

**LE CHOC SEPTIQUE EN REANIMATION:
EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES
A PROPOS DE 86 CAS**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :... ..

PAR

Mlle Zineb RABI ANDALOUSSI

Née le 01 Août 1984 à Rabat

Médecin Interne du C HU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Choc septique – Facteurs pronostiques – Antibiothérapie.

JURY

Mr. A. AZZOUZI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Mr. R. MOHSINE

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. S. KABBAJ

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Mr. C. HAIMEUR

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Mr. A. EL HIJRI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

**PRESIDENT &
RAPPORTEUR**

JUGES



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader	Pathologie Chirurgicale
--------------------------	-------------------------

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss*	Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed	Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif	Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz	Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia	Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida	Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed	Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek	Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima	Pédiatrie
---------------------------------------	-----------

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam	Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSaid Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUZZANI ép. TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUY Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCH Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNABOUY Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaitounia
82. Pr. ATMANY Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUHA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida

Pharmacologie

101. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUDAD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi*
- 139. Pr. HDA Ali*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumatologie Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima

Dermatologie

149. Pr. SLAOUI Anas

Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrie
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie - Obstétrique
Traumatologie - Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAoui Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
- 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali*
- 172. Pr. DIMOU M'barek*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 174. Pr. EL MESNAoui Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae
- 196. Pr. GAOUZI Ahmed
- 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie

198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdesslem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Noureddine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 245. Pr. CHAOUI Zineb
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 250. Pr. EL OTMANY Azzedine
 251. Pr. GHANNAM Rachid
 252. Pr. HAMMANI Lahcen
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 254. Pr. ISMAILI Hassane*
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 257. Pr. TACHINANTE Rajae
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
 262. Pr. BENAMR Said
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 265. Pr. BOUTALEB Najib*
 266. Pr. CHERTI Mohammed
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 268. Pr. EL HASSANI Amine
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Aziz
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUAD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie

293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI EL Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmcd
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*

Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

395. Pr. ABBASSI Abdelah
 396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 398. Pr. ALLALI fadoua
 399. Pr. AMAR Yamama
 400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 401. Pr. AZIZ Nouredine*
 402. Pr. BAHIRI Rachid
 403. Pr. BARAKAT Amina
 404. Pr. BENHALIMA Hanane
 405. Pr. BENHARBIT Mohamed
 406. Pr. BENYASS Aatif
 407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 408. Pr. BOUKALATA Salwa
 409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 411. Pr. EL HAMZAoui Sakina
 412. Pr. HAJJI Leila
 413. Pr. HESSISSEN Leila
 414. Pr. JIDAL Mohamed*
 415. Pr. KARIM Abdelouahed
 416. Pr. KENDOSSI Mohamed*
 417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 418. Pr. LYACoubi Mohammed
 419. Pr. NIAMANE Radouane*
 420. Pr. RAGALA Abdelhak
 421. Pr. REGRAGUI Asmaa
 422. Pr. SBIHI Souad
 423. Pr. TNACHERI OUazzani Btissam
 424. Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 426. Pr. AFIFI Yasser
 427. Pr. AKJOUJ Said*
 428. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra
 429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 430. Pr. BENCHEIKH Razika
 431. Pr. BIYI Abdelhamid*
 432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 434. Pr. CHEIKHAoui Younes
 435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 436. Pr. DOGHMI Nawal
 437. Pr. ESSAMRI Wafaa
 438. Pr. FELLAT Ibtissam
 439. Pr. FAROUDY Mamoun
 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 444. Pr. JROUNDI Laila
 445. Pr. KARMOUNI Tariq
 446. Pr. KILI Amina

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio Vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anatomie Pathologique
 Histo Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hematologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie – Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie

447. Pr. KISRA Hassan
 448. Pr. KISRA Mounir
 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 451. Pr. MANSOURI Hamid*
 452. Pr. NAZIH Naoual
 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
 454. Pr. SAFI Soumaya*
 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 456. Pr. SEFIANI Sana
 457. Pr. SOUALHI Mouna
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 2. Pr. ALAOUI KATIM
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 4. Pr. ANSAR M'hammed
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
 7. Pr. DRAOUI Mustapha
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
 12. Pr. REDHA Ahlam
 13. Pr. TELLAL Saida*
 14. Pr. TOUATI Driss
 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

Je dédie cette thèse...

A la mémoire de mon père,

Qui m'a inculqué les bonnes valeurs, qui m'a donné le sens de l'honneur, qui m'a toujours orientée dans la vie, qui a fait de moi la personne que je suis.

En ce jour ta fille espère réaliser l'un de tes plus grands rêves, et couronner tes années de sacrifice et d'espoir.

Ni ce travail ni ce qu'il y a de plus cher dans cette vie ne pourra exprimer ma reconnaissance pour ce que tu as fait et sacrifié pour moi jusqu'aux derniers moments de ta vie.

Tu es toujours présent dans mon cœur, tu étais et tu resteras mon idole.

Le destin ne m'a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur avec toi et pour cueillir tes bénédictions interminables.

Puisse Dieu tout puissant, assurer le repos de ton âme par sa sainte miséricorde.

A ma très chère mère,

Qui m'a donné naissance, qui a attendu avec impatience les fruits de ce long parcours d'endurance.

Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.

Tu étais toujours mon refuge qui me prodigue sérénité, soutien et conseil.

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours

Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite et dépassent toute description.

J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices.

Je ne te remercierai jamais assez pour ce que tu as fait et ce que continues à faire pour moi.

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi une fille à la hauteur de ton espérance.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.

A mon cher père Si Mohammed

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi.

Je te remercie de m'avoir toujours soutenue. Je n'oublierai jamais tes sacrifices pour moi.

Puisse ce travail témoigner de mon affection, mon respect et de ma gratitude.

Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite dans ta carrière médicale et militaire.

A ma grand-mère paternelle lalla Mina et à ma grand-mère maternelle Lalla Zahra (mama khiti),

Aucun mot ne pourra exprimer l'amour et le respect que j'éprouve pour vous.

Je vous remercie pour votre soutien et vos prières qui m'ont toujours apporté soutien moral et affectif lors des épreuves difficiles de ma carrière.

Je vous souhaite une longue vie et une très bonne santé.

A tous les membres de ma famille :

*Les Rabi Andaloussi, les Diouri, les Idrissi, les Taleb, les Yaacoubi, les
Saaf, les Bouabid*

Je profite de cette occasion pour vous remercier de m'avoir entourée depuis toujours par votre amour, votre attention, vos prières, et vos encouragements. Il est clair qu'aucune dédicace ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous.

A mon Maître le Professeur Mustapha Alilou,

Je vous remercie pour votre soutien, votre aide et vos encouragements.

Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et du grand respect que j'éprouve à votre égard.

Au Professeur Al Mahdi Awab,

Tu as toujours été un grand frère pour moi, je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien et ton aide.

Je te dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et ma gratitude.

A tous mes amis :

- Dr Naoual Jennane, Dr Fadwa Tbatou,
- Khadija Benkirane, Nadia Faris, Asmae Sqalli Houssaini
- Dr Mohyeddine Zarouf, Dr Youssef Zekraoui
- Dr Nawfel Chana, Younes Errami
- Salim Melloul & Hafsa haltout
- Dr Imane Ahmiti, Dr Soufi Ghizlane, Dr Nadia Slassi
- Dr EL Mehdi Mahtat, Dr Amine Hamzi, Dr FZ Massour, Manal Moubarrar,
- Dr Allaoui Mohammed, Dr Anis Benmansour, Dr Statoua Mouad, Dr Ibrahim Dao
- Dr Adil Meggari, Dr Nadia EL Berdaoui, Dr Amine loudghiri, Dr Othmane Bourmani, Dr Tariq El Alloussi
- Dr Mahfoud El Khaoua, Dr Rezzoug Bekkay, Dr Ramzia Selbah, Dr Sanae Idrissi Alami, Dr Oubaida El Yamouni, Dr EL Mrabeh Mustapha, Dr Aziza Serrou, Dr Imane Imdary, Dr Nafizy Ibtissam, Dr El Hlimi Redouane, Dr Sanae El Haddad.

A tout le personnel de la réanimation chirurgicale

A tous les internes du CHU Ibn Sina Rabat-Salé

A tout le personnel du service d'ophtalmologie B

A tous les membres de l'association EDEN

*A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis
de citer.*

Remerciements

A MON MAÎTRE RAPPORTEUR ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Abderrahim AZZOUZI

Vous avez toujours été notre père spirituel, notre exemple à suivre grâce à votre savoir, votre humilité et toutes vos qualités humaines.

Je remercie le bon Dieu de vous avoir eu comme maître. Vous êtes une fierté pour vos patients et vos élèves.

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant d'être le Rapporteur et le Président de ma thèse.

Les mots ne suffiront jamais pour vous exprimer mon hommage, ma gratitude et mon admiration pour la personne que vous êtes.

Veuillez trouver ici, cher maître le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A MON MAÎTRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur Raouf MOHSINE

C'est un grand plaisir pour nous de vous voir juger ma thèse. Je vous remercie de m'avoir accueillie avec gentillesse et sympathie.

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon respect.

A MON MAÎTRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur Saad KABBAN

C'est une grande joie de vous compter parmi les juges de ma thèse.

Votre gentillesse et vos qualités professionnelles m'ont beaucoup impressionnée.

Que ce travail soit le témoignage de mon grand respect.

A MON MAÎTRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur Charaki HAIMEUR

C'est un grand honneur pour moi de vous avoir parmi les membres de mon jury de thèse.

Votre compétence, votre gentillesse, et votre modestie font de vous un exemple à suivre.

Que ce travail soit la reconnaissance de mon grand respect.

A MON MAÎTRE ET JUGE DE THESE

Monsieur le Professeur Ahmed EL HWRI

J'ai eu le privilège d'apprécier votre compétence, et vos qualités durant mon stage d'internat au service de réanimation chirurgicale.

Vous nous avez toujours accueillis avec bienveillance, gentillesse et sympathie.

Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger mon travail.

Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et mon immense gratitude.

Je remercie le laboratoire de biostatistiques et de recherche clinique de la faculté de médecine de Rabat pour m'avoir aidée à mener à bien l'étude statistique.

Liste des abréviations

ACTH: Adrenocorticotrophic hormone
AT III: Anti Thrombine III
CARS: Compensatory response syndrome
CGR : Concentrés de globules rouges
CIVD: Coagulation intravasculaire disséminée
COX-2: Cyclooxygenase-2
CRH: Corticotropin-releasing **hormone**
CVVH: Hémodifiltration veineuse continue
ECBU: Examen cytobactériologique des urines
EER: Épuration extrarénale
EPCR : Récepteur Endothélial de la Protéine C
FC: Fréquence cardiaque
Hb: Hémoglobine
HMGB1: High Mobility Group 1
HTA: Hypertension artérielle
IC : Index cardiaque
IGS II: Indice de gravité simplifié II
IL: Interleukine
INF: Interferon
INO: Institut National d'Oncologie
iNOS: Nitric oxide synthase inductible
IRAK: Interleukin-1 receptor associated kinase
IRC: Insuffisance rénale chronique
LBP: LPS binding protein
LCR: Liquide céphalorachidien
LEAD: Lupus érythémateux aigu disséminé
LIF: Leukemia inhibitory factor
LPS: Lipopolysaccharide
LRR: Leucine-rich repeats
MCP: Monocyte chemoattractant protein-1
MDP: MURAMYL DIPEPTIDE MURNAc
-L-ALA-D-ISOGLN
MIF: Macrophage Migration Inhibitory Factor
NF-κB: NUCLEAR FACTOR KAPPA B
NO: Monoxyde d'azote
NOD: Nucleotide-binding oligomerisation domain
NK: Natural Killer
O₂: Oxygène
PA: Pression artérielle

PAD: Pression artérielle diastolique
PAF: Platelet activating factor
PAI: Inhibiteurs des activateurs de plasmine
PAM: Pression artérielle moyenne
PAMP: Pathogen-associated molecular patterns
PAPO: Pression artérielle pulmonaire d'occlusion
PAS: Pression artérielle systolique
PGN: Peptidoglycane
PFC : Plasma frais congelé
PRR: Pattern recognition receptors
PVC: Pression veineuse centrale
QC: Débit cardiaque
rhAPC: Protéine C activée recombinée humaine
RVS: Résistances vasculaires systémiques
ScvO₂: Saturation en oxygène du sang veineux cave supérieur
SDRA: Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome
SSG: Syndrome septique grave
sTNFR: Récepteurs solubles du TNF
SvO₂: Saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang veineux mêlé.
TAFI : Inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine
TF : Facteur tissulaire
TFPI: Inhibiteur du facteur tissulaire
TGF: Transforming Growth Factor β
Th1: Lymphocyte T helper type 1
TIR: Toll/Interleukin-1 Receptor
TLR: Toll-like Receptors
TNF: Tumor necrosis factor
TP: Taux de prothrombine
VD : Ventricule droit
VG : Ventricule gauche

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
LE CHOC SEPTIQUE : physiopathologie, diagnostic et traitement.....	3
I- PHYSIOPATHOLOGIE.....	4
A-Rôle des microorganismes.....	4
B-Phénomènes inflammatoires lors du sepsis.....	5
1- Reconnaissance de l'agent pathogène.....	5
2- Rôle de Toll-Like Receptors.....	5
3- Nucléotide-Binding oligomérisation domain 1 et 2 (NOD 1 et NOD 2).....	7
4- Rôle du MDP (MURAMYL DIPEPTIDE MURNAC-L-ALA-D-ISOGLN).....	7
5- NF-κB (NUCLEAR FACTOR KAPPA B).....	9
6- Activation de la cascade inflammatoire: réponse humorale.....	10
a- Médiateurs pro-inflammatoires.....	10
b- Médiateurs anti-inflammatoires.....	12
c- L'interleukine 6.....	13
7- Activation de la cascade inflammatoire lors de l'infection : réponse cellulaire...	13
8- Activation de la coagulation lors de l'infection.....	15
9- Interaction de la coagulation et de l'inflammation pour la réponse à l'infection..	17
C-Conséquences physiopathologiques.....	19
1- Atteinte du système neuro-endocrinien.....	20
a- Système nerveux autonome.....	20
b- Système endocrinien.....	20
2- Atteinte cardio-circulatoire.....	22
3- Atteinte respiratoire.....	23
4- Conséquences hépatiques et intestinales.....	24
5- Atteinte rénale.....	25
6- Atteinte neurologique.....	26
D-Et la génétique ?	26

II- DIAGNOSTIC.....	28
A- Diagnostic positif.....	28
1- Signes cliniques.....	30
2- Signes paracliniques.....	33
B- Diagnostic différentiel.....	36
1- Les chocs non septiques.....	36
a- Choc hypovolémique.....	36
b- Choc cardiogénique.....	37
c- Choc anaphylactique.....	37
2- Syndromes et chocs d'allure septique, mais d'origine non infectieuse.....	37
C- Evolution.....	37
1- La guérison.....	38
2- Hypotension artérielle réfractaire.....	38
3- Défaillance multiviscérale.....	38
a- L'atteinte rénale.....	39
b- L'atteinte pulmonaire.....	39
c- L'atteinte neurologique.....	39
d- L'atteinte hématologique.....	39
e- L'atteinte digestive.....	40
III- TRAITEMENT.....	41
A- Traitement symptomatique.....	41
1- Optimiser l'état hémodynamique.....	41
a- Expansion volémique.....	41
b- Médicaments vaso-actifs.....	47
c- Vasopressine et terlipressine.....	49
2- Traitement adjuvant.....	50
a- Sédation, analgésie et curarisation.....	50
b- Ventilation mécanique.....	50
c- Traitement de la défaillance rénale.....	50
d- Contrôle glycémique strict.....	51

e- Les glucocorticoïdes.....	52
f- Protéine C activée recombinée humaine (XIGRIS®).....	53
g- Traitement par bicarbonate.....	54
h- Prophylaxie de la thrombose veineuse.....	54
i- Prophylaxie de l'ulcère de stress.....	55
j- Faut-il traiter la fièvre.....	55
B- Traitement étiologique anti infectieux.....	55
1- L'antibiothérapie « vite fait, bien fait ».....	55
2- Contrôle du foyer infectieux.....	57
C- Stratégie d'une prise en charge précoce.....	57
MATERIEL ET METHODES.....	62
I- MATERIEL.....	62
A- Présentation de l'étude.....	62
B- Définition.....	62
C- Critères d'inclusion.....	64
D- Critères d'exclusion.....	64
II- METHODES.....	65
A- Recueil des données.....	65
1- Données épidémiologiques.....	65
2- Score de gravité.....	65
3- Défaillances viscérales.....	65
4- Les données cliniques.....	70
5- Les données biologiques.....	70
6- Les données bactériologiques.....	70
7- Les données thérapeutiques.....	71
8- Les données évolutives.....	71
B- Analyses statistiques.....	71
RESULTAS.....	73
I- INCIDENCE.....	74

II- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	74
A- Âge.....	74
B- Sexe.....	74
C- Score de gravité.....	75
D- Etat de santé antérieur.....	75
E- Durée du séjour.....	77
F- Répartition en fonction des services d'origine.....	77
G- Pathologies de base.....	79
H- Foyer infectieux.....	80
I- Nature du germe.....	81
J- Défaillances viscérales.....	82
K- L'atteinte rénale.....	84
L- Les éléments thérapeutiques.....	85
1- Le traitement symptomatique.....	85
2- Le traitement étiologique.....	86
M- Evolution.....	86
III- FACTEURS PRONOSTIQUES LIES A LA MORTALITES.....	87
A- Résultats de l'analyse univariée.....	87
B- Résultats de l'analyse multivariée.....	92
DISCUSSION.....	94
I- EPIDEMIOLOGIE.....	95
A- Incidence.....	95
B- Âge.....	96
C- Sexe.....	98
D- IGS II.....	98
E- Association de tares.....	99
F- Durée du séjour.....	99
G- Classification de Mac Cabe.....	99
H- L'agent infectieux.....	100

I- Le site infectieux.....	101
J- Mortalité.....	101
K- Facteurs pronostiques liées à la mortalité.....	103
L- Les limites de notre étude.....	105
CONCLUSION.....	106
RESUMES.....	108
BIBLIOGRAPHIE.....	112

Liste des figures

- **Figure 1** : Voie d'activation de NF- κ B 8
- **Figure 2** : Schéma récapitulatif de la réponse inflammatoire systémique.....15
- **Figure 3** : Coagulation et sepsis.....18
- **Figure 4** : Prise en charge hémodynamique initiale du sepsis sévère telle que proposée par Rivers et al.....43
- **Figure 5** : Mode d'action de la protéine C activée (PCa)54
- **Figure 6** : Démarche diagnostique et thérapeutique initiale devant un syndrome septique.....58
- **Figure 7** : Arbre décisionnel. Prise en charge du sepsis sévère et du choc septique selon les recommandations francophones.....61
- **Figure 8** : Classification de RIFLE.....66

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le choc septique est l'évolution la plus grave d'une infection par un agent pathogène, c'est une urgence médicale qui met en jeu le pronostic vital.

Le choc septique est défini par un sepsis sévère avec dysfonction d'organes et dont l'hypotension artérielle est réfractaire à l'expansion volémique, nécessitant la perfusion d'amines pressives. [1][2]

La physiopathologie du choc septique reste complexe impliquant de nombreux systèmes de l'organisme comme l'immunité acquise, la coagulation, ou le système neuro-endocrinien. [3]

Il est considéré comme une succession d'événements biologiques secondaires à l'introduction dans l'organisme d'un agent étranger d'origine infectieuse (endotoxine, exotoxine, protéine virale, élément constitutif d'un champignon ou d'un parasite) responsable de défaillances d'organes

La prise en charge du choc septique exige la mise en œuvre de conduites thérapeutiques et diagnostiques multiples et complexes, dans un délai limité. Elle reste une des préoccupations majeures des réanimateurs en raison de sa fréquence (10% des admissions en soins intensifs) [4], et de sa mortalité qui reste élevée (pouvant aller de 42% à plus de 60 %) [3] en dépit des récents progrès thérapeutiques et d'une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques.

Le but de ce travail est d'étudier le profil épidémiologique, clinique, biologique et évolutif, et d'analyser les facteurs pronostiques chez les malades en état de choc septique hospitalisés dans le service de réanimation chirurgicale, de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat.

Nous consacrons par ailleurs, la première partie de notre thèse à une mise au point et une réactualisation des données physiopathologiques et thérapeutiques du choc septique à la lumière des dernières acquisitions dans ce domaine.

LE CHOC SEPTIQUE : physiopathologie, diagnostic et traitement

I- PHYSIOPATHOLOGIE

Une conférence de consensus a défini il y a plus de 15 ans le sepsis comme « le syndrome de réponse inflammatoire systémique qui survient au cours de l'infection » [5]. Cela suggérait que l'hôte devait développer et mettre en œuvre des armes pour lutter contre les micro-organismes responsables de l'envahissement de tissus normalement stériles. La définition incluait une variété de réponses produites après coopération d'acteurs cellulaires tels que l'endothélium et les cellules mononucléées. Les progrès des connaissances modifient actuellement cette approche qui doit dorénavant inclure une activation du système de la coagulation, en particulier du fait de la production de facteur tissulaire (TF) qui va largement contribuer à la formation de thrombine permettant la formation de thrombus [6]. Ce chapitre résume les principaux mécanismes et les théories émergentes permettant d'approcher la physiopathologie du sepsis et du choc septique [7].

A- Rôle des micro-organismes lors du sepsis

Pour être virulente, la bactérie doit disposer d'un arsenal, reconnu sous le nom de virulome, lui permettant de s'accrocher au tissu, de pénétrer la barrière muqueuse ou tégumentaire, de se répliquer puis de disséminer en prenant de vitesse le système de défense de l'hôte. Les lésions infligées à l'hôte sont le fait de toxines et de médiateurs bactériens.

La première toxine connue dans le sepsis et l'une des plus importantes est le lipopolysaccharide (LPS). Le LPS est le composant principal de la membrane des bacilles à Gram négatif. Néanmoins, il semble n'avoir pas d'activité intrinsèque, et c'est la réaction de l'hôte en présence de LPS qui fait sa toxicité [7].

L'inoculum bactérien est un élément à prendre en compte dans la pathogénicité des micro-organismes. La formation d'un biofilm va contraindre la prolifération d'une colonie bactérienne ; cependant, ce biofilm protège les bactéries du système de défense de l'hôte. Cet état qui régule la densité bactérienne est dénommé du terme anglo-saxon *quorum-sensing* [8]. La modification de ce biofilm va être le signal d'une dispersion des bactéries. Cependant, c'est bien souvent l'interaction de l'hôte et du micro-organisme qui va provoquer la maladie.

Les motifs qu'expriment les bactéries forment autant de signaux potentiels pour activer les systèmes de défense de l'organisme agressé. Ces éléments de reconnaissance pour l'organisme sont appelés *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) ou *microorganism-associated molecular patterns* (MAMP) [7] [9] (Tableau XVI).

B- Phénomènes inflammatoires lors du sepsis (figure 2, tableau II)

Dans le contexte de l'infection, il existe une réponse inflammatoire exacerbée dont le rôle est d'optimiser la réponse anti-infectieuse. Une réponse mal contrôlée peut possiblement être délétère. Nous décrivons succinctement ici quelques éléments de cette réponse.

1- Reconnaissance de l'agent pathogène

Pour combattre un élément pathogène, les organismes ont développé et préservé au cours de l'évolution le système de l'immunité acquise. On a récemment découvert deux nouvelles classes de protéines impliquées dans la détection des agents pathogènes et qui induisent en réponse une réaction inflammatoire via une cascade enzymatique aboutissant à l'activation du facteur de transcription nucléaire NF- κ B. Ces molécules font partie du groupe des « *pattern recognition receptors* » (PRR) : les protéines membranaires *Toll-like Receptors* (TLR), et les protéines de reconnaissance intra cytoplasmiques que sont les *nucleotide-binding oligomerisation domain 1 et 2* (Nod). Les structures reconnues par les PRR sont appelées « *pathogen-associated molecular patterns* » (PAMPs). Les PAMPs sont des structures moléculaires conservées au cours de l'évolution, spécifiques à une catégorie d'agents pathogènes et indispensables à la survie de l'agent [3].

2- Rôle de Toll-Like Receptors (TLR)

Les TLR sont des protéines transmembranaires composées d'un domaine extracellulaire riche en leucine (leucine-rich repeats LRR) et d'un domaine intracytoplasmique appelé

Toll/Interleukin-1 Receptor ou TIR domain [10] [11]. On a mis en évidence 10 TLR chez l'homme, chaque TLR possédant de nombreux ligands possibles, endogènes ou exogènes.

Ainsi, le TLR4 reconnaît le LPS, TLR5 reconnaît les flagelles bactériens, TLR3 reconnaît l'ARN viral double-brin (tableau I). Mais les protéines TLR reconnaissent également des protéines endogènes, comme les protéines de la matrice extracellulaire [12]. Le LPS libéré dans l'organisme va se fixer à une protéine nommée *LPS binding protein (LBP)*. Ce complexe va être reconnu par un complexe composé de CD14, protéine membranaire, une protéine nommée MD2, et TLR4. Cette liaison va déclencher dans la cellule une cascade d'activation de protéines via la protéine MyD88 et l'activation de kinases de la famille des *interleukin-1 receptor associated kinase (IRAK)*. Cette cascade aboutit à l'activation de 2 kinases I κ B, IKK-1 et IKK-2, qui vont être phosphorylées et ainsi inactiver I κ B. I κ B est une protéine qui maintient le facteur de transcription nucléaire NF- κ B dans une forme inactive dans le cytoplasme. I κ B phosphorylée et dégradée par des protéasomes, NF- κ B est libre de transloquer dans le noyau pour activer l'expression des gènes impliqués dans la réaction inflammatoire [3].

Tableau I : Facteurs moléculaires associés aux agents pathogènes et TLRs correspondants*Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and corresponding TLRs [3]*

PAMP	Pathogène	TLR correspondant
LPS	Bacilles à Gram-négatif	TLR4
Lipoprotéines	Eubactéries	TLR2
Peptidoglycane	Bacilles à Gram-positif	TLR2
Acide lipotéichoïque	Bacilles à Gram positif	TLR2 +/- TLR6
Lipoarabinomannane	Mycobactéries	TLR2
Glycolipides	Tréponèmes	TLR2
Zymosan	Levures	TLR2
Flagelline	Bactéries à flagelles	TLR5
ADN (CpG non méthylé)	Nombreux agents bactériens	TLR9
ARN double-brin	Virus	TLR3

3- Nucléotide-Binding oligomérisation domain 1 et 2 (NOD 1 et NOD 2)

Les protéines Nod1 et Nod2 sont des protéines récemment identifiées comme jouant un rôle important dans l'apoptose et dans la reconnaissance intra cytoplasmique d'agents pathogènes. Nod1 et Nod2 reconnaissent le peptidoglycane (PGN). Le peptidoglycane est un composant de la membrane bactérienne, présent chez les bactéries à Gram positif comme chez les bactéries à Gram négatif. En fait, les protéines Nod reconnaissent des fragments spécifiques du PGN appelés muropeptides, et vont ainsi pouvoir différencier bactéries à Gram positif et à Gram négatif [3].

4- Rôle du MDP (MURAMYL DIPEPTIDE MURNAC-L-ALA-D-ISOGLN)

Le motif minimal reconnu par Nod2 est le muramyl dipeptide MurNAc-L-Ala- D-isoGln (MDP). Ce motif est présent dans tous les PGN, faisant de Nod2 un détecteur des bactéries à Gram négatif comme à Gram positif. Il a été démontré que le MDP, au delà de sa liaison à Nod2, pouvait également induire la production de cytokines et de chemokines par les macrophages et les monocytes de l'hôte, et ce en interaction avec le LPS. De plus, le MDP peut induire la production de cytokines en interagissant directement avec le LPS. Cette synergie d'action entre le LPS et le MDP apparaît d'une importance majeure dans la physiopathologie du choc septique et des infections bactériennes [10] [12].

La liaison de Nod à son ligand va activer une protéine nommée RIP2 qui à travers plusieurs interactions aboutira à la libération de NF- κ B (figure 1) [3].

