

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

UNIVERSITE ABOU BAKR BELKAID TLEMCCEN
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE MEDECINE

Mémoire de fin d'étude

LES ETATS SEPTIQUES

Encadré par :

Pr. Brahimi Houria :

Chef de service des maladies infectieuses, CHU Tlemcen

Préparé par :

Kechkeche Rachid

Bouzar Adnane

Kadri Mohammed Ben Abdallah

Riazi Adel Mostafa

Année universitaire : 2022-2023

Table des matières

Remerciement et dédicaces	6
Liste des parties :	7
Liste des abréviations :	8
Liste des Tableaux.....	9
Tableau 3:.....	9
Liste des figures	10
<i>Partie Theorique</i>	11
I / INTRODUCTION :	11
A - Définitions et classification des états septiques.....	12
A.a.Selon l'ancienne classification:	13
A.b.Selon la nouvelle classification :	14
II / EPIDEMIOLOGIE:.....	15
II.1. Les agents causaux :.....	15
II.2. Portes d'entrée :	17
Tableau 1 : la probabilité des germes responsables selon le foyer primitif pour les infections communautaires	18
Le site	19
Germes responsables.....	19
Tableau 2 : La probabilité des germes responsable selon le foyer primitif pour les infections associées aux soins	19
II.3. Facteurs favorisants :.....	20
Tableau 3: les facteurs favorisants selon le site	20
II.4. Notion d'origine communautaire ou nosocomiale :.....	21
II.5. Situation épidémiologique :.....	22
II.5.a - À l'échelle mondiale :.....	22
II.5.b - À l'échelle européenne :.....	23
II.5.c - À l'échelle maghrébine et nationale :	24
III / Physiopathologie :	24
III.1 - Sepsis, coagulopathie ,et le rôle de l'endothélium:	26
III.2 - Le système de complément dans le sepsis:	28
III.3 - Syndrome d'inflammation persistante , immunosuppression et catabolisme (PICS):	29
III.4 Sepsis et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA):.....	33
III.5 L'insuffisance rénale aiguë associée au sepsis:.....	34
III.6 Sepsis et l'atteinte cardiaque:	36
IV / Manifestations cliniques :	38
Tableau 04 : les manifestations cliniques	39
V / Imagerie :.....	40

A - Radiographie :.....	40
B - Échographie :	40
C - Tomodensitométrie (CT) :.....	40
D - Imagerie par résonance magnétique (IRM) :	41
VI / Diagnostic Positif.....	41
VI.1 PROCÉDURES DIAGNOSTIQUES :	41
VI.1.A -Le diagnostic microbiologique :	42
VI.1.B -L'ÉVALUATION HÉMATOLOGIQUE :	45
VI.1.C -Biomarqueurs :	46
VII / DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :	53
VII.1 - Choc hypovolémique ou hémorragique.....	53
Caractéristiques similaires :	53
Caractéristiques différentielles :	53
Diagnostiqué par :	53
VII.2 - Embolie pulmonaire	53
Caractéristiques similaires :	53
Caractéristiques différentielles :	53
Diagnostiqué par :	53
VII.3 - Infarctus du myocarde.....	53
Caractéristiques similaires :	54
Caractéristiques différentielles :	54
Diagnostiqué par :	54
VII.4 - La pancréatite aiguë	54
Caractéristiques similaires :	54
Caractéristiques différentielles :	54
Diagnostic effectué par :	54
VII.5 - Le coma cétoacidotique	54
Caractéristiques similaires :	54
Caractéristiques différentielles :	54
Diagnostic effectué par :	54
VII.6 - L'insuffisance surrénalienne.....	54
Caractéristiques similaires :	55
Caractéristiques différentielles :	55
Diagnostic effectué par :	55
VII.7 - La réaction transfusionnelle	55
Caractéristiques similaires :	55
Caractéristiques différentielles :	55
Diagnostic effectué par :	55

VIII / Pronostic :.....	55
VIII.1 -Estimation des taux de mortalite aigue lies au sepsis ou au sepsissevere :.....	55
VIII.2 -Conséquences à long terme :	57
IX / PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	58
IX.A - Objectifs.....	58
IX.B - Moyens	58
1-Le remplissage vasculaire	59
2-Agents vasopresseurs	60
3- Agents inotropes positifs	61
4-Traitement antiinfectieux	61
5- Thérapeutiques adjuvantes	63
X / SURVEILLANCE :	64
X.1 - Surveillance clinique :	65
X.2 - Surveillance paraclinique :	65
X.3 - Surveillance hémodynamique spécialisée :	65
Conclusion	66
<i>Partie pratique</i>	68
I / INTRODUCTION:	68
II / OBJECTIF PRINCIPAL :	68
III / MATERIELS ET MÉTHODES :	68
1 - LIEU D'ÉTUDE :	68
2 - TYPE ET PÉRIODE D'ÉTUDE :	68
3 - PARAMETRES D'ETUDE :	69
VI. Résultats :	69
1- L'âge :.....	70
2- Le sexe :	70
3 - Adresse :	71
4 - Les Antécédents médicaux :	71
5 - Hémocultures :.....	72
6 - Germe identifié :.....	72
7 - Portes d'entrée :	73
8 - Signes cliniques :.....	73
Tableau 5 : les signes cliniques	73
9 - Signes biologiques :.....	73
Tableau 6 : les signes biologiques.....	73
10 - Signes radiologiques :	74
11 - L'évolution :	74
12 - Antibiothérapie :.....	74

13 - Séjour et la durée moyenne d'hospitalisation :	75
VII / DISCUSSION :	76
1. L'âge :	76
2. Le sexe :	76
3. le séjour hospitalier :	76
4. Les Antécédents Medicaux :	77
5. Les Signes Cliniques :	77
A. Syndrome infectieux (95%) :	77
B. Signes urinaires (60%) :	77
C. Signes pulmonaires (20%) :	77
D. Signes cutanés (25%) :	78
E. Signes digestifs (17%) :	78
F. Syndrome méningé (10%) :	78
G. Signes biliaires (5%) :	78
6. Les Signes Biologiques :	78
A. Numération formulée sanguine (NFS) :	78
B. Chimie des urines :	79
C. Protéine C-réactive (CRP) :	79
7. Les Signes radiologiques :	79
A. Syndrome de condensation pulmonaire :	79
B. Syndrome interstitiel :	80
C. DDB surinfectée :	80
D. Elargissement médiastinal :	80
E. Cholécystite alithiasique :	80
8. Les hémocultures :	81
A.L'administration préalable d'antibiotiques :	81
B.Charge bactérienne basse :	81
C.Type d'infection et localisation :	81
D.Techniques de collecte des échantillons :	81
E.Sensibilité des méthodes de culture :	81
9. Les germes identifiés :	81
10. Les Portes D'entrée :	82
11. L'antibiothérapie :	83
VIII / CONCLUSION :	84
REFERENCES :	85

Remerciement et dédicaces

A – Remerciement :

Tout d’abord , nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude à Pr.Brahimi Houria , nous la remercions de nous avoir encadrés ,orientés ,aidés ,conseillés.

Nous avons eu le plaisir de travailler sous votre direction. Nous vous remercie pour votre gentillesse et spontanéité avec lesquelles vous avez dirigé ce travail, ainsi que votre disponibilité et vos conseils que grâce à eux nous avons pu améliorer notre travail.

Veillez croire, cher Professeure ,à tout notre respect et nos reconnaissances .

