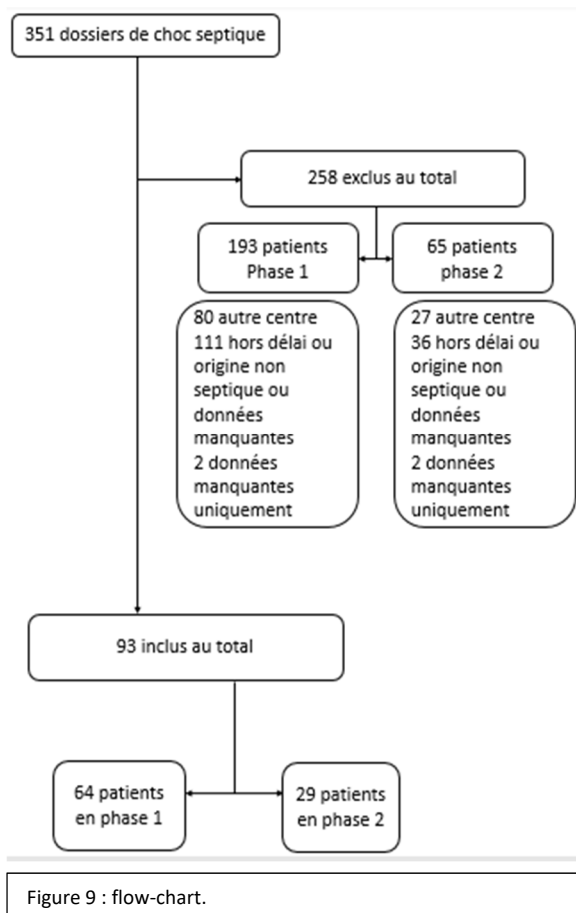
B - Recours à la CNIL, inscription à la Clinical Trials

L'étude répond aux critères MR-004, et ne fait pas l'objet d'un dépôt à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Aucune inscription à la Clinical Trials n'est requise compte tenu du caractère strictement rétrospectif de cette étude.

RÉSULTATS

I - Répartition des patients, organigramme et flow-chart



Le flow-chart de notre étude a pu être réalisé (figure 9).

On constate sur celui-ci que la liste remise par le DIM comporte un grand nombre initial de dossiers de choc septiques (n=351).

Ces 351 dossiers se répartissent en 93 patients inclus (64 en phase 1 et 29 en phase 2), et 258 patients exclus (193 de la phase 1, et 65 de la phase 2).

Ainsi, plus de 70 % de l'ensemble des dossiers de choc septique ont été exclus de l'étude, ce qui constitue une très forte proportion.

Parmi ces exclus, nombre de patients (n=107) n'étaient pas passés par le SAU du CH Béthune-Beuvry (transférés depuis un autre établissement admis directement en Réanimation sans passage par les Urgences, transferts en réanimation depuis d'autre

service du CH Béthune que les urgences), et ces dossiers étaient donc exclus d'emblée, car l'information était accessible dès l'ouverture du dossier informatisé.

Concernant les autres patients exclus, lorsque la survenue d'un choc septique était hors délais, l'étiologie de la défaillance initiale (ayant amené le patient en réanimation) n'était pas d'origine septique, la plupart du temps.

Nous avons donc groupé les patients exclus « hors délai », ou « origine non septique », ou « manque de donnée » sur l'organigramme, car ces patients présentaient systématiquement au moins deux parmi ces trois critères d'exclusion. 147 patients ont été exclus de cette manière.

Enfin, on retient également qu'un petit nombre de patients (deux patients par phase, soit quatre patients en tout dans l'étude) ont été exclus pour un problème de manque de données uniquement, notamment parce que le CJP était introuvable dans ces dossiers.

A noter que cette proportion est négligeable sur un ensemble de 351 dossiers, et donc malgré le caractère rétrospectif de notre étude, le biais de mémorisation ou de perte de données est minime, et nous ne le retenons pas comme un facteur limitant majeur.

In fine, nous obtenons un échantillon de population restreint sur lequel porte cette étude : notre analyse est faite sur 93 patients au total, dont 64 en phase 1 et 29 en phase 2.

II - Résultats

Pour chaque variable, lorsqu'il y a une ou plusieurs données manquante(s) pour cette variable, on précise par (N=) le nombre de patients chez qui cette variable est mesurée, c'est-à-dire le nombre d'observations avec cette variable présente. Lorsque ce nombre N n'est pas précisé, cela signifie que la variable est retrouvée dans l'ensemble des dossiers consultés du groupe concerné.

A - Caractéristiques de la population (tableau 1)

		Phase 1 (N=64)	Phase 2 (N=29)	Total (N=93)	<i>P</i>
Genre, Age	Sex Ratio (H/F)	29/35	17/12	46/47	0.268
	Âge (années)	70.5 [60-77]	67 [59-73]	70 [60-77]	0.483
Comorbidités	MRC (n, %)	22 (34,4%)	14 (48,3%)	36 (38,7%)	0.252
	OLDD (n, %)	5 (7,8%)	2 (6,9%)	7 (7,5%)	1.000
	Tabac (n,%)	27 (42,2%)	13 (44,8%)	40 (43,0%)	0.825
	OHC (n, %)	28 (43,8%)	14 (48,3%)	42 (45,2%)	0.822
	Cirrhose (n, %)	9 (14,1%)	2 (6,9%)	11 (11,8%)	0.493
	Diabète (n, %)	17 (26,6%)	9 (31,0%)	26 (28,0%)	0.803
	IRéC (n, %)	0 (0%)	2 (6,9%)	2 (2,2%)	0.095

H/F : rapport du nombre d'homme sur le nombre de femme ; MRC: présence d'une maladie respiratoire chronique ; OLDD : présence d'une oxygénothérapie longue durée au domicile ; OHC : présence d'un éthylisme chronique ; IréC : Insuffisance rénale chronique terminale ou dialysée.

B - Modes de présentation et gravité (tableau 2)

		Phase 1 (N=64)	Phase 2 (N=29)	Total (N=93)	p
Constantes initiales	T° (C°)	37.2 [36,8 ; 37,7]	37.8 [37.2 ; 38.3] (N=28)	37.4 [37.1 ; 37.7] (N=92)	0.136
	PAS (mmHg)	97 [80 ; 113]	117 [96 ; 134] (N=28)	99 [84 ; 123] (N=92)	0.007
	PAD (mmHg)	57 [49 ; 70]	60 [49 ; 77] (N=28)	58 [49 ; 71] (N=92)	0.508
	FC (bpm)	109.3 [103 ; 116] (N=63)	114.2 [105 ; 123] (N=28)	110.8 [106 ; 116] (N=91)	0.382
	Sat O2 (%)	94 [91 ; 97] (N=63)	93 [90 ; 97] (N=28)	93 [90 ; 97] (N=91)	0.236
	FR (c/min)	29.7 [26.6 ; 32.7] (N=29)	30.3 [26.9 ; 33.8] (N=21)	29.9 [27.7 ; 32.2] (N=50)	0.765
	Oxygène Requirant (n, %)	23 (37.1%) (N=62)	7 (25,0%) (N=28)	30 (33.3%) (N=90)	0.337
	Conscience altérée (n, %)	19 (32.2%) (N=59)	6 (22.2%) (N=27)	25 (29.1%) (N=86)	0.446
	Q-SOFA positif (n,%)	20 (69.0%) (N=29)	12 (57.1%) (N=21)	32 (64,0%) (N=50)	0.551
Point d'appel infectieux	Respiratoire (n, %)	21 (32,8%)	12 (41,4%)	33 (35.5%)	0.446
	Urologie (n, %)	14 (21.9%)	3 (10.3%)	17 (18.3%)	0.251
	Hépatodigestif (n, %)	21 (32.8%)	9 (31.0%)	30 (32.3%)	1.000
	Cutanée (n, %)	5 (7.8%)	4 (13.8%)	9 (9.7%)	0.453
	Neurologique (n, %)	0 (0%)	1 (3.5%)	1 (1.1%)	0.312
	Ostéo Articulaire (n, %)	1 (1.6%)	0 (0%)	1 (1.1%)	1.000
	Autres (n, %)	3 (4.7%)	3 (10.3%)	6 (6.5%)	0.371
Gravité	Score IGS moyen	54 [42.5 ; 74.5]	53 [44 ; 76]	53 [44 ; 76]	0.964
Biologie sanguine	Leucocytes (G/L)	11.3 [7.3 ; 17.1]	15.2 [7.7 ; 16.9]	12.2 [7.5 ; 17.0]	0.388
	Leuco hors normes (n, %)	44 (68.8%)	21 (72.4%)	65 (69.9%)	0.810
	Créatinine (mg/L)	17 [12 ; 26]	16 [9 ; 23]	16 [11 ; 26]	0.271
	Créatinine hors normes (n, %)	50 (78.1%)	19 (65.5%)	69 (74.2%)	0.211
	Bilirubine totale (mg/L)	8 [6 ; 12] (N=63)	6 [5 ; 14]	8 [6 ; 12] (N=92)	0.225
	Bilirubine totale hors normes	14 (22.2%)	8 (27.6%)	22 (23.9%)	0.605

Taux de plaquettes (G/L)	189.5 [140 ; 280] (N=62)	284 [172 ; 322]	212 [150 ; 316] (N=91)	0.039
Thrombopénie	16 (25.8%)	4 (13.8%)	20 (22.0%)	0.279
Lactatémie (mmol/L)	3.6 [2 ; 6] (N=61)	2.9 [1.9 ; 4.9]	3.25 [2 ; 5.4] (N=90)	0.333
Lactate hors normes (n, %)	44 (72.1%)	21 (72.4%)	65 (72.2%)	1.000
CRP (mg/L)	179 [65.7 ; 303] (N=63)	121 [58.5 ; 250]	166 [61.1 ; 289.5] (N=92)	0.60

T°(C°) : Température en degrés Celsius ; PAS : Pression Artérielle Systolique ; PAD Pression Artérielle Diastolique ; FC : Fréquence Cardiaque ; Sat : Saturation en oxygène ; FR : Fréquence Respiratoire ; mmHg: millimètres de mercure ; G/L : giga par litre ; mg/L : milligramme/litre ; mmol/L : millimol par litre.