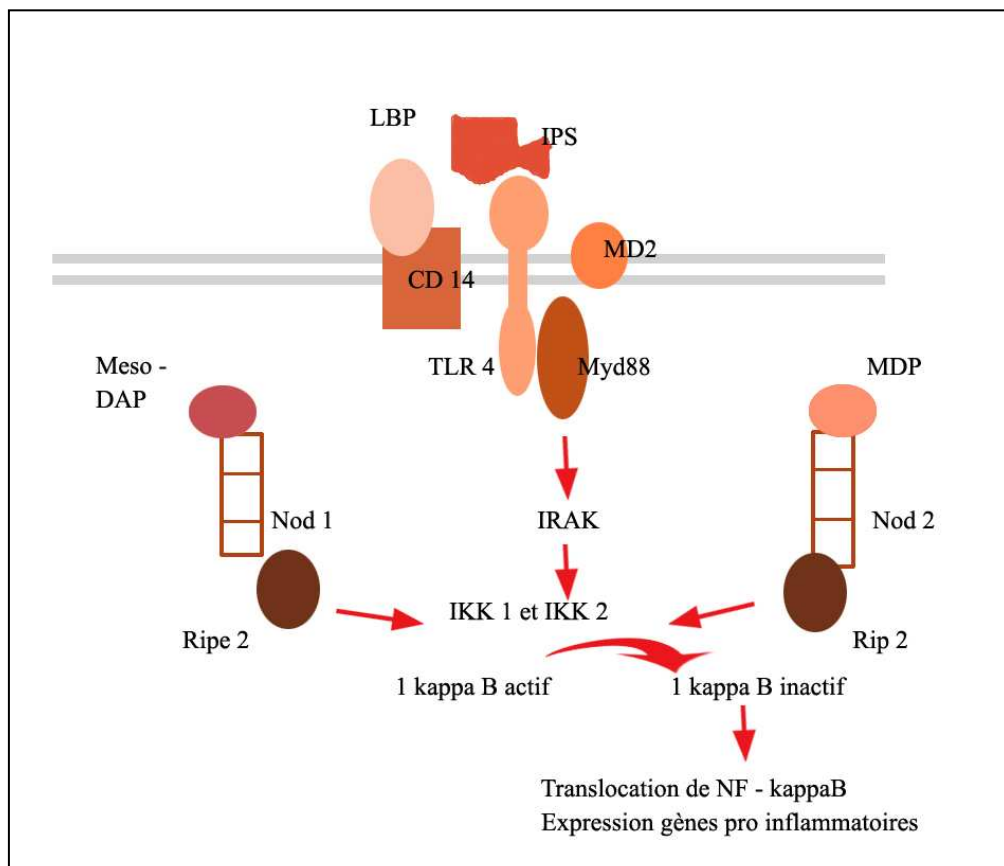


Figure 1 : Voie d'activation de NF- κ B [3]

Donc on voit qu'il existe plusieurs voies d'activation de NF- κ B, au niveau membranaire comme au niveau intracytoplasmique. Ces mécanismes de reconnaissance permettent la distinction entre différents pathogènes, bactériens et viraux, et sont à l'origine de l'induction de la réponse inflammatoire en induisant la transcription de cytokines [3].

5- NF- κ B (NUCLEAR FACTOR KAPPA B)

La liaison des PAMPs aux PPRs, notamment Toll-like Receptors et protéine Nod, va permettre la phosphorylation des inhibiteurs de NF- κ B. NF- κ B peut alors transloquer dans le noyau pour réguler la transcription de centaines de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire et le sepsis [3].

NF- κ B joue un rôle dans l'apoptose, dans le développement des cellules lymphoïdes, et dans leur activation. En effet, l'activation et la transcription nucléaire de NF- κ B va conduire à une augmentation de l'expression des gènes codant pour des molécules d'adhésion (endothelial leukocyte adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, intercellular adhesion molecule, Pselectin), pour des chemokines (IL-8), pour des cytokines (IL-1, IL-2, TNF- α , IL-12), pour les protéines impliquées dans la présentation de l'antigène et pour les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Par ailleurs, NF- κ B stimule l'expression de protéines impliquées dans le sepsis et les défaillances d'organe comme la cyclooxygénase-2 (COX-2), ou la nitric oxide synthase inductible (iNOS) [3].

Ces protéines stimulent la production de NF- κ B, réalisant ainsi un rétro-contrôle positif de l'inflammation. Cependant, NF- κ B stimule également la production de son inhibiteur I κ B α , permettant un auto-contrôle [3].

NF- κ B apparaît jouer un rôle central dans la réponse de l'hôte à une infection et dans la physiopathologie du sepsis, notamment dans son rôle dans la régulation de nombreuses cytokines pro inflammatoires. NF- κ B pourrait donc représenter une cible thérapeutique intéressante dans la prévention des défaillances d'organe du sepsis, en agissant en amont de la synthèse des différentes protéines impliquées dans le choc septique [3] [13] [14].

6- Activation de la cascade inflammatoire: réponse humorale

a- Médiateurs pro-inflammatoires

Depuis le milieu des années 1980, on a mis en évidence dans le sérum des patients en choc septique une augmentation des cytokines [15]. On a différencié des cytokines jouant un rôle pro-inflammatoire et des cytokines jouant un rôle anti-inflammatoire. Puis il a été montré que des concentrations élevées de ces cytokines étaient des marqueurs de mauvais pronostic. Cependant, si ces cytokines sont associées à une mortalité augmentée, elles sont pourtant indispensables à la réponse de l'organisme à une agression par un agent pathogène, comme l'ont montré l'échec des thérapeutiques dirigées contre ces cytokines [16], et l'augmentation de la susceptibilité aux infections chez les patients déficients pour ces molécules [17]. Ces médiateurs sont synthétisés par les macrophages activés et les lymphocytes CD4 [3].

- Les chemokines

Elles augmentent le chimiotactisme et donc favorisent la migration de nombreuses cellules immunitaires comme les lymphocytes, les monocytes/macrophages, les polynucléaires basophiles, neutrophiles et éosinophiles [3].

- Les cytokines

Elles ont un rôle propre en étant à l'origine de nombreuses manifestations du SIRS comme la fièvre ou les perturbations hémodynamiques du sepsis. Par ailleurs, elles induisent la synthèse et le relargage d'autres molécules qui vont contribuer à l'amplification de cette réponse inflammatoire incontrôlée. L'histamine et la sérotonine sont relarguées à partir de vacuoles pré formées par les mastocytes basophiles et par les plaquettes. Elles induisent une augmentation de la perméabilité vasculaire et l'attraction des polynucléaires éosinophiles.

Le TNF : il va stimuler la production d'iNOS, ayant pour conséquence une augmentation de monoxyde d'azote (NO). Le NO diminue le tonus vasomoteur et diminue les résistances vasculaires. Le TNF favorise la production par les polynucléaires neutrophiles de radicaux libres et de protéases, à l'origine de lésions tissulaires [3].

Les cytokines pro-inflammatoires vont agir au niveau des métabolites lipidiques, notamment en stimulant la production de phospholipase A2. Cette enzyme libère l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires, et permet ainsi son oxydation selon 2 grandes voies [3] :

- La voie de la 5-cyclooxygénase (5-CO) : conduisant à la formation de prostanoïdes, prostaglandines et thromboxane.
- La voie de la 5 lipoxygénase conduit à la formation de leucotriènes.

Ces molécules augmentent la perméabilité capillaire, le chimiotactisme des polynucléaires, l'agrégation plaquettaire.

- Deux nouveaux médiateurs pro-inflammatoires

Ils ont été récemment identifiés, et semblent offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques dans le sepsis sévère et le choc septique : High Mobility Group Box 1 (HMGB1) et le Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) [3].

- HMGB1 est une protéine très conservée présente dans tous les tissus, chez tous les organismes vivants. Elle est sécrétée par les macrophages, les cellules pituitaires et l'ensemble des cellules mononucléées sanguines. Cette sécrétion active est stimulée par de l'injection de LPS, et par des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF ou l'Il-1 β . Il existe également un relargage passif de HMGB1 au cours de la nécrose, ce qui amplifie la réaction inflammatoire locale. Cette molécule a une cinétique retardée dans le sepsis, au contraire des médiateurs précoces que sont le TNF ou l'INF- γ . La sécrétion de HMGB1 a plusieurs conséquences : fièvre et anorexie ; dysfonction de la barrière épithéliale ; relargage de cytokines pro-inflammatoires telles TNF ou Il-8 par des macrophages activés ; augmentation du chimiotactisme. Des études réalisées chez des animaux dans des modèles expérimentaux de sepsis ont montré que

l'administration d'anticorps monoclonaux anti-HMGB1 diminuait les défaillances d'organe et améliorait la survie chez ces animaux [3] [18].

- Le MIF est une des premières cytokines découvertes dans le sepsis, et connaît actuellement un regain d'intérêt. Cette cytokine est présente à l'état basal dans le plasma, mais sa concentration plasmatique augmente au cours du sepsis. Elle est produite par de nombreuses cellules, par exemple les lymphocytes B, les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules épithéliales et les cellules pituitaires. Le MIF favorise le développement de la réaction inflammatoire en augmentant l'expression des cytokines pro-inflammatoires, en augmentant l'expression de TLR4 et en antagonisant les effets des glucocorticoïdes. En effet, il existe des relations importantes entre le métabolisme des glucocorticoïdes et le MIF, puisqu'il a été démontré que des injections de petites quantités de glucocorticoïdes ramenaient les valeurs de MIF à celles observées à l'état basal [3] [19] [20].

b- Médiateurs anti-inflammatoires

Le sepsis s'accompagne de l'augmentation de nombreuses cytokines anti-inflammatoires. Les médiateurs anti inflammatoires dans le sepsis sont responsables d'une anergie immunitaire et d'une susceptibilité accrue aux infections secondaires. Cet état d'immunodépression relative a été appelé compensatory response syndrome (CARS), en opposition au systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [3] [21]. Biologiquement, on corrèle cet état avec la diminution de l'expression de HLA-DR à la surface des monocytes circulants. Ces cytokines sont l'interleukine 4 (Il-4), l'Il-6, l'Il-10, l'Il-13, le transforming growth factor β (TGF β), le récepteur soluble de l'Il-1 (Il-1Ra), les récepteurs solubles du TNF (sTNFR). Ces médiateurs peuvent avoir des effets variables. Ainsi, il a été démontré un rôle positif de l'Il-10, réduisant la sécrétion de TNF et la mortalité dans un modèle expérimental d'endotoxémie [3] [22] [23], comme il a été montré que l'Il-10 était responsable d'une défaillance de l'immunité acquise dans le poumon chez les rongeurs [3] [24]. Par ailleurs, Fumeaux et Pugin ont montré que l'interleukine 10 était responsable de l'internalisation intra-cellulaire des molécules d'HLA-DR à la surface des monocytes [3] [25].

Globalement, des taux élevés de ces cytokines dites anti-inflammatoires sont prédictives d'un pronostic péjoratif chez les patients en choc septique. Cependant, quelle est la séquence SIRS/CARS ? Les auteurs sont partagés. Pour certains comme Munford et Pugin, la réponse normale de l'organisme à une infection est l'immunosuppression permettant de contrôler l'inflammation locale. Pour d'autres, le CARS pourrait compenser le SIRS initial, ou au contraire apparaître en même temps, les 2 syndromes s'équilibrant mutuellement [3].

c- L'interleukine 6

L'interleukine 6, possède des propriétés pro et anti-inflammatoires. Cette cytokine est sécrétée précocement après injection de LPS, de TNF et d'interleukine 1. Sa synthèse est diminuée après injection de glucocorticoïdes. Elle diminue la synthèse de TNF et d'Il-1, stimule la synthèse de médiateurs anti inflammatoires tels le TGF β , les sTNFR ou Il- 1Ra. Mais l'interleukine 6 favorise la synthèse de molécules d'adhésion comme ICAM, le recrutement des leucocytes, la synthèse de *platelet activating factor* par les macrophages. En fait, l'Il-6 apparaît jouer un rôle délétère ou protecteur dans un modèle expérimental d'endotoxémie en fonction du moment de son injection [3] [26]. L'interleukine 6 joue un rôle majeur dans la dépression myocardique associée aux méningococcémies graves [3] [27]. La concentration plasmatique d'Il-6 est bien corrélée avec la gravité du choc, comme avec les concentrations plasmatiques des autres marqueurs de l'inflammation. De plus, la concentration plasmatique d'interleukine 6 est directement corrélée à l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire [3] [28].

7- Activation de la cascade inflammatoire lors de l'infection : réponse cellulaire

L'immunité cellulaire est indissociable de la réponse à l'agression de l'organisme par les agents infectieux. Lors de l'invasion par des micro-organismes d'un tissu normalement stérile, la première réponse de l'organisme est la mise en jeu des cellules impliquées dans la réponse immunitaire innée, c'est-à-dire le système de phagocytose [7] [29]. Les macrophages et les cellules dendritiques sont activés après l'ingestion des bactéries et la stimulation par des

cytokines telles que l'interféron γ sécrétées par des lymphocytes T CD. Parallèlement à cette stimulation, certains lymphocytes CD4, les T *helper* type 2 (Th2) peuvent avoir des propriétés « inhibitrices » par libération d'interleukine 10, qui réprime l'activation des macrophages [7] [30]. Alternativement, les lymphocytes T CD4 peuvent bénéficier d'une stimulation par les macrophages ou les cellules dendritiques : ces cellules sécrètent l'interleukine 12, qui permet la différenciation des lymphocytes en T *helper* type 1 (Th1) qui produisent à leur tour des cytokines pro-inflammatoires. Le message véhiculé par les macrophages et les cellules dendritiques va dépendre de très nombreux paramètres parmi lesquels le type de micro-organisme et le site de l'infection. Le résultat final est un état pro-inflammatoire, anti-inflammatoire ou une anergie. Les cellules ayant phagocyté des éléments apoptotiques favorisent une réaction anti-inflammatoire ou une anergie, celles ayant phagocyté des cellules nécrotiques provoquent une inflammation soutenue (Th1) [7] [31].

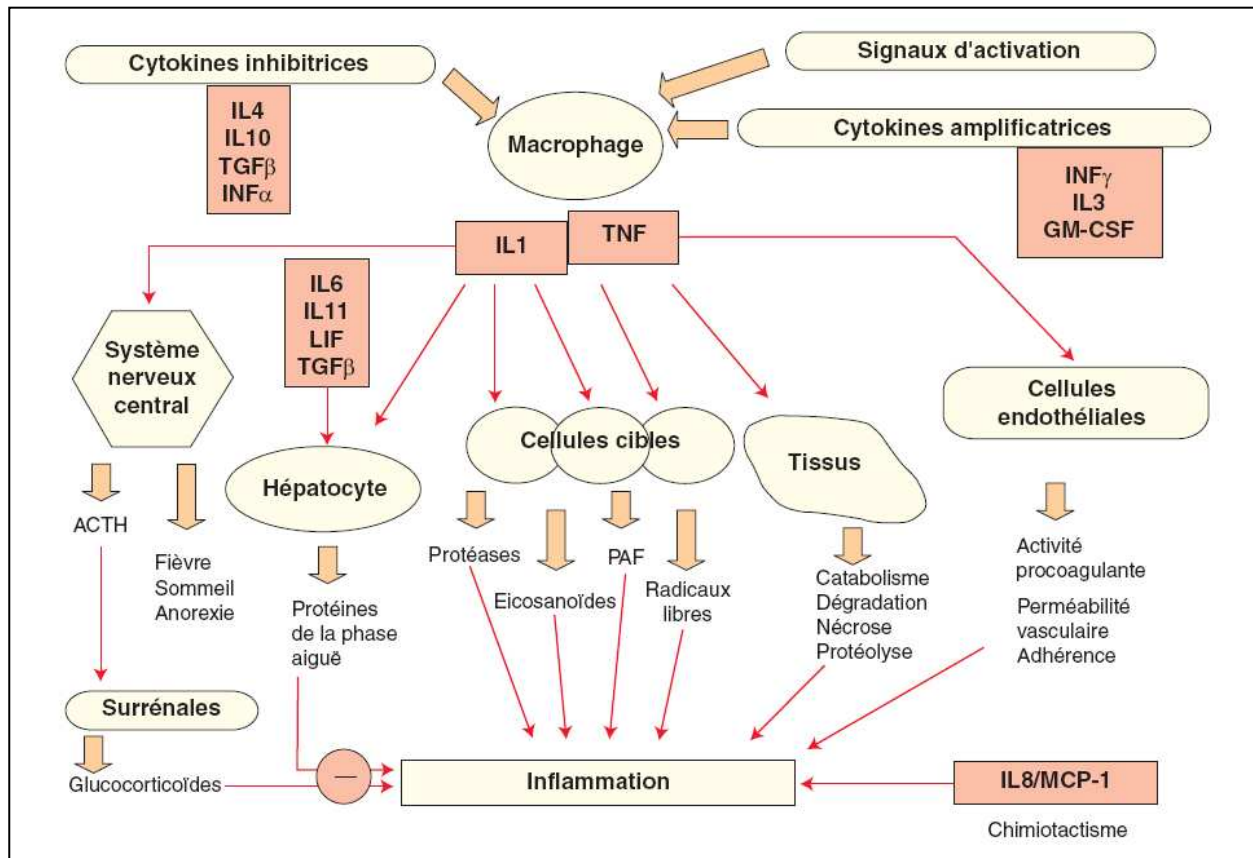


Figure 2 : Schéma récapitulatif de la réponse inflammatoire systémique.
Adapté d'après [32] [33]

IL : interleukine ; TNF : tumor necrosis factor ; TGF : transforming growth factor ; INF : interféron ; GM-CSF : granulocyte macrophage colony stimulating factor ; ACTH : adrenocorticotrophic hormone ; PAF : platelet activating factor ; MCP : monocyte chemoattractant protein-1 ; LIF : leukemia inhibitory factor.

8- Activation de la coagulation lors de l'infection

Le phénomène de coagulation a été initialement décrit comme un mécanisme indépendant permettant de former un caillot qui limite le saignement lors de la rupture de la barrière vasculaire. Son rôle est en réalité bien plus complexe et participe à la défense anti-infectieuse. L'activation de la coagulation après exposition au LPS est une propriété hautement conservée [6] [7]. Le LPS provoque des altérations de la paroi des vaisseaux et active la voie intrinsèque de la coagulation. Il en résulte l'activation de voies canoniques d'aval aboutissant à la

formation de complexes multimoléculaires dont la finalité est la polymérisation de la fibrine qui donne naissance au caillot. Cette voie peut faire l'objet d'une boucle d'amplification en cas de coagulation intravasculaire disséminée. La voie extrinsèque dépend de l'expression de facteur tissulaire (TF) et de son association au facteur VII activé [7] [34]. La survenue d'un processus inflammatoire [7] [35] induit l'expression de TF à l'intérieur du lit vasculaire et à la surface du système monocytes macrophages, avec libération de microparticules (des vésicules membranaires circulant dans le lit vasculaire) [7] [36]. La cascade de la coagulation aboutit à la génération de thrombine, pierre angulaire du système dans le sepsis.

À chaque fois que la coagulation est activée dans l'organisme, des mécanismes de lutte contre la formation du caillot sont simultanément activés : la fibrinolyse, le système des anticoagulants naturels (protéine C, protéine S et thrombomoduline) et la voie de l'inhibition de la voie du TF (inhibiteur du facteur tissulaire [TFPI]). Une anomalie de l'un de ces mécanismes favorise le développement d'une coagulation intravasculaire disséminée [7].

La fibrinolyse est activée par la présence d'un caillot ou de concentrations élevées de cytokines pro-inflammatoires [7] [37]. Elle agit après activation de la plasmine par des activateurs, eux-mêmes sous l'influence d'une régulation négative par les inhibiteurs des activateurs de plasmine (PAI) [7] [38].

L'antithrombine possède un rôle régulateur négatif des facteurs procoagulants tels que la thrombine et le facteur X. La protéine C et la protéine S, en association, vont cliver le facteur V et le facteur VIII activés. Les systèmes anticoagulants jouent également un rôle profibrinolytique. Le dernier système, ou voie d'inhibition par le TFPI, va également avoir une action anticoagulante après libération des cellules endothéliales où il est stocké. En effet, le TFPI peut se lier au TF pour limiter son rôle dans la génération de thrombine. Au cours de l'infection, il existe un déséquilibre de ces phénomènes en faveur d'une coagulation accrue, du fait d'un déficit acquis en anticoagulants naturels et d'une fibrinolyse moins efficace [7] [39]. Avant même la survenue des éléments cliniques tels que l'hypotension artérielle et la fièvre, les anticoagulants tels que la protéine C, la protéine S et l'antithrombine III diminuent. Plus le spectre clinique témoigne d'une infection sévère (sepsis sévère versus choc septique), plus le déficit en anticoagulants naturels est marqué [7] [40]. Parallèlement, on observe une

diminution de la capacité à résorber le caillot par la fibrinolyse, d'autant que le tableau clinique est sévère [7] [41].

9- Interaction de la coagulation et de l'inflammation pour la réponse à l'infection

Dans la physiopathologie du choc septique, le premier événement est la reconnaissance du pathogène par l'hôte, suivie par l'activation de voies intra-cellulaires conduisant à la synthèse de médiateurs de l'inflammation. Ces médiateurs vont activer et déclencher la synthèse de nouveaux médiateurs par les cellules du système immunitaire inné, notamment les monocytes, du système immunitaire acquis, notamment les lymphocytes CD4, et par les cellules endothéliales. Deux grands systèmes sont donc impliqués dans le sepsis : l'inflammation et la coagulation. Ces deux systèmes interagissent en permanence. L'endothélium a normalement un rôle anticoagulant et pro-fibrinolytique [3].

Trois systèmes permettent d'inhiber la coagulation : l'anti-thrombine III (AT III), la protéine C et la voie de l'inhibiteur du facteur tissulaire. La protéine C forme un complexe avec la thrombomoduline, la thrombine et le récepteur endothélial de la protéine C (EPCR). La protéine C est alors activée et va inactiver les facteurs de coagulation V et VIII. Au cours du sepsis, il y a concomitamment une activation de la coagulation et une diminution des systèmes anti-coagulants. Lévi [3] [42] a ainsi montré chez des volontaires sains que l'injection de TNF ou de LPS entraînait l'activation des complexes thrombine/anti thrombine, une diminution de l'activité de l'activateur tissulaire du plasminogène et une augmentation de la synthèse de facteur tissulaire, donc une diminution de la fibrinolyse physiologique, permettant ainsi la formation de thrombine et de fibrine [3] [42]. Par ailleurs, le TNF diminue l'expression de thrombomoduline et d'EPCR à la surface des cellules endothéliales, diminuant ainsi l'activité de la protéine C [3] [43], et donc une augmentation de la thrombine. Ceci a deux conséquences : la formation de micro thrombi (la forme la plus caricaturale étant le purpura fulminans méningococcémique) [3] [44], et l'entretien de l'inflammation. En effet, la liaison de la thrombine à son récepteur conduit à l'activation de NF- κ B, à la transcription de gènes pro inflammatoires et à la synthèse de NO [3] [45], ce qui contribue à la vasoplégie présente dans le choc septique (figure 3). On voit donc qu'au cours du sepsis, la coagulation

et l'inflammation interagissent pour aboutir à un état d'hyper coagulabilité, conduisant probablement aux défaillances d'organe.

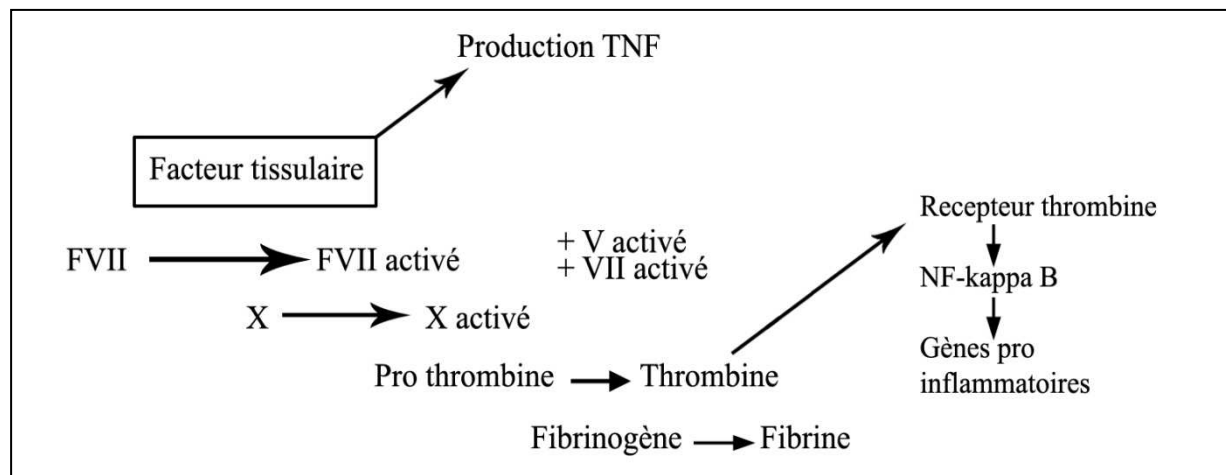


Figure 3 : Coagulation et sepsis [3]

Tableau II : Résumé des principaux phénomènes de coagulation et d'inflammation responsables de la réponse systémique de l'hôte

Réponse inflammatoire	
Activation du système du complément Activation du système monocytes-macrophages Activation de l'endothélium Augmentation de facteurs solubles pro-inflammatoires : - IL6, TNF- α , IL1 - production de NO par la NO synthase inducible	Diminution de la réponse anti-inflammatoire Diminution des facteurs anti-inflammatoires : IL10, sTNF-receptor, IL1ra Diminution du <i>pool</i> de cellules T régulatrices
Système de l'hémostase	
Augmentation de la coagulation Activation de la voie extrinsèque Activation de la voie intrinsèque : - synthèse et expression de facteur tissulaire - activation de la voie de la thrombine Activation des plaquettes	Diminution de l'anticoagulation: - diminution de protéine C, protéine S, ATIII - diminution de la concentration de TFPI Diminution de la fibrinolyse : - altération de la résorption des polymères de fibrine

C- Conséquences physiopathologiques

Les défaillances d'organes impliquent le plus fréquemment des mécanismes d'inflammation et neuroendocrines [7] [46]. Les facteurs solubles (tels que le TNF, l'IL1, le NO et les espèces réactives de l'oxygène) responsables d'anomalies de la respiration cellulaire mitochondriale, les dysfonctions neuroendocrines qui altèrent les échanges et l'adaptation entre les différents organes, la boucle d'autoactivation des états procoagulant et proinflammatoire, sont à l'origine de souffrances tissulaires et des dysfonctions d'organes [7] [47].

1- Atteinte du système neuro-endocrinien

a- Système nerveux autonome

Il existe au cours du sepsis une apoptose des neurones et des cellules gliales des centres cardiovasculaires du système nerveux autonome, médiée par le NO [3] [48]. Cette atteinte joue probablement un rôle dans la défaillance circulatoire présente dans le sepsis. Godin a suggéré il y a une dizaine d'années que les différents organes de l'organisme ne sont pas régulés de façon linéaire et indépendante, mais qu'ils se comportent comme des oscillateurs biologiques couplés les uns aux autres par le biais de voies de communication neurologiques ou humorales [3] [47]. Le sepsis, notamment du fait du SIRS perturberait ces voies de communication entre organes, conduisant ainsi aux défaillances d'organes. Ainsi, l'atteinte des centres cardiovasculaires serait à l'origine d'une baisse de la modulation sympathique cardiaque, contribuant à une perte des oscillations biologiques et donc au syndrome de défaillance multi-viscérale [3] [49].

b- Système endocrinien

Au cours du sepsis, il existe des perturbations endocriniennes affectant 4 systèmes principaux: l'axe hypothalamohypophyso-surrénalien, l'insuline, la vasopressine et la thyroïde [3] :

- *Axe hypothalamo-hypophysosurrénalien:*

Le cortisol plasmatique est augmenté au cours du sepsis [50], avec perte du cycle nyctéméral du cortisol, secondaire à l'augmentation de sécrétion de CRH et d'ACTH sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires. Cette augmentation du cortisol plasmatique est corrélée à la gravité du choc et est associée à un mauvais pronostic [51]. Elle a pour but le maintien de l'homéostasie cardiovasculaire, en agissant au niveau cardiaque comme au niveau vasculaire. Cependant, cette augmentation peut être insuffisante et contribuer à l'aggravation de la défaillance hémodynamique présente dans le sepsis.

• *Axe glucose insuline :*

Il existe au cours du sepsis une hyperglycémie. Cette hyperglycémie est due à deux principaux mécanismes : résistance à l'insuline provoquée par les cytokines pro-inflammatoires telles l'Il-1 ou le TNF, et augmentation des hormones hyperglycémiantes comme les catécholamines, le glucagon, le cortisol. Il faut souligner le rôle du TNF dans l'inhibition de la transcription du gène du transporteur 4 du glucose, empêchant l'entrée du glucose dans la cellule et favorisant ainsi l'hyperglycémie. Ce mécanisme s'auto entretient, puisque le glucose favorise la synthèse de médiateurs pro-inflammatoires telles le TNF, ou NF- κ B. De même, Van den Berghe a démontré que le contrôle de la glycémie dans le sepsis diminue l'expression de molécules d'adhésion comme ICAM, la production de NO et la synthèse de NF- κ B [52].

• *Vasopressine :*

La vasopressine ou hormone anti-diurétique est une hormone produite dans le noyau para ventriculaire de l'hypothalamus, puis stockée dans la post hypophyse. Elle est responsable de deux actions principales:

- d- Une action vasopressive par la contraction de la musculature lisse via ses récepteurs V1, en réponse à une baisse de la pression artérielle.
- e- Une action antidiurétique en réponse à une augmentation de l'osmolarité plasmatique. Cette action se fait via des récepteurs V2, en augmentant la réabsorption d'eau au niveau des tubes contournés distaux et des canaux collecteurs.

Dans le sepsis, on a vu qu'il existait une hypotension d'origine multi factorielle contribuant aux dysfonctions d'organe. Au cours du choc septique, il existe un déficit relatif de vasopressine [53], par rapport aux valeurs attendues pour une pression artérielle donnée, et en comparaison aux autres chocs, notamment cardiogénique. Si les niveaux plasmatiques de vasopressine sont élevés à la phase précoce du choc septique, ils sont en revanche constamment abaissés à une phase tardive, avec même une insuffisance relative chez un tiers des patients [54]. Ce déficit est multifactoriel: altération du baroréflexe, défaut central de

sécrétion au niveau hypothalamique en relation avec une diminution des stocks hypophysaires [52] [54].

- *Axe thyroïdien :*

Il existe également des anomalies de l'axe hypothalamothyroïdien au cours du sepsis. Le syndrome de baisse T3-T4 (euthyroid sick syndrom ou non thyroidal illness syndrom pour les anglo-saxons) est caractérisé par une baisse des concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes triiodothyronine T3 et tétraiodothyronine T4. Il est démontré depuis 1981 que la baisse de la concentration plasmatique de T4 est hautement corrélée à la mortalité [55]. Cependant, les mécanismes qui relient syndrome de baisse T3-T4 et défaillances d'organe demeurent obscurs.