B - Dédicace :

Nous remercions Allah et nos parents .

les docteurs :

(Kechkeche Rachid , Bouzar Adnane , Kadri Mohammed Ben Abdallah , Riazi Adel Mostafa)

Liste des parties :

Partie Theorique

Partie pratique

Liste des abréviations :

SRIS: Syndrome de réponse inflammatoire systémique.
PaCO₂: pression partielle de dioxyde de carbone.
PaO₂: pression partielle d'oxygène
FiO₂: La fraction inspirée en Oxygène
mm Hg: millimètres de mercure
kPa: kilo pascal
PAS: pression artérielle systolique
PAD: pression artérielle diastolique
PAM: pression artérielle moyenne
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment
qSOFA: Quick Sequential Organ Failure Assessment
mm³: millimètre cube
μmol: micromole
μmol/l: micromole par litre
ml/j: millilitre par jour
FR: fréquence respiratoire
FC: fréquence cardiaque
SARM: Le Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
Vih :Le virus de l'immunodéficience humaine
SAI: Les infections associées ou liées aux soins
PMSI: Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PAMP :acronyme pour Pathogen-associated molecular pattern
DAMPs: Damage-Associated Molecular Patterns
NET: Neutrophil Extracellular Trap
CIVD: coagulation intravasculaire disséminée
CIS: coagulopathie induite par le sepsis"

Liste des Tableaux

Tableau 1 : la probabilité des germes responsables selon le foyer primitif pour les infections communautaires

Tableau 2 : La probabilité des germes responsable selon le foyer primitif pour les infections associées aux soins

Tableau 3: les facteurs favorisants selon le site

Tableau 04 : les manifestations cliniques

Tableau 5 : les signes cliniques

Tableau 6 : les signes biologiques

Liste des figures

Fig. 1 : Répartition des cas selon la tranche d'âge

Fig.2 : répartition des cas selon le sex

Fig.3 : Répartition des cas selon La provenance

Fig. 4 : Répartition des cas selon les antécédents médicaux . On observe que les patients hypertendus et diabétiques sont prédisposés

Fig. 5 : Répartition des cas selon le résultat de l'hémoculture

Fig. 6 : Répartition des cas selon le germe identifié

Fig. 7 : Répartition des cas selon les portes d'entrée

Fig. 8 : Répartition des cas selon l'évolution

Fig. 9 : Répartition des cas selon l'antibiothérapie .

Fig. 10 : Répartition des cas selon le séjour hospitalier .

Partie Theorique

I / INTRODUCTION :

Un état septique est un syndrome d'anomalies physiologiques, pathologiques et biochimiques post-infectieuses pouvant conduire à un choc septique puis à une défaillance multi organique ^[1]

Le sepsis est un terme médical dérivé du mot grec "sêptikós haîma" est utilisé pour définir la réponse de l'hôte à l'infection, qui est un syndrome d'infection et d'inflammation systémique sévère du corps causée par l'agent infectieux pathogène^[2].

Selon la classification des états septiques datée en 1991 et réactualisée en 2001 quatre entités ont été considérées comme des stades d'aggravation progressive de l'Infection et réponse inflammatoire :

- Syndrome de réponse inflammatoire Systémique (SIRS)
- Septicémie
- Sepsis sévère
- Choc septique

Ces définitions ont été modifiées en 2016 par un groupe international d'experts afin de simplifier et d'améliorer la classification, actuellement seuls le sepsis et le choc septique sont distingués.

Les états septiques sont fréquemment diagnostiquées au cours des dernières années et son incidence augmente globalement Ceci peut s'expliquer par la croissante des comorbidités associées mais en retour le pronostic tend à s'améliorer grâce à ces nouvelles définitions des états septiques qui ont facilité le diagnostic précoce et le traitement en temps opportun .le pourcentage de

mortalité reste élevée environ 20% et elle est significativement plus élevée en cas de choc septique ou il dépasse 50%, des séquelles à long terme peuvent survenir^[3].

Tout le monde peut être infecté et presque toutes les infections peuvent entraîner un sepsis. Cependant, certaines personnes sont plus susceptibles, principalement parce qu'elles courent un risque plus élevé de développer des infections. Le cas des personnes en âge extrême, les sujets dont le système immunitaire est affaibli et les personnes atteintes de maladies chroniques^[1].

Le sepsis peut se développer secondairement à des bactéries, des virus, des champignons et d'autres agents pathogènes, les agents pathogènes bactériens étant le plus souvent impliqués^[4].

Les sites d'infection les plus courants ont été identifiés comme étant les poumons, l'abdomen et le sang. Par conséquent, les agents pathogènes les plus courants sont les bactéries gram-négatives^{[5] [6]}.

Dans le sepsis et le choc septique la fréquence des atteintes de tel ou tel site variait selon l'origine communautaire ou nosocomiale de l'agent pathogène en cause^[3].

La proportion de causes virales dans le développement de le sepsis est très faible. Mais récemment, des infections virales graves en particulier les infections à Covid19 ont suscité un débat conduisant au moins à une reconnaissance plus acceptée de le sepsis virale et de l'étiologie virale comme causes importantes de sepsis^[8].

Le diagnostic doit être rapide sur la base des données cliniques et ne nécessite pas d'investigations para cliniques pour le confirmer. Cependant les techniques biologiques et d'imagerie aident au diagnostic étiologique et jouent un rôle important dans l'évaluation des états de choc L'état septique, en particulier le pronostic de sepsis, dépende surtout la précocité de reconnaissance des patients ont le risque d'évolution défavorable^[3].

Les patients atteints de sepsis sont généralement admis dans une unité de soins intensifs, où ils reçoivent des antibiotiques et les supports nécessaires pour maintenir les signes vitaux^[3]

A - Définitions et classification des états septiques

Plusieurs études démontrent objectivement l'importance d'une prise en charge précoce et intensive pour réduire la morbidité et la mortalité liées au

sepsis. La détection des états septiques est essentielle pour atteindre cet objectif. Les définitions du sepsis et du choc septique ont évolué au cours des dernières décennies et ont récemment eu tendance à se simplifier.

A.a.Selon l'ancienne classification:

Jusqu'en 2016, l'identification du sepsis était basée sur la classification de 1991, Mise à jour 2001 (critères Bône). Elle a identifié quatre entités pathologiques Considérée comme des phases de détérioration progressive de l'infection et de la réponse inflammatoire^[9] :

A.a.1 - Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) :

Le SIRS est un syndrome clinique qui correspond à une réponse inflammatoire systémique à un défi sévère tel qu'un état infectieux, un état de choc ou un traumatisme , est défini par la présence de 2 sur un ensemble de 4 critères clinique et biologiques ^[10]:

- hypothermie ou hyperthermie (une température corporelle > 38,3 °C ou < 36 °C).
- tachycardie (une fréquence cardiaque > 90 battements par minute).
- polypnée (une fréquence respiratoire > 20 par minute ou hyperventilation se traduisant par une PaCO₂ < 32 mmHg (< 4,3 kPa) en air ambiant).
- une leucocytose > 12.000/mm³ ou < 4.000/mm³ ou > 10 % de cellules immatures.

A.a.2 - Le sepsis:

Le sepsis est considéré comme la réponse inflammatoire systémique à une infection cliniquement ou microbiologiquement documentée.

A.a.3 - Le sepsis sévère :

Le sepsis est considéré comme sévère lorsqu'il entraîne une hypoperfusion tissulaire ou la défaillance aiguë d'un ou plusieurs telle que : hypoxie, acidose lactique, oligurie, altération mentale

Le principe qui associe ces symptômes et signes aux états septiques est qu'ils ne s'expliquent pas a priori par d'autres causes que l'infection. Cela peut

être difficile avec une dysfonction organique aiguë ou chronique antérieure. En cas de doute, considérer l'infection comme la cause de dysfonction ou de l'aggravation. La présence d'un seul trouble suffit à confirmer le diagnostic de sepsis sévère.

A.a.4 - Le choc septique :

Le choc septique est considéré comme une association de sepsis sévère avec hypotension artérielle (PAS < 90 mm Hg) résiste à un remplissage vasculaire adéquat et nécessite l'introduction d'amines vasopressives.

Ces critères ont été largement et rapidement acceptés. Néanmoins, la validité de ces définitions a été critiquée dans la pratique, cependant, deux obstacles à l'utilisation des critères du SIRS sont rapidement apparus :

- Les critères du SIRS sont si larges qu'ils ne sont pas assez spécifiques. Chez 43 % des patients vus aux urgences pour pathologie aiguë tout venant, la présence de ces critères peut être observée en des situations stressantes et en dehors de tout contexte infectieux. Près de 80% des patients présentent ces critères dans les unités de soins intensifs, ce qui rend l'identification des infections courante.
- Même avec ces critères larges, il reste un nombre important de patients qui sont clairement infectés mais ne répondent pas aux critères du SIRS. Plusieurs études ont montré que 34 % des patients en sepsis sévère et 24 % en choc septique ne répondent pas aux critères du SIRS.