C - Évaluation des pratiques, et devenir des patients (tableau 3)

		Phase 1 (n=64)	Phase 2 (n=29)	Total (n=93)	p
Caractéristique de la prise en charge	Smur	23 (35.9%)	5 (17.2%)	28 (30.1%)	0.089
	SAU	61 (95.3%)	29 (100%)	90 (96.8%)	0.549
	Uhcd	12 (18.8%)	5 (17.2%)	17 (18.3%)	1.000
	Bloc opératoire	16 (25.0)	8 (27.6)	24 (25.8%)	0.802
	FR notée (n, %)	29 (45.3%)	21 (72.4%)	50 (53.8%)	0.024
	* FR notée (n, %) *	26 (42.6%) (N=61) *	21 (72.4%) (N=29) *	47 (52.2%) (N=90)*	0.012 *
	Q-SOFA calculable (n, %)	29 (45.3%)	21 (72.4%)	50 (53.8%)	0.024
	* Q-SOFA calculable (n, %) *	26 (42.6%) (N=61) *	21 (72.4%) (N=29) *	47(52.2%) (N=90)*	0.012 *
	Nad débutée avant la réa (n, %)	34 (53.1%)	17 (58.6%)	51 (54.8%)	0.659
	Dose de Nad (mg/h)	2.7 (N=59)	2.4 (N=28)	2.6 (N=87)	0.647
ATBie au SAU (n, %)	43 (67.2%)	17 (58.6%)	60 (64.5%)	0.486	
Délai médian de l'ATBie (min), [IQ]	224 [126-351]	199 [156-277]	211 [138-142]	0.794	
* Délai médian de l'ATBie (min), [IQ] *	233 [138-352] (N=61) *	199 [156-277] (N=29) *	215 [151-346] (N=90) *	0.563	
Evolution	DMS au SAU (min),	242 [167 ; 336]	270 [158 ; 327]	246 [168 ; 334]	0.970

	[IQ]				
*	DMS au SAU (min), [IQ] *	246 [187 ; 336] (N=61) *	270 [158 ; 327] (N=29) *	255 [185 ; 336] (N=90)*	0.736 *
	DMS en Réa (jrs), [IQ]	6 [3 ; 10]	4 [2 ; 9]	5 [3 ; 10]	0.338
*	DMS en Réa (jrs), [IQ] *	6 [3 ; 10] (N=61) *	4 [2 ; 9] (N=29) *	5 [3 ; 10] (N=90)*	0.339 *
	Mortalité à la sortie de Réa (n,%)	27 (42.2%)	12 (41.4%)	39 (41.9%)	1.000
*	Mortalité à la sortie de Réa (n,%) *	27 (44.3%) (N=61) *	12 (41.4%) (N=29) *	39 (43.3%) (N=90)*	0.824 *

Smur : existence d'une prise en charge par le Smur du CH Béthune-Beuvry ; SAU: existence d'un passage au Service d'Accueil des Urgences ; Uhd : existence d'un séjour à l'Uhd ; Bloc : existence d'un passage au bloc opératoire avant l'admission dans les services de réanimation ; FR notée : nombre et proportion de patients pour qui la fréquence respiratoire est notée dans les constantes initiales ; Nad : Noradrénaline ; ATBie : antibiothérapie ; DMS : Durée médiane de séjour ; Réa : service de réanimation. Le CJP est surligné en orange, les CJS sont surlignés en jaune pour une meilleure lisibilité. Les cases avec la mention étoile * correspondent à l'analyse statistique des CJP et CJS réalisée uniquement sur la population passée par le SAU, donc en excluant par rigueur les quelques patients admis directement en réanimation via le Smur.

DISCUSSION

I - Synthèse des résultats et interprétation

A - Concernant l'analyse globale

1 - Remarques préliminaires

L'objectif fondamental n'était certes pas de réaliser une évaluation des pratiques dans le service mais plutôt de chercher à les améliorer.

Cependant les informations recueillies pour chaque patient étaient nombreuses. L'échantillon de population globalement observé est finalement relativement conséquent et intéressant à analyser dans son ensemble, ce que nous avons fait.

On précise ainsi les caractéristiques de la population étudiée dans son ensemble ainsi que le mode de présentation clinique, la gravité générale, le mode de présentation paraclinique. Nous réalisons également une évaluation des pratiques sur le parcours de soin de ces patients, et les éléments de prise en charge.

Cette partie « analyse globale » est surtout un travail annexe qui apporte un éclairage complémentaire et une vue d'ensemble.

2 - Interprétation des résultats

Pour l'analyse globale, on s'intéresse aux colonnes « Total » sur chacun des quatre tableaux.

Une première observation est que sur l'ensemble des données recueillies parmi ces patients inclus, les données manquantes sont extrêmement peu nombreuses, ce qui est logique étant donné que les patients avec trop de données manquantes ont été exclus au préalable (voir flow-chart).

Dans ce contexte, les résultats obtenus pour l'ensemble des variables recueillies sont interprétables et précieux.

a - Tableau 1, caractéristiques de la population

Nous obtenons une population dont le sex ratio est proche de 1, et dont l'âge moyen calculé est 70 ans. Ceci correspond à une population plutôt classique de patients de réanimation, ou plus largement de patients hospitalisés.

On observe que cette population présente de très nombreuses comorbidités. En effet 38,71% des patients présentent une maladie respiratoire chronique, 7,53% ont une oxygénothérapie longue durée au domicile, 43.01% un tabagisme actif, 45.16% un éthylisme chronique quotidien, 11.83% sont cirrhotiques, 27.96% ont un diabète, 2.15% ont une insuffisance rénale chronique terminale ou dialysée (voir tableau 1).

b - Tableau 2, modes de présentation

Constantes initiales

Les résultats pour la température, la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la saturation en oxygène nous montrent que ces critères semblent assez peu prédictifs d'une évolution défavorable.

En effet les chiffres obtenus (température moyenne 37,4°C pression artérielle systolique et diastolique moyennes à 104/61, et fréquence cardiaque à 110, saturation 91,9%) en moyenne sont dans les normes ou peu éloignés. Or tous ces patients ont présenté un choc septique dans les 24 premières heures de leur hospitalisation.

Ceci met en lumière la pertinence de notre travail : les constantes initiales ne paraissent pas très utiles ici pour prédire la dégradation à venir du patient, ce qui souligne l'importance de la fréquence respiratoire et du Q-SOFA.

En revanche, la fréquence respiratoire moyenne observée (29,9 cycles par minute) montre que l'on est loin au-dessus de la limite des 22 cycles minutes de notre score. Ceci semble faire de la fréquence respiratoire un critère intéressant dans la prédiction de l'aggravation.

De même, de nombreux patients (29.1%) ont une altération de la conscience. A noter qu'il s'agit d'une altération minimale (sommolence ou confusion) pour une très large majorité d'entre eux. Ce critère est manifestement intéressant et mérite d'y être attentif.

Enfin on souligne que le Q-SOFA -parmi les patients pour qui il est calculable- est positif dans seulement 64% des cas. Cela semble témoigner une limite de ce score qui n'est pas systématiquement positif chez des patients pourtant amenés à s'aggraver. Autrement dit un Q-SOFA négatif n'indique pas que le patient est non grave.

Point d'appel infectieux

Le point d'appel infectieux était respiratoire chez 35,5% des patients, hépato digestif dans 32.3% des cas, urologique chez 18,3% des patients, cutanée chez 9,7% des cas. Enfin il est neurologique dans 1,1% des cas, ostéoarticulaire dans 1,1% des cas, et autres ou indéterminée dans 6.5% des cas.

On précise que le point d'appel respiratoire correspond majoritairement à des pneumopathies, dans certains cas à une grippe (surinfectée ou non), et dans une moindre mesure à des pleurésies purulentes.

Le point d'appel hépato digestif est représenté par des péritonites de point d'appel multiples (biliaire, stercorale, abcès appendiculaire, ulcère perforé, sigmoïdite), des cholécystites, angiocholites, hernie ombilicale étranglée, ischémie mésentérique, translocation sur fécalome, surinfection de liquide d'ascite, translocation sur adénocarcinome œsophagien).

Le point d'appel urologique correspond aux pyélonéphrites, obstructives ou non, parfois sur rein unique.

Le point d'appel cutanée correspond à des dermo-hypodermes (érysipèle), surinfection de port à cathéter, surinfection de fistule artérioveineuse, fasciite nécrosante, surinfection d'ulcère membre inférieur ou de mal perforant plantaire.

Le point d'appel neurologique est marqué par une méningite bactérienne.

Le point d'appel ostéoarticulaire est représenté par une surinfection de matériel d'ostéosynthèse (prothèse totale de hanche surinfectée).

Le point d'appel "autres" est marqué par un pyosalpinx, une endocardite à staphylocoque aureus, une neutropénie fébrile et quelques cas pour lesquels le point d'appel n'était pas identifié ou qu'il existait un doute diagnostique.

Les proportions de chaque point d'appel infectieux sont cohérentes dans l'ensemble comparées aux données de la littérature que nous avons présenté dans la partie Introduction (23). Cependant on note que le point d'appel hépato digestif semble étonnement sur-représenté, rejoignant quasiment la proportion des pneumopathies qui paraissent sous représentées. Nous n'avons pas d'explication claire quant à cette observation, mais des pistes de réflexions sont proposées dans la partie « questions subsidiaires et analyses complémentaires ».

Gravité

Le score IGS en moyenne à 61 confirme que nous sommes bien face à une population de malades graves, sans surprise sur une population de réanimation.

Présentation paraclinique

Les patients présentent en moyenne des taux élevés de leucocytes, de créatinine, de bilirubine, de CRP et de lactate, et une forte proportion de patients sont ainsi hors normes concernant ces critères.

Environ un cinquième des patients présentent une thrombopénie (22%) à l'admission, souvent peu profonde, ce qui explique le taux moyen calculé dans les normes.

Tous ces critères font partie du calcul du SOFA, lequel permet de quantifier la dysfonction d'organes.

Il est à souligner que le seul critère du SOFA non recueilli parmi nos données est la PaO₂/FiO₂, car cette donnée était manquante pour la majorité des dossiers à la phase initiale.

d - Tableau 3, évaluation des pratiques et devenir des patients

Caractéristique de la prise en charge

La quasi-totalité de la population est passée par le SAU, les quelques patients pour qui ce n'est pas le cas sont ceux admis directement dans le service de réanimation (inclus selon les modalités décrites dans la partie Matériel et méthode).

Environ un tiers des patients ont bénéficié d'une prise en charge par le Smur. Cette proportion est forte et à raison ; elle témoigne de la gravité de certains tableaux parfois détectables par le service de régulation du SAMU.

Environ un cinquième des patients (18,3%) est passé par l'Uhd ce qui constitue une forte proportion. L'utilisation du Q-SOFA pourrait être en ce sens tout aussi pertinente à l'Uhd qu'au SAU.

Environ un quart des patients (25,8%) passe par le bloc opératoire avant son admission en réanimation (essentiellement pyélonéphrite obstructive et péritonite aiguë). Ceci nous rappelle que lorsqu'un patient présente un sepsis sur un tableau chirurgical, l'urgence est à la chirurgie, sans laquelle la prise en charge médicale sera d'une moindre efficacité.

Globalement, la noradrénaline est débutée dans plus de la moitié des cas avant l'admission en réanimation (54,8%), et la dose initiale moyenne de noradrénaline est assez élevée de 2.6 mg/h.