2- Atteinte cardio-circulatoire

Le choc peut être défini comme une inadéquation entre apports en oxygène et demande métabolique. Pour le choc septique, après remplissage, les apports globaux en oxygène sont le plus souvent (80 à 90 % des cas) normaux, voire augmentés ; c'est leur distribution au sein de l'organisme qui est altérée. Ce choc est dit " distributif ". L'altération de la distribution existe à la fois au niveau macrocirculatoire (altération de la régulation de la distribution de l'oxygène entre les organes) et au niveau microcirculatoire (altération de la régulation de la distribution de l'oxygène au sein même des organes). Ces anomalies de distribution se traduisent par une diminution de l'extraction périphérique de l'oxygène. Elles pourraient résulter des anomalies de la vasomotricité secondaires à l'atteinte de l'endothélium et du muscle lisse vasculaires par les médiateurs de l'inflammation [56] [57] [58] [59]. Sur le plan clinique, les anomalies de la vasomotricité se traduisent par une vasoplégie, une diminution de la réponse contractile aux catécholamines [56] [60], et la nécessité de recourir à l'administration de catécholamines exogènes (adrénaline ou noradrénaline) pour maintenir une pression de perfusion des organes suffisante. Récemment, l'utilisation des inhibiteurs de la NO synthétase a été proposée en thérapeutique humaine pour le choc septique [61] dans le but de restaurer le tonus vasomoteur

et de diminuer le recours aux catécholamines exogènes [56]. Dans 10 à 20 % des cas, une diminution des apports globaux en oxygène accompagne ces anomalies vasculaires. Elle est le fait d'une diminution du débit cardiaque secondaire à une hypovolémie relative et/ou à une dysfonction myocardique. L'hypovolémie relative est le fait de la vasoplégie (augmentation du pooling veineux notamment) et peut être corrigée par le remplissage. La dysfonction myocardique est secondaire à une atteinte directe du muscle strié par les agents infectieux (à Gram négatif ou à Gram positif) ou par les médiateurs de l'inflammation [56] [62]. Comme pour la vasoplégie, la responsabilité d'une production excessive de NO a été évoquée pour expliquer la dysfonction myocardique septique [56] [63] [64].

L'hypothèse d'une responsabilité du NO dans l'émergence d'une atteinte de l'inotropisme aurait pour avantage de fournir un agent responsable unique des anomalies cardiocirculatoires rencontrées au cours du choc septique. Cependant, cette hypothèse se heurte à plusieurs études expérimentales [56] [65] et à la difficulté de mettre en évidence chez l'homme, à la différence de ce qui est observé pour les espèces murines, une augmentation importante de l'expression de la NOSi et un excès de production de NO au cours du choc septique [56] [66] [67]. D'autre part, cette hypothèse est discutable au regard des quelques rapports cliniques montrant la diminution dramatique du débit cardiaque et de la perfusion tissulaire lors de l'utilisation d'inhibiteurs de la voie du NO [56] [68].

Le remplissage peut corriger la diminution du débit cardiaque en permettant une augmentation du volume d'éjection systolique compensant la baisse de la fraction d'éjection [56] [69].

L'utilisation de catécholamines inotropes (dobutamine) aurait sa place dans le traitement de cette dysfonction myocardique. Toutefois, celles-ci doivent être utilisées avec précaution en raison de leurs effets calorigéniques susceptibles d'augmenter la demande métabolique de l'organisme et d'aggraver une inadéquation entre apports et demande en oxygène [56] [70].

3- Atteinte respiratoire

L'atteinte alvéolocapillaire pulmonaire est une complication fréquente du choc septique. En effet, 30 à 80 % des patients présentant un choc septique vont développer un syndrome de

détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec hypoxémie sévère et hypertension artérielle pulmonaire. Les polynucléaires séquestrés et activés par les différentes cytokines se fixeraient à des sélectines endothéliales par l'intermédiaire de complexes moléculaires ou intégrines (CD11/CD18) qui s'exprimeraient à leur surface [71] [72] [73] [74]. Ils produiraient des radicaux libres oxygénés responsables de la destruction des membranes et des protéines nucléaires cellulaires, et pourraient contribuer à l'atteinte endothéliale et aux anomalies de la vasomotricité associées à cette dysfonction endothéliale. Les anomalies de vasomotricité seraient aggravées à ce niveau par la synthèse de médiateurs vasoconstricteurs. De plus, l'examen du tissu pulmonaire de patients avec un SDRA montre, à côté de l'atteinte endothéliale, des zones de microthromboses diffuses [71].

L'activation de la voie extrinsèque de la coagulation par le facteur tissulaire est en partie à l'origine de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Cliniquement, apparaît alors un SDRA qui évolue, soit vers la guérison si les conditions favorables à la cicatrisation pulmonaire sont réunies, soit vers la fibrose irréversible. L'atteinte directe de la membrane alvéolocapillaire, avec augmentation de la perméabilité et oedème alvéolo-interstitiel [71] [75], et l'atteinte des mécanismes de régulation de la vasoconstriction hypoxique s'intégrant dans l'atteinte générale de la vasomotricité du sepsis grave [76] permettent d'expliquer la diminution des échanges gazeux pulmonaires [71].

4- Conséquences hépatiques et intestinales

Les transaminases hépatiques sont souvent augmentées au cours du choc septique [77]. Plusieurs mécanismes sont en cause : le bas débit hépatique, l'hypoxie, mais aussi l'activation de la coagulation par le LPS bactérien qui serait responsable de nécroses cellulaires hépatiques comme cela a été démontré récemment [78] [79]. Le foie est responsable de la synthèse des protéines de l'inflammation et joue un rôle de filtre du territoire splanchnique par l'intermédiaire des cellules de Kupffer. La dysfonction hépatique va donc s'accompagner d'un défaut de synthèse protéique et d'une augmentation de la contamination systémique par des microorganismes provenant du tractus digestif. La souffrance intestinale semble être très précoce au cours du choc septique [80] [81]. Les anomalies de la perfusion et l'hypoxie sont

favorisées par la structure très particulière de la muqueuse intestinale. Les villosités muqueuses sont alimentées en O₂ par un contre-courant artérioveineux qui favorise un shunt fonctionnel en O₂, entre artériole afférente et veinule efférente à la base des villosités. Les situations de bas débit et de dysrégulation de la vasomotricité majorent le shunt et favorisent l'apparition d'une hypoxie à l'apex des villosités intestinales. Les villosités sont détruites et un décollement épithélial est observé en histologie. Chez les patients en choc septique, il a été démontré qu'il existait une diminution de la perfusion et de l'oxygénation gastro-intestinale, en dépit de la restauration des paramètres hémodynamiques et d'oxygénation systémiques après remplissage et administration de vasopresseurs [82]. L'atteinte muqueuse s'accompagne d'une augmentation de la perméabilité intestinale et d'une majoration potentielle des phénomènes physiologiques de translocation bactérienne. Cette augmentation de la translocation bactérienne, associée à une diminution de la fonction filtre du foie, place l'organisme dans une situation d'exposition infectieuse explosive. D'autres mécanismes favoriseraient l'augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale : l'acidose muqueuse, même en l'absence d'hypoperfusion ou d'hypoxie [83] [84], le NO qui aurait des effets délétères sur les entérocytes en jouant le rôle de médiateur [85]. Dans tous les cas, l'atteinte hépatique est de sombre pronostic dans l'évolution du choc septique [71].

5- Atteinte rénale

Le rein est également atteint précocement dans le choc septique. Les mécanismes sont nombreux : hypovolémie, hypoxie, mais aussi atteinte des cellules endothéliales, principalement celles du tube proximal, plus sensibles du fait d'une demande métabolique supérieure. La structure de sa microcirculation prédispose le rein à une souffrance précoce au cours du choc septique, comme l'intestin. Cependant, une modification des caractéristiques anticoagulantes de la surface endothéliale a été observée. Une précipitation des complexes thrombine-antithrombine au niveau glomérulaire a été observée à la phase initiale du choc septique. Plus tardivement, il a été noté un décollement endothélial avec exposition du sous endothélium [71] [86]. Par ailleurs, le rein pourrait être le siège d'une augmentation de la production d'un puissant vasoconstricteur, l'endothéline [71] [87].

6- Atteinte neurologique

Au cours du choc septique, le cerveau peut être atteint par l'hypoxie, le bas débit, l'insuffisance hépatique ou rénale. Deux mécanismes peuvent être en cause : l'accumulation de toxines et l'altération du fonctionnement des neurotransmetteurs, avec augmentation des neurotransmetteurs sérotoninergiques, catécholaminergiques, et de faux neurotransmetteurs [71] [88] [89].

D- Et la génétique ?

Le sepsis est la conséquence d'une réponse inadaptée de l'organisme à une infection par un agent pathogène, et implique de nombreux systèmes comme l'immunité innée, la coagulation et l'endothélium, le système neuro-endocrinien.

Mais si les mécanismes du choc septique sont de mieux en mieux compris, peu de progrès ont été faits quant à la cause du sepsis. Pourquoi certains sujets développent un choc septique à point de départ pulmonaire ou digestif, quant d'autres vont seulement développer une pneumopathie infectieuse ou une appendicite résolutives après quelques jours d'antibiothérapie adaptée ?

Depuis plus de 15 ans, des auteurs recherchent une susceptibilité génétique au sepsis. Les gènes de nombreux médiateurs de l'inflammation sont étudiés, comme le TNF α , l'interleukine 6, l'interleukine 10, l'interleukine 1, CD14 ou le récepteur TLR4. Ainsi, il a été montré une association entre la présence de l'allèle TNF2, mutation pour le promoteur du TNF α , et une susceptibilité accrue au choc septique ainsi qu'une augmentation de la mortalité [3] [90]. Une autre étude rapporte une association entre sévérité du SIRS post traumatique et polymorphisme du gène de l'interleukine 6 [3] [91]. Ce polymorphisme génétique est dû à la variation d'un seul nucléotide la plupart du temps. On retrouve ainsi des mutations sur les gènes de protéines impliquées dans la reconnaissance cellulaire de l'immunité innée (TLR4, CD14, Mannose-Binding Lectin), les gènes de cytokines (TNF, Il 6) ou de facteurs de la coagulation (facteur V Leiden, EPCR). Cependant, les études sont contradictoires, et pour un même polymorphisme, des auteurs peuvent mettre en évidence une association significative

entre un polymorphisme donné et l'incidence du sepsis sévère quand d'autres ne retrouveront pas cette différence [3] [92].

Cependant, dans l'état actuel des connaissances, il paraît difficile de réduire le sepsis à la conséquence d'un polymorphisme génétique. En effet, la probabilité de développer un sepsis sévère n'est pas constante au cours de la vie, mais augmente avec l'âge, notamment après 60 ans [3].

II- DIAGNOSTIC

Le tableau clinique n'est pas univoque, allant du choc d'installation brutale avec défaillance cardiaque gravissime d'emblée du fait de l'importance de la toxémie (sepsis fulminant à pneumocoque des splénectomisés, méningocoque ou streptocoque, transfusion de sang contaminé) ou du fait de l'atteinte sévère des moyens de défense (neutropénie), au choc insidieux à levures du patient immunodéprimé [71].

A- Diagnostic positif

Le diagnostic est aisé quand il existe un foyer infectieux cliniquement et/ou bactériologiquement identifié, mais ce foyer n'est pas toujours évident dès l'examen clinique d'admission. Il doit être recherché de manière systématique, surtout s'il existe un contexte favorisant comme un terrain débilité, une période postopératoire d'une chirurgie urologique ou digestive, un séjour récent en réanimation ou une ventilation artificielle.

L'identification des patients à risque est la première étape diagnostique. En effet, il existe trois principaux scores concernant les infections aux urgences, ces scores sont les suivants: [7]

- **Score RISSC [7] [93]** (*risk of infection to severe sepsis and shock score*) : permet d'estimer le risque d'aggravation d'un malade septique vers un sepsis grave ou un choc septique en réanimation (Tableau III)
- **Score MEDS [7] [93]** (*mortality in emergency department sepsis*) : un score de mortalité à 28 jours et à 1an (Tableau IV)
- **Score de Fine [7]** : d'évaluer la probabilité de décès (Tableau V)

Tableau III : Score de RISSC

Critères	Points
Température > 38,2 °C	5
Fréquence cardiaque > 120/min	3
Pression artérielle systolique < 110 mmHg	4
Ventilation mécanique	6,5
Plaquettes < 150.109/l	4
Natrémie >145 mEq/l	4
Bilirubinémie > 30 µmol/l	3
Bactériémie primaire	6
Pneumonie	4
Péritonite	4
Infection à cocci Gram positif	2,5
Infection à Gram négatif aérobie	3
Survenue d'un sepsis sévère ou d'un choc septique à 28j	
Faible risque	0 à 8 points
Risque modéré	8 à 16 points
Haut risque	16 à 24 points
Très haut risque	> 24 points
	8,8 %
	16,5 %
	31 %
	55 %

Tableau IV : Score de MEDS

Critères	Points
Âge supérieur à 65 ans	3
Maison de retraite	2
Affection rapidement mortelle	6
Infection respiratoire basse	2
Myélémie supérieure à 5 %	3
Tachypnée (plus de 20/min) ou hypoxie (SpO2 inférieure à 90%)	3
Choc septique	3
Plaquettes inférieures à 150 000/µl	3
Altération des fonctions supérieures, confusion	2
Classes	Points
Très bas =>Ambulatoire	0 à 4 points
Bas=>Hospitalisation	5 à 7 points
Modéré	8 à 12 points
Haut	13 à 15 points
Très haut	> 15 points
	Mortalité à 28 jours
	1,1%
	4,4 %
	9,3 %
	16,1 %
	39 %

Tableau V: Score de Fine

Critères	Points	
Homme	Âge	
Femme	Âge – 10	
Maison de retraite	+ 10	
Cancer évolutif	+ 30	
Hépatopathie chronique	+ 20	
Insuffisance cardiaque congestive	+ 10	
Maladie cérébrovasculaire	+ 10	
Insuffisance rénale	+ 10	
Statut mental altéré	+ 20	
Fréquence respiratoire supérieure à 30 min-1	+ 20	
Pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg	+ 20	
Température inférieure à 35 °C ou supérieure ou égale à 40 °C	+ 15	
Pulsations supérieures ou égales à 125 min-1	+ 10	
PH artériel inférieur à 7,35	+ 30	
Urée plasmatique supérieure ou égale à 11 mMol/l	+ 20	
Natrémie inférieure ou égale 130 mMol/l	+ 20	
Glycémie supérieure à 13 mmol/l	+ 10	
Hématocrite inférieur ou égal à 30%	+ 10	
PaO2 inférieure à 60 mmHg	+ 10	
Épanchement pleural	+ 10	
Classes	Points	Mortalité à 28 jours
Classe I-II→Ambulatoire	≤ 70 points	0,6-0,7 %
Classe III→Hospitalisation	71 à 90 points	0,9-2,8 %
Classe IV→Hospitalisation	91 à 130 points	8,2-9,3 %
Classe V→Hospitalisation en réanimation	> 131 points	27-31 %

1- Signes cliniques

a- La température

La fièvre est bien sûr de grande valeur, mais elle peut être absente si le patient est dans un état de débilite, incapable de se défendre ($> 38,5\text{ °C}$ ou $< 36,5\text{ °C}$) [71].

L'état de choc survient habituellement après un clocher thermique avec des frissons intenses induisant une consommation accrue en oxygène [94].

b- Les signes cutanés

Initialement, Les extrémités sont chaudes, sèches, bien perfusées, réalisant le classique tableau de choc chaud.

L'évolution est marquée par l'aggravation des signes de souffrance tissulaire périphérique, avec apparition de marbrures qui débutent classiquement à la face interne des genoux pour s'étendre aux membres inférieurs et à l'abdomen, les extrémités deviennent froides, moites et cyanosées [71].

c- La fréquence cardiaque (FC)

Classiquement, le stade initial est marqué par une accélération de la FC, le pouls est bondissant, témoignant d'un syndrome hyperkinétique. Secondairement, on note des valeurs plus élevées de la FC avec un pouls devient filant [71]. C'est la conséquence de la diminution du volume sanguin circulant par accentuation des troubles de la perméabilité et/ou aggravation, parfois brutale et précoce de la défaillance cardiaque [95].

d- La pression artérielle (PA)

L'hypotension est définie par une pression systolique inférieure à 90 mmHg ou une réduction supérieure à 50 mmHg (ou de 30%) par rapport aux valeurs habituelles [93].

Un des objectifs de la réanimation de l'état de choc septique est de maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure à 65 mmHg. La PA est monitorée de façon non invasive discontinue par une méthode oscillométrique de mesure intermittente automatique de la PAM (*device for indirect noninvasive automatic mean arterial pressure* ou Dinamap®) [33].

Au stade initial l'hypotension est inconstante. La pression artérielle moyenne peut être conservée si l'hypovolémie relative, secondaire à la diminution des résistances vasculaires systémiques (RVS), est corrigée, mais la différentielle est élargie, contrairement au choc hypovolémique. En effet, dans ce contexte, la diminution de la pression artérielle diastolique est le reflet de la vasodilatation, et l'augmentation de la pression artérielle systolique (PAS) celui de l'augmentation du débit cardiaque (QC). Secondairement, la PAS est basse et la différentielle pincée [71].

e- L'état rénal

Il est déjà possible de retrouver une atteinte rénale (élévation de l'urée et de la créatinine sanguine). L'évolution est marquée par l'aggravation des signes avec une oligurie inférieure à 0,5 mL/kg/h [71].

f- L'état respiratoire

La polypnée initiale avec PaCO₂ basse (hypocapnie) laisse rapidement la place à une hypoxémie par anomalie du rapport ventilation/perfusion. , la polypnée s'aggrave et la respiration devient superficielle [71].

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë avec œdème pulmonaire lésionnel est une complication classique du choc septique [71].

g- L'état neurologique

Des modifications discrètes de l'humeur, de la conscience ou une confusion apparaissent précocement, parfois avant toute anomalie hémodynamique [97]. L'évolution est marquée par l'aggravation des signes avec un état d'agitation, témoin du manque d'oxygénation du cerveau [71].

2- Signes paracliniques

a- Echographie-doppler cardiaque au lit du patient

Elle montre classiquement une augmentation initiale du débit cardiaque (QC) (syndrome hyperkinétique), de l'index cardiaque (IC) ou systolique, et une diminution de la surface télédiastolique du ventricule gauche (VG) et de la contrainte systolique. La mise en place d'une sonde de Swan-Ganz permet d'évaluer l'état hémodynamique et l'oxygénation tissulaire et va permettre d'adapter au mieux le traitement symptomatique. La pression de l'oreillette droite, la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), les résistances artérielles systémiques, les résistances artérielles pulmonaires, la différence artérioveineuse en O₂ et le coefficient d'extraction en O₂ sont abaissés [71].

b- Recherche du foyer infectieux :

Il faut le rechercher. Il est nécessaire, lors de l'admission d'un patient suspect de choc septique, de prélever tous les sites possibles. La recherche est souvent orientée par l'anamnèse et l'examen clinique initial [71].

- Les **hémocultures** sont systématiques à chaque pic fébrile ou lors d'une baisse brutale de la température, évoquant classiquement un bacille à Gram négatif. Ces hémocultures doivent être prélevées en périphérie et sur tous les dispositifs intravasculaires déjà en place (cathéter artériel, voie veineuse centrale, dispositif intravasculaire à demeure type *port-a-cath*). Elles ne permettent pas d'examen direct, mais avec les techniques automatisées actuelles, une première évaluation est possible dès la 24e heure après le prélèvement.
- En présence d'urines troubles, de nitrites, un **examen cyto bactériologique des urines (ECBU)** doit être demandé, avec examen direct et mise en culture.

- Devant une symptomatologie pulmonaire, si le patient est encore en ventilation spontanée, seuls les **prélèvements bronchiques** sous fibroscopie ont un intérêt (prélèvements bronchiques protégés, brosse protégée). Une fois que les voies aériennes supérieures sont protégées et que le patient est ventilé, les prélèvements peuvent être réalisés par la sonde d'intubation ou la canule de trachéotomie (prélèvement bronchique protégé avec ou sans fibroscopie, lavage bronchoalvéolaire, brosse protégée). Le prélèvement bronchique protégé, sensible, spécifique, atraumatique, peut être facilement répété. La présence de cellules bronchiques sur le prélèvement bronchique protégé signe une contamination du liquide alvéolaire par du liquide bronchique. En revanche, la présence, dès l'examen direct, de polynucléaires, a fortiori s'ils sont altérés, est un élément de grande valeur en faveur de l'origine bactérienne de la pneumopathie. La brosse protégée télescopique, plus coûteuse, ne permet pas d'examen direct mais, en revanche, elle peut être dirigée sous contrôle de la vue vers la zone purulente. Le brossage doit être réalisé avant l'instillation de produits fluidifiants ou anesthésiques locaux qui perturbent la flore locale. Les examens de crachats sont peu contributifs. Leur seul intérêt reste la recherche de légionelles.
- Toutes les **plaies doivent être prélevées**, ainsi que tous les écoulements de pus et les liquides de drainage.
- En peropératoire, si un geste chirurgical s'est avéré nécessaire, il faut insister pour que l'opérateur fasse des **prélèvements au niveau du site opératoire** dès l'ouverture et surtout avant utilisation de liquide de lavage. Ces prélèvements ne doivent en aucun cas rester en salle, mais être rapidement acheminés au laboratoire après avoir prévenu le bactériologiste. L'examen direct est souvent riche de renseignements, mais ne dispense en aucun cas de la mise en culture sur milieux aéro- et anaérobie.
- Les **prélèvements des liquides de drainages postopératoires** doivent également être réalisés, avec séparation claire des différents drainages. La liste de ces prélèvements

ne peut être limitative : une ponction lombaire, de sinus, des prélèvements gynécologiques peuvent être nécessaires. Chaque fois que possible, un examen direct, une coloration de Gram et une numération des germes doivent être demandés.

- Des examens radiologiques peuvent être demandés en fonction de l'orientation clinique à la recherche du foyer infection : Radiographie pulmonaire, échographie ou TDM abdominale...

Les signes respiratoires ou neuropsychiques sont parfois au premier plan et peuvent orienter de façon induite vers des pathologies pulmonaires ou neurologiques. Parfois, le tableau clinique peut être fruste ou correspond à la phase d'installation du choc, c'est à ce moment que prennent toute leur valeur des signes cliniques orientant vers l'étiologie du choc afin de confirmer le diagnostic et de mettre en place une prise en charge aussi précoce que possible.

c- Conséquences biologiques du choc septique

- L'ionogramme sanguin est urinaire, apprécie la fonction rénale qui est généralement altérée.
- L'hyperglycémie reflète la sécrétion adrénargique initiale [94].
- La numération formule sanguine : la leucopénie avec neutropénie remplace parfois l'hyperleucocytose. Elle est de mauvais pronostic [94].
- Exploration de l'hémostase avec taux de prothrombine, temps de céphaline activé, D-Dimères [98].

Les anomalies de l'hémostase à type de CIVD sont précoces et quasi constantes (thrombopénie, hypofibrinémie, diminution des facteurs du complexe prothrombinique, du facteur VII notamment) en l'absence même de traduction clinique [94].

- pH et lactates artériels :

L'acidose métabolique assez fréquente, est le plus souvent une acidose lactique. Ses variations constituent un marqueur d'évolutivité de l'hypoxie tissulaire.

La persistance d'une lactatémie élevée (>2mmol/l) constitue un facteur de mauvais pronostic [96] [99].

- La bilirubine, les phosphatases alcalines sont généralement élevées [98].
- L'élévation des transaminases, en particuliers des SGOT, des LDH, de l'amylasémie, des CPK traduisent la souffrance cellulaire précoce des tissus mal perfusés [94].

B- Diagnostic différentiel

Il convient de différencier les chocs septiques des états de choc d'autres causes et les syndromes d'allure septique de cause non infectieuse.

a- Les chocs non septiques

Ils peuvent être en principe différenciés cliniquement par les circonstances de survenue, la pathologie sous jacente, l'absence de contexte fébrile et de mise en évidence de foyer infectieux et enfin les signes propres de la pathologie en cause.

a- Chocs hypovolémiques

Il existe une diminution de la masse sanguine due à une hémorragie ou à une diminution du volume plasmatique par déshydratation ou fuite plasmatique, notamment en cas de brûlures étendues. En cas d'hémorragie, on peut observer une pâleur des téguments et/ou une hémorragie extériorisée, la pression artérielle est abaissée et la différentielle pincée.

La recherche de l'origine de l'hémorragie dépend des circonstances de survenue essentiellement traumatique ou non traumatique, avec dans les deux cas de figure une possible non-extériorisation du saignement rendant le diagnostic plus difficile, voire retardé, et imposant la pratique des touchers pelviens à la recherche d'une cause digestive ou gynécologique, en particulier une grossesse extra-utérine. Les causes d'hypovolémies non hémorragiques sont liées à une déshydratation quelle qu'en soit la cause, vomissements,

diarrhée, polyurie ou à une fuite plasmatique dans un contexte de brûlure ou d'écrasement de membres. Les contextes liés à ces étiologies sont souvent au premier plan et orientent d'emblée vers la nature de l'état de choc [96].

b- Choc cardiogénique

L'atteinte de la fonction cardiaque peut être liée à une atteinte du muscle lui-même comme en cas de cardiopathie ischémique, virale ou infectieuse, ou être liée à une diminution de l'éjection ventriculaire droite, comme dans l'embolie pulmonaire (obstacle à l'éjection du ventricule droit (VD) [100], ou du ventricule gauche (VG) en cas de valvulopathie, troubles du rythme ou de la conduction, ou des deux ventricules comme dans la tamponnade (défaut de remplissage du VD et du VG) [96].

c- Choc anaphylactique

Pour étayer l'origine anaphylactique du choc, la notion de terrain atopique est fondamentale, de même que celle d'un contact avec un allergène en tenant compte de la chronologie par rapport au début de l'exposition. Enfin, la présence d'un bronchospasme, d'un oedème de Quincke ou d'un érythème de type urticarien sont des éléments cliniques en faveur de l'anaphylaxie [96].

b- Syndromes et chocs d'allure septique, mais d'origine non infectieuse [98]

Peuvent se rencontrer au cours de pathologies diverses, accompagnées d'une réaction inflammatoire systémique. C'est le cas des pancréatites aiguës, des traumatismes sévères, des vascularites systémiques en poussée, de certaines pathologies néoplasiques disséminées,...

C- Evolution

Les modalités évolutives d'un choc septique restent à priori imprévisibles pour un malade donné. L'amplitude de la réponse inflammatoire systémique engendrée par l'infection paraît

en grande partie responsable de l'évolution du malade soit vers la guérison, soit vers le décès du fait d'une hypotension artérielle réfractaire ou d'un syndrome de défaillance multiviscérale. [101]

1- La guérison

C'est une notion qui reste difficile à définir dans le cadre du choc septique. Elle se traduit par la disparition des signes de choc, l'éradication du foyer infectieux et l'absence de rechute. La probabilité de guérison est d'autant plus grande que l'infection initiale est reconnue précocement et traitée de manière adéquate, et que les moyens de défense du malade contre l'infection sont de meilleure qualité. Les chiffres de guérison les plus bas sont observés en cas de tares viscérales antérieures à l'état septique ou en cas de retard diagnostique [102].

2- Hypotension artérielle réfractaire [101] [103]

La vasoplégie peut s'aggraver et aboutir au décès en 3 à 72 heures en moyenne, malgré la mise en œuvre de toutes les thérapeutiques actuellement disponibles.

Cette évolution se fait dans un contexte de collapsus, d'anurie, de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte et de coagulopathie incoercible.

Une insuffisance myocardique prédominante peut se voir.

3- Défaillance multiviscérale

Elle peut accompagner l'état de choc ou lui succéder, après stabilisation de l'insuffisance circulatoire initiale [104].

Sa prévalence est difficile à apprécier. En fait, elle est d'autant plus fréquente que le malade est âgé, qu'il présente une altération de son état de santé antérieur et que l'instauration du traitement est plus tardive [105].

Son pronostic est très sombre puisque la survenue de plus de deux défaillances viscérales évoluant pendant plus de deux jours conduit à une mortalité de 95 à 97% [106]. En effet, la

plupart des patients qui décèdent par choc septique ont présenté des défaillances viscérales multiples.

Les organes cibles les plus rapidement atteints sont les reins, les poumons, le système nerveux, l'appareil digestif et le système hématologique [98].

a- L'atteinte rénale

Elle est liée à une tubulopathie aigue secondaire à l'hypotension et la mal distribution du flux sanguin rénal.

Elle se traduit par une oligoanurie avec ses conséquences métaboliques, menaçant le pronostic vital immédiat et pouvant aboutir à l'épuration extrarénale [98] [71].

b- L'atteinte pulmonaire

En effet, 30 à 80 % des patients présentant un choc septique vont développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec hypoxémie sévère et hypertension artérielle pulmonaire [71].

c- L'atteinte neurologique

Elle est précoce, mais rarement sévère au point d'entraîner une défaillance neurologique [98]. Un coma profond ou des signes de focalisation doivent faire suspecter une complication locale telle qu'un abcès, une méningite, ou un accident vasculaire cérébral [102].

d- L'atteinte hématologique

Elle associe :

- Une thrombopénie croissante par production d'anticorps anti-plaquettes ou secondaire à une coagulation intra-vasculaire disséminée [102].
- Une neutropénie par margination leucocytaire peut être observée [94] [98].