A.b.Selon la nouvelle classification :

Des progrès significatifs ont été réalisés dans la physiopathologie et l'épidémiologie des états septiques, suggérer de mettre à jour ces définitions. C'est dans ce contexte qu'au début de l'année 2016, un groupe international d'experts a mené une réévaluation et une mise à jour des définitions du sepsis et du choc septique dans le cadre d'une conférence de consensus intitulée SEPSIS 3 .Le manque de spécificité du concept SIRS a conduit à son abandon

A.b.1 - Le sepsis :

A été défini comme une dysfonction d'organe secondaire à une réponse inappropriée de l'organisme à une infection, dysfonctionnement organique secondaire à une infection documentée ou suspectée.

Le concept de dysfonction d'organe est basé sur le score SOFA, qui compte six défaillances d'organes (PaO₂/FiO₂, score de Glasgow, PAM en mm Hg ou vasopresseur, bilirubine en µmol/l, plaquettes X10³/mm³ et créatinine en µmol/l ou diurèse en ml/j) chacune notée de 0 à 4. Un score ≥2 est associé à un risque de décès de 10 %.

La complexité du score SOFA et le besoin de prélèvements biologiques limitent son application en dehors des unités de soins intensifs, conduisant au développement d'une version simplifiée le Quick SOFA (qSOFA). il se compose de trois variables (altération de la conscience, PAS ≤100 mmHg et FR≥22/min), dont chacune est notée sur un point et peut être facilement mesurée, en particulier dans les situations d'urgence. LeqSOFA n'est pas un critère diagnostique du sepsis mais un outil qui permet d'identifier rapidement les patients les plus sévères ou susceptibles de s'aggraver. La combinaison de deux des trois variables a en effet démontré une valeur prédictive de la mortalité similaire à celle du score SOFA^[11]. L'objectif de cette stratification des risques a pour but de mettre l'accent sur la précocité de la prise en charge. Cette notion est d'autant plus importante qu'environ 50% des cas de sepsis sont observés en dehors du service de réanimation.

A.b.2 - Le choc septique :

Forme grave et persistante de sepsis, dont la définition repose sur un certain nombre de Critère : sepsis avec hypotension persistante, malgré un remplissage vasculaire nécessitant l'utilisation d'amines hypertensives pour maintenir une pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg et augmentation du lactate sanguin ≥ 2 mmol/l. Le risque de décès en cas de choc septique est de 40 %^[11].

II / EPIDEMIOLOGIE:

II.1. Les agents causaux :

Les états septiques peuvent se développer secondairement à des bactéries, des virus, des champignons et d'autres agents pathogènes, mais les bactériens restent les plus souvent impliqués^[2]. Les agents pathogènes les plus courants étaient^[2] :

- les bactéries gram-négatives (62 %)
- les cocci gram-positifs (47)
- les champignons (19 %).

Plusieurs études évaluant le sepsis et le choc septique d'origine communautaire et nosocomiale. montre que les agents pathogènes les plus couramment isolés dans cette étude comprenaient Escherichia coli, klebsiella , Serratia, Protéus, ProvidentiaStreptococcus pneumonie, Staphylocoques et d'autres bactéries gram positives et gram négatives dans **le sepsis communautaire** et Le pseudomonase aeruginosa ,Acétobacterbaumaniistaphylococcus aureus meticilline résistant (SARM) ,Klebsiellapneumoniae BLSE ainsi que d'autres pathogènes gram positifs et autres gram négatifs dans **le sepsis nosocomiale**^[6]

Jusqu'à 42% des cas de sepsis n'ont pas réussi à isoler les bactéries, ce qui suggère que le sepsis n'a peut-être pas de cause bactérienne. Cependant, le taux de virus inculpé est très faible, représentant environ 1 % des cas de sepsis signalés.

Des rapports récents ont montré que les virus respiratoires ont été sous-estimés dans le sepsis et le choc septique tel que le virus de la grippe, les adénovirus et les virus de la dengue, sont tous capables de provoquer un sepsisvirale. Les virus grippaux A et B peuvent provoquer des infections graves chez les enfants de moins de 5 ans, les adultes, les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées. Le virus de l'herpès simplex et l'entérovirus provoquent une septicémie néonatale. Le virus respiratoire syncytium, le coronavirus, le virus de le méta pneumos humaine, le virus para influenza de type 1-3, l'adénovirus, l'entérovirus et le rho virus peuvent provoquer une infection grave^[12].

La coïnfection virales sont courantes dans les infections des voies respiratoires et peuvent également représenter le tableau clinique du sepsis, mais elles sont souvent négligées par les cliniciens. Les infections graves associées au SRAS-CoV-2 ont suscité un débat ou du moins une sensibilisation

accrue à la sepsis virale et l'étiologie virale est devenue plus acceptable en tant que cause importante de sepsis^[13].

II.1.a Sepsis et le covid19 :

Le COVID-19 est une maladie causée par le virus SARS-CoV-2 et son pandémie de a créé une modification majeure dans la littérature médicale, y compris la discussion sur le sepsis. Dès le début de la pandémie, divers rapports ont indiqué que bien qu'il existe certaines caractéristiques uniques pertinentes au COVID-19, bon nombre de ses manifestations aiguës sont similaires au sepsis causée par d'autres agents pathogènes. En conséquence, les anciennes définitions imposent désormais de prendre en compte ce nouvel agent étiologique, à savoir le SARS-CoV-2. Bien que la pathogenèse du COVID-19 n'ait pas été entièrement expliquée, les données obtenues jusqu'à présent chez les patients hospitalisés ont révélé que les taux sériques de cytokines et de chimio kinés sont élevés chez les patients atteints de COVID-19 sévère, similaires à ceux trouvés avec un sepsis .Et même en tant qu'infection virale, il peut entraîner le sepsis. Les personnes atteintes de COVID-19 sévère peuvent présenter des symptômes tels que fièvre et frissons, essoufflement, douleur ou inconfort et confusion. Ce sont aussi des signes courants de sepsis^[13]

Le COVID-19 peut également augmenter le risque d'autres infections qui causent un sepsis. Lorsque votre corps combat une infection, vous courez un risque plus élevé de contracter une autre infection. Les personnes atteintes de COVID-19, même les cas bénins, peuvent être plus sensibles aux infections causées par des bactéries ou d'autres agents pathogènes. La réponse de votre corps à l'infection supplémentaire peut entraîner un sepsis^[14]

II.2. Portes d'entrée :

la recherche et la détection de la porte d'entrée de l'agent causal de l'état septique est essentielle, Surtout pour choisir l'antibiotique approprié mais aussi dans le diagnostic de probabilité des germes responsables, les sites d'infections les plus courants ont été identifié comme étant le poumon (64%), les foyers d'infection abdominale (20%) suivis de urinaire. la peau et des tissus mous pour les sepsis communautaires et la circulation sanguine pour les sepsis nosocomiales. D'autres infections à l'origine des états septiques sont moins

fréquentes et plus ou moins faciles à diagnostiquer : méningite, endocardite, infections osseuses et articulaires^[3].

Le site	Germes responsables
Poumon	Pneumocoque K. pneumonie
Tube digestif	Entérobactéries Entérocoques Anaérobie
Voies biliaires	Entérobactérie Entérocoque Anaérobie
Voies urinaires	E. Coli Entérobactéries Entérocoques
Peau	Staphylocoques Streptocoques
Endocarde	Streptocoques Entérocoques Staphylocoques

Tableau 1 : la probabilité des germes responsables selon le foyer primitif pour les infections communautaires

Le site	Germes responsables
Pneumopathies acquises sous ventilation mécanique	Pseudomonas-aeruginosa Acinetobacterbaumanii Staphylococcus aureus meticilline résistant (SARM) Klebsiellapneumoniae BLSE
Infections urinaires	Klebsiella Pneumoniae E.coli Enterococcus Pseudomonas aeruginosa Staphylococcusaureus Levures
Infections sur cathéters	Entérobactéries Staphylococcus aureus Pseudomonas aeruginosa Candida spp. Entérocoques
Colite pseudomembraneuse	Clostridium difficile

Tableau 2 : La probabilité des germes responsable selon le foyer primitif pour les infections associées aux soins

II.3. Facteurs favorisants :

Ils dépendent surtout le terrain :

- Agranulocytose, Neutropénie
- Splénectomie (asplénie)
- Myélome
- VIH
- Toxicomane
- Alcoolique