L'antibiotique est fait dans presque deux tiers des cas au SAU (63,4%), le tiers restant la reçoit à l'Uhd, en salle de bloc opératoire, ou en réanimation. Le délai médian entre l'admission du patient et l'administration de l'antibiotique est de 211 minutes soit environ 3h31 minutes après l'admission.

Sur ces observations on estime que les patients reçoivent généralement l'antibiothérapie avant de débiter la noradrénaline (donc avant la survenue du choc septique) ce qui semble mettre en évidence de bonnes pratiques de service.

Evolution

La durée médiane de séjour au SAU est de 246 minutes soit environ 4 heures. Ce résultat témoigne d'un turn-over efficace dans le service des urgences du CH Béthune-Beuvry.

Les patients restent hospitalisés en moyenne une semaine (7,6 jours) en réanimation, avec une mortalité élevée à la sortie (41,6%). Cette mortalité observée dans notre étude est superposable aux données de la littérature comme décrit dans la partie introduction.

B - Concernant l'analyse comparative

1 - Comparabilité entre les deux groupes

Il apparaît dans nos tableaux que les populations sont comparables, puisque de manière générale nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre les deux groupes sur les plans des caractéristiques de la population, du mode de présentation clinique et biologique, et de la gravité initiale, et sur les parcours de soins.

Sur ce plan, seuls deux critères apparaissent significativement différents entre les deux groupes et méritent d'être soulignés : la pression artérielle systolique et le taux de plaquettes.

Concernant ces différences (2 points de pression artérielle systolique significativement plus basse dans le groupe 1, et taux de plaquettes plus bas dans le groupe), nous n'avons pas d'explication en dehors d'un probable biais d'échantillonnage.

2 - Comparaison entre les deux groupes

a - Critère de jugement principal

Concernant le critère de jugement principal, le résultat de notre étude est négatif, au sens où la différence n'est pas significative.

Plusieurs hypothèses sont à évoquer quant à nos résultats.

Il est possible que la différence existe mais qu'elle ne soit pas mise en lumière par manque d'effectif, tout comme il est possible que cette différence n'existe pas.

Si cette différence n'existe pas réellement, voici les raisons que nous évoquons :

- Éducation insuffisante des équipes soignantes : Notre intervention était initialement ponctuelle auprès des équipes des urgences, et avec plusieurs rappels au cours de la phase 2 afin de maintenir l'accent. Cependant lors de ces interventions orales (lors de relèves ou de réunions de service), l'ensemble des personnes concernées n'étaient pas présentes systématiquement. En outre, il est possible que nos interventions n'aient pas été suffisamment nombreuses, la répétition étant la base de l'apprentissage qu'il soit individuel ou collectif.
- Par ailleurs et dans le même sens, le logiciel n'était pas contraignant. L'apparition du Q-SOFA était informative, et possiblement pas assez visible. De même, la fréquence respiratoire dans les constantes d'entrée apparaît encore comme facultative ce qui semble être un défaut évitable du logiciel Urqual, et pourrait à l'avenir être amélioré.
- Enfin il est possible que les posters proposés n'étaient pas assez explicites, insuffisamment intelligibles, ou encore mal affichés dans le service (insuffisants en

nombre ou à des localisations non appropriées, ou d'une mauvaise accessibilité visuelle).

- En conséquence directe des trois points précédents, les modifications de service ont pu être mal suivies ou insuffisamment appliquées.

Cependant les résultats semblent montrer une tendance : le délai semble évoluer vers un raccourcissement puisque le délai médian est de 224 minutes et 199 minutes dans le groupe 2, soit un raccourcissement théorique de 25 minutes.

Une étude à plus fort effectif monocentrique, voire multicentrique mériterait d'être conduite afin de confirmer ou d'infirmer cette observation.

b - Discussion autour des résultats concernant les critères de jugement secondaires

Report de la fréquence respiratoire dans les constantes d'entrée

Il est à noter que le critère « fréquence respiratoire » a été plus souvent noté dans la phase 2 ce qui semble être en faveur d'une amélioration générale de la qualité des soins, puisque cette constante est essentielle, au même titre que la fréquence cardiaque ou la tension artérielle est insuffisamment mesurée en temps normal.

De manière plus pragmatique, cet indicateur est un témoin de l'application ou non de l'évolution des pratiques qui était proposée.

Q-SOFA calculable ou non

Ce score Q-SOFA est calculable rétrospectivement sur un plus grand nombre de patients dans le groupe 2. De même que pour la fréquence respiratoire, ceci semble être le témoin d'un bon suivi (bien que partiel) concernant l'application de ce changement de pratique dans le service des urgences. On fait remarquer cependant que le fait que le Q-SOFA soit « calculable » dans le recueil rétrospectif, ne signifie nullement qu'il a été réellement utilisé dans le raisonnement, ce qui constitue une limite de notre étude.

Durée de séjour au SAU et en réanimation, survie à la sortie de réanimation

Aucun de ces trois critères de jugement secondaire n'est statistiquement différent entre les deux groupes. De même que pour le CJP, des différences pourraient exister mais ne sont pas mises en évidence du fait du faible effectif. Les mêmes raisons que pour le CJP peuvent être évoquées quant à la non-significativité de ces résultats.

II - Questions subsidiaires, Analyse complémentaire

A - Analyse complémentaire

Dans un souci de rigueur nous avons réalisé une analyse complémentaire (tableau 3) sur les critères de jugement principaux et secondaires, ces lignes dans le tableau comportent spécifiquement la mention étoile *.

Il est à noter que le groupe 1 contient deux patients qui ne sont pas passés par le SAU alors que le groupe 2 n'en contient aucun. Au vu du faible nombre de patients inclus, et étant donné que nous nous intéressons aux délais, cette différence de deux patients entre les deux groupes aurait pu avoir influencé nos résultats.

On souligne par exemple que le délai passé au SAU est influencé en cas de présence dans le groupe, de patients qui ne sont pas passés par le SAU. Car alors dans l'analyse initiale le temps pour ces patients était de zéro minutes. De la même façon, les autres critères de jugement pouvaient être influencés.

Quoi qu'il en soit, les résultats de cette analyse complémentaire vont dans le même sens que nos résultats initiaux, sans les modifier en substance.

B - Un point d'appel infectieux digestif surreprésenté

Nous avons abordé ce point déjà précédemment dans la partie « Analyse globale » : Pourquoi le point d'appel infectieux digestif est-il autant représenté dans notre étude ? Cette question en amène une seconde : Existe-t'il une association particulière entre la présence du critère « cirrhose » et la présence du critère point d'appel infectieux hépato-digestif ?

Nous avons constaté une proportion importante de sepsis à point de départ digestif, étonnamment haute comparée aux cohortes de la littérature. Nous émettons l'hypothèse d'une corrélation entre le nombre élevé de patients cirrhotiques dans la région (et dans notre cohorte) et cette forte proportion de points d'appel infectieux digestif. Cette hypothèse serait à vérifier par une autre étude dédiée sur cette spécificité.

A titre anecdotique, le terme de « cirrhose commune » (terme communément admis dans la région du Nord de la France où se situe la ville de Béthune) prendrait tout son sens si cette hypothèse était vérifiée.

C - Relecture des dossiers concernant les “délais longs”

Il apparaît dans les résultats concernant le CJP que les délais sont globalement très disparates (tableau 3), certains patients ayant reçu l'antibiotique 30 minutes après leur admission, d'autres jusqu'à 12 heures après.

Nous nous sommes interrogés sur la signification d'une telle disparité.

On admet que plus le patient est grave, plus l'antibiothérapie est urgente. Donc deux hypothèses apparaissent concernant les « délais longs » : soit ces patients étaient effectivement moins graves avec une présentation initiale moins alarmante, soit la présentation atypique a pu induire en erreur le clinicien qui n'aurait - à tort - pas incriminé l'étiologie infectieuse suffisamment tôt. Pour chercher à répondre à ces questions nous avons relu les dossiers des patients avec délai d'antibiothérapie de plus de 6 heures.

En reprenant ces dossiers, il apparaît évident pour une majorité d'entre eux que le retard à l'administration des antibiotiques est essentiellement dû à un retard de diagnostic, or le Q-SOFA n'est pas un score diagnostique mais pronostique. Ce constat met l'accent une fois de plus sur la nécessité de développer des outils plus précis et plus spécifiques du sepsis.

III - Remarques sur les choix réalisés concernant le design de l'étude

A - A propos du choix du Q-SOFA comme outil d'alerte ; performances et imperfections du Q-SOFA

1 - Mesure des performances du score Q-SOFA

Dans l'étude de Seymour et al (71), les performances du Q-SOFA étaient évaluées par mesure classique de « l'aire sous la courbe ROC » qui était à 0,81 chez les patients hors soins intensifs. Ce critère « d'aire sous la courbe ROC » rend compte d'un bon équilibre entre la sensibilité et la spécificité. Ce critère mesure la performance d'un classificateur binaire, c'est-à-dire d'un système ayant pour objectif de catégoriser des éléments en deux groupes distincts, sur la base d'une ou plusieurs caractéristiques de chacun de ces éléments.

Cette mesure de performance est acceptée telle quelle, mais il est bon de rappeler qu'en réalité peu de praticiens comprennent réellement la signification de cette « aire sous la courbe ». Cette notion, bien que valide sur le plan statistique, est abstraite pour le praticien.

De manière plus concrète, et pour éclaircir les performances du Q-SOFA, l'étude SCREEN de Freund et al est intéressante (101). Nous avons vu dans cette étude que le Q-SOFA est positif chez un quart des patients suspects d'infection aux urgences, et parmi ce quart sélectionné, un quart des patients meurent.

Il est plus motivant pour l'application pratique d'un score de comprendre ses caractéristiques plutôt que de manipuler des notions de statistiques complexes. Pour cette raison, l'information du triage effectif des patients que permet le Q-SOFA (telle qu'observé dans

l'étude SCREEN) apparaît sur un des trois posters affichés dans le service (voir dans la partie « Annexes », troisième poster). Cette information concrète écrite permet d'être plus « parlant » pour le clinicien, ce qui motive la mise en application.

2 - Imperfections, et possibilités d'évolution des outils

a - Critiques actuelles émises dans la littérature

Le Q-SOFA bien que son utilisation soit recommandée à ce jour, reste un outil qui présente des imperfections, il fait l'objet de critiques dans la littérature scientifique.

Plusieurs articles pointent du doigt notamment le manque de sensibilité du score Q-SOFA (109-112).

Certains auteurs, après analyse de large base de données, concluent que l'utilisation de ce score peut induire le clinicien en erreur. Ceci entraînerait parfois un retard diagnostique, et donc un retard d'antibiothérapie chez des patients effectivement en sepsis, ou à l'inverse, l'administration d'une antibiothérapie intraveineuse à tort chez des patients qui ne sont pas en sepsis (113, 114). Autrement dit, le Q-SOFA est peu efficace en tant que screening tool.