- Une insuffisance médullaire aigue peut être observée, avec pancytopénie liée à des phénomènes toxiques [102].

e- L'atteinte digestive

Elle est liée aux perturbations hémodynamiques du flux sanguin splanchnique avec ischémie muqueuse dans certains territoires sensibles [71], et ulcérations compliquées d'hémorragie digestive secondaire.

L'ictère est tardif, secondaire à une infiltration periportale par des cellules inflammatoires [98].

III- TRAITEMENT

L'objectif de la prise en charge d'un choc septique est de restaurer un état hémodynamique satisfaisant et d'assurer une ventilation efficace, au besoin par une ventilation mécanique. La prise en charge doit être précoce pour interrompre le processus physiopathologique responsable d'une souffrance tissulaire, qui, elle-même, aggrave l'état de choc. Elle ne peut cependant se concevoir sans une stratégie de recherche du foyer infectieux en cause, d'éradication de ce foyer par une antibiothérapie précoce puis adaptée aux données bactériologiques et/ou un geste chirurgical, si ce foyer est accessible. Cette prise en charge globale, en unité de soins intensifs ou en réanimation, est le meilleur garant de la survie du patient en choc septique [71].

Il comporte deux volets : le traitement symptomatique du choc et le traitement étiologique visant le foyer infectieux.

A- Traitement symptomatique

1- Optimiser l'état hémodynamique

Au cours du choc septique, l'insuffisance cardiocirculatoire a plusieurs facteurs : l'hypovolémie, la vasodilatation systémique, l'atteinte myocardique, l'altération de la régulation des circulations régionales et de la microcirculation [71].

a- Expansion volémique

Restaurer une volémie efficace est un impératif commun à tous les malades présentant un choc septique. D'une part, l'anorexie fréquente, l'arrêt de prise alimentaire, l'existence d'une occlusion intestinale primitive ou réflexe, de vomissements, d'une fièvre ou d'une polypnée, favorisent les pertes hydroélectrolytiques. D'autre part, les troubles de la vasomotricité et l'atteinte de l'endothélium vasculaire sont à l'origine d'une fuite plasmatique qui peut être

importante. Il existe donc toujours une masse sanguine circulante inadaptée, avec baisse du retour veineux et une précharge diminuée [71].

Il n'admet aucun retard et constitue une urgence dans sa mise en route avant tout autre traitement dès le diagnostic de sepsis sévère ou d'état de choc posé (figure 4). Il doit viser à maximaliser le débit cardiaque. Les objectifs d'optimisation hémodynamique au cours des 6 premières heures de réanimation repris par les recommandations de la Campagne pour la survie du sepsis [107] [108] et les Sociétés françaises d'anesthésie et réanimation ont été définis sur les données de l'étude de Rivers et al [33] [109].

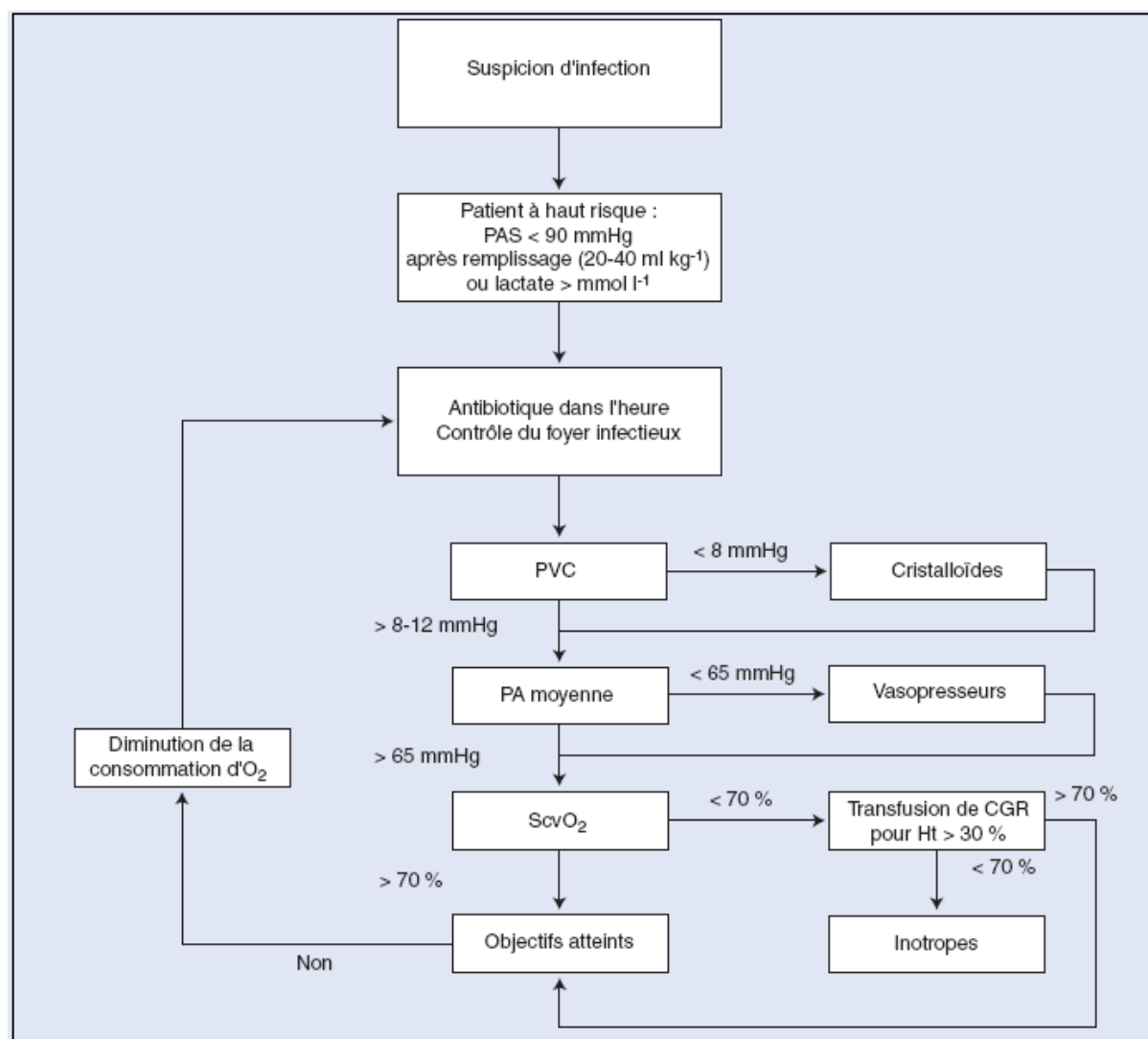


Figure 4 : Prise en charge hémodynamique initiale du sepsis sévère telle que proposée par Rivers et al [7] [109]

PVC : pression veineuse centrale ; PA : pression artérielle ; PAS : pression artérielle systolique ; ScvO₂ : saturation en oxygène du sang veineux cave supérieur ; Ht : hémotocrite ; CGR : concentrés de globules rouges.

- **Avec quoi remplir ?**

- a- Cristalloïdes ou colloïdes ?**

Le choix du produit de remplissage peut porter sur un cristalloïde ou un colloïde. Aucune supériorité de l'un ou de l'autre n'a été démontrée dans les différentes méta-analyses publiées [33].

Le pouvoir d'expansion de ces deux catégories de fluides est différent. Les colloïdes ont un pouvoir d'expansion supérieur et une demi-vie plus longue (Tableau VI) Cependant, le volume maximal de colloïdes est limité à 33 ml/kg de poids. Les avantages théoriques des colloïdes sont à modérer par les études cliniques. Il a été démontré qu'un volume identique de l'un ou l'autre des solutés permettait d'obtenir des variations équivalentes de volume d'éjection systolique et de délivrance en oxygène [7] [110]. Les revues systématiques et les méta-analyses incluant des patients avec des infections sévères et d'autres patients en choc concluaient pour une équivalence des deux types de solutés, à l'exception de l'une d'entre elles qui retrouvait un bénéfice pour l'utilisation des cristalloïdes [7] [111]. De plus, les colloïdes sont connus pour leur néphrotoxicité et des modifications de la coagulation ont été rapportés lors de leur utilisation. Ces éléments ont conduit à réaliser des travaux comparatifs randomisés chez les patients en choc septique. Une première étude a observé une plus grande fréquence d'insuffisance rénale aiguë dans le groupe des patients recevant des colloïdes [7] [112]. Une seconde étude prospective randomisée se proposant d'aider au choix du soluté le plus sûr entre Ringer lactate et hydroxy-éthylamidon [7] [113] n'a pu être menée à terme pour des problèmes de conception de l'étude [7] [114]. Une dernière étude a récemment montré à nouveau l'effet négatif des gélatines dans la réanimation des infections graves [7] [115]. Quoique le remplissage vasculaire soit un traitement essentiel du choc septique, le choix du produit et les modalités d'administration restent controversés, mais devraient idéalement être guidés par des objectifs [7] [109].

Tableau VI : Pouvoir théorique d'expansion volémique des différents solutés [7]

	Solutés	Composition	Pouvoir d'expansion	Durée d'efficacité +/- 1h
Cristalloïdes	Sérum physiologique	NaCl 0,9 %	0,2	2 heures
	Sérum hypertonique	NaCl 7,5 %	2	1heure
	Ringer lactate	NaCl 0,6 %	0,2	2heures
	Na lactate 0,56 %			
Colloïdes	Plasmion®	Gélatine 6 % NaCl 0,54 %	1	3 heures
	Elohes®	Hydroxyéthylamido n 6 %	1,3	14 heures
	Hestéril®	Hydroxyéthylamido n 6 %	1,3	7 heures
	Voluven®	Hydroxyéthylamido n 6 %	1	

b- L'albumine

Historiquement, l'albumine a été le premier soluté employé pour l'expansion volémique chez ces patients. Cependant, le rationnel pour son utilisation a été invalidé par une méta-analyse rapportant une surmortalité dans le groupe des patients ayant bénéficié de perfusion d'albumine comme traitement du choc [7] [116]. Il faut noter qu'une analyse en sous-groupes suggérait une meilleure survie dans le groupe des patients hypoalbuminémiques lorsqu'ils recevaient de l'albumine, mais il ne s'agissait là que d'une tendance sans significativité

statistique [7] [117]. De plus, l'analyse coût-bénéfice de l'utilisation d'albumine est un autre frein à son utilisation. Une simulation médicoéconomique suggère cependant un possible bénéfice de l'albumine chez les patients septiques [7] [118]. L'utilisation d'albumine dans le traitement du choc doit donc être considérée avec précaution ; il n'existe pas de preuve permettant de recommander son utilisation chez les patients choqués, en particulier lors d'infections graves [7].

c- La transfusion

La transfusion de concentrés érythrocytaires a été proposée chez les patients septiques comme soluté de remplissage dans la mesure où l'hémoglobine contribue au transport de l'oxygène, et favorise le transport et les échanges en oxygène dans les tissus. [7]

L'administration de concentrés globulaires, une fois résolue l'hypoperfusion tissulaire, est indiquée lorsque le taux d'hémoglobine (Hb) est inférieur à 8 g/dl, en dehors de toute pathologie coronaire, d'hémorragie aiguë ou d'acidose lactique (signant la persistance d'une hypoperfusion tissulaire), dans le but d'obtenir, au minimum, un taux d'Hb compris entre 8 et 9 g/dl, au mieux une valeur guidée par le suivi de la SvcO₂. [33]

Depuis les résultats de l'étude de Rivers et al. [109], l'utilisation de transfusion de globules rouges est considérée comme possiblement utile. Les preuves médicales restent cependant limitées et la transfusion sur des objectifs physiologiques s'oppose au concept de transfusion guidée par des seuils. Il a en effet été suggéré que limiter la transfusion de globules rouges pouvait être bénéfique en termes de survie chez les patients hospitalisés en réanimation. En effet, la transfusion peut favoriser la survenue de lésions pulmonaires et provoquer une immunosuppression relative sur les cellules NK. L'étude de survie princeps a été réalisée alors que les produits transfusés étaient non déleucocytés ; or, la déleucocytation permet de limiter la toxicité des concentrés érythrocytaires. De plus, sur une population ciblée, en l'occurrence les patients septiques, il est possible que les effets secondaires soient contrebalancés par les effets bénéfiques sur le transport en oxygène [7].

Même si les résultats d'études expérimentales semblent prometteurs, l'utilisation de sérum salé hypertonique dans l'état de choc septique nécessite la réalisation d'études multicentriques [33].

b- Médicaments vaso-actifs (tableau VII)

Les catécholamines sont indispensables pour le traitement de l'hypotension artérielle et de la défaillance cardiaque, principales causes de mortalité précoce du choc septique [119] [120] [121].

Les anomalies hémodynamiques habituellement observées sont [119] :

- une augmentation de la fréquence cardiaque ;
- une augmentation du débit cardiaque après correction des anomalies du retour veineux malgré une dysfonction myocardique sous-jacente, expliquée par la tachycardie conjuguée à la vasodilatation ;
- une diminution des résistances vasculaires périphériques, due au faible tonus artériolaire ;
- une élévation des résistances vasculaires pulmonaires, avec pour conséquence une hypertension artérielle pulmonaire.

La réanimation hémodynamique des patients présentant une hypotension ou une augmentation de la lactatémie est une urgence [120] [121]. Ses objectifs sont [122]:

- une pression veineuse centrale (PVC) de 8 à 12 mmHg, sachant que la pertinence de la PVC pour évaluer la précharge est contestée [123];
- une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg ;
- un débit urinaire supérieur à 0,5 ml/kg/ h ;
- une saturation veineuse centrale en oxygène (SvcO₂) supérieure à 70 %.

L'altération conjointe de la fonction cardiaque (diminution de la contractilité myocardique) et circulatoire (diminution du tonus vasoconstricteur) se traduit cliniquement par une hypotension réfractaire au remplissage et péjorative sur un plan pronostique. Il faut aussi tenir compte de l'hétérogénéité de la diminution de la réponse vasculaire périphérique aux agonistes α -adrénergiques qui, associée à l'hétérogénéité locorégionale du tonus vasculaire, entraîne une anomalie de la redistribution du débit sanguin aux dépens du territoire

splanchnique. Au cours du choc septique, le remplissage doit être rapidement accompagné d'une administration de drogues vasoactives [124] [125] La mise en route d'un tel traitement est recommandée d'emblée en cas de pression artérielle diastolique (PAD) inférieure à 40 mmHg ou après l'absence d'efficacité de deux épreuves de remplissage successives, chacune sur 20 minutes, par des colloïdes (2 fois 500 ml) ou des cristalloïdes (2 fois 1 l). L'agent de première intention est la noradrénaline. Elle augmente la PAM par un effet vasoconstricteur avec une faible répercussion sur la FC et moins d'augmentation du volume d'éjection systolique comparée à la dopamine. La noradrénaline est préférée à la dopamine car même si cette dernière est intéressante lorsque la fonction systolique est altérée, elle entraîne plus de tachycardie et est reconnue plus arythmogène que la noradrénaline [126] L'adrénaline n'est pas recommandée en première intention car elle accroît la demande en oxygène et compromet le débit sanguin splanchnique [33].

L'utilisation de la dobutamine est recommandée après le remplissage et la mise en route du traitement vasoconstricteur lorsque l'index cardiaque est inférieur à $2,5 \text{ l/min/m}^2$ et lorsque la SvcO₂ est inférieure à 70 % malgré un remplissage bien conduit. À la différence de la dopamine, de la noradrénaline et de l'adrénaline, la dobutamine est la seule amine à diminuer la pression capillaire d'occlusion [33].

Le sevrage de catécholamines devrait débuter lorsque les objectifs cliniques et hémodynamiques sont atteints et maintenus stables pendant plusieurs heures. Un délai minimal de l'ordre de 12 à 24 heures a été suggéré [127] [128].

La rapidité du sevrage dépend de la gravité de la défaillance circulatoire et de la durée du traitement par les catécholamines [128].

Le sevrage doit se faire de façon progressive, la décroissance de la posologie d'effectuant par paliers au cours desquels une stabilité hémodynamique d'environ 30 à 60 minutes doit être obtenue [128].

L'échec de sevrage doit faire rechercher la persistance d'un foyer infectieux, d'une insuffisance cardiaque ou d'une hypovolémie masquée par l'effet α [127].

Tableau VII : Effets pharmacologiques et posologies usuelles des principales catécholamines utilisées dans le traitement des états de choc [96]

Récepteurs	Posologie	Cœur β_1 tonicardiaque	Vaisseaux α_1 vasoconstricteur	β_1 vasodilatateur
Noradrénaline (Levophed®)	0,5 – 10 mg/h	+	+++	0
Dobutamine (Dobutrex®)	5 – 20 μ g/kg/min	+++	0	+++
Dopamine (Dopamine®)	5 – 20 μ g/kg/min	++	++	0
Adrénaline (Adrénaline®)	0,5 – 10 mg/h	+++	++ (muscles, intestin, reins)	+ (cerveau, cœur)

c- Vasopressine et terlipressine

Elle est l'objet d'un intérêt croissant mais les résultats actuellement disponibles ne permettent pas de l'intégrer avec certitude dans le schéma thérapeutique [129]. La survie de choc septique réfractaire a été observée chez certains patients pour lesquels la vasopressine était utilisée en traitement de secours. Des résultats récents pourraient cependant définir plus précisément la place de ce médicament dans l'arsenal thérapeutique dans un avenir proche [7] [130].

Un débit cardiaque élevé est un préalable indispensable à son utilisation. Elle s'emploie à des doses allant de 0,01 à 0,04 unité par minute [131]. La terlipressine peut aussi être utilisée en remplacement en cas d'absence de vasopressine, en injectant de 0,5 à 1 mg en bolus intraveineux direct pour les sujets de 50 à 70 kg, de 1 à 1,5 mg pour les sujets de 70 à 90 kg, et de 1,5 à 2 mg pour les sujets de plus de 90 kg. A priori, la dose peut être répétée après 4 à 6 heures [119] [122].

Quel que soit le choix du traitement vaso-actif, il doit être envisagé sans retard à partir du moment où l'expansion volémique bien conduite n'a pas permis de contrôler l'hypotension,

s'intégrant dans une stratégie thérapeutique agressive permettant d'améliorer durablement le devenir du patient [7] [109].

2- Traitement adjuvant

a- Sédation, analgésie et curarisation

Il faut utiliser un protocole de sédation pour les patients ventilés et présentant une défaillance respiratoire.

Il faut utiliser soit des bolus intermittent de sédation soit une perfusion continue qui doit être interrompue quotidiennement afin d'évaluer l'état neurologique.

Il faut éviter autant que possible l'utilisation de curare. Si les curares doivent être utilisés pour une durée supérieure aux 2 ou 3 premières heures suivant le début de la ventilation mécanique, utiliser soit des bolus intermittents, soit une perfusion continue avec surveillance du niveau de curarisation [108].

b- Ventilation mécanique

Des études indépendantes ont montré que la diminution du volume courant (≤ 6 ml/ kg) chez les patients présentant un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte permettait d'améliorer leur survie comparativement à des patients ventilés avec des méthodes conventionnelles (12 ml/ kg) [7] [132] [133].

c- Traitement de la défaillance rénale

Le poids de la défaillance rénale au cours du sepsis est considérable en termes de pronostic, aggravant significativement la mortalité [134]. Une fois la défaillance rénale installée, le recours à l'épuration extrarénale (EER) est nécessaire dans près des deux tiers des cas d'insuffisance rénale aiguë associées au sepsis [135].

Le délai entre l'apparition de la défaillance rénale et l'initiation de l'EER pourrait être un élément important pour le devenir des patients [136]. La tendance actuelle est de débiter la suppléance rénale assez précocement chez les patients septiques afin de restaurer l'homéostasie hydroélectrolytique et métabolique. Il semble essentiel de considérer l'évolution de la défaillance rénale sur les chiffres de l'urée et de la diurèse, et de ne pas tarder lorsque cette évolution est d'aggravation continue malgré un traitement bien conduit. Il est cependant difficile de proposer des seuils à partir desquels l'EER doit être initiée. Classiquement, on retient un taux d'urée plasmatique d'au moins 30 mmol/l ou une oligurie inférieure à 200 ml sur 12 heures [137]. Dans certaines formes d'évolution plus rapide, l'indication repose sur les complications déjà présentes (hyperkaliémie, acidose métabolique mal contrôlée, hypervolémie avec surcharge vasculaire pulmonaire) quels que soient les chiffres d'urée [7].

L'hémodialyse intermittente et l'hémofiltration veineuse continue (CVVH) sont considérées comme équivalentes. La CVVH présente l'avantage d'être mieux tolérée hémodynamiquement chez les patients instables [108].

d- Contrôle glycémique strict

L'hyperglycémie est un facteur que l'on soupçonne depuis longtemps d'aggraver le pronostic des malades en réanimation [138] [139]. Le contrôle strict de la glycémie est devenu un standard chez les patients de réanimation. Le risque lié à d'éventuelles hypoglycémies a été souligné dans certaines études [7] [115] [140].

Maintenir une glycémie < 8,3 mmol/l après la stabilisation initiale du patient. Utiliser une perfusion continue d'insuline ainsi qu'une perfusion de soluté glucosé. Surveiller la glycémie toutes les 30 ou 60 minutes jusqu'à stabilisation de la glycémie puis toutes les 4 heures [108].

e- Les glucocorticoïdes

Au cours du choc septique, il existe fréquemment une insuffisance surrénalienne, le plus souvent relative (incidence de 6 à 75 %), dont le mécanisme physiopathologique n'est pas univoque. Cet état semble se compliquer d'une résistance périphérique aux corticostéroïdes. Il a également été montré qu'une synergie d'action existe entre les corticoïdes et les amines vasoconstrictrices, les corticoïdes potentialisant les effets hémodynamiques des catécholamines. Au cours du choc septique, la réponse vasculaire aux catécholamines endogènes est diminuée alors que leur concentration sérique est élevée. Une désensibilisation des récepteurs α et β , la production excessive de NO ainsi qu'une hyperperméabilité capillaire pourraient en être la cause. Il a été montré expérimentalement que les corticostéroïdes augmentaient le nombre d'adrénorécepteurs α et β , et restauraient leur sensibilité aux catécholamines [33].

L'insuffisance surrénalienne relative est définie par un taux de cortisol dans le sang inférieur à 15 $\mu\text{g dl/1}$ ou entre 15 et 34 $\mu\text{g dl/1}$ avec une augmentation de la cortisolémie inférieure à 9 $\mu\text{g dl/1}$ après le test de stimulation à l'*adrenocorticotrophic hormone* (ACTH).

Ainsi, l'administration de corticoïdes est recommandée au cours du choc septique résistant au traitement par catécholamines [107] [51]. L'amélioration hémodynamique semble plus le fait d'un effet vasculaire que d'un effet modulateur de la réponse inflammatoire, quoique cet effet ait été par ailleurs démontré. La prescription de corticoïdes doit se faire, sauf urgence absolue (purpura fulminans), après avoir réalisé (mais sans en attendre les résultats) un prélèvement pour dosage de la cortisolémie juste avant et 1 heure après un test au Synacthène® (test de stimulation par 250 $\mu\text{g d'ACTH}$). Il a été montré qu'une augmentation de la cortisolémie de plus de 9 $\mu\text{g dl/1}$ après le test de stimulation à l'ACTH permet d'identifier les patients dits « répondeurs » (ne nécessitant pas de traitement substitutif) ; ils ont un meilleur pronostic [141]. Chez les patients non répondeurs, la dose d'hémisuccinate d'hydrocortisone actuellement recommandée est de 200 à 300 mg j/1. La durée de traitement est de 5 à 11 jours [142]. Les patients souffrant d'un état de choc réfractaire associé à une insuffisance surrénalienne doivent bénéficier d'une supplémentation en fludrocortisone à la dose de [141] 50 $\mu\text{g j/1}$. De telles mesures appliquées récemment dans l'essai clinique Ger-Inf 0 dans l'essai clinique Ger-

Inf 05 d'Annane et al. [142] ont permis d'enregistrer une réduction absolue de la mortalité à 28 jours de 10 % chez des patients non répondeurs au test à l'ACTH et présentant un choc septique réfractaire aux catécholamines [33].

f- Protéine C activée recombinée humaine (XIGRIS®) (figure 5)

La protéine C, synthétisée par le foie et interagissant avec l'endothélium, joue un rôle central dans la modulation de la coagulation. Les médiateurs de l'inflammation et l'endotoxine sont responsables d'une diminution de l'expression du récepteur endothélial de la protéine C et de la thrombomoduline, et donc d'une diminution de l'activation de la protéine C et de son rôle de modulateur [143]. L'utilisation de la protéine C activée recombinée humaine (rhAPC) ou drotrécogine alpha ou Xigris® a donné des résultats positifs dans le traitement du sepsis sévère (étude PROWESS), marqués par une réduction significative de la mortalité [144].

L'utilisation de la rhAPC est recommandée chez les patients à haut risque de mortalité (score APACHE II ≥ 25 , syndrome de défaillance multiviscérale, choc septique ou syndrome de détresse respiratoire aiguë) et n'ayant pas d'hémorragie active ni de risque hémorragique élevé. Le traitement doit être administré en service de réanimation. Les posologies recommandées sont de 24 $\mu\text{g/kg/h}$ en perfusion intraveineuse continue pendant une durée totale de 96 heures. Son efficacité est basée sur ses propriétés anti-inflammatoires, anticoagulantes et profibrinolytiques [33].

Elle est recommandée chez les patients adultes présentant un haut risque de décès (deux défaillances d'organes ou plus, induites par l'infection) et en l'absence de contre-indication absolues telles que le risque hémorragique, ou de contre-indications relatives qui contrebalancent les bénéfices potentiels du traitement. Et qui ont bénéficié du meilleur traitement symptomatique [108].

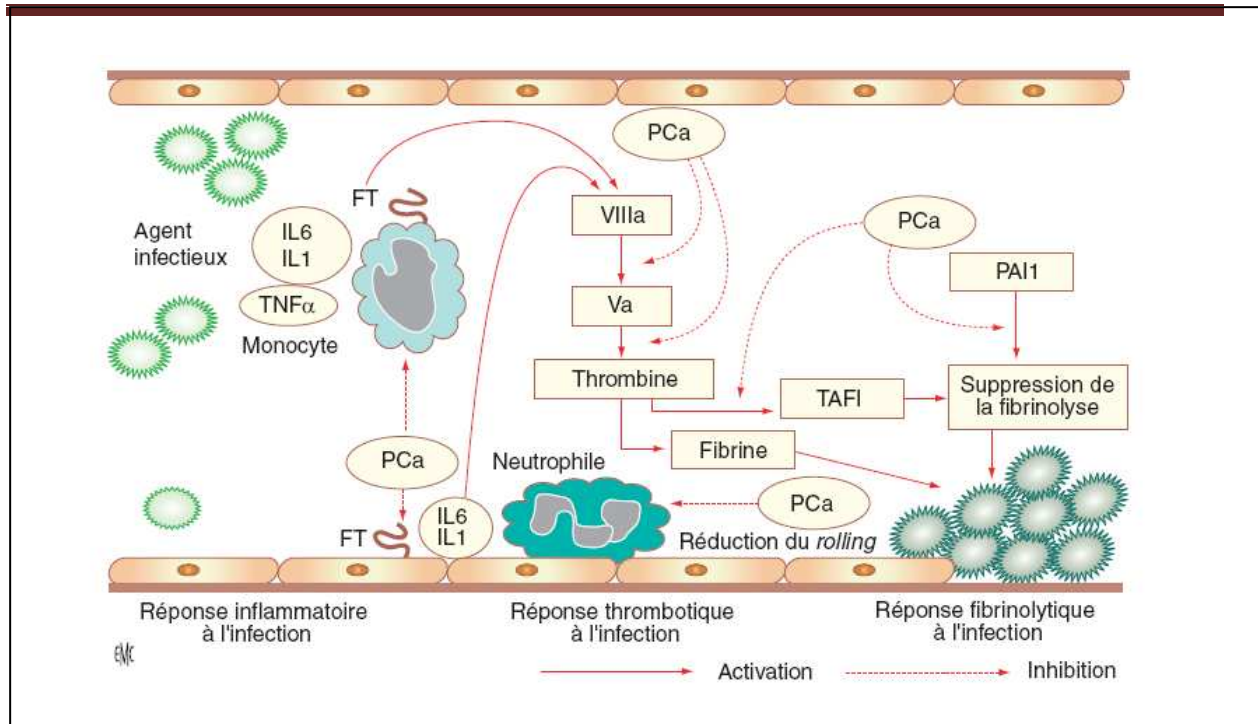


Figure 5 : Mode d'action de la protéine C activée (PCa) [33]

La PCa exerce un effet antithrombotique en limitant la génération de thrombine réduisant ainsi la réponse inflammatoire, procoagulante et antifibrinolytique. Elle inhibe la production monocyttaire de cytokines inflammatoires ainsi que les actions profibrinolytiques de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et de l'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI). IL : interleukine ; TNF α : *tumor necrosis factor alpha* ; FT : facteur tissulaire.

g- Traitement par bicarbonate

Il ne faut pas utiliser les bicarbonates dans le but d'améliorer l'état hémodynamique ou de réduire les besoins en vasopresseurs en cas d'hypoperfusion induite par une acidose lactique si le pH > ou = 7,15 [108].

h- Prophylaxie de la thrombose veineuse

Il faut utiliser de faibles doses d'héparine non fractionnée ou d'héparine de bas poids moléculaire. Lorsque l'héparine est contre-indiquée, utiliser une prophylaxie mécanique telle que les bas de compression ou la compression intermittente. Il faut associer la prophylaxie

mécanique et pharmacologique chez les patients à haut risque de thrombose veineuse profonde [108].

i- Prophylaxie de l'ulcère de stress

Il faut réaliser une prophylaxie de l'ulcère de stress en utilisant préférentiellement les inhibiteurs des récepteurs anti-H₂ [108].

j- Faut-il traiter la fièvre ?