.ces facteurs augmentent le risque d'avoir un état septique, ainsi que toute situation d'immunosuppression est un facteur favorisant de sepsis .le tableau ci-dessous explique la relation entre le site et les facteurs favorisants

Le site	Facteurs favorisants
Poumon	Alcoolisme Sujet âgé
Tube digestif	Tumeur Diverticulose HTP Colite Chirurgie
Voies biliaires	Lithiase Chirurgie
Voies urinaires	Obstacle voies excrétrices Sonde vésicale à demeure
Peau	Plaie Brûlure Ischémie
Endocarde	Valvulopathies Geste dentaire Staphylocoques

Tableau 3: les facteurs favorisants selon le site

II.4. Notion d'origine communautaire ou nosocomiale :

Les maladies infectieuses sont classées en deux catégories : les infections communautaires et les infections nosocomiales définie comme une infection contractée dans un établissement de santé alors qu'elle n'était ni présente ni incubée à l'admission avec au moins un délai de 48 heures entre hospitalisation et infection. Cependant, la multiplication des parcours, des structures et des intervenants dans la dispensation des soins ont conduit à revoir cette classification avec l'émergence d'un nouveau concept « Les infections associées ou liées aux soins ». Une infection est considérée comme liée aux soins si elle survient pendant ou après la prise en charge du patient (diagnostic, traitement, palliation, prévention, ou éducation) et si elle n'est ni présente ni en incubation au début de la prise en charge. lorsque le statut infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu avec précision, un délai d'au moins 48 heures ou plus que la période d'incubation est généralement admis à la définition de l'IAS aussi ,les infections du site opératoire, survenant dans les 30 jours suivant la chirurgie ou une prothèse ou un implant, ou du matériel prothétique est posé dans l'année qui suit l'intervention sont généralement considérées comme liées aux soins de santé^{[15] [16]} .

Le premier critère qui définit un SAI est la réalisation d'un acte ou d'un soin au sens large par un professionnel de santé. Il n'y a pas de distinction de lieu de prise en charge ni de la délivrance de soins, contrairement à l'infection nosocomiale qui reste la même que « Contractée dans un établissement de santé »^[17].

L'IAS s'occupe non seulement des patients, malades, mais aussi les professionnels de santé et les visiteurs.

Pour le sepsis d'origine nosocomiale les bactéries multi résistantes (BMR) sont les principales causes de sepsis, plusieurs éléments orientent vers ce type d'infection :

- ✓ Un séjour hospitalier de plus de 2 jours durant les 3 derniers mois

- ✓ Une prise d'antibiotiques durant les 3 derniers mois
- ✓ Antécédents de chirurgie cardiaque valvulaire datant de moins de 1an
- ✓ Incidence élevée de germes Multi résistants dans l'unité de soins
- ✓ Patients immunodéprimés
- ✓ Patients dialysés ou diabétiques
- ✓ Patients vivant dans les institutions (maison de retraites)
- ✓ Patients exposés à un dispositif invasif (sondage urinaire ou cathéter vasculaire, Intubation oro-trachéale ou trachéotomie).

II.5. Situation épidémiologique :

La plupart des études publiées sur le sepsis ont été menées dans des hôpitaux et des unités de soins intensifs de pays à revenu élevé. Il fournit peu de données sur le reste du monde. En outre, les différentes définitions du sepsis, les critères de diagnostic et l'utilisation des codes de sortie des hôpitaux rendent difficile l'obtention d'une image claire du véritable fardeau mondial du sepsis. Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, Directeur général de l'OMS déclare « Le monde doit intensifier d'urgence ses efforts pour améliorer les données sur l'état septique afin que l'ensemble des pays puissent détecter et traiter cette terrible maladie à temps cela signifie qu'il faut renforcer les systèmes d'information sanitaire et garantir l'accès à des outils de diagnostic rapides et à des soins de qualité, y compris des médicaments et des vaccins sûrs et abordables. ».

II.5.a - À l'échelle mondiale :

Les études épidémiologiques basées sur les définitions précédentes des états septiques ont constitué un véritable défi. Différentes méthodes ont été utilisées comme les registres prospectifs, bases de données administratives hospitalières, essentiellement anglo-saxonnes ou des données statistiques de certificats de décès, chacun avec ses propres avantages et inconvénients, mais seules des estimations imparfaitement précises de l'incidence et de la mortalité associées aux états septiques étaient possibles.

Les études récentes ont révélés que les états septiques au sont responsables de 11 millions de décès chaque année, dont beaucoup d'enfants. L'affection entraîne également un handicap pour des millions de personnes donc sont fréquemment mortelle, souvent avec un taux de létalité de 20% pour le sepsis à 50% pour le choc septique. C'est la deuxième cause de décès dans les unités de réanimation non coronarienne et la dixième cause de décès de tous. De plus, la survenue d'une septicémie réduit considérablement la qualité de vie du survivant^[18].

Une étude du National Center for Health Statistics a révélé que le sepsis est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (RR moyen annuel = 1,28) et l'incidence augmente de 8,7 % par an^[19].

Chez les enfants l'épidémiologie du sepsis a été particulièrement bien étudiée aux Etats-Unis en 1995 (selon l'ancienne définition) et l'incidence annuelle était de 0,56 cas pour 1 000 enfants. Plus élevé chez les nourrissons de moins de 1 an (5,16), chez les enfants plus âgés (0,20 ‰). Les garçons étaient 15 % plus nombreux que les filles. La mortalité hospitalière toute cause était de 10,3 %^[20].

L'incidence des sepsis néonatale précoce (début dans les 72 heures de vie) et tardive (>3 jours) a été spécifiquement étudiée, elle a été menée entre 1998 et 2000 dans 15 centres néonataux du « Neonatal Research Network of the National Institute of Child Health and Human Development ») était identifié chez 84/5 447 nouveau-nés prématurés de poids de naissance 401-1 500 g, soit une prévalence de 1,5 %^[21].

II.5.b - À l'échelle européenne :

En 2001 une enquête « Episepsis » menée dans 205 USI en France, environ 15 % des patients hospitalisés avaient une réanimation ont présentées le sepsis, le plus souvent à l'admission (70 % des cas). Bien qu'une tendance à l'amélioration du pronostic ait été observée au cours de la dernière décennie la mortalité après 28 jours reste très élevée à environ 30% et 40% globalement. La durée médiane de séjour des patients en soins intensifs est de 10 à 15 jours, tandis que la durée de séjour des patients survivants est souvent supérieure à 1 mois (médiane 25j).

Dans une autre étude plus récente entre 2015 et 2019 d'évaluation de l'incidence du sepsis en France faite par PMSI, Le taux d'incidence pour 100 000

habitants est passé de 345,6 en 2015 à 403,5 en 2019. Elle était plus élevée chez les hommes. Les enfants de moins de 1 an et les patients de plus de 75 ans présentaient l'incidence la plus élevée. Les complications les plus fréquentes étaient le cancer et l'insuffisance cardiaque. La durée médiane d'hospitalisation était de 12 jours. la plupart des patients venaient du domicile seulement la moitié retournaient à domicile et environ 15 % ont été réorientés vers des soins de longue durée (unité de soins de suite ou de réadaptation, soins longue durée ou hospitalisation à domicile). La mortalité hospitalière était d'environ 25 % et avait tendance à diminuer tout au long de la période d'étude^[21].

II.5.c - À l'échelle maghrébine et nationale :

Les études épidémiologiques sur les affections septiques restent extrêmement rares pour la population générale du Maghreb et d'autres parties du monde .par conséquent, il est urgent de saisir les véritables statistiques épidémiologiques dans ce domaine pour enquêter sur l'étiologie et identifier les groupes à haut risque et les facteurs de risque.

Pour sensibiliser aux mesures préventives et à la prise en charge rapide de cette menace sanitaire, l'OMS a institué la Journée mondiale le 13 septembre.

III / Physiopathologie :

La réponse inflammatoire atypique et massive médiée par la libération de cytokines, telles que le facteur de nécrose tumorale alpha, les interleukines et les prostaglandines, à partir de neutrophiles et de macrophages, suite à une sur régulation des voies pro- et anti-inflammatoires, et de molécules liées aux pathogènes entraînent une libération systémique de cytokines, de médiateurs et de molécules liées aux pathogènes, aboutissant à l'activation de cascades de coagulation et du complément^[22 ;23].