En écho à l'article de Jean Louis Vincent vingt ans plus tôt à propos du SIRS (63), Andre C Kalil et al concluent ici la phrase provocatrice suivante « Dear Q-SOFA, we are sorry to tell that we don't like you » (113) « Cher Q-SOFA, nous sommes désolés de le dire, mais nous ne t'apprécions guère ».

Ainsi certaines questions pourtant primordiales, ne sont pas tranchées concernant la manière d'utiliser ce score. Chez quels patients précisément utiliser le Q-SOFA ? Le Q-SOFA doit-il remplacer le SIRS ? (115, 116) Que doit impliquer un Q-SOFA positif dans la prise en charge ? Que doit impliquer un Q-SOFA négatif dans la prise en charge ?

Le Q-SOFA ne doit en aucun cas se suffire à lui-même dans la prise de décision de traiter ou pas et comment, mais plutôt s'intégrer dans le raisonnement clinique général, lequel est plus complexe. Le raisonnement médical fait en effet intervenir de nombreux autres critères tel le sens clinique, les symptômes présentés par le patient, le point d'appel infectieux suspecté ou avéré, les diagnostics différentiels évoqués, leurs probabilités respectives.

En effet, il est réducteur et inapproprié de baser l'ensemble de la prise en charge uniquement sur le résultat du Q-SOFA chez un patient. Il semble abusif de déclencher systématiquement toute la prise en charge du sepsis uniquement sur un Q-SOFA positif.

A l'inverse il n'est pas rigoureux lorsque le score Q-SOFA est négatif de complètement « arrêter de regarder le patient », ce serait considérer peut-être à tort qu'il est non grave, car celui-ci est susceptible de s'aggraver quand bien même le score est négatif.

b - Le score idéal, une quête difficile

Ces difficultés auxquelles se heurte le Q-SOFA, rendent compte de plusieurs balances difficiles à équilibrer dans le cadre du sepsis, et nous rappelle plusieurs antagonismes difficilement conciliables dans cette quête de l'outil idéal :

- Balance entre un outil qui soit à la fois **simple** (donc peu de critères) et à la fois **performant** (donc nombreux critères).

En effet, il est montré par exemple avec les Early Warning Score que plus on augmente le nombre de critères dans un score, plus ce score de prédiction est performant (99). Cependant les scores complexes aux critères nombreux sont beaucoup plus difficiles à utiliser en pratique. Il a été montré qu'instaurer un score complexe dans un service ne changeait pas le pronostic, car les pratiques n'étaient pas modifiées (117).

- Balance entre un outil **diagnostique** et un outil **pronostique**.

Un test qu'il soit clinique ou paraclinique est soit performant sur le plan pronostic, soit sur le plan diagnostic, rarement les deux. Le Q-SOFA est seulement un outil pronostique, et ne doit pas être retenu dans le raisonnement pour le diagnostic étiologique de l'état de gravité constaté.

- Balance entre la **sensibilité** et la **spécificité**.

Le manque de sensibilité du Q-SOFA est la principale critique émise aujourd'hui, comme abordée précédemment. Les critiques du Q-SOFA portent aussi sur son manque de spécificité. Autrement dit, bien que discriminant quant à la prédiction de la mortalité, le Q-SOFA n'est pas attribuable uniquement au sepsis, et nous devons développer d'autres outils plus spécifiques au sepsis (114).

c - Vers une utilisation différente de l'outil actuel Q-SOFA

Actuellement se pose la question d'une nouvelle manière d'utiliser le Q-SOFA en l'utilisant notamment de manière répétée pour un même patient (118).

La notion de delta Q-SOFA est ainsi évoquée : par analogie avec la cinétique du lactate en tant qu'outil pronostic, la mesure du Q-SOFA à quelques heures d'intervalles, pendant lesquelles le patient est pris en charge, ainsi que la cinétique de son évolution pourraient être pertinents, mais nécessite plus d'exploration.

d - Vers le développement de nouveaux outils

Aujourd'hui aucun symptôme, ni syndrome, ni score clinique, ni test de laboratoire ou biomarqueur, ni aucune imagerie ne sait mesurer l'ampleur de la réaction inflammatoire

systemique. Aucun test ne prédit avec certitude parmi une population de patient avec une infection, lesquels vont développer une dysfonction d'organe.

Semblent coexister dans le sepsis plusieurs phénotypes, associant des critères cliniques et biologiques. Chacun de ces phénotypes paraît répondre différemment à chaque élément de prise en charge thérapeutique : remplissage, antibiotiques, caractéristiques de ventilation invasive, oxygène, corticoïdes ; mais ceci mérite encore d'être confirmé par des études prospectives (119).

On peut imaginer à l'avenir le développement de nouveaux outils, notamment biologiques, plus efficaces que le Q-SOFA sur les plans diagnostic, pronostic, sur la sensibilité, la spécificité, sans nécessairement être beaucoup plus long dans son application pratique.

C'est une piste importante de recherche actuelle, le biomarqueur idéal serait sensible, spécifique au sepsis, d'élévation précoce et de résultats rapides. Il existe un réel besoin médical sur ce plan (119, 120).

Cependant au moment de notre étude, un tel test n'existe pas. Le Q-SOFA est l'outil recommandé à ce jour, et malgré ses limites il nous a paru le plus pertinent.

B - A propos du choix du délai des premiers antibiotiques comme critère de jugement principal

Nous avons choisi comme CJP le délai d'administration de l'antibiothérapie, en partant du principe qu'une diminution de ce délai s'accompagne d'une amélioration à terme de la mortalité. Plusieurs remarques méritent sur ce point d'être soulevées.

1 - Première remarque : « la corrélation est imprécise entre délai d'antibiotique et mortalité, et les recommandations sont discutées »

La corrélation entre délai d'antibiotique et mortalité est encore controversée et imprécise.

En effet, les études qui concluent que l'antibiothérapie précoce est associée à une amélioration de la survie étaient des études rétrospectives non contrôlées, ce qui constitue un biais de sélection ayant pu affecter les résultats.

A ce jour, aucune étude prospective n'a pu préciser cette association administration précoce-survie ou retard d'administration-mortalité (121-124).

De même, cette revue systématique de la littérature en méta-analyse (125), concluait déjà en 2015 : « L'administration de l'antibiothérapie dans l'heure plutôt que dans les 3 heures suivant le diagnostic de choc septique ne montre aucun bénéfice sur la mortalité. Cela suggère que les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign ne sont pas basées sur des preuves ».

Devant cette non convergence des résultats entre les études rétrospectives et prospectives, plusieurs auteurs se sont interrogés. (126, 127).

Pour synthétiser, le débat scientifique n'est pas tranché sur le cut-off idéal du délai d'antibiothérapie à recommander pour le sepsis et le choc septique (45), les recommandations de la Survival Sepsis Campaign sont critiquées, et l'intérêt de la Golden hour est remise en cause, parfois même considérée par certains comme arbitraire (128, 129).

Cependant sans nier la pertinence de cette controverse, il paraît raisonnable de considérer qu'une administration plus précoce de l'antibiotique initial (raccourcissement du délai) dans le cadre du sepsis constitue une amélioration dans la prise en charge de ces patients.

2 - Deuxième remarque : « choisir la mortalité comme CJP aurait été illusoire »

Il nous a semblé peu pertinent dans notre étude de choisir la mortalité comme CJP, car il était illusoire d'obtenir, dans une étude monocentrique, des effectifs requis pour montrer une amélioration de la survie.

Nous avons considéré la mortalité en sortie de réanimation seulement comme un CJS.

Cependant, la diminution de la mortalité à la sortie de réanimation ou à J28 serait le critère de jugement idéal qui permettrait d'asseoir une certitude sur l'intérêt de l'utilisation du Q-SOFA, si une telle étude rendait un résultat positif.

3 - Troisième remarque : « de quel délai parlons-nous ? »

On rappelle qu'un délai est le temps qui s'est écoulé entre deux instants, et définir un délai revient donc à définir les moments initial et final qui le bornent dans le temps, et à mesurer la durée entre ces deux instants définis.

Les recommandations de la SSC, et la « Golden hour » considèrent le délai entre le **moment du diagnostic** de sepsis ou de choc septique et le **moment de l'administration**.

Or dans notre étude nous avons considéré le délai entre le **moment de l'admission** informatique du patient dans le service des urgences et le **moment de la validation par l'IDE** de l'administration de l'antibiotique.

Il est donc important de souligner que notre étude surestime les délais, car le moment du diagnostic est de toute évidence postérieur au moment de l'admission.

Il existe un délai non négligeable d'une part entre le moment de l'admission et le moment du premier contact médical, d'autre part entre le premier contact médical et le diagnostic. Notre étude surestime donc forcément ce "délai d'administration", et comparer les délais observés et le délai recommandé serait injuste et inadapté.

En outre dans notre étude, le moment du premier contact médical n'apparaît pas précisément du fait du caractère rétrospectif du recueil, de même que le moment précis du diagnostic. En effet, le moment de la rédaction de l'observation médicale par rapport au moment où le patient est examiné est différent d'un praticien à l'autre. Et pour un même praticien, il est différent d'un jour à l'autre ou d'un moment à l'autre d'une même journée ou d'une même nuit. Ceci explique notre choix de considérer le moment de l'admission.

Enfin on fait remarquer que la validation informatique de l'injection n'est pas exactement le temps de l'injection. Ces deux instants sont généralement séparés de quelques minutes dans un sens ou dans l'autre (l'infirmière valide l'acte informatiquement -> prépare la seringue d'antibiotique -> puis administre le traitement, ou prépare - valide - puis administre, ou prépare - administre - puis valide informatiquement). Quoi qu'il en soit le biais présenté ici et son influence sur les résultats est probablement mineur, mais devait être souligné.

On rappelle que, chercher à montrer une différence entre les deux groupes reste pertinent, et un raccourcissement du délai de l'antibiothérapie mesuré constitue une amélioration dans la prise en charge, quel que soit les bornes définissant ce délai.

4 - Quatrième remarque : le terme de critère de jugement principal est impropre.

L'emploi du terme « Critère de Jugement Principal » n'est pas strictement exact dans le contexte de notre étude, car il s'agit d'une étude rétrospective, et également par le fait que nous n'avons pas calculé le nombre de sujets nécessaires au préalable.

Nous avons utilisé ce terme par commodité, par analogie et pour faciliter la lecture de notre travail, notamment pour la distinction entre les objectifs et les critères que nous choisissons d'analyser dans notre étude

C - Discussion sur le choix de la population étudiée :

1 - Première remarque

L'échantillon de population sur lequel portent nos résultats est finalement restreint (N=93), du fait des très nombreux patients exclus (N=258) comparé au nombre total de dossiers initialement consultés (N=351). Nous avons pour ainsi dire privilégié "la qualité sur la quantité".