La fièvre est considérée comme un trouble de la thermorégulation. Au cours de l'infection, elle aurait un effet bactéricide. L'élévation de la température centrale semble cependant délétère chez les personnes débilitées, puisqu'elle accroît la demande en oxygène. La fièvre est un signe inconstant au cours du choc septique et sa fréquence est mal évaluée. L'hypothermie a été retrouvée comme facteur pronostique péjoratif dans le sepsis à bacille à Gram négatif. Aucune évaluation de l'efficacité du traitement de la fièvre sur la mortalité n'est cependant actuellement disponible dans le cadre du choc septique [7].

B- Traitement étiologique anti infectieux

1- L'antibiothérapie « vite fait, bien fait »

La précocité et la qualité (caractère adapté) de l'antibiothérapie initiale sont des éléments majeurs du pronostic des états septiques graves, sinon le plus important [145] [146] [147], à côté de la prise en charge hémodynamique.

Les données cliniques permettent généralement de guider les prélèvements locaux des sites accessibles, en complément des hémocultures systématiques prélevées d'emblée, en demandant chaque fois que possible un examen direct, qui orientera le traitement antibiotique. En cas de pneumonie, une recherche d'antigénurie pneumocoque (ou légionelle) peut fournir une orientation diagnostique rapide. L'administration d'antibiotiques doit être effectuée dès la

constatation d'un liquide louche ou purulent lors d'une ponction lombaire (PL), associée à l'administration de dexaméthasone [148]. La valeur des prélèvements locaux est très grande lorsqu'il s'agit de sites normalement stériles prélevés dans de bonnes conditions d'asepsie (LCR, urines, cavité péritonéale, bronches distales...) ; ils doivent toujours être interprétés avec prudence en cas de prélèvement en « milieu ouvert » (urines chez un malade sondé, plaies et drains, expectoration ou aspiration trachéale...), en particulier chez le malade déjà hospitalisé. Une fois cette démarche rapidement effectuée, le choix des antibiotiques et la décision d'administration peuvent être pris (dans les trois heures de l'admission ou du diagnostic), tandis que le traitement symptomatique (remplissage vasculaire) est poursuivi.

Le choix du traitement antibiotique est fonction du mode d'acquisition de l'infection (communautaire ou lié aux soins), du foyer infectieux présumé et de l'épidémiologie générale et éventuellement locale (notamment pour les infections hospitalières) associée à ce type d'infection, et de la pharmacodynamie des molécules utilisées et des risques d'intolérance prévisibles. Les doses prescrites doivent être maximales d'emblée [149] [150], parentérales, souvent avec une dose de charge initiale, en particulier pour les bêta-lactamines.

En l'absence d'orientation étiologique initiale devant un état septique grave, on débutera un traitement empirique par une association définie localement (le plus souvent une bêta-lactamine à large spectre active sur les staphylocoques, les streptocoques et les entérobactéries dans les infections communautaires, ou une céphalosporine active sur le pyocyanique dans les infections nosocomiales, en association avec un aminoside). Dans tous les cas, le traitement doit être réévalué dès réception des premiers résultats microbiologiques (qu'ils soient positifs ou négatifs) et, de manière systématique, 48 heures après le début du traitement [93].

L'antibiothérapie doit être stoppée immédiatement si l'état de choc n'est pas d'origine infectieuse [108].

2- Contrôle du foyer infectieux

L'éradication chirurgicale d'un foyer infectieux ne doit être envisagée qu'après les premières mesures de réanimation mises en place. Si l'origine de l'infection n'est pas déterminée, il semble souhaitable de retirer et changer tous les accès intra-vasculaires [33].

Selon les recommandations du Surviving sepsis campaign il faut [108] :

- Evaluer le patient afin de rechercher un foyer infectieux accessible à un drainage percutané ou à un traitement chirurgical.
- Choisir un moyen le moins de traiter le foyer infectieux le moins délabrant possible tout en étant efficace.
- Instituer les mesures de contrôle du foyer infectieux dès que celui-ci est identifié
- Retirer les dispositifs d'accès intraveineux qui peuvent être potentiellement infectés dès que d'autres voies veineuses ont été mises en place.

C- Stratégie d'une prise en charge précoce :

En pratique nous résumons la démarche diagnostique et thérapeutique dans les algorithmes suivants (figure 6, figure 7) :

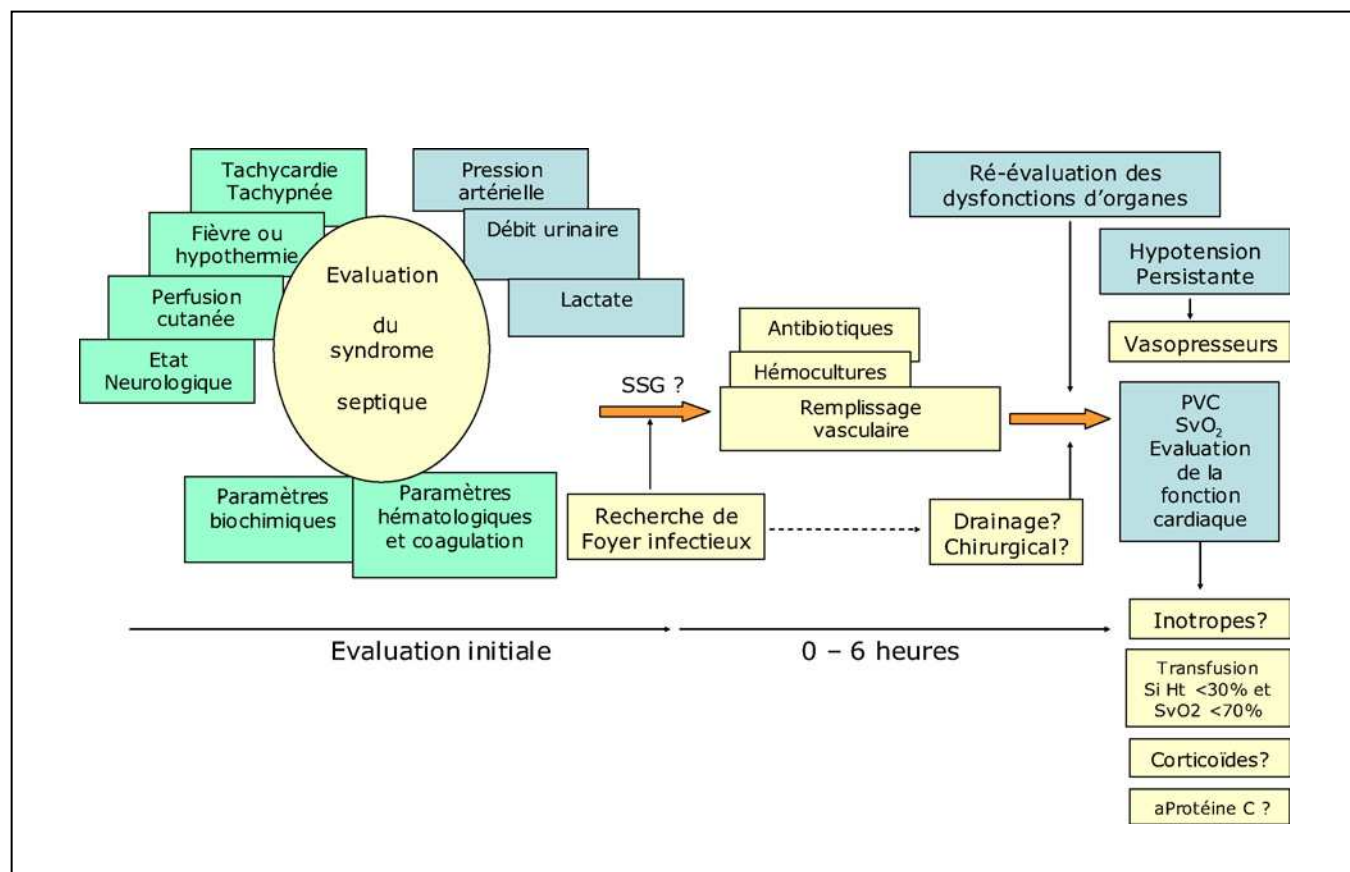


Figure 6 : Démarche diagnostique et thérapeutique initiale devant un syndrome septique [93]

Selon la « Campagne survivre au sepsis » (Surviving Sepsis Campaign) [93] les objectifs thérapeutiques pour les 6 premières heures et pour les 24 premières heures peuvent être résumés dans le tableau suivant (tableauVIII) :

Tableau VIII: les objectifs thérapeutiques selon la Surviving Sepsis Campaign [93]

Objectifs pour les six premières heures	Objectifs pour les premières 24 heures
• mesurer la concentration artérielle de lactate ; • prélever des hémocultures avant l'administration des antibiotiques ; • prescrire dans les trois heures une antibiothérapie probabiliste à large spectre ; • en cas d'hypotension (PAS < 90 mmHg ou PAM < 70 mmHg) ou d'hyperlactatémie (lactatémie > 4 mmol/l) : ○ débuter une expansion volémique avec 20–40 ml de cristalloïde (ou l'équivalent de colloïde) par kilogramme (kg) de poids corporel estimé ; ○ utiliser des vasopresseurs pour maintenir la PAM supérieure ou égale à 65 mmHg, si l'hypotension persiste malgré l'expansion volémique initiale ; • en cas d'hypotension ou d'hyperlactatémie (a > 4 mmol/l) persistantes, mesurer la PVC et la ScvO2 ou la SvO2 : ○ maintenir la PVC entre 8 et 12 mmHg ; ○ envisager un traitement inotrope positif (et/ou une transfusion par concentrés globulaires si l'hématocrite est inférieur ou égal à 30 %) si la ScvO2 est inférieure à 70 %, ou la SvO2 inférieure à 65 %, et la PVC supérieure ou égale à 8 mmHg.	• utiliser une stratégie de ventilation protectrice, maintenant une pression de plateau inférieure à 30 cm H2O, chez les patients recevant une ventilation mécanique ; • maintenir la glycémie inférieure à 8,3 mmol/l, selon le protocole du service ; • administrer de faibles doses de corticoïdes en cas de choc septique nécessitant l'utilisation de vasopresseurs pendant plus de six heures, selon le protocole du service ; • envisager l'administration de drotrécogine alpha activée (Xigris®) en l'absence de contre-indication, chez les malades à haut risque de décès, et selon le protocole du service.

PAS : pression artérielle systolique ; PAM : pression artérielle moyenne ; PVC : pression veineuse centrale. ScvO2 : saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang veineux en veine cave supérieure ; SvO2 : saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang veineux mêlé.

Afin de pouvoir atteindre ces objectifs, une stratégie thérapeutique précoce, des 90 premières minutes et des 6 heures suivantes, a été proposée d'après la conférence de consensus 2005 Sfar-SRLF.

Nous résumons ces deux stratégies dans l'algorithme suivant: (figure 7)

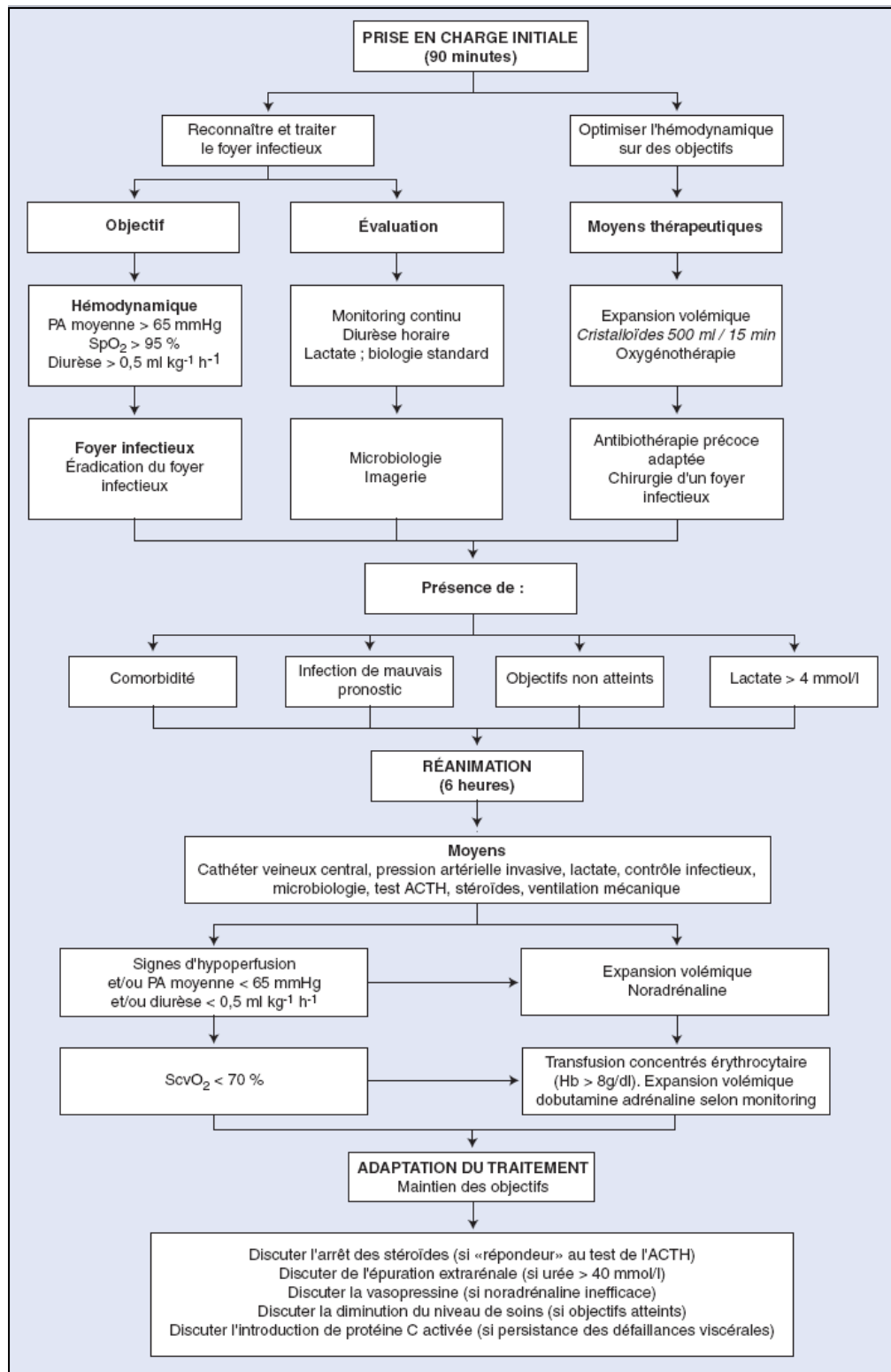


Figure 7 : Arbre décisionnel. Prise en charge du sepsis sévère et du choc septique selon les recommandations francophones [151] [7]

PA : pression artérielle ; ScvO₂ : saturation en oxygène du sang veineux cave supérieur ; ACTH : Synacthène® ; Hb : hémoglobine



MATERIEL ET METHODES

I- MATERIEL

A- Présentation de l'étude

C'est une étude rétrospective qui porte sur 86 cas de choc septique colligés dans le service de réanimation chirurgicale du CHU Ibn Sina durant une période de 3ans et ½ (de Janvier 2006 à Juin 2009).

B- Définition

Dans ce travail, nous adoptons la définition suivante (Tableau IX) :

Tableau IX : Terminologie des états septiques [7] [152] [153]

Termes	Définitions
A : Infection	Invasion par des micro-organismes de tissus normalement stériles
B : Réponse systémique inflammatoire	Au moins deux des quatre critères suivants : - température supérieure à 38 °C ou inférieure à 36 °C - fréquence cardiaque supérieure à 90 battements/min - fréquence respiratoire supérieure à 20 cycle/min ou PaCO₂ < 32 mmHg - leucocytes supérieurs à 12 000/µl ou inférieur à 4 000/µl ou 10 % de formes immatures
C : Sepsis	Réponse systémique inflammatoire (B) liée à une infection (A)
D : Sepsis sévère	Sepsis (C) associé à : - une hypotension (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou chute de 40 mmHg par rapport à la pression artérielle habituelle) - une hypoperfusion d'organe : . rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 280

- . acidose lactique (lactate supérieur à 2 mmol/l)
- . oligurie (diurèse inférieure à 0,5 ml/kg/h)
- . altération des fonctions supérieures
- . marbrures, temps de recoloration capillaire supérieur à 3 secondes
- . dysfonction cardiaque (échographie)

E : Choc septique

Sepsis sévère (D) associé à une hypotension (*pression artérielle moyenne inférieure à 60 mmHg ou inférieure à 80 mmHg si hypertension artérielle*) persistante (plus de

1 heure)

- . malgré une expansion volémique adéquate (plus de 500 ml, 20-30 ml/kg de colloïdes ou 40-60 ml/kg de cristalloïdes) ou avec une pression capillaire pulmonaire d'occlusion entre 12 et 20 mmHg
- . ou requérant l'utilisation de vasopresseurs (dopamine supérieure à 5 µg/kg/min, ou adrénaline/noradrénaline inférieure à 0,25 µg/kg/min)

F : Choc septique réfractaire

Utilisation de vasopresseurs à forte dose (dopamine supérieure à 15 µg/kg/min, ou adrénaline/noradrénaline supérieure à 0,25 µg/kg/min)

C- Critères d'inclusion

Sont inclus dans cette étude tous les malades chirurgicaux opérés ou non et médicaux, qui présentaient un état de choc septique à leur admission ou qui l'ont développé secondairement dans le service de réanimation.

D- Critères d'exclusion

On a exclu de l'étude les états septiques graves.

II- METHODES

A- Recueil des données

Différents paramètres sont recueillis, pour chaque malade après son admission au service de réanimation chirurgicale, sur une fiche d'exploitation.

Ces paramètres comprennent des variables d'ordre épidémiologique, clinique, biologique, bactériologique, thérapeutique, et évolutif, en plus d'un score de gravité : indice de gravité simplifié II (IGS II) et d'un score de défaillances viscérales, ainsi qu'une analyse de l'état de santé antérieur par la classification de Mac Cabe.

On a également procédé à une étude détaillée des altérations de la fonction rénale et de leur évolution durant le choc septique selon la classification de RIFLE (Figure 8).

1- Données épidémiologiques

Elles comprennent l'âge, le sexe, l'état de santé antérieur basé sur la classification de Mac Cabe (Tableau X), les services d'origine et le lieu d'installation du choc septique.

2- Score de gravité

Un seul score de gravité a été déterminé pour chaque malade à la 24^{ème} heure d'hospitalisation (IGS II) (Tableau XI et XII).

3- Défaillances viscérales

Six défaillances viscérales ont été prises en compte selon le score de FAGON (Tableau XIII) qui comprend les défaillances cardiovasculaire, respiratoire, rénale, hématologique, neurologique et hépatique.

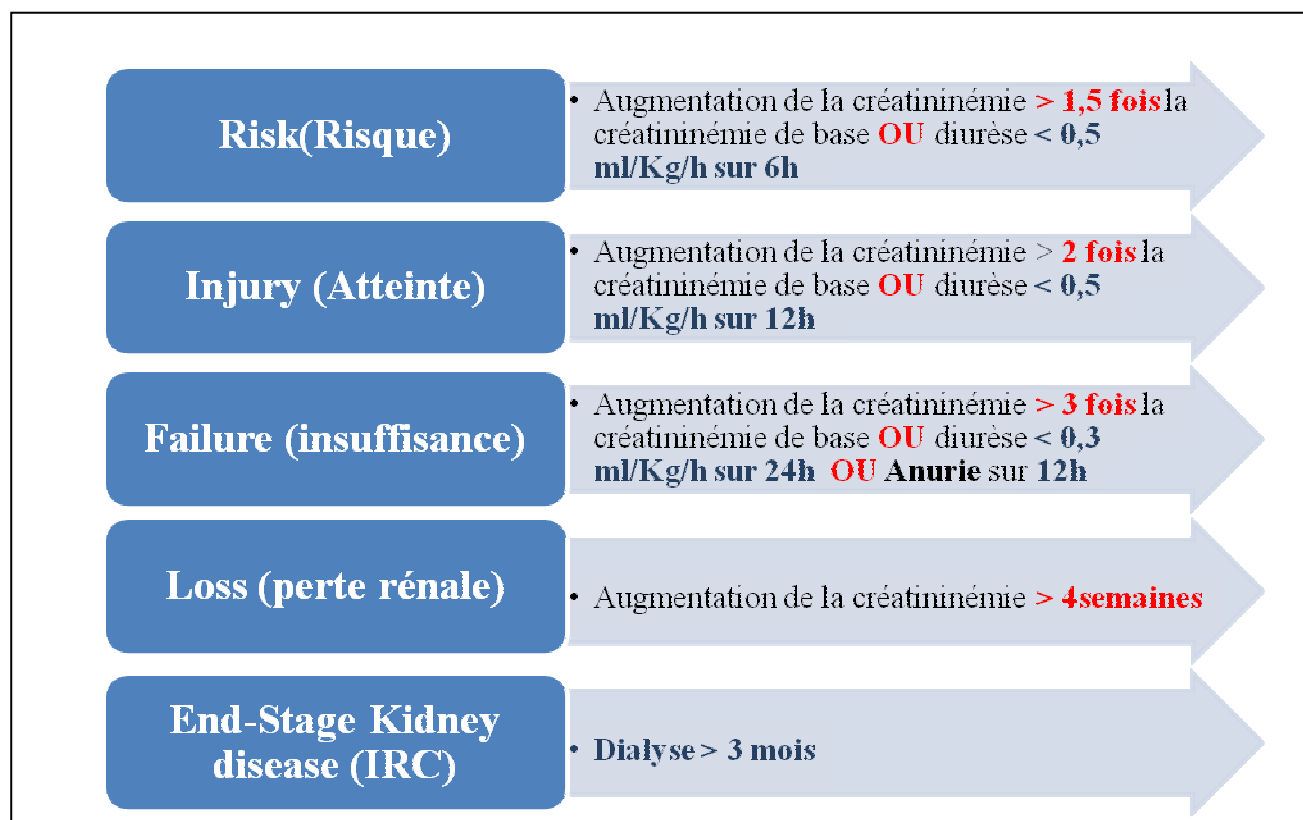


Figure 8 : Classification de RIFLE [154]

Tableau X : Classification de Mac Cabe [155]

0	: Absence de maladie sous jacente affectant le pronostic vital.
1	: Maladies sous jacentes engageant le pronostic vital sur un délai apprécié de 5 ans. Par exemple une insuffisance respiratoire chronique relevant d'une oxygénothérapie, un cancer non métastaté, une hypertension portale.
2	: Maladies sous jacentes estimées fatales en 1an. Exemple : un cancer métastatique, un lymphome stade IV, une encéphalite HIV.

Tableau XI : Score IGS II [156]

Variables/points	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13	15	16	18	26
Age (années)	<40							40 59				60 69		70 74	75 79	>80	
Fréquence cardiaque (bat/min)	70 119		40 69		120 159			>160			<40						
PAS (mmHg)	100 199		>20 0					70 99					<70				
Température °C	<39			>39													
PaO ₂ /FiO ₂ (seulement si ventilation artificielle)							>200		100 199		<100						
Diurèse (ml/jour)	>1000				500 999							<500					
Urée (g/l)	<0,60						0,60 1,79			>1,79							
Globules Blancs (10 ³ /mm ³)	1 19,9			>19,9								<1					
Natrémie (mEq)	125 144	>144		<125													
HCO ₃ ⁻	>19	15 19					<15										
Bilirubine (mg/l)	<40				40 59				>59								
Glasgow	14 15					11 13		9-10					6-8				<6

Maladie chronique :

Cancer métastatique = 9 points,
Maladie hématologique = 10 points,
SIDA = 17 points

Type d'admission :

Chirurgicale programmée = 0 point
Médicale = 6 points
Chirurgicale urgente = 8 points

IGS II = Somme des points

Tableau XII : Variables de l'IGS II

Variable	Définition
Age	Noter en années
Fréquence cardiaque	Noter la valeur la plus anormale pendant les premières 24h (bradycardie). Si la fréquence varie de 0 (arrêt cardiaque) (4 points) à 160 (3 points) choisir la valeur 0 (4 points).
Pression artérielle systolique (PAS)	Employer la même méthode que pour la fréquence cardiaque, noter la pression artérielle systolique la plus basse.
Température	Prendre la température la plus anormale en °C
PaO₂/FiO₂	Noter le rapport seulement si le malade est ventilé
Débit urinaire	Si le malade ne reste qu'une partie des 24 premières heures en réanimation, extrapoler la valeur du débit à 24h, par exemple : 1l à 8h correspond à 3l par 24h
Urée sanguine	Noter les valeurs en mmol/l ou en g/l
Globules blancs (GB)	Diviser les valeurs par 1000 : 900 GB = 0,9 25000 GB = 25
Kaliémie	Noter la valeur la plus anormale en mEq/l
Natrémie	Noter la valeur la plus anormale en mEq/l
HCO₃⁻	Noter la valeur la plus anormale en mEq/l
Bilirubine	Noter en mg/l ou en µmol/l (uniquement chez les patients ictériques)
Score de Glasgow	Si le patient est sous sédation tenir compte du score avant sédation, soit par interrogation du médecin qui a prescrit la sédation soit par les documents disponibles.
Type d'admission	Un malade est chirurgical s'il a été opéré une semaine avant ou après admission en réanimation. Un malade est programmé si l'intervention du médecin a été prévue au moins 24h à l'avance. Tous les autres malades sont considérés médicaux
SIDA	Malade VIH (+) avec manifestations cliniques comme pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> , sarcome de Kaposi, lymphome, tuberculose, infection à toxoplasmose.
Hémopathie maligne	Lymphome, leucémie aigue, myélome multiple.
Cancers métastasés	Prouvés pas chirurgie, scanner ou autre méthode

**Tableau XIII : Définitions de défaillances d'organe selon FAGON et coll
[157]**

1- Défaillance respiratoire (au moins un des critères suivants) :

- $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ avec $\text{FiO}_2 = 0,21$
- Ventilation artificielle

2- Défaillance cardiovasculaire (au moins un des critères suivant en l'absence d'hypovolémie) :

- Pression artérielle systolique $< 90 \text{ mmHg}$ avec des signes d'hypoperfusion périphérique
- Utilisation de drogues inotropes ou vasopressives pour maintenir une pression artérielle systolique $> 90 \text{ mmHg}$

3- Défaillance rénale (au moins un des critères suivant en l'absence d'insuffisance rénale chronique) :

- Créatininémie $> 300 \mu\text{mol/l}$
- Diurèse $< 500 \text{ ml/24h}$ ou 180 ml/8h
- Nécessité d'une épuration extrarénale

4- Défaillance neurologique (au moins un des critères suivants) :

- Score de Glasgow < 6 (en l'absence de sédation)
- Apparition brutale d'un syndrome confusionnel

5- Défaillance hépatique (au moins un des critères suivants) :

- Bilirubine $> 100 \mu\text{mol/l}$
- Phosphatase alcaline $> \times 3$

6- Défaillance hématologique (au moins un des critères suivants) :

- Hématocrite $< 20\%$
- Leucocytose $< 2000/\text{mm}^3$
- Plaquettes $< 40000/\text{mm}^3$

4- Les données cliniques

Les éléments cliniques enregistrés sont :

- L'état hémodynamique : la pression artérielle systolique et diastolique, la fréquence cardiaque (bat/min), et la diurèse (ml/24h).
- L'état respiratoire : Fréquence respiratoire, recours à la ventilation artificielle.
- L'état neurologique : évalué par le score de Glasgow.

On a recherché également l'utilisation préalable d'antibiotiques.

5- Les données biologiques (essentiellement dans le sang)

- Numération formule sanguine avec le taux des plaquettes (NFS + PQ)
- Taux de prothrombine en % (TP)
- Evaluation de la fonction rénale, par le dosage de l'azotémie (en g/l) et de la créatininémie (en mg/l)
- Natrémie
- Kaliémie
- Bicarbonates

6- Les données bactériologiques

Comprennent la recherche du germe et sa sensibilité au niveau des différents prélèvements réalisés en fonction de l'orientation anamnestique, clinique et radiologique (sang, urine, pus, sécrétions pulmonaires, culture des cathéters, LCR, liquide d'ascite, coulées de nécrose).

7- Les données thérapeutiques

Avec deux volets :

- Traitement symptomatique comprenant le remplissage vasculaire, les drogues cardio-vaso-actives et leur durée, la corticothérapie et sa durée et le recours à l'assistance respiratoire artificielle.
- Le traitement étiologique comprenant l'éradication du foyer infectieux et l'antibiothérapie avec son type (probabiliste, adaptée ou réadaptée) et sa nature.

8- Les données évolutives

- Mortalité
- Durée du séjour
- Durée du choc septique
- Etude de l'évolution de la fonction rénale.

B- Analyses statistiques

Les malades sont répartis en deux groupes :

- Les survivants
- Les décédés

Plusieurs variables ont été comparées chez les deux groupes en analyse univariée et multivariée,

Ces variables sont l'âge, le sexe, la classe Mac Cabe, le score de gravité IGS II, le lieu d'installation du choc septique, l'association de tares, le foyer infectieux, l'oligoanurie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie, le Taux de prothrombine, l'insuffisance rénale, les germes en cause et les défaillances viscérales.

Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes +/- dérivations standards et les variables qualitatives en effectifs ou en pourcentage.

En analyse univariée, les variables quantitatives sont comparées par le test t de student et les variables qualitatives à l'aide de Chi2 ou éventuellement par le test exact de Fischer si les effectifs sont faibles.