La reconnaissance de motifs moléculaires dérivés de pathogènes (PAMP, tels que les endotoxines, exotoxines, lipides ou séquences d'ADN) ou de signaux de danger dérivés de l'hôte (DAMP"damage-associatedmolecular patterns") est le signal de départ. ^[24]

Ces molécules activent des récepteurs spécifiques (récepteurs de type Toll, TLR) à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et des monocytes, déclenchant ainsi le syndrome clinique du sepsis par la transcription de gènes impliqués dans l'inflammation, le métabolisme cellulaire et l'immunité adaptative. Bien que les voies pro- et anti-inflammatoires soient toutes deux sur régulées, l'inflammation résultante entraîne des lésions tissulaires progressives, finissant par une dysfonction multi-organique. Chez de nombreux patients, l'immunosuppression concomitante, causée par la régulation à la baisse des molécules de surface activatrices, l'augmentation de l'apoptose des cellules immunitaires et l'épuisement des lymphocytes T, entraîne une "immunoparalysie" dans les stades ultérieurs de la maladie, les rendant ainsi susceptibles aux infections nosocomiales, aux pathogènes opportunistes et à la réactivation virale^[25].

La liaison de PAMP et DAMP aux TLR sur les CPA et les monocytes entraîne une transduction du signal, provoquant la translocation du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) dans le noyau cellulaire. Cela conduit à l'expression de "gènes d'activation précoce", comprenant diverses interleukines pro-inflammatoires (IL), telles qu'IL-1, IL-12, IL-18, le TNF- α et les IFN. Ces dernières entraînent ensuite l'activation de cytokines supplémentaires (par exemple, IFN- γ , IL-6, IL-8), des voies de complément et de coagulation, et un rétrocontrôle négatif des composants du système immunitaire adaptatif. Ces processus peuvent être observés au cours des premiers stades de la maladie septique par une augmentation des cytokines pro- et anti-inflammatoires^[26].

L'effet net sur le phénotype immunologique (hypo- vs. hyper-réactivité) reste hautement individualisé et pose des difficultés diagnostiques considérables.

En tant que partie du système immunitaire inné, les neutrophiles constituent une part importante de la première ligne de défense contre les agents pathogènes. Les infections bactériennes sévères induisent la libération de formes matures et immatures de neutrophiles à partir de la moelle osseuse grâce à la maturation granulocytaire d'urgence^[27].

Lorsqu'ils sont activés par des PAMPs ou des DAMPs, les neutrophiles immatures montrent une capacité réduite de phagocytose et de production d'éclats oxydatifs.

La détérioration clinique est souvent associée à la détection de niveaux élevés de ces cellules, ce qui est à son tour associé à une production et une libération spontanées accrues de NETs (neutrophilextracellulartraps). Les NETs sont des structures diffuses extracellulaires, composées de chromatine décondensée avec des protéines granulaires et nucléaires qui ont la capacité d'immobiliser un large éventail de pathogènes. Il s'agit notamment de bactéries Gram-positives et Gram-négatives, de virus, de levures, mais aussi de protozoaires et de parasites qui ne peuvent pas être régulièrement phagocytés en raison de leur taille. La libération de NETs est connue pour être déclenchée par des cytokines, des chimiokines, mais aussi par des agonistes plaquettaires (tels que la thrombine, l'ADP, le collagène, l'acide arachidonique) et des anticorps^[28] .

Bien que les NET contribuent à un mécanisme de destruction des pathogènes, une formation excessive de NETs, que ce soit en raison d'une surproduction ou d'une dégradation insuffisante, a été associée à une hypercoagulation et à des lésions endothéliales et les lésions tissulaires dans le sepsis.

Une compréhension claire des DAMPs, des NETs et de leur interaction est cruciale pour la compréhension de la physiopathologie de la septicémie et pour le développement de nouvelles thérapies contre les états septicémiques^[29].

III.1 - Sepsis, coagulopathie ,et le rôle de l'endothélium:

Le sepsis est fréquemment associée à une coagulopathie, qui est une complication importante et contribue au développement d'une dysfonction organique. Une analyse récemment publiée de 1895 patients au Japon a montré que 29% des patients dans un stade évolué du sepsis ont été diagnostiqués avec une coagulopathie induite par la septicémie, qui est synonyme de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ^[30] .

La CIVD a été définie par la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) comme "un syndrome acquis caractérisé par l'activation intravasculaire de la coagulation sans spécificité de localisation provenant de différentes conditions physiopathologiques.Si la perturbation de la

microvasculature est suffisamment massive, elle peut produire une dysfonction organique^[31].

La CIVD associée au sepsis est décrite comme l'activation systémique des mécanismes de coagulation avec une fibrinolyse altérée qui conduit à une dysfonction organique en combinaison avec une inflammation systémique^[32].

Ainsi, dans le contexte de sepsis, le concept de CIVD représentant une coagulopathie consummative a été supplanté par une approche plus spécifique ("coagulopathie induite par le sepsis"; CIS pour sepsis-induced coagulopathy) se concentrant sur la présence de dysfonction organique, une diminution du nombre de plaquettes et une augmentation du PT-INR^[33].

Un grand nombre de pathogènes différents et leurs produits agissent sur l'endothélium via diverses pathomécanismes.

Plusieurs réponses principalement pro-inflammatoires de la cellule à la stimulation induite par le pathogène ont été identifiées. En plus de l'activation associée au pathogène direct, la stimulation non spécifique des cellules endothéliales par les produits de la réponse de l'hôte (DAMPs) joue un rôle essentiel dans le processus inflammatoire. Dans le contexte de certaines fièvres hémorragiques ou de phases aiguës de la réponse de l'hôte systémique, exubérante et pro-inflammatoire (par exemple, le sepsis), on postule que ce dommage endothélial peut être crucial pour le déroulement de la maladie. De plus, l'endothélium contribue de manière significative à l'aggravation de l'inflammation par la libération de substances pro-inflammatoires, le recrutement de cellules inflammatoires, l'activité procoagulante et l'hyperperméabilité participant ainsi à un cercle vicieux^[34].

Les cellules endothéliales perdent leur fonction anticoagulante après une stimulation pro-inflammatoire et favorisent la coagulation en diminuant l'expression de la thrombomoduline et du sulfate d'héparane à la surface cellulaire, ainsi qu'en augmentant l'expression du facteur tissulaire (FT)^[35].

Ensemble, l'augmentation de l'expression du FT par l'endothélium activé par un pathogène, les monocytes chargés en FT adhérents et les microparticules leucocytaires peuvent activer la cascade de coagulation.

Enfin, la sérine protéase pro-inflammatoire, la thrombine, active le récepteur couplé aux protéines G, protéase-activé-1, des cellules endothéliales, renforçant les réponses endothéliales telles que l'hyperperméabilité, l'expression de molécules d'adhésion et la production de cytokines^[36,37].

III.2 - Le système de complément dans le sepsis:

Les produits d'activation du complément (tels que les anaphylatoxines C3a, C4a et C5a) sont élevés dans les premiers stades du sepsis. Physiologiquement, le C5a est associé à la chimiotaxie des neutrophiles vers le site de l'infection. En se liant au récepteur C5a (C5aR), le C5a permet aux neutrophiles de se transformer en cellules migratoires capables de pénétrer dans les tissus inflammés et d'épurer les agents pathogènes et les débris^[38]. Ici, les PAMP et DAMP induisent la libération de NET, d'enzymes granulaires et de radicaux libres oxygénés (ROS) pendant la rafale oxydative, qui, à son tour, déséquilibre la balance de la coagulation vers une activité prothrombotique, tandis que la fibrinolyse est inhibée^[39].

En conséquence, une thrombose microvasculaire disséminée est initiée, et la consommation de facteurs de coagulation se produit, ce qui est la caractéristique de la CIVD. Une activation excessive du C5a dans le sepsis entraîne une aggravation de l'inflammation systémique, une apoptose progressive des lymphocytes et même une dysfonction des neutrophiles. Des niveaux excessifs de C5a pendant la septicémie entraînent une régulation à la baisse du C5aR avec des effets indésirables sur la suite de la maladie^[40].