2 - Deuxième remarque

Nous avons pris comme population d'étude les patients qui ont évolué défavorablement, en regardant en amont si le Q-SOFA avait été calculé ou non.

Ce choix pourrait être à rediscuter lors d'études ultérieures, puisque nous n'évaluons pas la totalité des conséquences de l'instauration du Q-SOFA, dans ce design d'étude. En effet, tous les patients chez qui le Q-SOFA a été utilisé ne sont pas nécessairement admis en réanimation ou soins intensifs.

Parmi ces patients qui avaient une « infection suspectée », et donc chez qui le Q-SOFA a été proposé par le logiciel, on peut imaginer que nombre d'entre eux et certainement une majorité avaient soit une infection bénigne ambulatoire, soit une infection avec des critères d'hospitalisation mais sans critère de sévérité nécessitant une admission en réanimation.

Dans tous les cas, ces patients non-admis en réanimation sont par définition moins graves, il paraît légitime de considérer que le délai de l'antibiothérapie aurait ici une importance moindre sur le pronostic.

Ainsi notre étude semble certes aller dans le sens d'un raccourcissement du délai de l'antibiothérapie, mais nous évaluons absolument « à quel prix pour les autres patients ».

En effet il est possible qu'à la lumière de certaines critiques du Q-SOFA évoquées précédemment (113), certains patients aient reçu à tort une antibiothérapie peut être en partie du fait de la mise en place d'un Q-SOFA. Or ces patients n'ont absolument pas été inclus dans l'étude, et il est donc impossible de vérifier cette assertion.

Le caractère rétrospectif de l'étude implique que nous avons l'avantage de savoir comment ont évolué les patients, et donc de pouvoir revenir sur leur parcours, les modes de présentation, et sur les éléments anamnestiques et de l'examen qui auraient pu ou non nous alerter.

D'autres designs d'étude permettraient de mieux comprendre la totalité de l'impact de l'instauration du Q-SOFA dans un service.

IV - Avantages, limites, remarques générales

A - Avantages

Le contexte dans lequel s'intègre cette étude est intéressant, puisque le sepsis, connu depuis très longtemps dans l'histoire de l'humanité, est aujourd'hui encore la cause d'une morbi-mortalité importante. C'est un sujet digne d'intérêt sur le plan historique, épidémiologique, économique, et sur le plan de la santé publique.

Notre travail s'inscrit également dans une politique de santé publique actuelle à l'échelle mondiale, européenne, et en France, comme nous l'avons évoqué dans la partie introduction. Pour ces raisons, notre travail paraît pertinent par son actualité.

Une des qualités majeures également de cette thèse est son caractère pratico-pratique. Le travail réalisé est complètement ancré dans la pratique d'un service. Il ne s'agit pas seulement d'une étude observatrice et spectatrice d'un phénomène, elle est également actrice en devenant un moteur d'aide à la mise en application des recommandations internationales sur le sepsis.

Nous observons que les modifications de pratiques ont été appliquées avec une fréquence respiratoire significativement plus fréquemment reportée dans les dossiers dans la deuxième phase. Cette observation souligne de manière significative l'impact de notre étude.

La tendance au raccourcissement du délai de l'antibiothérapie est encourageante mais non significative. Ceci doit amener les équipes soignantes à s'approprier encore davantage le Q-SOFA dans la détection des patients septiques amenés à s'aggraver.

L'analyse globale donne un aperçu assez précis de notre population, sur les caractéristiques, et sur l'hétérogénéité des modes de présentations.

Les dossiers des patients inclus dans notre étude sont des dossiers complets, et les données manquantes sont très peu nombreuses. Ces données pourraient être réutilisées, et éventuellement complétées pour d'autres études notamment épidémiologiques. Il s'agit d'une population locale au sein du large thème du sepsis, et nous avons vu qu'il existe quelques spécificités notamment sur la fréquence du point d'appel digestif, ces spécificités mériteraient un approfondissement, et nos données pourraient à l'avenir être utiles en ce sens.

B - Limites

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif, impliquant des biais

Ensuite, le faible nombre de sujets dans notre échantillon de population sur lequel porte l'analyse statistique constitue une limite majeure également. Donnant lieu à des biais d'échantillonnage affectant les résultats, l'extrapolation de nos résultats est difficile.

Le design de l'étude, et les choix que nous avons faits le concernant, induit plusieurs limites concernant le Q-SOFA, le critère de jugement principal, et le choix de la population. Ces limites rendent compte notamment de controverses actuelles qui ont déjà été développées dans la première partie de la discussion.

La modification des pratiques observée par le fait que la FR soit davantage retrouvée dans les dossiers de la phase 2 est bien effective car la différence est significative, mais elle est seulement partielle, puisqu'en phase deux elle est retrouvée seulement dans 72% des cas.

Ceci laisse encore une marge de progression considérable comparée aux autres constantes qui sont retrouvées dans la quasi-totalité des dossiers à l'admission des patients, alors que la FR n'est pas moins essentielle dans le raisonnement que ces autres constantes.

Malgré la modification des pratiques que nous observons, notre étude échoue à mettre en évidence des différences significatives sur le délai de l'antibiothérapie, ainsi que sur la durée de séjour dans le service d'accueil des urgences, la durée de séjour en réanimation, ainsi que sur la mortalité, alors que l'amélioration de ces critères était l'objectif fondamental de notre travail.

C - Remarques générales

1 - Première remarque

Les résultats de l'étude ne permettent pas de conclure sur l'intérêt fondamental de l'utilisation du Q-SOFA, mais rendent compte de la difficulté à modifier des pratiques cliniques ancrées.

En effet, la modification des pratiques dans les équipes soignantes semble être un processus lent, et qui s'inscrit dans la durée, bien plus qu'un phénomène rapide suite à une intervention ponctuelle. La rapidité avec laquelle l'application de protocole de soins évolue semble être proportionnelle à l'ampleur du problème auquel les équipes sont confrontées.

2 - Deuxième remarque

La littérature scientifique évolue rapidement, et notamment suite à l'apparition d'un nouveau score. Chaque équipe souhaite expérimenter et challenger les nouvelles définitions et recommandations. Suite à l'apparition du Q-SOFA, nous estimons via la base de données Pubmed que sont publiés environ 100 articles par an.

Parmi tous ces articles, certains réalisent un travail similaire au nôtre, et avec des échantillons plus importants. Cet article de J. Petit et al (130), publié pendant que notre étude était en cours, a réalisé une analyse très proche de la nôtre, avec un design prospectif, et sur un échantillon plus important. Les auteurs concluaient à une différence non significative sur la mortalité suite à la mise en place du Q-SOFA. Donc les auteurs obtiennent des résultats similaires aux nôtres mais avec une méthodologie plus robuste.

Ces résultats encore controversés à l'heure actuelle nécessitent d'autres études à l'avenir, avec pourquoi pas une évolution des définitions vers Sepsis 4.

CONCLUSION

Le sepsis est connu depuis l'antiquité, mais aujourd'hui encore il constitue une maladie grave aux conséquences sanitaires importantes en France et dans le monde. La détection précoce des patients à risque de s'aggraver est essentielle notamment aux urgences car cela conditionne le pronostic de ces patients.

Suite à la mise à jour des définitions et des recommandations internationales, nous avons souhaité évaluer l'impact de la mise en application pratique du score Q-SOFA dans un service d'urgences. Notre objectif principal était de raccourcir ainsi le délai de la première injection de l'antibiothérapie initiale.

Concernant cet objectif, notre étude met en évidence une tendance au raccourcissement du délai d'administration de l'antibiothérapie, suite à la sensibilisation des équipes à l'utilisation du Q-SOFA dans un service d'urgences. Cependant la différence observée n'est pas significative, et ceci pour de nombreuses raisons notamment à cause du faible effectif de notre échantillon de population.

Ces observations restent encourageantes et doivent amener les équipes soignantes à s'approprier davantage ce score Q-SOFA pour une détection précoce.

Concernant les objectifs secondaires, la fréquence respiratoire est davantage notée dans la deuxième phase de notre étude, et le score Q-SOFA a ainsi pu être plus fréquemment utilisé. Ceci semble être le témoin d'une modification des pratiques effective. Cependant cette amélioration de la prise en charge, n'a pas eu d'incidence significative sur la durée moyenne de séjour au service d'accueil des urgences, ni sur la durée moyenne de séjour en service de réanimation, ni sur la mortalité à la sortie du service de réanimation.

Le champ de la recherche est vaste. Des études ultérieures pourraient être conduites pour développer de nouveaux outils de détection diagnostique et pronostique, plus sensibles et plus spécifiques du sepsis. De tels nouveaux outils cliniques ou paracliniques pourraient probablement améliorer les outcomes de cette pathologie qui garde, aujourd'hui encore, un sombre pronostic.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Cachet et Signature

Professeur Karim TAZAROURTE

Pr Karim TAZAROURTE
Chef du Service des Urgences
Pôle "Urgences - Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation - SAMU"
CHU EDOJARD HERRIOT - Lyon

Vu :
Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles RODE
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 17 décembre 2020

ANNEXES

I - Première annexe : Poster 1

Le Q-SOFA aux Urgences
Évaluation de l'utilisation du score Q-SOFA en pratique clinique dans un service d'Urgences. Thibaut DUBOIS

En simplifié!

Le Sepsis? C'est grave!

Le détecter tôt? C'est important!



Comment ? En utilisant le score Q-SOFA!
S'il est supérieur ou égal à 2 points > ALERTE

ALTERED MENTAL STATUS
Glasgow < 15
=1 point

FAST RESPIRATORY RATE
Fréquence respiratoire > 22 cycles / minutes
=1point

LOW BLOOD PRESSURE
Tension Artérielle Systolique < 100 mmhg
= 1 point

II - Deuxième annexe : Poster 2



Le Q-SOFA aux Urgences

Evaluation de l'utilisation du score Quick-SOFA en pratique clinique dans un service d'Urgences. Thèse Félix DUBOIS

En pratique!


A l'admission, si nous avons une suspicion d'infection: 1 seule question à se poser:
Bénigne ou grave ?

Penser à noter la fréquence respiratoire !