L'analyse multivariée est réalisée grâce au modèle de régression logistique binaire.

Une erreur de première espèce $P < 0,05$ est considérée comme significative.

RESULTATS

I- INCIDENCE

Durant une période de 3ans et demi, de Janvier 2006 à Juin 2009, 86 cas de choc septique ont été recensés parmi 1395 patients admis dans le service durant cette période. Ce qui représente une incidence de 6,2 %.

II- CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

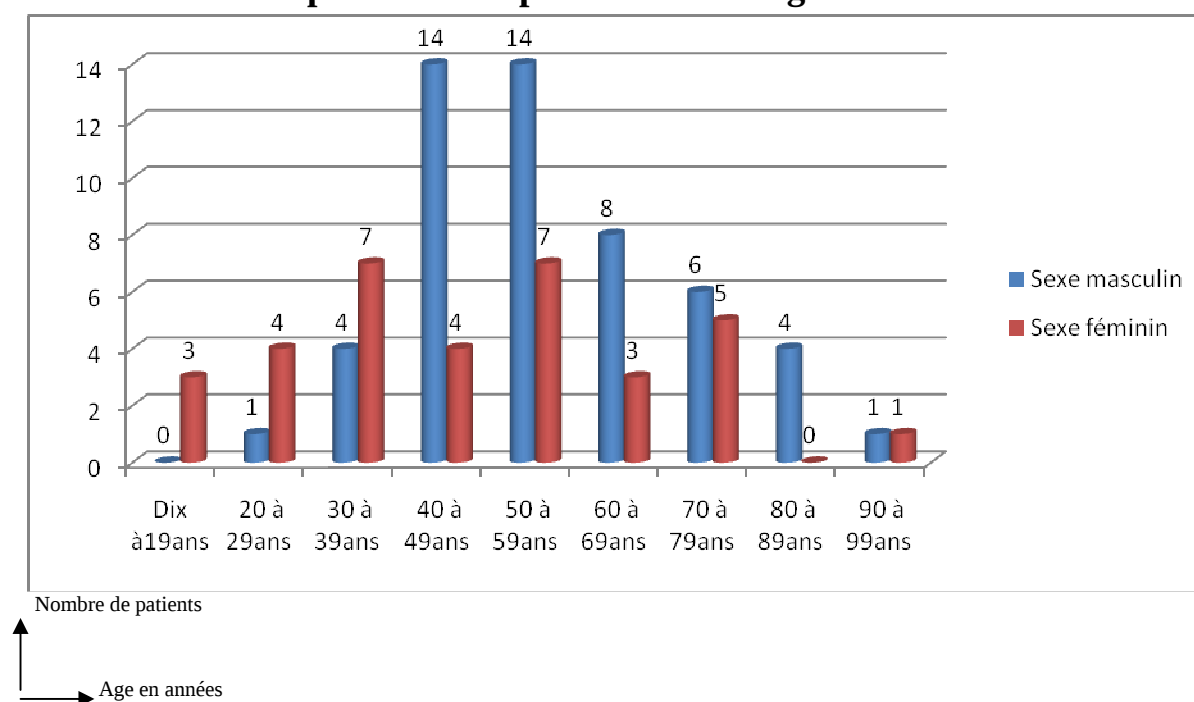
A- Âge

L'âge moyen des patients était de 52 ,1 +/- 17,5 avec des extrêmes de 14 à 92 ans.

B- Sexe

On retrouve 52 patients de sexe masculin et 34 patients de sexe féminin soit un sexe ratio de 1,52.

Répartition des patients selon l'âge et le sexe



C- Score de gravité

Le score de gravité simplifié II (IGS II) calculé pour chaque malade durant les 24 premières heures est en moyenne de 42,5 +/- 15,30 avec des extrêmes de 7 à 76.

D- Etat de santé antérieur

Une ou plusieurs maladies chroniques sous jacentes sont retrouvées chez 49 patients (57%). Elles sont représentées dans le tableau XIV.

Concernant la classification de Mac Cabe, les malades se répartissent comme suit :

- Classe 0 = 23 patients (26,7%).
- Classe 1 = 51 patients (59,3%).
- Classe 2 = 12 patients (14%).

Répartition des malades selon la classification de Mac Cabe (en %)

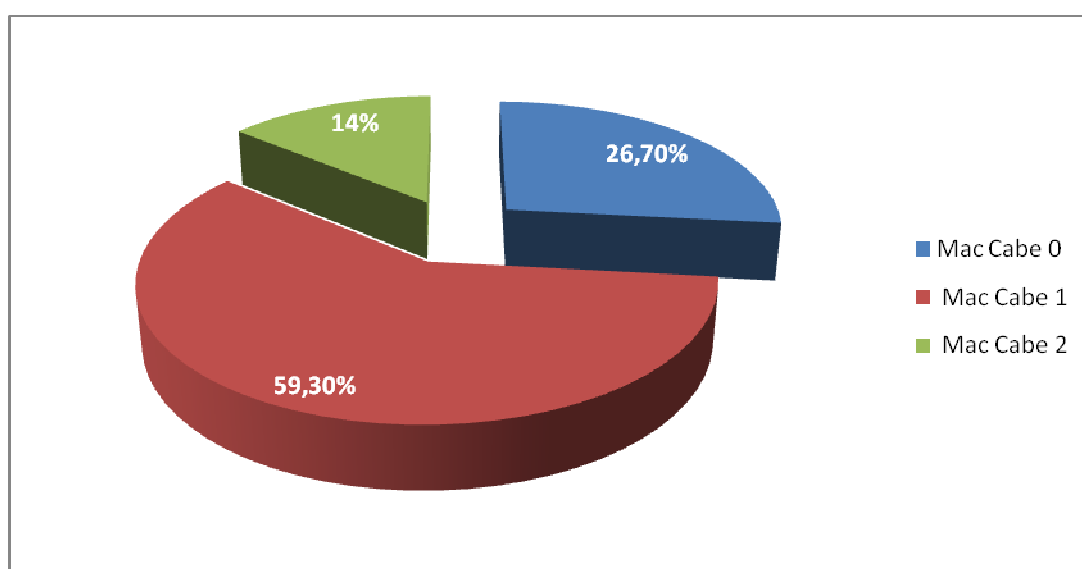


Tableau XIV : Répartition des maladies en fonctions des tares et des comorbidités associées

Tare associée	Nombre	Pourcentage
Diabète	10	11,6%
Hypertension artérielle (HTA)	9	10,5%
Tuberculose pleuropulmonaire	7	7,2%
Asthme	5	5,8%
Lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD)	5	5,8%
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	3	3,5%
Maladie de BEHCET	3	3,5%
Epilepsie	3	3,5%
Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)	3	3,5%
Infarctus du myocarde (IDM)	2	2,3%
Cardiopathie	2	2,3%
Insuffisance rénale chronique (IRC)	2	2,3%
Cholecystectomie	2	2,3%
Artérite IV	2	2,3%
Accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI)	1	1,2%
Bilharziose	1	1,2%
Hyperthyroïdie	1	1,2%
Sclérodermie	1	1,2%
Syphilis	1	1,2%
Tumeur surrénalienne	1	1,2%
Phlébite	1	1,2%
Aspergillose	1	1,2%
Lithiase urinaire	1	1,2%

E- Durée du séjour

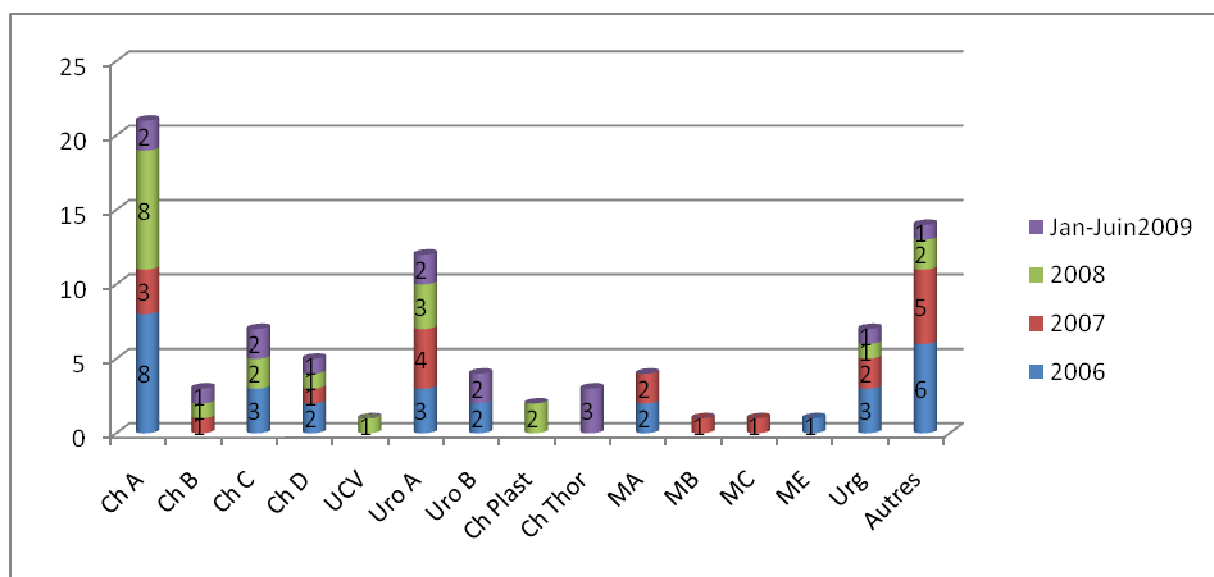
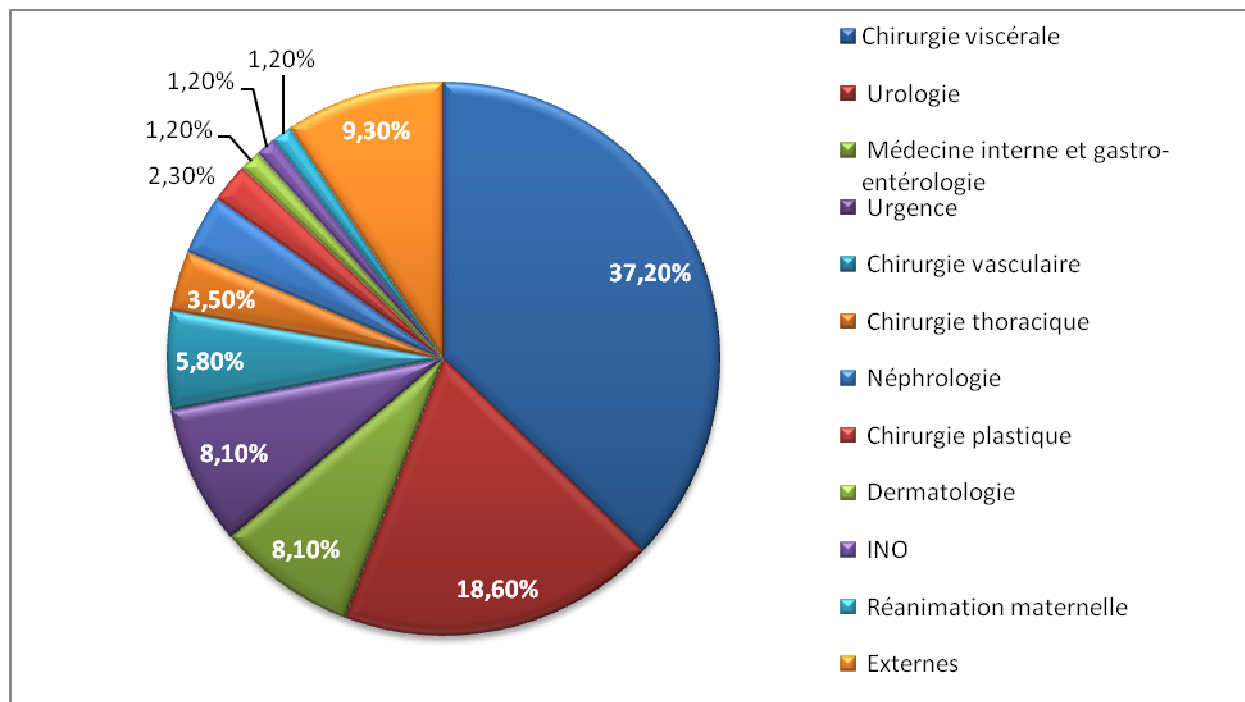
La durée du séjour moyenne pour l'ensemble des malades est de 6 jours [1 ; 14] avec des extrêmes de 8 heures à 90 jours.

F- Répartition en fonction des services d'origine

Les malades proviennent par ordre de fréquence des services de :

- Chirurgie viscérale : 32 malades (37,2%)
- Urologie : 16 malades (18,6%)
- Médecine interne et de gastro-entérologie : 7 malades (8,1%)
- Urgence : 7 malades (8,1%)
- Chirurgie vasculaire : 5 malades (5,8%)
- Chirurgie thoracique : 3 malades (3,5%)
- Néphrologie : 3 malades (3,5%)
- Chirurgie plastique : 2 malades (2,3%)
- Dermatologie : 1 malade (1,2%)
- Institut National d'Oncologie (INO) : 1 malade (1,2%)
- Réanimation maternelle : 1 malade (1,2%)
- 8 malades externes (9,3%)

Répartition des malades en fonction des services d'origine



Nombre de patients en fonction des années

Service d'origine

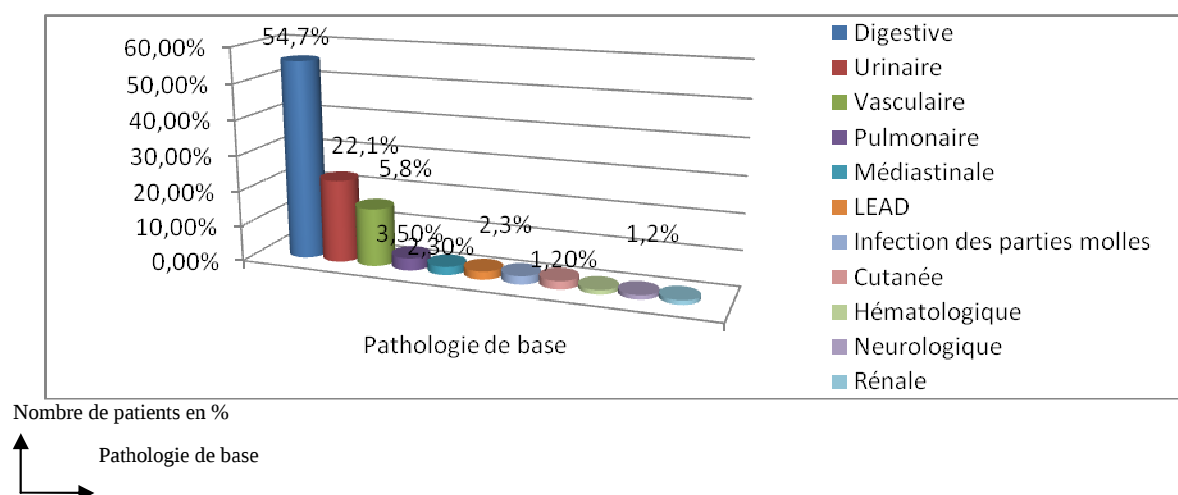
G- Pathologies de base

La répartition des patients selon la pathologie pour laquelle ils ont été admis dans les services chirurgicaux ou médicaux avant l'installation du choc septique est représentée sur le tableau et le diagramme suivants :

Tableau XV : Répartition des malades en fonction de la pathologie de base

Pathologie de base	Nombre de cas	Pourcentage
Digestive	47	54,7%
Urinaire	19	22,1%
Vasculaire	5	5,81%
Pulmonaire	5	5,81%
Mediastinale	2	2,3%
LEAD	2	2,3%
Infection des parties molles	2	2,3%
Cutanée	1	1,17%
Hématologique	1	1,17%
Neurologique	1	1,17%
Rénale	1	1,17%

Répartition des malades en fonction de la pathologie de base (en %)



H- Foyer infectieux

Le siège du foyer infectieux initial à l'origine du choc septique est essentiellement abdominal, urinaire et pulmonaire, les autres localisations sont beaucoup plus rares (Tableau XVI).

Répartition des malades en fonction du foyer infectieux

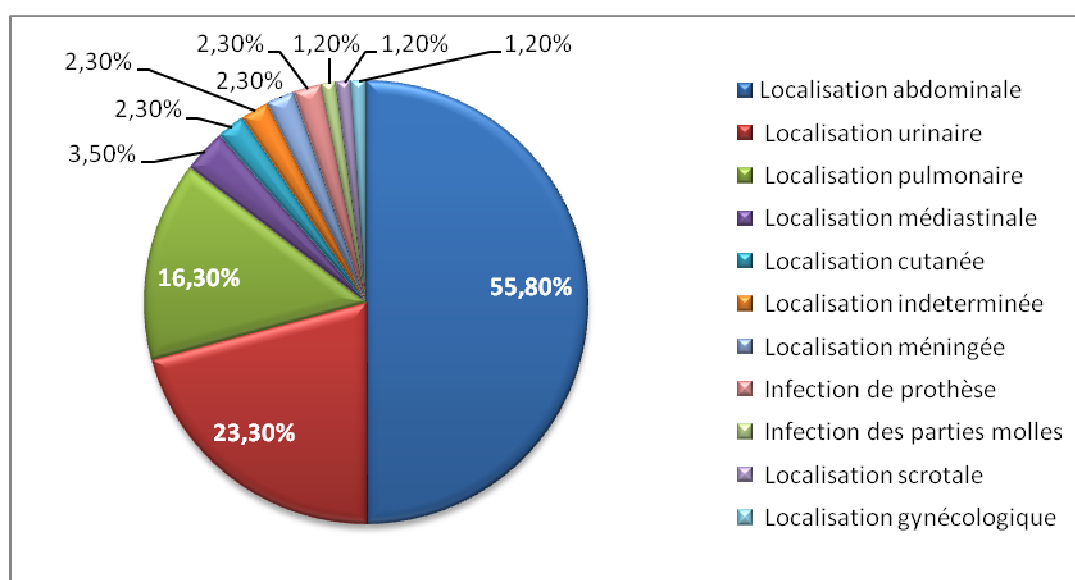


Tableau XVI : Répartition des foyers infectieux responsables du choc septique

Siège de l'infection initiale	Nombre de cas	Pourcentage
Localisation abdominale	48	55,8%
Localisation urinaire	20	23,3%
Localisation pulmonaire	14	16,3%
Localisation médiastinale	3	3,5%
Localisation cutanée	2	2,3%
Localisation indéterminée	2	2,3%
Localisation méningée	2	2,3%
Infection de prothèse	2	2,3%
Infection des parties molles	1	1,2%
Localisation scrotale	1	1,2%
Localisation gynécologique	1	1,2%

58,3 % de ces foyers sont confirmés cliniquement et/ou bactériologiquement.

Un ou plusieurs foyers peuvent être retrouvés chez le même patient.

I- Nature du germe

Un prélèvement avec étude bactériologique a été réalisé chez 44 patients (51,2%).

Un germe a été retrouvé dans les différents prélèvements effectués chez 37 patients (43%).

Un ou plusieurs germes peuvent être retrouvés chez le même malade.

Les germes retrouvés dans les différents prélèvements réalisés

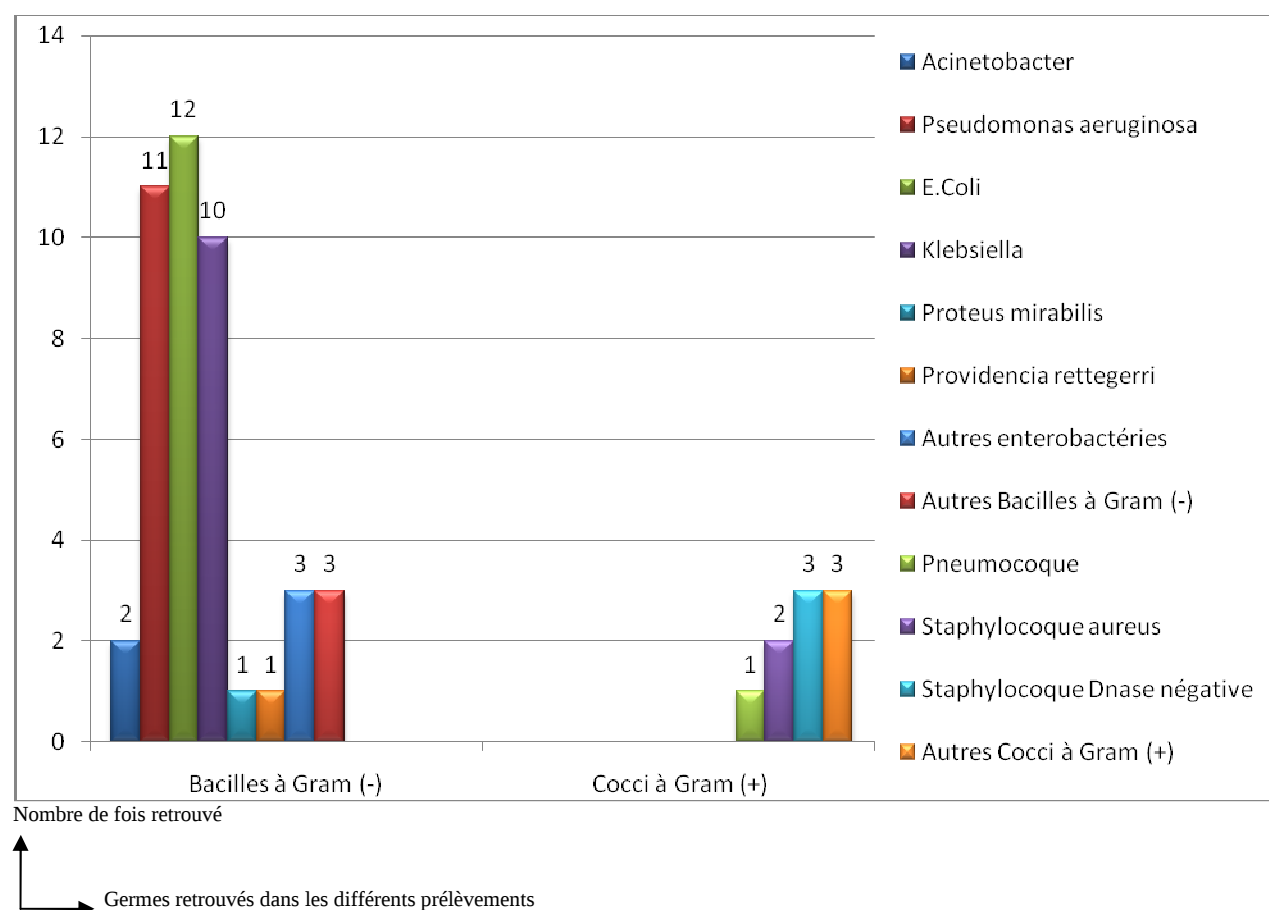


Tableau XVII: Répartition des différents prélèvements effectués

Nature du prélèvement	Nombre de fois réalisé
Abdomen (pus, liquide péritonéal, liquide d'ascite, coulée de nécrose)	23
Poumon (prélèvement distal protégé, liquide pleural)	11
Urines (ECBU)	10
Sang (Hémoculture)	6
Méninges (LCR)	2
Voies génitales (écouvillonnage vulvaire)	1
Autres (Cathéter de voie veineuse centrale, prothèse vasculaire)	2

J- Défaillances viscérales

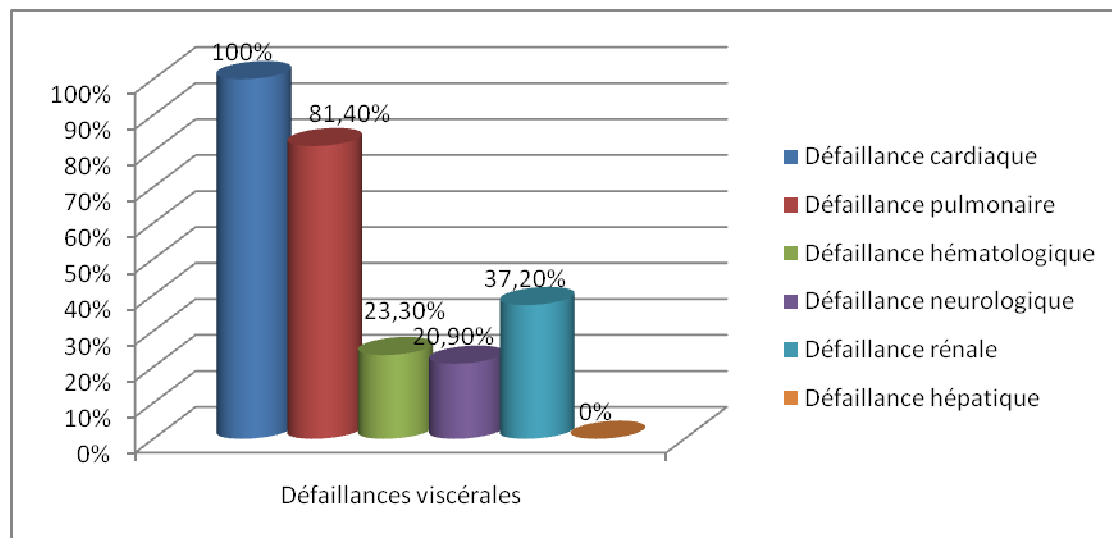
Tous les malades ont présenté au moins une défaillance viscérale selon la définition de FAGON. La moyenne pour l'ensemble des patients est de 2,6 +/- 1,1 défaillances, avec des extrêmes de 1 à 5.

Elles sont représentées par :

- Défaillance cardiovasculaire : chez 86 malades (100%)
- Défaillance pulmonaire : chez 70 malades (81,4%)
- Défaillance neurologique : chez 20 malades (23,3%)

- Défaillance hématologique : chez 18 malades (20,9%)
- Défaillance rénale : chez 32 malades (37,2%)
- Défaillance hépatique : chez 0 malade (0%), on ne retrouve pas de bilans hépatiques chez nos malades.

Répartition des patients en fonction des défaillances viscérales (en %)

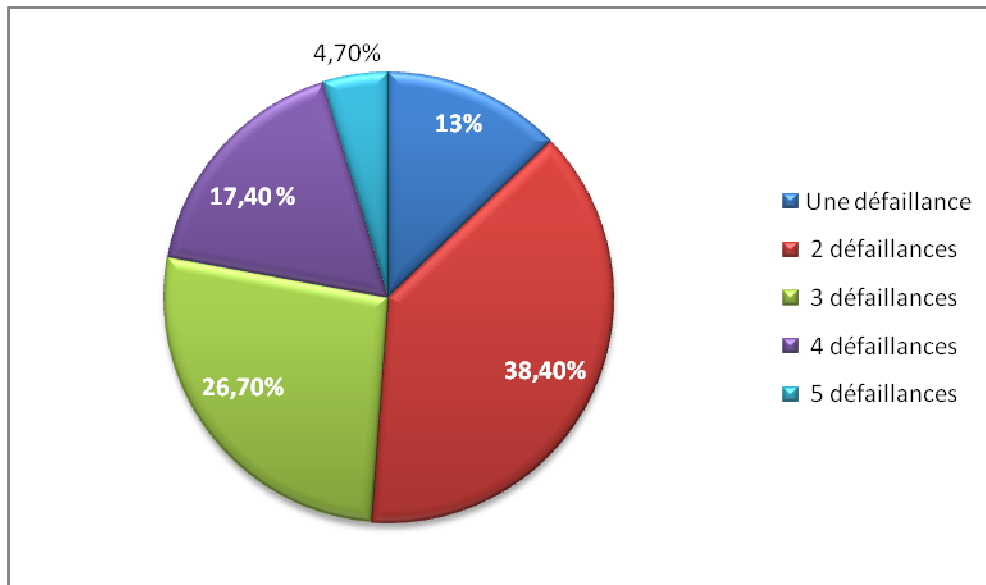


Nombre de patients en %
↑
Défaillance viscérale →

La répartition des malades en fonction du nombre de défaillances se fait comme suit :

- Une seule défaillance : 11 malades (12,8%)
- Deux défaillances : 33 malades (38,4%)
- Trois défaillances : 23 malades (26,7%)
- Quatre défaillances : 15 malades (17,4%)
- Cinq défaillances : 4 malades (4,7%)

Répartition des malades en fonction du nombre de défaillances (en %)



K- L'atteinte rénale

Une atteinte rénale a été retrouvée chez 54 patients (62,8%) selon la classification de RIFLE.

Une insuffisance rénale est notée chez 37 patients (43%) avec des taux moyens d'urée sanguine de 0,76g/l [0,4 ; 1,7] et de créatinine de 16 mg/l [9 ; 36,9].

13 patients ont présenté une insuffisance rénale à diurèse conservée et 24 patients une insuffisance rénale oligoanurique.

La diurèse est en moyenne de 1051,6 ml/j +/- 926.

Une amélioration de la fonction rénale a été notée (sous traitement) chez 20 patients soit 37% des cas présentant une atteinte rénale.

L- Les éléments thérapeutiques

1- Le traitement symptomatique

- Le remplissage vasculaire guidé par la pression veineuse centrale, et utilisation des catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine, dobutamine) chez tous les malades.
- La durée moyenne de l'utilisation des amines pressives est de 2,8 +/- 2,6 jours avec des extrêmes de 1h à 10j
- Le recours à la ventilation artificielle s'est fait chez 74 patients (86%). La durée moyenne de ventilation artificielle est de 4,2 j avec des extrêmes de 3heures et 34 jours.
- La corticothérapie : 68 patients (79,1%) ont bénéficié d'une corticothérapie à base d'hemisuccinate d'hydrocortisone chez 63 patients à la dose de 50mg/6h et de méthylprednisolone chez 5 patients avec des doses allant de 120 mg/12h à 1g/24h (patients présentant une pathologie nécessitant une corticothérapie à visée anti-inflammatoire telles que le LEAD...).