Le recrutement des neutrophiles dans les microvaisseaux, les dommages tissulaires supplémentaires, la thrombose et finalement l'insuffisance multi-organique ont lieu. Dans un modèle murin, le blocage du C5a ou du C5aR inhibe le développement du sepsis. Une survie significativement accrue a été démontrée dans les modèles de sepsis léger à modéré de souris déficientes en C5aR, accompagnée d'une élimination améliorée des pathogènes et d'une fonction hépatique largement préservée.

Chez les patients atteints de septicémie, cependant, des niveaux régulés à la baisse de C5aR sont corrélés à un mauvais pronostic lorsque les niveaux de C5a sont simultanément élevés^[41,42].

En résumé, C5a ainsi que C5aR sont des acteurs clés dans de nombreuses conditions inflammatoires aiguës et chroniques, faisant de C5a une cible pharmacologique hautement attrayante. La participation importante dans l'inflammation liée à la septicémie rend à la fois C5a et C5aR des points de départ prometteurs pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques. Avec Vilobelimab (anticorps monoclonal anti-complément C5a) et Avdoralimab (anticorps monoclonal anti-récepteur C5aR), les premiers

anticorps monoclonaux de leur classe sont actuellement testés à la fois dans des essais cliniques de septicémie et de COVID-19^[43] .

III.3 - Syndrome d'inflammation persistante , immunosuppression et catabolisme (PICS):

Bien que la réponse inflammatoire systémique précoce soit généralement considérée comme l'élément caractéristique de la septicémie, il existe également un composant significatif d'immunosuppression qui se produit à la fois au stade précoce et tardif de la maladie .Au stade précoce de la septicémie, une diminution des lymphocytes B et T ainsi qu'une augmentation du taux d'apoptose des cellules stromales et des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) peuvent être observées .Les mécanismes sous-jacents à la lymphopénie induite par la septicémie ne sont pas encore entièrement compris, mais pourraient être dus à une migration accrue dans les tissus, une apoptose accrue et une production réduite, car dans l'hématopoïèse d'urgence, la libération de neutrophiles et de monocytes est prioritaire. La persistance de la lymphopénie et la diminution des niveaux d'immunoglobulines au cours de la septicémie sont associées à une augmentation de la mortalité^[44,45,46].

Bien que de nombreux détails sur la fonction des lymphocytes B dans la septicémie aient été révélés, leur rôle va au-delà de la production et de la sécrétion d'immunoglobulines.

Les lymphocytes B produisent également des cytokines, agissent en tant que cellules présentatrices de l'antigène et modulent la réponse immunitaire innée .

Par l'interaction avec les cellules dendritiques, les macrophages, les lymphocytes T et autres lymphocytes B, une expansion clonale est induite, ce qui conduit finalement à la synthèse d'anticorps hautement spécifiques. Après différenciation en plasmocytes sécréteurs d'anticorps de haute affinité, les lymphocytes B contribuent significativement à une protection efficace de l'hôte en produisant des anticorps. Au début de la septicémie, les lymphocytes B peuvent être activés directement par les agents pathogènes via l'interaction avec les récepteurs de reconnaissance de pathogènes (PRR), ce qui conduit à une réponse immunitaire initiale par des lymphocytes B semblables à ceux de

l'inné. Dans le choc septique, il a récemment été démontré que les non-survivants ont une altération fonctionnelle prononcée des lymphocytes B, ce qui entraîne une diminution de la production d'IgM après stimulation et une diminution globale du niveau d'IgM .

Les ratios des différents sous-groupes de lymphocytes B périphériques (lymphocytes B immatures/transitoires, lymphocytes B naïfs, lymphocytes B à mémoire de type tissulaire, lymphocytes B à mémoire de repos et lymphocytes B à mémoire activée) dans le choc septique diffèrent significativement de ceux des patients témoins sains .Les survivants de la septicémie ont également un nombre significativement plus élevé de lymphocytes B circulants que les non-survivants, en particulier dans les premières 24 heures après le début de la septicémie .

Cet effet peut être attribué à la libération d'IgM, un anticorps naturel qui est particulièrement important dans la lutte contre les bactéries Gram-négatives [47 ;48].L'hypothèse d'une protection des lymphocytes B par l'IgM sécrété est étayée par l'observation qu'un niveau élevé d'anticorps IgM circulants a été détecté chez les survivants du sepsis ou du choc septique par rapport aux non-survivants, juste dans les premières 24 heures de la maladie .De manière intéressante, les patients gravement malades qui n'ont pas souffert d'infection septique ont montré une image similaire .

Cependant, jusqu'à présent, il n'y a pas suffisamment de données justifiant l'utilisation systématique des niveaux d'IgM ou du nombre de lymphocytes B dans les premiers stades de la septicémie à des fins pronostiques^[49] .

Outre la lymphopénie induite par la sepsie, une augmentation du taux d'apoptose des cellules présentatrices de l'antigène (CPA) et des monocytes est une observation courante pendant le sepsis, qui est également associé à une réduction significative des cytokines pro-inflammatoires. Dans le même temps, il y a une diminution de l'expression de l'antigène leucocytaire humain (HLA-DR) à la surface des monocytes et des cellules dendritiques restantes, ce qui entraîne une altération de la reconnaissance des pathogènes et une réduction de l'opsonisation avec les protéines du récepteur des lymphocytes T. Cela

conduit à une perturbation de la réponse Th1- et Th2 comme composante essentielle de la réponse immunitaire adaptative .L'incapacité des monocytes à restaurer des niveaux normaux d'expression d'HLA-DR au cours de la maladie a été démontrée comme étant un prédicteur négatif de l'issue du sepsis, ainsi qu'une tolérance à l'endotoxine aux premiers stades du sepsis^[50].

En plus de la perte de production de cytokines pro-inflammatoires due à la réduction des CPA et des monocytes, l'infection aiguë conduit à une granulopoïèse significativement accrue, où des cellules myéloïdes immatures migrent dans le sang périphérique et deviennent fonctionnellement actives. Ces cellules suppressives dérivées de la myéloïde (MDSC«Myeloid-derived suppressor cells sont des cellules myéloïdes immatures nouvellement identifiées qui se caractérisent par leur capacité à supprimer les réponses immunitaires et à se développer pendant le cancer, les infections et les maladies inflammatoires^[51].

Elles libèrent des cytokines anti-inflammatoires (par exemple, l'IL-10 et le facteur de croissance transformant β , TGF- β), ce qui aggrave considérablement l'immunosuppression .Dans le contexte des maladies malignes, les propriétés immunosuppressives des MDSC sont au centre de recherches approfondies.

Récemment, Darden et al. ont publié les résultats d'une étude pilote dans laquelle ils ont utilisé la séquençage d'ARN monocellulaire pour démontrer différents sous-ensembles de MDSC, qui sont associés au sepsis et peuvent donc être utilisés comme facteurs pronostiques. Comme la connaissance des mécanismes impliqués dans le sepsis reste limitée, les MDSC semblent être une autre cible prometteuse pour la recherche future.

Dans le sepsis, l'expression de molécules de point de contrôle immunitaire inhibitrices telles que la protéine de mort programmée 1(PD-1) est augmentée à la surface des cellules T, des CPA et des cellules épithéliales périphériques, qui se lie au récepteur inhibiteur de la protéine de mort programmée 1 (PD1-R) exprimé sur les lymphocytes B et T .La liaison au PD1-R supprime la fonction des leucocytes et conduit à l'apoptose des cellules immunitaires, ce qui contribue à la déplétion supplémentaire des cellules

En général, l'immunosuppression acquise lors du sepsis est causée par des mécanismes épigénétiques et métaboliques qui entraînent une reprogrammation des cellules immunitaires. Après l'activation des gènes pro-inflammatoires en début du sepsis, des altérations médiées par les histones conduisent à la conversion de l'euchromatine en hétérochromatine silencieuse. Ces processus épigénétiques sont liés à des voies métaboliques, telles que la glycolyse ou la phosphorylation oxydative, qui peuvent entraîner l'accumulation de produits métaboliques tels que l'acétyl-coenzyme A (Acétyl-CoA) et le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) au cours du sepsis. L'Acétyl-CoA ainsi que le NAD agissent comme cofacteurs pour les enzymes épigénétiques et l'histone acétyltransférase et les désacétylases sirtuines-1 qui influencent négativement la transcription génique.