Le quick SOFA est un score d'alerte à l'admission pour tout contexte infectieux

Calcul du Q-SOFA:
Le score est positif si 2 critères ou plus sont présents parmi les 3 critères suivants:


- 1) Altération de l'état de conscience
- 2) Fréquence respiratoire supérieure à 22 c/min
- 3) Tension artérielle systolique < 100 mmhg



ALTERED MENTAL STATUS



FAST RESPIRATORY RATE



LOW BLOOD PRESSURE

Si ce score est positif:
ALERTE
Ce patient présente très probablement un Sepsis, il est à risque de s'aggraver

- >Surveillance scopée
- >Bilan biologique
- >Prélèvement microbiologique
- >Antibiothérapie dans l'heure

III - Troisième annexe : Poster 3



Le Q-SOFA aux Urgences

Evaluation de l'utilisation du Score Quidi-SOFA en Pratique Clinique dans un service d'Urgences. Thibaut Nèze DUBOIS



Synopsis: Le sepsis est un syndrome complexe regroupant plusieurs entités cliniques. La nouvelle définition du sepsis (2016) le place d'emblée comme un état de gravité. Le Sepsis et le Choc Septique gardent aujourd'hui une mortalité élevée malgré les avancées thérapeutiques. Il s'agit d'une pathologie Temps-dépendant, où chaque minute compte, les délais depuis son diagnostic sont déterminants du pronostic, confèrent aux services d'urgences un rôle essentiel dans le diagnostic et le prise en charge thérapeutique de ces pathologies. Le score Q-SOFA que nous présentons par ce présent poster constitue un critère discriminant puisqu'il permet de sélectionner les patients à risque de s'aggraver, son utilisation est simple, clinique, rapide et doit nous permettre d'améliorer la prise en charge par une réduction des délais concernant l'administration de l'antibiothérapie.

En détails!

Définition Internationale du Sepsis de 2016:

"Life-threatening organ dysfunction due to a dysregulated host response to infection". C'est à dire une dysfonction d'organe causée par une réaction dérégulée de l'hôte, en réponse à une infection, avec engorgement du pronostic vital.

Le Sepsis c'est grave

SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment. Score faisant partie de la définition, mais impliquant des données paracliniques (non utilisable en SMUR, ou au lit du malade). Ce score « quantifie » la gravité de la dysfonction d'organe, c'est un score de réanimation.

Chaque minutes sans diagnostic et traitement diminue la survie

Golden Hour

Recommandation de la Surviving Sepsis Campaign: « Administration de l'antibiothérapie dans l'heure suivant le diagnostic de Sepsis ou de Choc Septique »



Qu'est ce que le Q-SOFA?

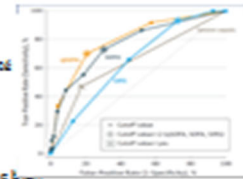
Il s'agit d'un score pronostique (ne faisant pas partie de la définition de 2016 contrairement au SOFA), il est simple, clinique, il comporte trois composantes binaires qui sont: conscience, fréquence respiratoire, tension artérielle systolique



Quels outils pour agir rapidement?

Les scores de détection clinique sont des outils de triage permettant d'identifier les patients graves

Si plusieurs scores ont été testés (SIRS, LOOS, EWS, SOFA), le Q-SOFA est aujourd'hui le plus simple, et le plus discriminant (bonne sensibilité et bonne spécificité) pour prédire la mortalité chez un patient présentant une infection.



Quand l'utiliser?

Lorsqu'un patient est suspect d'infection, nous souhaitons savoir s'il présente un Sepsis (urgences diagnostique et thérapeutique) ou une infection bénigne (non urgent, ambulatoire)

Quel intérêt en pratique? Détection rapide et discriminante au lit malade (donc adaptée aux Urgences) des patients à risque de s'aggraver parmi les patients suspects d'infection

Comment le calculer?

Le score comporte 3 critères:
- l'altération de la conscience (glasgow ≤ 5)
- la fréquence respiratoire > 22 /min,
- la tension artérielle systolique < 100mmHg.
Chaque critère lorsqu'il est présent compte 1 point, et le score Q-SOFA est dit « positif » lorsqu'il est supérieur ou égal à 2



ALTERED MENTAL STATUS



FAST RESPIRATORY RATE



LOW BLOOD PRESSURE

+
Environ 1 patient sur 4 avec un score Q-SOFA positif
25% mortalité

Comment l'interpréter?

-
Environ 3 patients sur 4 ont un score Q-SOFA négatif
3% de mortalité

Comment réagir?

Quelles conséquences lorsque le score est positif (≥ 2 critères minimum), le patient est à risque de s'aggraver, il faut:
- **Bilanter:** Indication d'investigation paraclinique, recherche de dysfonction d'organe (Score SOFA), hémocultures
- **Regarder:** Surveillance soignée de ces malades
- **Agir rapidement (Golden Hour):** Administration en urgence de l'antibiothérapie, optimisation hémodynamique, traitement spécifique du foyer infecté (chirurgie)
- Admission en Surveillance Continue et Réanimation

Le quick SOFA en détectant précocement les patients à risque d'évolution défavorable doit permettre une amélioration des délais de prise en charge notamment concernant l'administration d'une antibiothérapie et une admission en Service de surveillance continu ou de Réanimation.

Références Bibliographiques
1. Progression Outcomes of Sepsis 3 Criteria for Intensive Care Unit Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department, Thibaut Nèze, JAMA 2017

BIBLIOGRAPHIE

1. https://fr.wikipedia.org/wiki/Felix_qui_potuit_rerum_cognoscere_causas. In.
2. <https://www.citations-antiques.com/auteurs/virgile/>.
3. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis*. mai 1991;163(5):937-45.
4. Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word « sepsis ». *Intensive Care Med*. déc 2006;32(12):2077.
5. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin*. janv 2009;25(1):83-101, viii.
6. Cavailon J-M, Chrétien F. From septicemia to sepsis 3.0 - from Ignaz Semmelweis to Louis Pasteur. *Microbes Infect*. juill 2019;21(5):213-21.
7. Hernandez Botero JS, Florian Perez MC. The History of Sepsis from Ancient Egypt to the XIX Century. In: Azevedo L, éditeur. *Sepsis - An Ongoing and Significant Challenge* [Internet]. InTech; 2012 [cité 12 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/sepsis-an-ongoing-and-significant-challenge/the-history-of-sepsis-from-ancient-egypt-to-the-xix-century>
8. Burns H. Germ theory: invisible killers revealed. *BMJ*. 6 janv 2007;334 Suppl 1:s11.
9. Sakula A. Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Thorax*. avr 1982;37(4):246-51.
10. Münch R. Robert Koch. *Microbes Infect*. janv 2003;5(1):69-74.
11. Wiles JB, Cerra FB, Siegel JH, Border JR. The systemic septic response: does the organism matter? *Crit Care Med*. févr 1980;8(2):55-60.
12. Deutschman CS, Konstantinides FN, Tsai M, Simmons RL, Cerra FB. Physiology and metabolism in isolated viral septicemia. Further evidence of an organism-independent, host-dependent response. *Arch Surg Chic Ill* 1960. janv 1987;122(1):21-5.
13. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA*. 19 janv 1994;271(3):226-33.
14. Préau S. Conférence: Les nouvelles définitions du sepsis et du choc septique, congrès national de la SRLF 2017 [Internet]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=sn89RU5rORA>
15. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2016;193(3):259-72.
16. Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet Lond Engl*. 16 oct 2010;376(9749):1339-46.
17. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 29 août 2013;369(9):840-51.
18. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 17 avr 2003;348(16):1546-54.
19. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. mai 2007;35(5):1244-50.
20. Lagu T, Rothberg MB, Shieh M-S, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. mars 2012;40(3):754-61.
21. Rubens M, Saxena A, Ramamoorthy V, Das S, Khera R, Hong J, et al. Increasing Sepsis Rates in the United States: Results From National Inpatient Sample, 2005 to 2014. *J Intensive Care Med*. sept 2020;35(9):858-68.
22. 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*. juill 2001;29(7):1303-10.
23. Nee PA. Critical care in the emergency department: severe sepsis and septic shock. *Emerg Med J EMJ*. sept 2006;23(9):713-7.
24. Vincent J-L, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. mai 2014;2(5):380-6.
25. de Grooth H-J, Postema J, Loer SA, Parienti J-J, Oudemans-van Straaten HM, Girbes AR. Unexplained mortality differences between septic shock trials: a systematic analysis of population characteristics and control-group mortality rates. *Intensive Care Med*. 2018;44(3):311-22.
26. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):775-87.
27. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA*. 2 juill 2014;312(1):90-2.
28. Finfer S, Machado FR. The Global Epidemiology of Sepsis. Does It Matter That We Know So Little? *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2016;193(3):228-30.
29. Ou S-M, Chu H, Chao P-W, Lee Y-J, Kuo S-C, Chen T-J, et al. Long-Term Mortality and Major Adverse Cardiovascular

- Events in Sepsis Survivors. A Nationwide Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 2016;194(2):209-17.
30. Yende S, Austin S, Rhodes A, Finfer S, Opal S, Thompson T, et al. Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis: Analyses of Two International Trials. *Crit Care Med.* août 2016;44(8):1461-7.
 31. Hofhuis JGM, Spronk PE, van Stel HF, Schrijvers AJP, Rommes JH, Bakker J. The impact of severe sepsis on health-related quality of life: a long-term follow-up study. *Anesth Analg.* déc 2008;107(6):1957-64.
 32. Shah FA, Pike F, Alvarez K, Angus D, Newman AB, Lopez O, et al. Bidirectional relationship between cognitive function and pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 sept 2013;188(5):586-92.
 33. Angus DC, Carlet J, 2002 Brussels Roundtable Participants. Surviving intensive care: a report from the 2002 Brussels Roundtable. *Intensive Care Med.* mars 2003;29(3):368-77.
 34. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA.* 27 oct 2010;304(16):1787-94.
 35. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med.* mai 2010;38(5):1276-83.
 36. Prescott HC, Langa KM, Liu V, Escobar GJ, Iwashyna TJ. Increased 1-year healthcare use in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juill 2014;190(1):62-9.
 37. Prescott HC, Langa KM, Iwashyna TJ. Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions. *JAMA.* 10 mars 2015;313(10):1055-7.
 38. Sun A, Netzer G, Small DS, Hanish A, Fuchs BD, Gaieski DF, et al. Association Between Index Hospitalization and Hospital Readmission in Sepsis Survivors. *Crit Care Med.* mars 2016;44(3):478-87.
 39. Quenot JP, Pavon A, Fournel I, Barbar SD, Bruyère R. Le choc septique de l'adulte en France : vingt ans de données épidémiologiques. *Réanimation.* mai 2015;24(3):303-9.
 40. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care Lond Engl.* 25 avr 2013;17(2):R65. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sepsis-septicemie>.
 42. 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.* 11 janv 1995;273(2):117-23.
 43. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* déc 2012;12(12):919-24.
 44. Lo RSL, Brabrand M, Kurland L, Graham CA. Sepsis - where are the emergency physicians? *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med.* juin 2016;23(3):159.
 45. Freund Y, Claret P-G, Maignan M, Tazarourte K, Ricard-Hibon A. Les réserves de la Société française de médecine d'urgence sur les recommandations 2018 de la Surviving Sepsis Campaign. *Ann Fr Médecine D'urgence.* mai 2019;9(3):197-9.
 46. Tiru B, DiNino EK, Orenstein A, Mailloux PT, Pesaturo A, Gupta A, et al. The Economic and Humanistic Burden of Severe Sepsis. *Pharmacoeconomics.* sept 2015;33(9):925-37.
 47. Quintano Neira RA, Hamacher S, Japiassú AM. Epidemiology of sepsis in Brazil: Incidence, lethality, costs, and other indicators for Brazilian Unified Health System hospitalizations from 2006 to 2015. *PloS One.* 2018;13(4):e0195873.
 48. Álvaro-Meca A, Jiménez-Sousa MA, Micheloud D, Sánchez-Lopez A, Heredia-Rodríguez M, Tamayo E, et al. Epidemiological trends of sepsis in the twenty-first century (2000-2013): an analysis of incidence, mortality, and associated costs in Spain. *Popul Health Metr.* 12 2018;16(1):4.
 49. Paoli CJ, Reynolds MA, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States-An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level. *Crit Care Med.* 2018;46(12):1889-97.
 50. Torio CM, Andrews RM. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011: Statistical Brief #160. In: *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet].* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK169005/>
 51. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay E, De Lassence A, Cohen Y, et al. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care.* mars 2005;20(1):46-58.
 52. Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Med.* sept 2003;29(9):1464-71.
 53. Hajj J, Blaine N, Salavaci J, Jacoby D. The « Centrality of Sepsis »: A Review on Incidence, Mortality, and Cost of Care. *Healthc Basel Switz.* 30 juill 2018;6(3). https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sepsis_dgs_130919.pdf.
 54. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* mars 2017;45(3):486-552.
 56. Dickmann P, Scherag A, Coldewey SM, Sponholz C, Brunkhorst FM, Bauer M. [Epistemology in the intensive care unit-what is the purpose of a definition? : Paradigm shift in sepsis research]. *Anaesthesist.* août 2017;66(8):622-5.
 57. Abdellatif S, Daly F. Evaluation des nouvelles définitions du Sepsis; Société Tunisienne de Pathologie Infectieuse/Association Tunisienne de Réanimation; Congrès 2018. [Internet]. Disponible sur: https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/rencontres/1519572974.pdf
 58. Lemachatti N, Freund Y. Sepsis : définitions et validations. *Ann Fr Médecine Urgence.* févr 2017;7(1):30-4.