La durée moyenne de la corticothérapie est de 4+/- 3,2jours. Elle est de 7 jours chez les survivants.

- La transfusion sanguine de culots globulaires, plaquettaires ou de plasma frais congelé (PFC) a été réalisée chez 39 patients (45,3%).

Les culots globulaires ont été transfusés chez 36 patients avec un minimum de 1 culot globulaire et un maximum de 12 culots globulaires.

Les culots plaquettaires ont été transfusés chez 4 patients avec un minimum de 6 culots plaquettaire et un maximum de 10 culots plaquettaires.

Le PFC a été transfusé chez 7 patients avec un minimum de 2 poches et un maximum de 21 poches.

2- Le traitement étiologique

L'antibiothérapie a été utilisée chez 86 malades (100%)

Dans 12 cas (14%), l'antibiothérapie a été guidée par les résultats de la bactériologie déjà disponibles avant l'installation du choc septique.

Dans 74 cas (86%), l'antibiothérapie a été probabiliste

Dans le choc septique d'origine abdominale, l'antibiothérapie est essentiellement à base d'une double association : Céphalosporine de troisième génération + Métronidazole chez 28 patients, une association d'imipénème + aminoside chez 7 patients.

Dans le choc septique d'origine urinaire, il s'agit d'une association d'une quinolone ou d'une céphalosporine de troisième génération avec un aminoside chez 8 patients, 6 patients ont bénéficié d'une association d'imipénème + aminoside

Dans le choc septique d'origine pulmonaire : 10 patients ont bénéficié d'une association de céphalosporine de troisième génération, de quinolone, ou d'imipénème avec un aminoside.

A noter que la notion d'une antibiothérapie préalable au développement du choc septique est retrouvée chez 49 patients (57%).

M- Evolution

Le taux de mortalité pour l'ensemble des malades est de 67,4%

Cela représente 24% de l'ensemble des décès survenus en réanimation chirurgicale durant cette période étudiée. (58/242)

Le décès survient dans un tableau de choc réfractaire ou de défaillance multiviscérale.

III- FACTEURS PRONOSTIQUES LIES A LA MORTALITES

A- Résultats de l'analyse univariée

Les résultats de l'analyse univariée sont résumés dans les tableaux suivants :

- Paramètres démographiques (Tableau XVIII).
- Paramètres cliniques (Tableau XIX).
- Paramètres biologiques (Tableau XX).

Tableau XVIII : Résultats de l'analyse univariée des paramètres démographique.

Variables		Survivants = 28 n ou M +/- ET	Décédés = 58 n ou M +/- ET	p
Âge		51,75 +/- 15,95	52,29 +/- 18,33ans	0,894 (NS)
Sexe (M/F)		17/11	35/23	0,974 (NS)
MacCabe	Classe 0 (%)	6 (21,43%)	17 (29,31%)	0,241 (NS)
	Classe 1(%)	20 (71,43%)	31 (53,45)	
	Classe 2 (%)	2 (7,14%)	10 (17,24)	

* p < 0,05

n = nombre de cas

M = moyenne

ET = Ecart type

NS = Non significatif

Tableau XIX : Paramètres cliniques, résultats de l'analyse univariée

Variables		Survivants = 28 n ou M +/- ET	Décédés = 58 n ou M +/- ET	p
IGS II		34,1 +/- 12,7	46,8 +/- 14,8	<0,001*
Lieu d'installation	Réanimation chirurgicale	14 (50%)	30 (51,7%)	0,898 (NS)
	Bloc opératoire	8 (28,6%)	14 (24,1%)	
	Service d'origine	6 (21,4%)	14 (24,1%)	
Association de tares		11 (39,3%)	38 (65,5%)	0,021 *
Foyer infectieux	Urinaire	6 (21,4%)	14 (24,1%)	0,774 (NS)
	Abdominal	15 (53,6%)	33 (56,9%)	
	Pulmonaire	3 (10,7%)	11 (19%)	
Oligoanurie < 500ml/j		1 (3,5%)	23 (39,7%)	< 0,001*

* p < 0,05

Tableau XX : Paramètres biologiques, résultats de l'analyse univariée

Variables	Survivants = 28 n ou M +/- ET	Décédés = 58 n ou M +/- ET	P
Thrombopénie < 100000/mm ³	6 (21,4%)	24 (41,4%)	0,040*
Anémie < 10g/100ml	21 (75%)	38 (65,5%)	0,658 (NS)
TP < 50%	10 (35,7%)	27 (46,6%)	0,108 (NS)
Insuffisance rénale	6 (21,4%)	31 (53,4%)	0,005*

* p < 0,05

- **Germes en cause**

Un germe a été retrouvé chez 53,57% (15cas) des survivants versus 37,93% (22cas) des décédés.

La détection d'un germe a permis de guider ou de redresser le traitement antibiotique chez 5 survivants et 7 décédés.

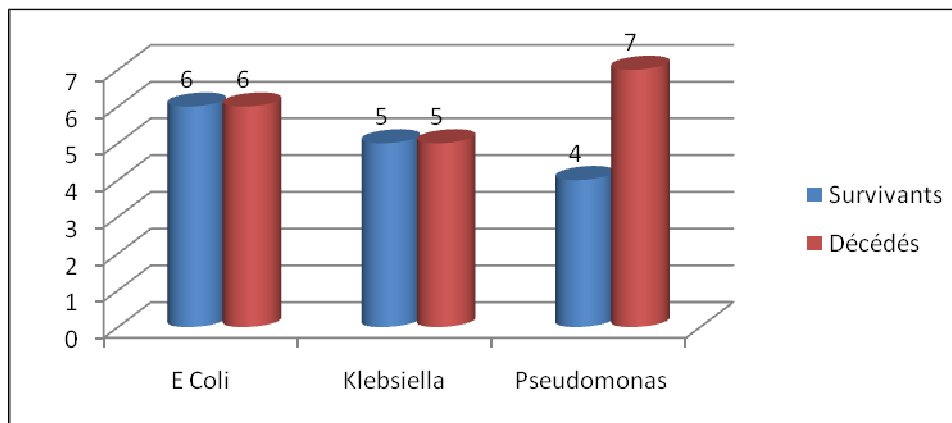
Dans les autres cas, soit que l'évolution clinique était satisfaisante sans changement de l'antibiothérapie, soit que l'antibiogramme a été obtenu avec retard. Les germes obtenus les plus fréquents sont :

- E. Coli : retrouvé dans les prélèvements positifs de 10,34% (6 cas) des décédés et 21,42% (6 cas) des survivants.
- Klebsiella : chez 8,62% (5 cas) des décédés, versus 17,85% (5 cas) des survivants.

- Pseudomonas: chez 12,06% (7 cas) des décédés, versus 14,3% (4 cas) des survivants.

La nature du germe ne semble pas avoir d'influence sur le pronostic.

Répartition des patients en fonction de la nature du germe et de l'évolution



Nombre de patients en fonction de l'évolution



Nature du germe

- **Défaillances viscérales**

Chez les décédés 65,5% (38 cas) des patients avaient trois défaillances viscérales ou plus contre 14,3% (4 cas) dans le groupe des survivants.

La différence entre les deux groupes est statistiquement significative ($P < 0,001$)

Les défaillances qui influencent significativement le pronostic sont représentés par :

- La défaillance pulmonaire :

Elle est retrouvée chez 91,37% (53cas) des patients décédés, contre 60,71 % (17 cas) des survivants ($P = 0,001$).

- La défaillance rénale :

Dans le groupe des décédés 48,3% (28patients) des cas ont développé une défaillance neurologique, contre 14,3% (4 patients) des cas dans le groupe des survivants ($P = 0,002$)

La mortalité associée à la défaillance rénale est de 87,5% contre 55,55% dans le groupe sans défaillance rénale.

- La défaillance hématologique :

Dans le groupe des décédés 29,3% (17patients) des cas ont développé une défaillance neurologique, contre 3,5% (1 patients) des cas dans le groupe des survivants ($P = 0,006$)

La mortalité dans le groupe avec défaillance hématologique est de 94,4% contre 60,3% dans le groupe qui ne l'a pas présenté.

- La défaillance neurologique :

Dans le groupe des décédés 31% (18patients) des cas ont développé une défaillance neurologique, contre 7,1% (2 patients) des cas dans le groupe des survivants ($P = 0,014$).

- La défaillance hépatique :

On note l'absence de bilan hépatique dans les dossiers médicaux des 86 patients, de ce fait on ne peut juger de l'absence ou de la présence d'une défaillance hépatique.

B- Résultats de l'analyse multivariée

Nous retrouvons les résultats suivants en analyse multivariée, et à partir d'un modèle englobant les variables suivantes (Tableau XXI) :

- IGS II
- Association de tares
- Oligoanurie < 500ml/24h
- TP < 50%
- Défaillance pulmonaire
- Défaillance neurologique
- Défaillance hématologique

Tableau XXI: Facteurs pronostiques de mortalité en choc septique selon l'analyse multivariée

Variable	Significativité (p)	Odds Ratio (OR)	Intervalle de confiance à 95%	
			Inférieur	Supérieur
IGS II	0,749	1,009	0,954	1,068
Association de tares	0,868	1,134	0,256	5,003
Oligoanurie < 500ml/j	0,046*	23,431	1,061	517,649
TP < 50%	0,104	3,199	0,789	12,980
Défaillance pulmonaire	0,013*	36,371	2,128	621,489
Défaillance neurologique	0,475	2,014	0,296	13,781
Défaillance hématologique	0,062	13,102	0,878	195,487

* p < 0,05

DISCUSSION

I- EPIDEMIOLOGIE

A- Incidence

Le sepsis est un motif majeur d'admission dans les unités de soins intensifs [98].

Aux états unis, 750000 patients présentant un sepsis grave ont été recensés en 1995. Son incidence ne cesse d'augmenter [3] [152].

Dans une étude rétrospective sur 22 ans (1979-2000) réalisée dans 500 hôpitaux américains une augmentation de l'incidence de 8,7% a été mise en évidence passant de 82,7 cas pour 100000 habitants en 1979 à 240,4 cas pour 100000 habitants en 2000 [3] [158].

En France, une étude a récemment rapporté une augmentation progressive des hospitalisations pour choc septique atteignant 9,7% des admissions en réanimation en 2000 [1] [159].

L'incidence globale du choc septique était de 8,2% [159].

L'enquête « Episepsis », menée plus récemment (2001) dans un grand nombre de services de réanimation français, a permis de montrer qu'une fraction d'environ 15% des malades hospitalisés en réanimation, présentaient un syndrome septique grave [160] [161].

Au Royaume-Uni en 2003 l'incidence des syndromes septiques graves était de 51 cas pour 100000 habitants soit 27,1 pour 100 admis en réanimation [160] [162] [163] [164], et de 68 cas pour 100000 habitants soit 11,8 pour 100 admis en Nouvelle Zélande en 2004 [160] [163] [164] [165].

Dans une étude allemande portant sur 656 patients, l'incidence du choc septique est de 7% [166].

Dans une étude réalisée au service de réanimation chirurgicale à l'Hôpital Avicenne entre Janvier 1997 et Décembre 1998, et portant sur 100 cas, l'incidence du choc septique était de 7,7% [102].

De façon globale, près de 15% des malades hospitalisés en réanimation ont un syndrome septique grave, dont les 2/3 ont un choc septique [160] soit 10% des admissions en réanimation [7] [159].

Dans notre série l'incidence est légèrement plus basse (6,2%) mais reste sensiblement comparable aux chiffres suscités.

Tableau XXII : Estimation de l'incidence du choc septique dans diverses études

Auteur	Année	Incidence
Annane et al [159]	2003	8,2%
Wade et al [166]	1998	7%
Finfer et al [165]	2004	11,4% *
Padkin et al [162]	2003	27,1% *
Alilou [102]	2000	7,7%
Notre série	2009	6,2%

** Incidence des syndromes septiques graves*

B- Âge

Le risque de développer une infection sévère croît significativement à partir de 60 ans [7] [152], de ce fait le choc septique peut se voir à tout âge mais il est particulièrement fréquent chez le sujet âgé.

Une étude portant sur 10694 patients durant 40 ans (de 1958 à 1997) a montré que l'âge moyen est de 57 ans [167].

Dans l'étude française portant sur 8251 cas de choc septique de 1993 à 2000, l'âge moyen était de 61,4 +/- 16,6 [159].

Dans l'étude réalisée au service de réanimation chirurgicale à l'Hôpital Avicenne entre Janvier 1997 et Décembre 1998, l'âge moyen des patients était de 55,6 ans +/- 14,4 [102].

L'âge moyen dans notre série est plus bas que celui retrouvé dans les études sus cités puisque il est de 52,1 ans +/- 17,5.

Le taux élevé du choc septique à cet âge s'expliquerait par la fréquence des tares associées. L'âge jeune par rapport aux données de la littérature s'expliquerait par les particularités sociodémographiques de notre pays où la population est plus jeune par rapport aux pays occidentaux.

Tableau XXIII : L'âge moyen de survenue du choc septique dans diverses études

Auteur	Année	Âge moyen
Friedman G et al [167]	1998	57 ans
Annane et al [159]	2003	61,4 +/-16,6
Alilou [102]	2000	55,6 +/- 14,4
Notre série	2009	52,1 +/- 17,5

C- Sexe

Les hommes sont plus touchés que les femmes, cette différence apparaît à partir de 60 ans [3] [152].

Dans la même étude française réalisée entre 1993-2000, il y avait une prédominance masculine avec seulement 36,7 % des femmes touchées [159]. Le sexe ratio étant de 1,7.

Dans notre service, entre Janvier 1997 et Décembre 1998, le choc septique était à prédominance masculine avec un sexe ratio à 2 [102].

Dans notre série, le sexe ratio était estimé à 1,5 similaire aux données de la littérature.

D- IGS II

Dans la même étude française multicentrique, la valeur moyenne de l'IGS II était de 58,3 +/- 23,9 [159].

Elle était de 35 +/- 11 dans l'étude réalisée au service de réanimation chirurgicale à l'Hôpital Avicenne entre Janvier 1997 et Décembre 1998 [102].

Dans notre série la valeur moyenne de l'IGS II est de 42,5 +/- 15,3.

Cette comparaison révèle un score IGS II plus élevé dans notre série par rapport à celle réalisée dans le même service il ya 10 ans. Ces résultats pourraient être expliqués par à un retard de prise en charge initiale des patients (retard de consultation, retard de drainage dans le service de réanimation, retard de diagnostic) et/ou une association de facteurs aggravants notamment le terrain initialement altéré.

L'explication de la différence avec les pays occidentaux réside probablement dans le vieillissement de la population dans ces pays.

E- Association de tares

Dans la même étude française, 3,2% des patients présentaient une IRC et 2,2% un diabète [159].

Dans notre service, entre Janvier 1997 et Décembre 1998, 10% des patients présentaient un diabète, 4% une IRC [102], contre respectivement 11,6% et 2,3% dans notre série.

En matière de diabète, cette différence avec les données de la littérature pourrait s'expliquer par une mauvaise gestion de base des diabétiques du fait d'un niveau socio-économique bas.

F- Durée du séjour

Dans la même étude française, la durée du séjour moyenne dans les différents services de réanimation était de 15,2 j +/- 21,3 [159].

Entre Janvier 1997 et Décembre 1998 au service de réanimation chirurgicale à l'Hôpital Avicenne, la durée du séjour moyenne des patients atteints de choc septique était de 8,64 j +/-4,42 [102].

Dans notre étude elle est de 6j [1 ; 14].

G- Classification de Mac Cabe

Dans cette étude française multicentrique réalisée sur 8251 cas de choc septique, 47,2 % des patients avaient une classe de Mac Cabe > 0 [159].

Dans notre service, entre Janvier 1997 et Décembre 1998, 29% des patients avaient une classe de Mac Cabe > 0 [102], contre 73,3% dans notre étude.

Le taux élevé du choc septique dans les classes de Mac Cabe > 0 , explique en partie le taux de mortalité élevé comme nous le verrons dans ce qui suit.

H- L'agent infectieux

L'infection bactérienne est la cause la plus fréquente du choc septique. Une bactériémie est observée chez 40 à 60 % des patients présentant un choc septique. Dans 10 à 30 % des cas les organismes responsables ne sont jamais retrouvés, en partie du fait de l'utilisation préalable d'antibiotiques. Les organismes responsables peuvent être des bactéries à Gram négatif ou leurs dérivés membranaires, des cocci à Gram positif ou leurs exotoxines ou tout autre agent infectieux (fongique notamment) [56] [168] [169].

La proportion d'infections à bacilles Gram négatif a diminué au profit des infections à Gram positif et des infections fongiques [3] [159].

La fréquence des bactéries à Gram positif est estimée à 30 à 50%, à 25 à 30% pour les bactéries à Gram négatif et à 6 à 12% pour les virus, les parasites et les champignons [3].

Dans la série du service entre Janvier 1997 et Décembre 1998, un germe a été retrouvé chez seulement 33% des patients avec prédominance des bacilles à Gram négatif qui représentaient 72,2% des cas. Les cocci à Gram positif représentaient 21,2% des cas et les levures 6,1 % [102].

Dans notre série, un germe a été retrouvé chez 43% des patients avec prédominance des bacilles à Gram négatif qui représentaient 82,7% des cas contre 17,3% pour les cocci à Gram positif.

Ce profil bactériologique différent des données de la littérature reflète en gros celui des pays en voie de développement, et qui est inhérent à un déficit de l'hygiène hospitalière.

Le nombre réduit d'examens bactériologiques positifs peut être expliqué par l'utilisation préalable des antibiotiques, la mauvaise qualité ou l'omission des prélèvements bactériologiques, ainsi que le retard de leur cheminement et de leur lecture.

I- Le site infectieux

Le poumon est devenu le premier site infectieux, devant l'abdomen et le tractus urinaire [1] [3] [109] [152] [159] [167] [170] [171].

En fait la fréquence du choc septique d'origine pulmonaire qui a dépassé celle d'origine abdominale et urinaire, est due à l'augmentation des infections pulmonaires en rapport avec l'utilisation plus importante de la ventilation mécanique, le séjour prolongé en réanimation et une meilleure compréhension et prise en charge des autres foyers infectieux.

Entre Janvier 1997 et Décembre 1998 au service de réanimation chirurgicale à l'Hôpital Avicenne, les origines abdominales et urinaires étaient prédominantes (41%), suivies par l'origine pulmonaire [102].

Dans notre étude l'origine abdominale représente 55,8% des cas contre 23,3% des cas pour l'origine urinaire et seulement 16,3% des cas pour l'origine pulmonaire.

Cette différence avec les données de la littérature s'explique par le type de recrutement des patients dans notre service essentiellement digestif, urologique et vasculaire, alors que les principaux candidats à une ventilation artificielle (neurotraumatologie, pneumopathies communautaires graves) sont hospitalisés dans d'autres unités.

J- Mortalité

La mortalité a baissé au cours des dix dernières années, mais demeure néanmoins élevée allant de 42% pour sepsis sévère et choc septique confondus, à plus de 60% pour le choc septique seul [3] [159] [161].

Dans la même étude française, la mortalité du choc septique était de 60% mais en diminution depuis 1997 [1] [159].

A moyen et à long terme, l'espérance de vie d'une population ayant développé un choc septique est de moitié moindre que celle d'une population témoin. Un quart des survivants meurt dans les 12 mois suivants [7] [158].

Entre Janvier 1997 et Décembre 1998, le taux de mortalité dans notre service était de 72% pour l'ensemble des malades ; ce qui représentait 51,06% de l'ensemble des décès survenus en réanimation durant la période étudiée [102].

Dans notre série, on note une légère baisse du taux de mortalité qui est de 67,4% ; ce qui représente 24% de l'ensemble des décès survenus en réanimation.

Le décès survient essentiellement dans deux tableaux :

- Tableau d'hypotension réfractaire.
- Tableau de défaillance multiviscérale qui peut accompagner ou succéder au choc.

Ce taux de mortalité élevé peut s'expliquer par le profil des malades pris en charge dans le service de réanimation, avec la réalisation de plus en plus de chirurgies à des âges avancés et de chirurgie néoplasique, mais aussi à un retard de prise en charge certain.

Tableau XXIV : Tableau récapitulatif comparatif des principaux paramètres épidémiologiques entre notre série, la série réalisée au service entre Jan 1997- Déc 1998 et l'étude française multicentrique réalisée entre 1993 et 2000

Paramètre	Notre série (n=86)	Jan 1997 Déc 1998 (n=100) Alilou [102]	Eude française (CUB-Réa network) (n=8251) Annane et al [159]
<i>Incidence</i>	6,2%	7,7%	8,2%
<i>Âge</i>	52,1+/-17,5 ans	55,6 ans +/- 14,38	61,4 +/- 16,6
<i>Sexe ratio (H/F)</i>	1,5	2	1,7
<i>IGS II</i>	42,5 +/- 15,3	35+/- 11	58,3 +/- 23,9
<i>IRC</i>	2,3%	4%	3,2%
<i>Diabète</i>	11,6%	10%	2,2%
<i>Durée du séjour</i>	6j [1 ; 14]	8,6 j +/-4,4	15,2 j +/- 21,3
<i>Mac Cabe > 0</i>	73,3%	29%	47,2%
<i>Premier site infectieux</i>	Abdomen	Abdomen	Poumon
<i>Mortalité</i>	67,4%	72%	60%

K- Facteurs pronostiques liées à la mortalité

Un certain nombre de facteurs peut être intimement associé à un mauvais pronostic dans le choc septique.

Une analyse détaillée des facteurs pronostiques associés aux infections et états septiques a été réalisée dans l'enquête européenne « Eurosepsis ». Les variables restant significativement associées au décès sont de trois ordres [160] :

- Les pathologies associées chroniques
- L'importance des altérations physiologiques et dysfonctions d'organes
- Les caractéristiques de l'infection

Les pathologies sous-jacentes dominant le pronostic sont la cirrhose hépatique, l'insuffisance cardiaque et l'existence d'une immunodépression.

Un risque plus élevé de décès est noté chez les femmes.

Une admission de cause médicale est associée à un risque accru par rapport à une admission de cause chirurgicale ou traumatique.

Parmi les défaillances d'organes, les défaillances rénale (77%), cardiovasculaire (44%) et hématologique (15%) dominent le pronostic.

Parmi les caractéristiques de l'infection, celles acquises à l'hôpital (34%) et en réanimation (21%) sont associées à un risque de décès plus élevés, ainsi que les infections intra-abdominales (15%) et celles d'origine indéterminée (2%) ; les infections à germes aérobies strict (20%) et à levures (12%) sont également associées à un risque de décès accru, contrairement à celles dues à des entérobactéries (35%), associées à un pronostic comparativement plus favorable.

Dans la même étude française multicentrique, la ventilation mécanique était le facteur pronostique associé au taux de mortalité le plus élevé. Les autres facteurs pronostiques retrouvés étaient [159] :

- Les facteurs démographiques : âge, Mac Cabe > 0, admission de cause médicale, admission directe en réanimation,
- Sévérité de la maladie : IGS II, insuffisance respiratoire aigue- Syndrome de détresse respiratoire aigue, insuffisance rénale aigue, site infectieux indéterminé, infection fongique.

- Intervention thérapeutique : ventilation mécanique, utilisation d'amines vasopressives, assistance rénale.

Dans notre série, les facteurs pronostiques de mortalité en analyse univariée étaient un IGS II élevé, une oligoanurie < 500ml/j, une thrombopénie < 100000/mm³, une insuffisance rénale, une défaillance pulmonaire, une défaillance rénale, une défaillance hématologique, une défaillance neurologique et l'association de tares.

La régression logistique a retenu 2 facteurs pronostiques indépendants, en ajustant sur les variables suivantes :

- IGS II
- Association de tares
- Défaillance neurologique
- Défaillance hématologique
- TP<50%

Ces 2 facteurs pronostiques liés à la mortalité sont :

- La défaillance pulmonaire (OR= 36,371 ; IC 95 % : 2,128-621,489 ; p =0,013)
- L'oligoanurie < 500ml/ 24h (OR = 23,431 ; IC 95 % : 1,061-517,649 ; p = 0,046)

L- Les limites de notre étude

Les dossiers étaient difficilement exploitables du fait d'un manque de notification, qui pourrait être expliqué par la charge de travail importante dans le service de réanimation et le manque d'effectif.

Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée sur un petit échantillon et sur une courte durée, 86 cas de choc septique sur une durée de 3 ans et demi, par rapport aux études rapportées, le plus souvent multicentriques.

CONCLUSION

Le choc septique est une complication grave des états infectieux. Il constitue un motif fréquent d'admission dans les services de réanimation.

Il est associé à une mortalité qui reste élevé malgré les progrès réalisés dans l'amélioration de la prise en charge.

Sa physiopathologie est complexe. Sa meilleure compréhension permettrait d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques qui pourraient surmonter les insuffisances actuelles du traitement symptomatique et étiologique.

Le traitement suit des standards internationaux. Il est basé essentiellement sur le remplissage vasculaire, l'utilisation de médicaments vaso-actifs et inotropes, l'identification et l'éradication du foyer septique ainsi qu'une antibiothérapie démarrée rapidement.

Actuellement, l'amélioration du pronostic passe essentiellement par une prise en charge précoce et adaptée des états septiques, mais aussi par l'organisation générale des soins dans différents secteurs pré-et intrahospitaliers, qu'il s'agisse des secteurs d'hébergement, de l'urgence ou de la réanimation, et aussi la gestion et la prise en compte des risques infectieux intrahospitaliers.

RESUMES

RESUME

Thèse n°221 : Le choc septique en réanimation: Epidémiologie et facteurs pronostiques

(à propos de 86 cas)

Mots clés : choc septique, facteurs pronostiques, antibiothérapie

Etudiante: Zineb RABI ANDALOUSI

Rapporteur : Pr Abderrahim AZZOUZI

Le choc septique est une préoccupation majeure des services de réanimation dans le monde du fait de sa fréquence et surtout de sa mortalité qui reste élevée (plus de 60%) malgré les progrès réalisés dans l'optimisation de la prise en charge.

Le but de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique, clinique, biologique, évolutif et d'analyser les facteurs pronostiques liés à la mortalité chez les patients en état de choc septique dans le service de réanimation chirurgicale de l'hôpital Ibn Sina, ainsi que de faire une mise au point sur les données physiopathologiques et thérapeutiques du choc septiques à la lumière des dernières acquisitions dans ce domaine.

Il s'agit d'une étude rétrospective, incluant tous les patients présentant un choc septique à leur admission ou secondairement au service de réanimation chirurgicale sur une durée de 3 ans et demi (Janvier 2006 – Juin 2009). Les facteurs pronostiques liés à la mortalité chez les patients septique ont été étudiés en analyse univariée et multivariée.

Quatre-vingt-six cas de choc septique ont été recensés sur un total d'admissions de 1395 soit une incidence de 6,2%. L'âge moyen était de $52,1 \pm 17,5$ ans, avec un IGS II (Indice de gravité simplifié II) de $42,5 \pm 15,3$. Les foyers infectieux le plus souvent en cause sont abdominal (55,8%), urinaire (23,3%) et pulmonaire (16,3%). Bactériologiquement, on note une prédominance des Bacilles à Gram négatifs. Le nombre de défaillances viscérales est en moyenne de $2,6 \pm 1$. La mortalité globale est de 67,4%. Les facteurs pronostiques liés à la mortalité retenus après régression logistique sont la défaillance pulmonaire (OR= 36,371 ; IC 95 % : 2,128-621,489 ; p =0,013), et une oligoanurie < 500ml/ 24h (OR = 23,431 ; IC 95 % : 1,061-517,649 ; p = 0,046).

Le choc septique est un motif fréquent d'hospitalisation en réanimation. L'amélioration du pronostic nécessite une prise en charge précoce et adaptée des états septiques, ainsi qu'une accentuation des efforts de lutte et de prévention de l'infection nosocomiale.

ABSTRACT

Thesis n° 221: Septic shock in the ICU: Epidemiology and prognostic factors

(86 case reports)

Keywords: Septic shock, prognostic factors, antibiotics

Student: Zineb RABI ANDALOUI

Director of thesis: Pr Abderrahim AZZOUZI

The septic shock is a major concern of the intensive care units in the world because of its frequency and especially of its mortality which remains high (more than 60%) in spite of the progress made in the optimizing care.

The aim of our work is to study the profile epidemiologic, clinical, biological, evolutionary and to analyze the prognostic factors related to death among patients with septic shock in the surgical intensive care unit of the hospital Ibn Sina, and to focus on the physiopathological and therapeutic data of the shock septic in the light of last acquisitions in this field.

This is a retrospective study including all patients with septic shock at admission to surgical ICU or secondary, over a 3 ½ years period (January 2006 - June 2009). Prognostic factors related to death in patients with septic shock were studied in univariate and multivariate analysis.

Eighty-six cases of septic shock were collected from 1395 intensive care unit admissions. The incidence is 6.2%. The mean age was 52.1 ± 17.5 years, with mean IGS II (Simplified Severity II) value of 42.5 ± 15.3 . The sites of infection most often involved were the abdomen (55.8%), the urinary tract (23.3%) and the lung (16.3%). There is a predominance of Gram-negative bacilli. The number of visceral failures is average of 2.6 ± 1 . The overall mortality was 67.4%. Prognostic factors related to death after logistic regression were pulmonary failure (OR= 36,371 ; IC 95 % : 2,128-621,489 ; p =0,013), and oliguria <500ml / 24 hours (OR = 23,431 ; IC 95 % : 1,061-517,649 ; p = 0,046).