De plus, le contrôle post-transcriptionnel des gènes est assuré par des ARN non codants tels que les microARN (miARN). Ces ARN monocaténaire non codants et évolutivement conservés jouent un rôle important dans le silence des gènes et le réglage fin de l'expression des protéines.

Les miARN sont généralement transcrits et traités dans le noyau par l'interaction complexe de multiples facteurs, notamment la polymérase ARN 2, la RNase III et le complexe DGCR8 (DiGeorge syndrome critical region 8). Après avoir été transférés dans le cytoplasme et avoir subi les dernières étapes de traitement, les miARN peuvent être guidés vers l'ARN messager (ARNm) pour une régulation post-transcriptionnelle par le complexe de silençage induit par l'ARN (RISC). Le RISC est un conglomérat fonctionnel de RNase III, de la protéine de liaison à l'ARN transactivation-réponse et des protéines Argonaute-2^[52].

En outre, une interaction directe avec l'ARNm cible via des séquences de bases complémentaires peut également conduire à une modification fonctionnelle et même à une dégradation de l'ARNm, ajustant ainsi les niveaux d'expression des protéines ou inhibant la traduction. Chaque ARNm est sous le contrôle de nombreux miARN, et inversement, chaque miARN contrôle des centaines d'ARNm.

Les miARN ont été détectés dans plusieurs liquides corporels, tels que la salive et l'urine, mais également dans le plasma. En raison de leur résistance à la température, au pH et aux RNAses, les miARN ont une influence sur les fonctions cellulaires à l'échelle du système. La cascade de signalisation en aval du TLR activé, par exemple, est modifiée par l'action des miARN de manière à atténuer l'inflammation excessive en réponse à une infection^[53].

III.4 Sepsis et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA):

Lorsque les patients développent une dysfonction pulmonaire, il y a souvent une affection pulmonaire primaire associée, telle que la pneumonie, exacerbation d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'aspiration, l'embolie pulmonaire ou la contusion pulmonaire. Une progression de la lésion pulmonaire conduit souvent au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), tel que défini par les critères de Berlin. Dans le choc septique, l'incidence d'un SDRA sévère est rapportée jusqu'à 40 % et est plus fréquente en présence d'une atteinte pulmonaire. La survenue d'un SDRA peut également participer au développement d'une dysfonction d'autres organes, tels que les reins, le foie, le système cardiovasculaire et le système nerveux central, qui persiste souvent jusqu'à la fin de la maladie^[54,55].

En cas de syndrome de dysfonction multi-organique (SDMO) induit par la septicémie, les poumons sont le système d'organe prédominant affecté, et une pathologie pulmonaire primaire est absente dans de nombreux cas. Le SDRA induit par la septicémie est causé par une interaction non contrôlée et complexe entre les cytokines inflammatoires et les médiateurs cellulaires qui endommagent l'unité alvéocapillaire et peuvent être classés en trois phases se chevauchant :

- la phase exsudative, caractérisée par un œdème et une hémorragie alvéolaires dans les premiers jours.
- la phase proliférative, marquée par l'organisation et la réparation.
- la phase fibrotique, généralement après 3 à 4 semaines après le début du SDRA et caractérisée par une fibrose collagèneuse^[56].

Des lésions directes ou indirectes de l'épithélium et de l'endothélium pulmonaires entraînent une augmentation de la perméabilité capillaire

alvéolaire, ce qui résulte en une exsudation progressive de liquide riche en protéines. Les protéines plasmatiques dans ce liquide inactivent le surfactant, et la production de surfactant de novo est réduite par les dommages continus aux pneumocytes de type 2^[57].

La déficience en surfactant qui en résulte entraîne une augmentation de la tension de surface intra-alvéolaire, causant ainsi une microatélectasie diffuse .

Des lésions supplémentaires des membranes capillaires alvéolaires sont exacerbées par l'emprisonnement des neutrophiles dans la microcirculation pulmonaire. La libération locale de médiateurs inflammatoires par les neutrophiles et les macrophages migrant dans les alvéoles et l'espace interstitiel contribue à une lésion et une destruction endothéliales diffuses. En parallèle, il y a dépôt de leucocytes et de plaquettes et une destruction progressive des pneumocytes alvéolaires de type I, tandis que les pneumocytes alvéolaires de type II montrent une hyperplasie. À un stade avancé de ces changements, une condition morphologique appelée dommage alvéolaire diffus (DAD) se développe^[57].

Si les lésions pulmonaires sont traitées avec succès à un stade précoce, elles sont presque entièrement réversibles^[58].

Cependant, s'il y a une exsudation persistante de liquide riche en protéines et une infiltration supplémentaire de neutrophiles, de cellules mononucléaires, de fibroblastes et de lymphocytes, l'insuffisance respiratoire progresse et la fibrose pulmonaire transforme complètement les poumons^[59,60].

Le collagène s'accumule et des microkystes en forme de rayon de miel, une bronchectasie de traction et une fibrose des conduits alvéolaires se produisent, ainsi que des espaces aériens anormalement agrandis avec une augmentation anormale de l'espace mort^[61].

III.5 L'insuffisance rénale aiguë associée au sepsis:

La physiopathologie du développement de l'insuffisance rénale aiguë associée au sepsis (sa-IRA) est encore mal comprise.

Les progrès de la recherche sont lents et reposent souvent sur des extrapolations à partir d'observations post-mortem, de cultures de cellules et de modèles animaux ^[62].

Le concept physiopathologique prédominant identifie principalement une diminution du débit sanguin rénal entraînant la nécrose des cellules épithéliales tubulaires comme la cause probable de l'IRA en conséquence d'une hypoperfusion et d'un choc. Cependant, des découvertes récentes suggèrent que non seulement l'hypoperfusion, mais également d'autres facteurs doivent jouer un rôle : sa-IRA peut survenir à la fois dans des conditions (macro)circulatoires stables et lors d'une augmentation du débit sanguin rénal [63].

Les observations histopathologiques d'échantillons de tissus post-mortem humains et animaux ne permettent pas de tracer une ligne directe entre la gravité des lésions du parenchyme rénal et les changements fonctionnels. Ces observations conduisent à la conclusion que différents mécanismes sont impliqués dans le développement de sa-IRA [64].

La septicémie est généralement accompagnée de l'apparition simultanée d'une inflammation, d'une dysfonction microcirculatoire et d'une reprogrammation métabolique.

Des médiateurs inflammatoires, des DAMPs et des PAMPs sont libérés dans l'espace intravasculaire et, lorsqu'ils se lient à des récepteurs membranaires tels que TLR, entraînent la synthèse et la libération de molécules proinflammatoires supplémentaires. Des sous-types spécifiques de ces récepteurs, tels que TLR-2 et TLR-4, sont également exprimés par les cellules épithéliales tubulaires rénales (TEC) [65].

Ici, la liaison de motifs moléculaires associés aux dommages ou aux pathogènes provoque une augmentation du stress oxydatif et des dommages mitochondriaux [66].

La signalisation paracrines se produit également dans une tentative de protéger les cellules voisines des dommages par l'inactivation, mais cela conduit également à une baisse de la fonction organique. En plus de l'endothéliopathie et des dommages au glycocalyx, l'activation de la cascade de coagulation et la signalisation du système nerveux autonome peuvent également altérer la microcirculation [67].

Cela entraîne une occlusion fonctionnelle des capillaires par les leucocytes et les plaquettes, et les dommages à l'endothélium s'accompagnent d'une vasodilatation et d'une fuite endothéliale. La distension péri tubulaire

œdémateuse qui en résulte réduit l'apport en oxygène aux cellules épithéliales tubulaires rénales en raison de la distance de diffusion prolongée. Les mécanismes décrits ci-dessus au cours de la septicémie entraînent une redistribution intra rénale du flux sanguin, avec une hypo perfusion de la médulla rénale [68].

III.6 Sepsis et l'atteinte cardiaque:

La cardiomyopathie septique est devenue le sujet de nombreuses recherches au cours des dernières décennies et est associée à une mortalité significativement accrue pouvant atteindre 50%. La cardiomyopathie septique représente une dysfonction cardiaque complexe affectant les deux ventricules [69].