59. Cohen J, Vincent J-L, Adhikari NKJ, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis.* mai 2015;15(5):581-9.
60. Bosurgi R. Sepsis: a need for new solutions. *Lancet Infect Dis.* mai 2015;15(5):498-9.
61. 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.* juin 1992;101(6):1644-55.
62. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* avr 2003;31(4):1250-6.
63. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you.. *Crit Care Med.* févr 1997;25(2):372-4.
64. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet Lond Engl.* 2 mars 2013;381(9868):774-5.
65. Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 oct 2015;192(8):958-64.
66. Liao MM, Lezotte D, Lowenstein SR, Howard K, Finley Z, Feng Z, et al. Sensitivity of systemic inflammatory response syndrome for critical illness among ED patients. *Am J Emerg Med.* nov 2014;32(11):1319-25.
67. Kaukonen K-M, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 23 avr 2015;372(17):1629-38.
68. Freund Y. Détection précoce, et scores prédictifs, Conférence, Congrès National de la Société Française de Médecine d'Urgences 2018.
69. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):801-10.
70. Marshall JC. Sepsis-3: What is the Meaning of a Definition? *Crit Care Med.* août 2016;44(8):1459-60.
71. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):762-74.
72. Vincent J-L, Moreno R. Clinical review: scoring systems in the critically ill. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(2):207.
73. Verdonk F, Blet A, Mebazaa A. The new sepsis definition: limitations and contribution to research and diagnosis of sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol.* avr 2017;30(2):200-4.
74. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA.* 17 2017;317(3):290-300.
75. Besen BAMP, Romano TG, Nassar AP, Taniguchi LU, Azevedo LCP, Mendes PV, et al. Sepsis-3 definitions predict ICU mortality in a low-middle-income country. *Ann Intensive Care.* déc 2016;6(1):107.
76. 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.* 8 nov 2001;345(19):1368-77.
77. Natanson C, Danner RL. Early goal-directed therapy reduced mortality and multiorgan dysfunction in severe sepsis or septic shock. *ACP J Club.* juin 2002;136(3):90.
78. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med.* avr 2007;35(4):1105-12.
79. Jones AE, Focht A, Horton JM, Kline JA. Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. *Chest.* août 2007;132(2):425-32.
80. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 1 mai 2014;370(18):1683-93.
81. Peake SL, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cross A, Delaney A, et al. Australasian resuscitation of sepsis evaluation (ARISE): A multi-centre, prospective, inception cohort study. *Resuscitation.* juill 2009;80(7):811-8.
82. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Protocolised Management In Sepsis (ProMISe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess Winch Engl.* nov 2015;19(97):i-xxv, 1-150.
83. Osborn TM. Severe Sepsis and Septic Shock Trials (ProCESS, ARISE, ProMISe): What is Optimal Resuscitation? *Crit Care Clin.* avr 2017;33(2):323-44.
84. Lu Y, Zhang H, Teng F, Xia W-J, Sun G-X, Wen A-Q. Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med.* mai 2018;33(5):296-309.
85. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* août 2014;42(8):1749-55.
86. Galeski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med.* avr 2010;38(4):1045-53.

87. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* juin 2006;34(6):1589-96.
88. Zhang D, Micek ST, Kollef MH. Time to Appropriate Antibiotic Therapy Is an Independent Determinant of Postinfection ICU and Hospital Lengths of Stay in Patients With Sepsis. *Crit Care Med.* oct 2015;43(10):2133-40.
89. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 08 2017;376(23):2235-44.
90. Plevin R, Callcut R. Update in sepsis guidelines: what is really new? *Trauma Surg Acute Care Open.* 2017;2(1):e000088.
91. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):925-8.
92. Leisman DE, Doerfler ME, Ward MF, Masick KD, Wie BJ, Gribben JL, et al. Survival Benefit and Cost Savings From Compliance With a Simplified 3-Hour Sepsis Bundle in a Series of Prospective, Multisite, Observational Cohorts. *Crit Care Med.* mars 2017;45(3):395-406.
93. Liu VX, Morehouse JW, Marelich GP, Soule J, Russell T, Skeath M, et al. Multicenter Implementation of a Treatment Bundle for Patients with Sepsis and Intermediate Lactate Values. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 2016;193(11):1264-70.
94. Chen Y-X, Wang J-Y, Guo S-B. Use of CRB-65 and quick Sepsis-related Organ Failure Assessment to predict site of care and mortality in pneumonia patients in the emergency department: a retrospective study. *Crit Care Lond Engl.* 1 juin 2016;20(1):167.
95. Wang J-Y, Chen Y-X, Guo S-B, Mei X, Yang P. Predictive performance of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED. *Am J Emerg Med.* sept 2016;34(9):1788-93.
96. Maitra S, Som A, Bhattacharjee S. 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. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2018;24(11):1123-9.
97. Fernando SM, Tran A, Taljaard M, Cheng W, Rochweg B, Seely AJE, et al. Prognostic Accuracy of the Quick Sequential Organ Failure Assessment for Mortality in Patients With Suspected Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 20 2018;168(4):266-75.
98. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Póvoa P. 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. *Chest.* mars 2018;153(3):646-55.
99. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 2017;195(7):906-11.
100. Loritz M, Busch H-J, Helbing T, Fink K. Prospective evaluation of the quickSOFA score as a screening for sepsis in the emergency department. *Intern Emerg Med.* 8 févr 2020;
101. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y-E, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA.* 17 2017;317(3):301-8.
102. Keegan J, Wira CR. Early identification and management of patients with severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* nov 2014;32(4):759-76.
103. Perman SM, Goyal M, Gaieski DF. Initial emergency department diagnosis and management of adult patients with severe sepsis and septic shock. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 27 juin 2012;20:41.
104. Soto-Torres F, Ruiz-Rodríguez DL. [Initial management of sepsis in the emergency room: « Time is life »]. *Boletin Asoc Medica P R.* sept 2009;101(3):22-8.
105. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, Baker JM, Iwashyna TJ, Bhattacharya J, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 2017;196(7):856-63.
106. Peltan ID, Bledsoe JR, Oniki TA, Sorensen J, Jephson AR, Allen TL, et al. Emergency Department Crowding Is Associated With Delayed Antibiotics for Sepsis. *Ann Emerg Med.* avr 2019;73(4):345-55.
107. Gaieski DF, Agarwal AK, Mikkelsen ME, Drumheller B, Cham Sante S, Shofer FS, et al. The impact of ED crowding on early interventions and mortality in patients with severe sepsis. *Am J Emerg Med.* juill 2017;35(7):953-60.
108. Wallgren UM, Antonsson VE, Castrén MK, Kurland L. Longer time to antibiotics and higher mortality among septic patients with non-specific presentations--a cross sectional study of Emergency Department patients indicating that a screening tool may improve identification. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 6 janv 2016;24:1.
109. Song J-U, Sin CK, Park HK, Shim SR, Lee J. 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. *Crit Care Lond Engl.* 06 2018;22(1):28.
110. Tusgul S, Carron P-N, Yersin B, Calandra T, Dami F. Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 3 nov 2017;25(1):108.
111. Askim Å, Moser F, Gustad LT, Stene H, Gundersen M, Åsvold BO, et al. 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. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 9 juin 2017;25(1):56.
112. Park HK, Kim WY, Kim MC, Jung W, Ko BS. Quick sequential organ failure assessment compared to systemic inflammatory response syndrome for predicting sepsis in emergency department. *J Crit Care.* 2017;42:12-7.
 113. Kalil AC, Machado FR. Quick Sequential Organ Failure Assessment Is Not Good for Ruling Sepsis In or Out. *Chest.* 2019;156(2):197-9.
 114. Anand V, Zhang Z, Kadri SS, Klompas M, Rhee C, CDC Prevention Epicenters Program. Epidemiology of Quick Sequential Organ Failure Assessment Criteria in Undifferentiated Patients and Association With Suspected Infection and Sepsis. *Chest.* août 2019;156(2):289-97.
 115. Franchini S, Duca A. qSOFA should replace SIRS as the screening tool for sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 28 2016;20(1):409.
 116. Vincent J-L, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Crit Care Lond Engl.* 17 2016;20(1):210.
 117. Parshuram CS, Dryden-Palmer K, Farrell C, Gottesman R, Gray M, Hutchison JS, et al. Effect of a Pediatric Early Warning System on All-Cause Mortality in Hospitalized Pediatric Patients: The EPOCH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 13 2018;319(10):1002-12.
 118. Lemachatti N, Ortega M, Penalzoza A, Le Borgne P, Claret P-G, Occelli C, et al. Early variation of quick sequential organ failure assessment score to predict in-hospital mortality in emergency department patients with suspected infection. *Eur J Emerg Med Off J Eur Soc Emerg Med.* août 2019;26(4):234-41.
 119. Singer M. Biomarkers for sepsis – past, present and future. *Qatar Med J [Internet].* 6 févr 2020 [cité 11 nov 2020];2019(2). Disponible sur: <https://www.qscience.com/content/journals/10.5339/qmj.2019.qccc.8>
 120. Labib A. Sepsis Care Pathway 2019. *Qatar Med J.* 2019;2019(2):4.
 121. Ryoo SM, Kim WY, Sohn CH, Seo DW, Koh JW, Oh BJ, et al. Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation. *Am J Med Sci.* avr 2015;349(4):328-33.
 122. de Groot B, Ansems A, Gerling DH, Rijpsma D, van Amstel P, Linzel D, et al. The association between time to antibiotics and relevant clinical outcomes in emergency department patients with various stages of sepsis: a prospective multi-center study. *Crit Care Lond Engl.* 29 avr 2015;19:194.
 123. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Horton JM, Studnek JR, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med.* sept 2011;39(9):2066-71.
 124. Alam N, Oskam E, Stassen PM, Exter P van, van de Ven PM, Haak HR, et al. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(1):40-50.
 125. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med.* sept 2015;43(9):1907-15.
 126. Singer M. Antibiotics for Sepsis: Does Each Hour Really Count, or Is It Incestuous Amplification? *Am J Respir Crit Care Med.* 01 2017;196(7):800-2.
 127. Burnham JP, Kollef MH. Timing of Appropriate Antibiotics in Sepsis: How Much Does Each Hour Matter? *Crit Care Med.* févr 2016;44(2):e109-110.
 128. Spiegel R, Farkas JD, Rola P, Kenny J-E, Olusanya S, Marik PE, et al. The 2018 Surviving Sepsis Campaign's Treatment Bundle: When Guidelines Outpace the Evidence Supporting Their Use. *Ann Emerg Med.* 2019;73(4):356-8.
 129. Talan DA, Yealy DM. Challenging the One-Hour Bundle Goal for Sepsis Antibiotics. *Ann Emerg Med.* 2019;73(4):359-62.
 130. Petit J, Passerieux J, Maître O, Guérin C, Rozelle C, Cordeau O, et al. Impact of a qSOFA-based triage procedure on antibiotic timing in ED patients with sepsis: A prospective interventional study. *Am J Emerg Med.* mai 2019;S073567571930333X.