Septic shock is a frequent reason for hospitalization in intensive care. The improvement of prognosis requires an early and adapted management of sepsis, as well as increased efforts for control and prevention of nosocomial infection.

ملخص

أطروحة رقم 221 : الصدمة الإنتنة بالإنعاش: دراسة وبائية و عوامل الإنذار

(حول 86 حالة)

الكلمات الرئيسية : الصدمة الإنتنة، عوامل الإنذار، العلاج بالمضادات الحيوية

المشرف: أستاذ عبد الرحيم عزوزي

الطالبة: زينب ربيع أندلسي

تعتبر الصدمة الإنتنة شغلا شاغلا لمصالح الإنعاش في العالم نظرا لكثرتها و ارتفاع معدل وفياتها (أكثر من 60%) رغم التطورات التي تحققت في ميدان العلاج.

يهدف عملنا إلى دراسة الجانب الوبائي و السريري والبيولوجي والتطوري وتحليل عوامل الإنذار المرتبطة بنسبة الوفيات عند المرضى في حالة الصدمة الإنتنة في وحدة العناية المركزة الجراحية في مستشفى ابن سينا ، وكذا توضيح المعطيات الفيزيولوجية والعلاجية للصدمة الإنتنة على ضوء المكتسبات الأخيرة في هذا المجال.

يتعلق الأمر بدراسة استعادية على مدى 3 سنوات ونصف السنة (يناير 2006 -- يونيو 2009)، و هي تضم كل المرضى الذين أظهروا صدمة إنتنة عند ولوجهم وحدة العناية المركزة الجراحية أو أثناء مقامهم بها. تمت دراسة عوامل الإنذار المرتبطة بنسبة الوفيات عند المرضى في حالة الصدمة الإنتنة في تحليل وحيد التغير وفي تحليل متعدد التغير.

تم إحصاء 86 حالة صدمة إنتنة من إجمالي المقبولين (1395 مريض) وهوما يمثل معدل 6.2 %

وكان معدل أعمارهم يمثل 52.1 ± 17.5 سنة، و معدل IGSII 42.5 ± 15.3 . المناطق الخمجية الأكثر إصابة هي البطنية (55.8 %) ثم البولية (23.3 %) ثم الرئوية (16.3 %). من الناحية الجرثومية فإن BGN هي الأكثر انتشارا. معدل الفشل الحشوي هو 2.6 ± 1 . وبشكل عام فإن معدل الوفيات هو 67.4 %.

عوامل الإنذار المرتبطة بالوفيات بعد تحليل متعدد التغير هي: الفشل الرئوي ($OR = 36.371$; 95 % IC 2.128 - 621.489 ; $p = 0.013$) ، وإدرار البول > 500 مل/24 ساعة ($OR = 23.431$; 95 % IC 1.061 - 517.649 ; $p = 0.046$).

تعتبر الصدمة الإنتنة سببا متريدا للاستشفاء في العناية المركزة. ويتطلب تحسين إنذار الصدمة الإنتنة بداية العلاج بصفة مبكرة لدى ظهور الحالات الإنتنة بكيفية فعالة، فضلا عن زيادة الجهود المبذولة للسيطرة والوقاية من العدوى المكتسبة داخل المستشفى.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Phillipe Bossi, David Grimaldi, Vincent Caille, Antoine Vieillard-Baron.** Diagnostic du sepsis, du sepsis sévère et du choc septique. Presse Med 2004 ; 33 :262-4.
2. **Bone RC, Balk RA, Cerra FB et all.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.Chest.1992; 101: 1644-55.
3. **A. Boulgé, D. Annane.** Physiopathologie du choc septique. Antibiotiques, 2007 ; 9 : 9-19.
4. **Charles Lemaout, Hélène Gonzalez, Jérôme Aboab, Djilali Annane.** Physiopathologie du choc septique. Presse Med. 2006 ; 35 : 521-7.
5. **Bone RC.** Sepsis, the sepsis syndrome, multiorgan failure: a plea for comparable definitions. Ann Intern Med 1991; **114**:332-3.
6. **Opal SM, Esmon CT.** Bench-to-bedside review: Functional relationships between coagulation and the innate immune response and their respective roles in the pathogenesis of sepsis. Crit Care 2003; 7: 23-38.
7. **Y.-E. Claessens, S. André, C. Vinsonneau, J.-L. Pourriat.** Choc septique. Anesthésie réanimation. EMC 2008. 36-840-D-10, 16p.
8. **Bassler BL.** Small talk. Cell-to-cell communication in bacteria. Cell 2002;**109**:421-4.
9. **Takeda K, Kaisho T, Akira S.** Toll-like receptors. Annu Rev Immunol 2003; **21**:335-76.
10. **FRITZ JH, GIRARDIN SE, FITTING C, et al.** Synergistic stimulation of human monocytes and dendritic cells by Toll-like receptor 4 and NOD1- and NOD2-activating agonists. Eur J Immunol 2005; **35**: 2459-70.
11. **PHILPOTT DJ, GIRARDIN SE.** The role of Tolllike receptors and Nod proteins in bacterial infection. Mol Immunol 2004; **41**: 1099- 108.
12. **OHASHI K, BURKART V, FLOHE S, et al.** Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor- 4 complex. J Immunol 2000; **164**: 558-61.

13. **CAAMANO J, HUNTER CA.** NF-kappaB family of transcription factors: central regulators of innate and adaptive immune functions. Clin Microbiol Rev 2002; **15**: 414-29.
14. **ZINGARELLI B.** Nuclear factor-kappaB. Crit Care Med 2005; **33**: S414-6.
15. **WAAGE A, ESPEVIK T, LAMVIK J.** Detection of tumour necrosis factor-like cytotoxicity in serum from patients with septicaemia but not from untreated cancer patients. Scand J Immunol 1986; **24**: 739-43.
16. **ESKANDARI MK, BOLGOS G, MILLER C, et al.** Anti-tumor necrosis factor antibody therapy fails to prevent lethality after cecal ligation and puncture or endotoxemia. J Immunol 1992; **148**: 2724-30.
17. **PFEFFER K, MATSUYAMA T, KUNDIG TM, et al.** Mice deficient for the 55 kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to L. monocytogenes infection. Cell 1993; **73**: 457-67.
18. **WANG H, BLOOM O, ZHANG M, et al.** HMG- 1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. Science 1999; **285**: 248-51.
19. **CALANDRA T, ECHTENACHER B, ROY DL, et al.** Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. Nat Med 2000; **6**: 164-70.
20. **MAXIME V, FITTING C, ANNANE D, et al.** Corticoids normalize leukocyte production of macrophage migration inhibitory factor in septic shock. J Infect Dis 2005; **191**: 138-44.
21. **BONE RC.** Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med 1996; **24**: 1125- 8.
22. **GERARD C, BRUYNS C, MARCHANT A, et al.** Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. J Exp Med 1993; **177**: 547-50.
23. **STANDIFORD TJ, STRIETER RM, LUKACS NW, et al.** Neutralization of IL-10 increases lethality in endotoxemia. Cooperative effects of macrophage inflammatory protein- 2 and tumor necrosis factor. J Immunol 1995; **155**: 2222-9.

24. **STEINHAUSER ML, HOGABOAM CM, KUNKEL SL, et al.** IL-10 is a major mediator of sepsis-induced impairment in lung antibacterial host defense. *J Immunol* 1999; **162**: 392-9.
25. **FUMEAUX T, PUGIN J.** Role of interleukin-10 in the intracellular sequestration of human leukocyte antigen-DR in monocytes during septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; **166**: 1475-82.
26. **YOSHIZAWA K, NARUTO M, IDA N.** Injection time of interleukin-6 determines fatal outcome in experimental endotoxin shock. *J Interferon Cytokine Res* 1996; **16**: 995-1000.
27. **PATHAN N, HEMINGWAY CA, ALIZADEH AA, et al.** Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet* 2004; **363**: 203-9.
28. **SILVA C, INES LS, NOUR D, et al.** Differential male and female adrenal cortical steroid hormone and cortisol responses to interleukin-6 in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2002; **966**: 68-72.
29. **Hotchkiss RS, Karl IE.** Pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; **348**:138-50.
30. **Abbas AK, Murphy KM, Sher A.** Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; **383**:787-93.
31. **Voll RE, Herrmann M, Roth EA, Stach C, Kalden JR, Girkontaite I.** Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature* 1997; **390**:350-1.
32. **Cavaillon JM.** Inflammation locale et générale. In: Mira JP, Vallet B, editors. « Sepsis ». Paris: Masson; 2004. p. 45-73.
33. **É. Wiel, O. Joulin, P. Pétillet, G. Lebuffe, B. Vallet.** État septique aigu (choc septique). *Médecine d'urgence*. EMC 2007. 25-090-A-10, 11p
34. **Gando S, Kameue T, Morimoto Y, Matsuda N, Hayakawa M, Kemmotsu O.** Tissue factor production not balanced by tissue factor pathway inhibitor in sepsis promotes poor prognosis. *Crit Care Med* 2002; **30**:1729-34.
35. **Johnson K, Choi Y, DeGroot E, Samuels I, Creasey A, Aarden L.** Potential mechanisms for a proinflammatory vascular cytokine response to coagulation activation. *J Immunol* 1998; **160**:5130-5.

36. **Aras O, Shet A, Bach RR, Hysjulien JL, Slungaard A, Hebbel RP, et al.** Induction of microparticle- and cell-associated intravascular tissue factor in human endotoxemia. *Blood* 2004; **103**:4545-53.
37. **Esmon CT.** Introduction: are natural anticoagulants candidates for modulating the inflammatory response to endotoxin? *Blood* 2000; **95**: 1113-6.
38. **Bajzar L, Nesheim M, Tracy PB.** The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood* 1996; **88**:2093-100.
39. **Haj MA, Neilly IJ, Robbie LA, Adey GD, Bennett B.** Influence of white blood cells on the fibrinolytic response to sepsis: studies of septic patients with or without severe leucopenia. *Br J Haematol* 1995; **90**: 541-7.
40. **Fourrier F, Lestavel P, Chopin C, MareyA, Goudemand J, RimeA, et al.** Meningococcemia and purpura fulminans in adults: acute deficiencies of proteins C and S and early treatment with antithrombin III concentrates. *Intensive Care Med* 1990;**16**:121-4.
41. **Mavrommatis AC, Theodoridis T, Economou M, Kotanidou A, El Ali M, Christopoulou-Kokkinou V, et al.** Activation of the fibrinolytic system and utilization of the coagulation inhibitors in sepsis: comparision with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; **27**:1853-9.
42. **LEVI M, TEN CATE H, VAN DER POLL T, et al.** Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in sepsis. *Jama* 1993; **270**: 975- 9.
43. **LENTZ SR, TSIANG M, SADLER JE.** Regulation of thrombomodulin by tumor necrosis factor- alpha: comparison of transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *Blood* 1991; **77**: 542-50.
44. **FAUST SN, LEVIN M, HARRISON OB, et al.** Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001; **345**: 408-16.
45. **KANG KW, CHOI SY, CHO MK, et al.** Thrombin induces nitric-oxide synthase via Galpha12/13-coupled protein kinase Cdependent I-kappaBalpha phosphorylation and JNK-mediated I-kappaBalpha degradation. *J Biol Chem* 2003; **278**: 17368-78.

46. **Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W.** Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 2004; **364**:545-8.
47. **Godin PJ, Buchman TG.** Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 1996; **24**:1107-16.
48. **SHARSHAR T, GRAY F, LORIN DE LA GRANDMAISON G, et al.** Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet* 2003; **362**: 1799-805.
49. **ANNANE D, TRABOLD F, SHARSHAR T, et al.** Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**: 458-65.
50. **SCHEIN RM, SPRUNG CL, MARCIAL E, et al.** Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1990; **18**: 259-63.
51. **ANNANE D, SEBILLE V, TROCHE G, et al.** A 3- level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *Jama* 2000 ; **283** : 1038-45.
52. **LANGOUCHE L, VANHOREBEEK I, VLASSELAERS D, et al.** Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005; **115**: 2277-86.
53. **LANDRY DW, LEVIN HR, GALLANT EM, et al.** Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; **95**: 1122-5.
54. **SHARSHAR T, BLANCHARD A, PAILLARD M, et al.** Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; **31**: 1752-8.
55. **SLAG MF, MORLEY JE, ELSON MK, et al.** Hypothyroxinemia in critically ill patients as a predictor of high mortality. *Jama* 1981; **245**: 43-5.
56. **B. Vallet, B. Tavernier.** Physiopathologie du choc septique consensus d'actualisation SFAR 1999, 41 congrès national d'anesthésie et de réanimation, 1999 Elsevier, Paris et SFAR. 691-703.

57. **15 Curtis SE, Vallet B, Winn MJ, Caufield JB, Cain SM.** Ablation of the vascular endothelium causes an oxygen extraction defect in canine skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1995; 79: 1352- 60.
58. **Winn MJ, Vallet B, Asante NK, Curtis SE, Cain SM.** Effect of N-substituted arginines on coronary vascular function after endotoxin. *J Appl Physiol* 1993; 75: 424-31.
59. **Vallet B.** Vascular reactivity and tissue oxygenation. *Intensive Care Med* 199; 24 : 3-11.
60. **Julou-Schaeffer G, Gray GA, Fleming I, Schott C, Parratt JR, Stoclet JC.** Loss of vascular responsiveness induced by endotoxin involves L-arginine pathway. *Am J Physiol* 1990; 259: H1038-H43.
61. **Petros A, Lamb G, Leone A, Moncada S, Bennett D, Vallance P.** Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res* 1994 ; 28 : 34-39.
62. **Parillo JE.** Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1471-7.
63. **Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL.** Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992; 257: 378- 89.
64. **Brady AJ, Poole-Wilson PA, Harding SE, Warren JB.** Nitric oxide production within cardiac myocytes reduces their contractility in endotoxemia. *Am J Physiol* 1992; 263: H1963- H6.
65. **Grocott-Mason RM, Shah AM.** Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 1998; 24: 286-95.
66. **Moilanen E, Moilanen T, Knowles R, Charles I, Kadoya Y, Al-Saffar N, et al.** Nitric oxide synthase is expressed in human macrophages during foreign body inflammation. *Am J Pathol* 1997; 150: 881-7
67. **Wheeler MA, Smith SD, Garcia-Cardena G, Nathan CF, Weiss RM, Sessa WC.** Bacterial infection induces nitric oxide synthase in human neutrophils. *J Clin Invest* 1997; 99: 110-6.

68. **Cobb JP, Danner RL.** Nitric oxide and septic shock. JAMA 1996 ; 275 : 1192-6.
69. **Parker MM, Shelhammer JH, Natanson C, Alling DW, Parillo JE.** Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors in human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. Crit Care Med 1987; 15: 923-9.
70. **Vallet B, Chopin C, Curtis SE, Dupuis BA, Fourrier F, Mehdaoui H, et al.** Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: a prospective, multicenter study. Crit Care Med 1993 ; 21 : 1868-75.
71. **JP Carpentier, G Pouliquen, R Pétrognani.** Choc septique. Maladies infectieuses EMC 2001. 8-003-R-10, 13p.
72. **Brigham K, Meyrick B.** Endotoxin and lung injury. Am Rev Respir Dis 1986 ; 133 : 913-927
73. **Eichacker PQ, Farese A, Hoffman WD, Banks SM, Mouginiis T, Richmond S et al.** Leucocyte CD11/CD18 antigendirected monoclonal antibody improves early survival and decreases hypoxemia in dogs challenged with tumor necrosis factor. Am Rev Respir Dis 1992 ; 145 : 1023-1029
74. **Williams TJ, Hellewell PG.** Adhesion molecules involved in the microvascular inflammatory response. Am Rev Respir Dis 1992 ; 146 : 545-550
75. **Brigham K, Bowers R, Haynes J.** Increased sheep lung vascular permeability caused by E. coli endotoxin. Circ Res 1979 ; 45 : 292-297
76. **Hutchinson A, Ogletree M, Snapper J, Brigham K.** Effect of endotoxemia on hypoxic pulmonary vasoconstriction in unanesthetized sheep. J Appl Physiol 1985; 58: 1463-1468.
77. **Hewett JA, Roth RA.** The coagulation system, but not circulating fibrinogen, contributes to liver injury in rats exposed to lipopolysaccharide from Gram-negative bacteria. J Pharmacol Exp Ther 1995 ; 272 : 53-62
78. **Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Frye DE, Maier RV.** Multiple-organ-failure syndrome. Arch Surg 1986 ; 121 : 196-208
79. **Rosser DM, Manji M, Cooksley H, Bellingan G.** Endotoxin reduces maximal oxygen consumption in hepatocytes independent of any hypoxic insult. Intensive Care Med 1998 ; 24 : 725-729

80. **Nelson DP, Samsel RW, Wood LDH, Schumacker PT.** Pathological supply dependence of systemic and intestinal O₂ uptake during endotoxemia. *J Appl Physiol* 1988 ; 64 : 2410-2419
81. **Vallet B, Lund N, Curtis SE, Kelly DR, Cain SM.** Gut and muscle tissue PO₂ in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 1994 ; 76 : 793-800
82. **Temmesfeld-Wollbrück B, Szalay A, Mayer K, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F.** Abnormalities of gastric mucosal oxygenation in septic shock: partial responsiveness to dopexamine. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1586-1592
83. **Salzman AL, Wang H, Wollert PS, Van Der Meer TJ, Compton CC, Denenberg AG et al.** Endotoxin-induced ileal mucosal hyper permeability in pigs: role of tissue acidosis. *Am J Physiol* 1994 ; 266 : G633-G646
84. **Van Der Meer TJ, Wang H, Fink MP.** Endotoxemia causes ileal mucosal acidosis in the absence of mucosal hypoxia in a normodynamic porcine model of septic shock. *Crit Care Med* 1995 ; 23 : 1217-1226
85. **Tepperman BL, Brown JF, Whittle BJR.** Nitric oxide synthase induction and intestinal viability in rats. *Am J Physiol* 1993 ; 265 : G214-G218
86. **Voss BL, De Bault LE, Blick KE, Chang AC, Stiers DL, Hinshaw LB et al.** Sequential renal alterations in septic shock in the primate. *Circ Shock* 1991 ; 33 : 142-155
87. **Linas SL.** Sepsis and the kidney. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 20 : 205-206
88. **Bleck TP.** Neurologic alterations in sepsis. In: *Fein AM, Abraham EM, Balk RA, Bernard GR, Bone RC, Dantzer DR Sepsis and multiorgan failure.* Baltimore : Williams and Wilkins, 1997 : 237-242
89. **Mizock BA, Sabelli HC, Dubin A, Javaid JI, Poulos A, Rackow EC.** Septic encephalopathy: evidence for altered phenylamine metabolism and comparison with hepatic encephalopathy. *Arch Intern Med* 1990 ; 150 : 443-449
90. **MIRA JP, CARIU A, GRALL F, et al.** Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study. *Jama* 1999; **282**: 561-8.

91. **HILDEBRAND F, PAPE HC, VAN GRIENSVEN M, et al.** Genetic predisposition for a compromised immune system after multiple trauma. *Shock* 2005; **24**: 518-22.
92. **ARCAROLI J, FESSLER MB, ABRAHAM E.** Genetic polymorphisms and sepsis. *Shock* 2005; **24**: 300-12.
93. **Groupe transversal sepsis.** Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. *Réanimation* 16 (2007) S1–S21. 2006 Société de réanimation de langue française. Elsevier Masson
94. **J. M. Mautz, C. Bertan** choc septique. IN : Goulam. Les urgences edits 1995.195-201
95. **Dhainaut J.F et Martin N.** Choc septique. EMC. Anesthésie Réanimation, 36-840-D10, 1998, 14p.
96. **A. Soummer, O. Langeron.** Conduite à tenir devant un état de choc. EMC-Médecine 2 (2005) 245–252
97. **Luce JM.** Pathogenesis and management of sepsis shock. *Chest* 1987 ; 91 : 883-888
98. **Christian Brun Buisson, Eric Roupie.** Choc septique : étiologie, physiopathologie, diagnostic, traitement. *Rev. Prat (paris)* 1995, 45 : 1797-2007
99. **Levy B, Sadoune LO, Gelot AM, Bollaert PE, Nabet P, Larcan A.** Evolution of lactate/pyruvate and arterial ketone body ratios in the early course of catecholaminetreated septic shock. *Crit Care Med* 2000; **28**:114–9.
100. **Goldhaber SZ.** Pulmonary embolism. *Lancet* 2004; **363**: 1295–305.
101. **F. Schneider, P. Lutun, J.D Tempe.** Modalités évolutives des états septiques. Le syndrome de défaillance multiviscérale. *Rev. Prat (Paris)* 1993. 43 (1) : 45-5
102. **Alilou Mustapha.** Thèse Med. Rabat 2000, N°23. Le choc septique en reanimation à propos de 100 cas.
103. **Parillo J.** Pathogenic mechanisms of septic shock, *N. Eng J. Med* 1993, 328: 1471-7
104. **Sydney Jacobs, Merhun Zuleik, Thomas M Phansa.** The multiple organ dysfunction score as a descriptor of patient outcome in septic shock compared with two other scoring systems. *Crit Care Med* 1999 vol 27, n°4, 741-44
105. **Ruokonen E, Takala J. Kari A,** Septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Med* 1991, 9: 1146-91

- 106.Le Gal J.R, Carlet J.** Epidemiologie et pronostic du syndrome de défaillance multiviscérale. In : Gharb amean P. Syndrome de défaillance multiviscérale. Paris : Expansion scientifique française 1991, 9-19
- 107.Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al.** Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2004; 30:536-55.
- 108.Martin C, Garnier F, Vallet B.** Recommendations for management of severe sepsis and septic shock. Surviving Sepsis Campaign. Ann Fr Anesth Reanim 2005; 24:440-3.
- 109.Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345: 1368-77
- 110.Alderson P, Schierhout G, Roberts I, Bunn F.** Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2004(4) (CD000567).
- 111.Schierhout G, Roberts I.** Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials. BMJ 1998; 316:961-4.
- 112. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al.** Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. Lancet 2001; 357:911-6.
- 113.Reinhart K, Bloos F, Engel C.** on behalf the German Competence Network Sepsis. Hydroxyethyl starch and Ringer's lactate for fluid resuscitation in patients with severe sepsis: results from the VISEP study. [abstract 0818]. Intensive Care Med 2006; 32(suppl1):213.
- 114.Zander R, Boldt J, Engelmann L, Mertzlufft F, Sirtl C, Stuttmann R.** The design of the VISEP trial. Critical appraisal. Anaesthesist 2007; 56: 71-7.
- 115.Brunckhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al.** Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 2008; 358:125-39.
- 116.Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers.** Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. BMJ 1998; 31:235-40.

117. **Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, SAFE Study Investigators.** A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247-56.
118. **Guidet B, Mosqueda GJ, Priol G, Aegerter P.** The COASST study: cost effectiveness of albumin in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2007; 22:197-203.
119. **M. Leone, F. Michel, C. Martin.** Sympathomimétiques : pharmacologie et indications thérapeutiques en réanimation. *Anesthésie réanimation. EMC* 2008. 36-365-A-10. 16p.
120. **Anonyme.** Prise en charge hémodynamique du sepsis grave (nouveau-né exclu). *Ann Fr Anesth Reanim* 2006; 25:1096-7.
121. **Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chafin DB, Dasta JF, et al.** Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 Update. *Crit Care Med* 2004;32:1928-48.
122. **Leone M, Vallet B, Martin C.** « Survivre au sepsis » : où en sommes nous? *Presse Med* 2006; 35:541-6.
123. **Leone M, Garnier F, Wirasmus S, Martin C.** Le cathétérisme veineux central en réanimation : pression veineuse centrale et saturation veineuse en oxygène. In: Teboul JL, De Backer D, editors. *Les techniques de monitoring hémodynamique en réanimation*. Paris: Springer; 2007. p. 100-19.
124. **Pottecher T, Calvat S, Dupont H, Durand-Gasselin J, Gerbeaux P. SFAR/SRLF workgroup.** Haemodynamic management of severe sepsis: recommendations of the French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF) Consensus Conference, 13 October 2005, Paris, France. *Crit Care* 2006;10:311.
125. **Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X.** Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758-65.
126. **Teboul JL, Monnet X, Richard C.** Inotropic therapy in the critically ill. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM, editors. *Textbook of critical care*. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. p. 911-8.
127. **J. C Raphael, I. Sutary, E. Bellissant, G. Boumarchand, J. Cotting, L. Fierobe, J.B. Gouyan, M. Hasselmann, G. Leleu, B. Misset, D. Thevenin.** Utilisation des

catécholamines au cours du choc septique (adultes enfants) XVèmes conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence, 13 juin 1996, Rean Urg, 1996, 5 (4 bis), 441-450

128. **JF DHainaut, N. Martin, A. Cairou.** Prise en charge hémodynamique du choc septique en réanimation adulte. SFAR 1998. 339-348
129. **Delmas A, Leone M, Rousseau S, Albanese J, Martin C.** Vasopressin and terlipressin in septic shock patients. Crit Care 2005; **9**:212-22.
130. **Barrett LK, Singer M, Clapp LH.** Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. Crit Care Med 2007; **35**:33-40.
131. **ANZICS Clinical Trials Group.** Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomized trial. Lancet 2000;**356**:2139-43.
132. **The Acute Respiratory Distress Syndrome Network.** Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000;**342**:1301-8.
133. **Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al.** Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1998; **338**:347-54.
134. **Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al.** Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. Crit Care Med 2002; **30**:2051-8.
135. **Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA.** Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. J Am Soc Nephrol 2003; **14**:1022-30.
136. **Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T.** Outcome in post traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early versus late. Intensive Care Med 1999; **25**:805-13.
137. **Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R.** Acute renal failure. Lancet 2005;**365**:417-30.
138. **Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al.** Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006; **354**:449-61.

- 139. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al.** Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; **345**:1359-67.
- 140. Malhotra A.** Intensive insulin in intensive care. *N Engl J Med* 2006; **354**:516-8.
- 141. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PA, Francois B, Korach JM, et al.** Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; **288**: 862-71.
- 142. Allary J, Annane D.** Glucocorticoids and sepsis. *Minerva Anesthesiol* 2005; **71**:759-68.
- 143. Marshall JC.** Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001;**29**(suppl7): S99-S106.
- 144. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al.** Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;**344**:699-709.
- 145. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D.** Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003; **115**:529–35.
- 146. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH.** The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; **118**:146–55.
- 147. Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA.** Community acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; **123**: 1615–24.
- 148. van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF.** Community acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med* 2006; **354**:44–53.
- 149. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T.** Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; **32**:S495–512.

- 150.Conférence d'experts de la SFAR.** Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves. 2004; http://www.sfar.org/s/article.php3?id_article=253.
- 151.Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, Lang T, Ploder J, Lenz K, et al.** Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. Crit Care Med 2002; **30**:2051-8.
- 152.Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR.** Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001; **29**:1303-10.
- 153.Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW.** Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. N Engl J Med 1988;**318**:727-32.
- 154.Bellomo et al. Critical Care** 2004 **8**:R204 doi:10.1186/cc2872
- 155.Mac Cabe WR, Jackson Gc.** Gram negative bacteremia, etiology and ecology. Arch inder Med, 1962, 110-843
- 156.Le Gall JR, Lemeshows, soulmier F.** a new simplified ocute physiology score (SAPS II) based on a european/north american multicenter study. JAMA, 1993, 270 :2957-2963
- 157.Fagon et coll.** Intensive Care Med. 1993, 19 :137-44
- 158.MARTIN GS, MANNINO DM, EATON S, et al.** The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003 ; **348** : 1546-54].
- 159.Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B.** Current epidemiology of septic shock. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 165-72.
- 160. Brun-Buisson C.** Épidémiologie des états septiques graves. Presse Med. 2006; 35: 513-20 © 2006, Masson, Paris
- 161.Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B.** Episepsis: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med. 2004; 30: 580-8.
- 162.Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K.** Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. Crit Care Med. 2003; 31: 2332-8.

- 163. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A et al.**
The European Sepsis Group. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 108-21 (Erratum p. 526)
- 164. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R et al.**
Influence of Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis on Outcome of Critically Ill Infected patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 77-84.
- 165. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J.** Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004; 30: 589-96.
- 166. Wade S, Bussow M, Harisch E.** Epidemiology of systemic inflammatory response syndrome, infection and septic shock in surgical intensive care patients. *Chirurg* 1998 Jun, 69 (6) : 648-55.
- 167. Friedman G, Silva E, Vincent JL.** Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998;26:2078–2086
- 168. Astiz ME, Rackow EC.** Septic shock. *Lancet* 1998 ; 351 : 1501-5.
- 169. Wheeler AP, Bernard GR.** Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340: 207-14.
- 170. Knaus WA, Harrell FE, Fischer CJ, Wagner DP, Opal SM, Sadoff JC, Draper EA, Walawander CA, Coboy K, Grasela TH.** The clinical evaluation of new drugs for sepsis: a prospective study design based on survival analysis. *JAMA* 1993;270:1233–1241.
- 171. Pittet D, Thie'vent B, Wenzel RP, Li N, Auckenthaler R, Suter PM.** Bedside prediction of mortality from bacteremic sepsis : a dynamic analysis of ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:684–693.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

الصدمة النتنة بالإنعاش:
دراسة وبائية وعوامل الإنذار
(حول 86 حالة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة : زينب ربيع أندلسي

المزودة في 01 غشت 1984 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا - الرباط
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الصدمة النتنة – عوامل الإنذار – العلاج بالمضادات الحيوية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس ومشرف

السيد: عبد الرحيم عزوزي

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: رؤوف محسن

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: سعد قباج

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: شرقي حيمر

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: أحمد الهجري

أستاذ في الإنعاش والتخدير

أعضاء