REMERCIEMENTS

Merci aux membres du Jury de siéger, pour certains sans même me connaître personnellement, et pour d'autres avec qui j'ai aujourd'hui la chance de travailler. Merci à tous pour votre confiance, et votre présence bienveillante, en ce jour si particulier de la vie d'un médecin.

Un remerciement tout particulier à mon directeur de thèse docteur Christophe Vinsonneau pour son aide et sa présence tout au long de l'accomplissement de ce travail.

Mes remerciements également au Dr Catherine Busseuil, chef de service des urgences au CH Montélimar pour sa patience et ses encouragements.

Je remercie de toute évidence ma famille, qui depuis toujours m'entoure. Mon père Stéphane pour ses philosophies téléphoniques et sa vivacité spirituelle, ma mère Michèle pour sa présence syntaxique et son conseil affectueux très précieux, ma sœur Gabrielle pour ses encouragements avisés et l'exemple de sa rigueur, et mon frère Ugo pour le caractère exemplaire de sa motivation à toute épreuve ; du fond du cœur merci pour votre présence essentielle à tous les quatre depuis toujours, et sans laquelle rien n'aurait été possible.

Merci à mes grands-parents de Martigues Claude et Colette et de Marseille André et Ginette qui m'ont vu grandir et m'épanouir par delà la Provence, vous avez toute ma reconnaissance et mon amour.

Merci à ma femme Léora Balbi d'être à mes côtés, je t'aime et sans ton amour réciproque rien n'aurait été possible. Merci aussi pour ta rigueur, et cette capacité à me remettre dans le droit chemin lorsque de divagation en divagation le besoin s'en fait sentir. Mais surtout merci d'exister, mon étincelle.

Merci à mes cousins Cyril, Claire, Kentia, Luana, Loyan, Noéma et Théo, merci d'être là aussi depuis toujours je vous aime et vivement qu'on se revoit, à vos amours et des bisous pour les enfants tous pleins.

A mes oncles et mes tantes, François, Yves, Kati, Serge et Isabelle, et Michel.

Merci à mes amis de toujours et d'avant Cyril et Coline, Juliette et Romain, Timi, Etienne, Baptiste, Sacha, Jeanne et bien sûr à toutes les générations d'amis qui constituent cette grande et belle famille, à Lolo, Françoise et Didier, Christophe et Isabelle, Florence, Magalie, Gérard, Jean Rémi, Guy, François, Sylvia.

A mon parrain Denis, comme je t'aime.

Merci à Robin et à sa famille grandissante Florelle et Basil, et du bonheur à vous mes amis..

A mes chers amis du lycée Franck, Jérémy, Margaux car, même si la vie nous éloigne, il est des souvenirs qui à jamais sont là..

Mes frères d'armes dans la vie et colocataires dans le cœur de la faculté de Marseille Pierrot, Pauline, Elise, Marylise, Tim, Chloé, Hugo, Florence, PC, Estelle, Sophie parce que l'aventure de la vie se fait avec vous et à travers le monde entier bande de zouaves qui partez loin, revenez vite.

Merci à Eddie et Camille, pour leur gentillesse et leur style (bidapedoudapbapedou.. bidape..)

Merci au père Théron, et au père Scavo pour la pertinence de leur propos lors de ces fameuses réunions des "Tre Bruni della domenica", pour ce que vous êtes et apportez au monde chaque jour.

Merci à John et Gaelle pour leur contribution efficiente, érudite et amicale à ce travail, et à bientôt sur le gravel

A Thomas et Maria pour notre amitié, mais aussi pour leur soutien social et informatique dans la réalisation de ce travail, au plaisir de vous voir je l'espère très prochainement

Merci à Tinmar pour son style statistiquement non discutable

A Mathilde dans les Calanques

A Tom et Annabelle, une position bien gagnée pour voir grandir le jeune Basil

Merci à Elise pour l'amitié qu'on partage, j'espère qu'ils vont bien les petits !

A Juju la transfuge de classe ;)

Merci à toute l'équipe des urgences de Montélimar, votre bienveillance, votre soutien, votre humanité, et au plaisir de travailler ensemble.

Aux peuples du monde, voyageurs à vélos, troubadours et autres saltimbanques, jongleurs, acrobates et musiciens en toute poésie...

Aux artistes du monde entier, de partout, d'ailleurs, et du 29 rue Ferrari Marseille...

A la ville de Marseille, la méditerranée et ceux qui s'y baignent...

Merci à tous ceux qui liront (ou non) tout ou partie de cette thèse, et qui se reconnaîtront de près ou de loin dans ces déclarations d'amour et de promesse d'avenir, pleines d'optimisme et de lucidité.

« La vie est courte, l'art est long, l'occasion fugitive, l'expérience trompeuse, le jugement difficile. » (Hippocrate de Cos)

« Le simple est toujours faux, mais ce qui ne l'est pas est inutilisable. » (Paul Valéry)

« Donnez-moi la force et le courage de changer ce que je peux changer, la sérénité d'accepter ce que je ne peux pas changer, et la sagesse de faire la différence entre les deux. » (Marc Aurèle)

« Je passerai ma vie à exercer mon art dans l'innocence et la pureté. » (Hippocrate de Cos)



AUTEUR DE LA THÈSE : Monsieur Félix Bernard DUBOIS.

DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur le docteur Christophe VINSONNEAU.

PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Karim TAZAROURTE.

TITRE : Sepsis et utilisation du score Quick-SOFA - Evaluation de l'impact de l'utilisation du score Quick-SOFA en pratique clinique dans un service d'urgences - Étude comparative rétrospective au Centre hospitalier de Béthune-Beuvry.

RÉSUMÉ : Contexte : Le sepsis est un syndrome complexe regroupant plusieurs entités cliniques, connu depuis longtemps, sa définition a été réactualisée en 2016, et l'avènement du score Q-SOFA permet désormais une détection précoce des patients à risque de s'aggraver. Les effets de son intégration dans la pratique clinique méritent aujourd'hui d'être évalués.

Objectif : Évaluer si l'utilisation systématique du Q-SOFA aux urgences chez tout patient suspect d'infection permet d'améliorer la prise en charge des patients septiques en raccourcissant le délai d'administration de l'antibiothérapie initiale.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective au centre hospitalier de Béthune-Beuvry. Après intégration du Q-SOFA dans le Service des Urgences nous avons comparé les délais avant et après cette modification de service parmi les patients qui avaient développé un choc septique en réanimation dans les 24 premières heures de leur hospitalisation. Le critère de jugement principal (CJP) est le délai d'administration de l'antibiothérapie initiale, les critères de jugement secondaires (CGS) sont la proportion de patient pour laquelle la fréquence respiratoire est noté dans le dossier, la proportion de patient pour laquelle le Q-SOFA est calculable, la durée de séjour au service d'accueil des urgences, la durée de séjour en réanimation, et la mortalité à la sortie de réanimation.

Résultats : Le délai médian concernant le CJP est de 224 minutes IQR [126-351] dans le groupe 1 et de 199 minutes IQR [156-277] dans le groupe 2 avec un p à 0.794 donc non significatif.

Conclusion : L'étude ne met pas en évidence de raccourcissement significatif de ce délai, mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ce résultat avec des effectifs plus importants concernant l'échantillon de population étudié. La prise en charge du sepsis est amenée à évoluer avec le développement de nouveaux tests diagnostic et pronostic, ce qui pourrait permettre d'améliorer le pronostic de cette pathologie grave.

MOTS CLÉS : Sepsis, choc septique, définition internationale, score clinique, détection précoce, qualité de prise en charge, délai de l'antibiothérapie initiale, monocentrique, étude rétrospective

JURY : Président : Monsieur le Professeur Karim TAZAROURTE, Monsieur le Professeur Alain CALENDER, Monsieur le Professeur Philippe MICHEL, Monsieur le Docteur Christophe VINSONNEAU, Madame la Docteure Catherine BUSSEUIL.

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Jeudi 28 Janvier 2021, Site Universitaire Rockefeller, faculté de médecine Lyon Est, France.

ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR : 484 Allées de Craponne - 13300 - Salon de Provence – France.

ADRESSE E-MAIL DE L'AUTEUR : felixdubois60@gmail.com

FACULTE DE MÉDECINE LYON EST - 8 Avenue Rockefeller - 69008 - Lyon 8ème Cedex 08 - France. 04 78 77 70 00
<https://lyon-est.univ-lyon1.fr/>