. En dehors de conditions non spécifiques (âge, obésité), aucun facteur de risque spécifique n'est connu à ce jour. Cliniquement, elle se présente avec tous les signes d'une insuffisance circulatoire associée à une infection systémique. Les différences avec la manifestation clinique de la dysfonction cardiaque chez les patients présentant une insuffisance cardiaque décompensée d'étiologie non septique résident dans les caractéristiques des paramètres hémodynamiques globaux altérés (précharge, postcharge, microcirculation). Contrairement à d'autres pathologies myocardiques, la cardiomyopathie septique nécessite donc une approche multimodale pour le diagnostic et la thérapie [70].

Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents peuvent être largement classés en trois groupes : une circulation myocardique altérée, une dépression cardiaque directe et une altération de la fonction mitochondriale cardiaque [71].

Un état d'hydratation intravasculaire équilibré est une condition préalable majeure pour la fonction cardiaque, et la perte de tonus vasculaire due à la vasodilatation artérielle est l'une des principales causes d'instabilité hémodynamique secondaire à la sepsie. Le développement d'une dysfonction endothéliale induite par le sepsis joue également un rôle majeur. La simple maintenance de la perfusion coronaire ne protège pas contre le développement d'une dysfonction myocardique, car les lésions endothéliales

peuvent causer une profonde maladistribution microcirculatoire du débit sanguin^[72].

La dépression myocardique directe est basée en partie sur la diminution de la réponse adrénargique myocardique due à la régulation à la baisse des récepteurs β -adrénargiques et de leurs composants liée aux médiateurs pro-inflammatoires de la sepsie. En particulier, l'IL-1 β et le TNF- α semblent avoir un effet direct prononcé sur la contractilité myocardique in vitro .L'IL-1 stimule une synthèse accrue d'oxyde nitrique (NO) via la NO synthase (NOS) et renforce ainsi ses effets dans le système cardiovasculaire^[73] .

En raison de l'effet du NO à la fois sur les récepteurs β -adrénargiques cardiaques (où il entraîne une suppression de la réponse adrénargique) et sur les mitochondries (induisant un dysfonctionnement fonctionnel), le NO a été associé à la gravité de la dysfonction cardiaque et à une mortalité accrue .De plus, des niveaux accrus de prostanoïdes (par exemple, de la prostacycline et du thromboxane) semblent influencer la fonction endothéliale coronaire. Les approches thérapeutiques visant à réduire l'effet des prostanoïdes en utilisant des agents anti-inflammatoires tels que les inhibiteurs de la cyclooxygénase (par exemple, l'ibuprofène, l'indométhacine) n'ont pas montré d'efficacité dans les études cliniques^[74].

Un autre mécanisme de la dysfonction cardiaque induite par la sepsie est l'influence du système du complément. L'activation du facteur C5 (C5a) du complément, un puissant médiateur pro-inflammatoire, favorise la libération d'enzymes granulaires, la libération d'autres cytokines et ROS et augmente la chimiotaxie des neutrophiles. De plus, les récepteurs C5a exprimés par les cardiomyocytes médient la cardiodépression induite par le C5a, en faisant ainsi une cible potentielle pour les anticorps anti-C5a^[75] .

Comme la cardiomyocyte dépend fortement de l'apport continu d'ATP, la dysfonction métabolique des mitochondries myocardiques a également été identifiée comme un mécanisme clé dans le développement de la cardiomyopathie septique .Les cardiomyocytes contiennent un grand nombre de mitochondries, ce qui explique la relation étroite entre la dysfonction cardiaque induite par le sepsis et le pronostic en cas de dysfonction mitochondriale. L'augmentation des niveaux de ROS et d'espèces réactives de l'azote (RNS) a un impact négatif sur la phosphorylation oxydative et inhibe directement la respiration mitochondriale, ce qui peut entraîner l'apoptose en

plus d'autres dommages directs aux composants cellulaires .La consommation et la déficience des antioxydants (acide ascorbique, a-tocophérol, acide urique et autres) pendant le sepsis peuvent amplifier le stress oxydatif et sont associées au développement d'une défaillance d'organe en cas de sepsis. Cependant, aucun de ces agents n'a encore été démontré de manière convaincante pour apporter des avantages cliniquement significatifs ^[76].

Une distribution équilibrée de Ca^{2+} est fondamentalement liée à la régénération de l'ATP. Cependant, les cytokines et d'autres médiateurs entraînent une surcharge en Ca^{2+} des mitochondries lors du sepsis en perturbant la fonction de stockage de Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique. La surcharge en Ca^{2+} conduit à l'ouverture de pores de transition de perméabilité mitochondriale (mPTPs) et ensuite à des dommages mitochondriaux induits par les protéines caspase .Avec l'aide des mPTPs, l'ADN mitochondrial circulaire (mtDNA) peut être libéré des mitochondries. Agissant comme un DAMP, le mtDNA peut activer la réponse immunitaire via TLR-9, et les niveaux plasmatiques ont été montrés être significativement inférieurs chez les survivants de la sepsie que chez les non-survivants^[77,78].

IV / Manifestations cliniques :

Compte tenu de la complexité des mécanismes physiopathologiques susmentionnés, tous altérant des lésions tissulaires directes induites par le microorganisme causatif et les dommages indirects par une réponse immunitaire innée excessive et étendue, les manifestations cliniques se caractérisent par un polymorphisme et une variabilité en fonction du site de l'infection primaire, du pathogène causatif et des pathologies sous-jacentes et d'autres facteurs.

Deux grands types de signes peuvent être distingués : les signes de l'infection causale et les signes de dysfonctionnement organique.

Le tableau clinique comprend souvent : un état neurologique altéré, allant de la confusion au coma ; des signes de choc tels que l'hypo perfusion, l'oligurie ou l'anurie, et des taux élevés de lactate ; des signes cliniques d'hypovolémie,

dus à la baisse de la température ou à des pertes efficaces (dans un troisième secteur) ; une vasodilatation ; et une altération respiratoire même si la mécanique respiratoire peut être normale (surtout chez les jeunes patients et dans la localisation extra pulmonaire) avec une tachypnée due aux tentatives de compenser l'acidose métabolique ; le choc est souvent associé une diminution de la pression artérielle systémique et à une détérioration de la fonction rénale ou des performances cérébrales ; lorsque l'insuffisance cardiaque sévère provoque un syndrome de faible débit, la peau peut devenir pâle ; Ainsi soit de la fièvre, soit de l'hypothermie peuvent être présentes dans le sepsis^[79,80].

Système	Signes orientant vers une étiologie	Signes de dysfonction d'organe
Signes généraux		Fièvre,hyper / hypothermie
Pulmonaire	Insuffisance respiratoire aiguë,SDRA, syndrome de condensation alvéolaire ou un syndrome pleural, Polypnée,bradypnée	Détresse respiratoire , SDRA , Polypnée
Digestif	sensibilité abdominale, défense, contracture,iléus	Diarhées,occlusion
Urinaire et néphrologique	Signes fonctionnels urinaires , Douleurs lombaires	Oligo-anurie,IRA
Cardiovasculaire	Souffle récent(EI), signes d'insuffisance cardiaque	Hypotension , froideur des extrémités , tachychardie, cyanose, marbrures
Neurologique	Syndrome méningé ,Signes de focalisation	Confusion , COMA , Troubles du comportement
Cutané	plaie infectée, abcès, érysipèle, fasciite,purpura	Marbrure
Gynécologique	douleurs pelviennes, leucorrhées..	
Endo vasculaire	inflammation des orifices des cathéters ou issu de pus	

Tableau 04 : les manifestations cliniques

V / Imagerie :

A - Radiographie :

- La radiographie pulmonaire est utilisée pour confirmer la présence de pneumonie.

- La radiographie abdominale permet d'identifier une perforation intestinale par la présence d'air libre ; elle peut également fournir des indications préliminaires d'imagerie pour d'autres causes de septicémie en montrant la présence de calculs biliaires, de calculs rénaux ou d'autres anomalies qui peuvent être explorées plus en détail avec d'autres tests.

- Les radiographies simples peuvent également être utiles pour démontrer la présence d'air dans les tissus mous (par exemple, les infections nécrosantes) ou l'ostéomyélite. ^[81]

B - Échographie :

- L'échographie abdominale est utilisée pour identifier les infections abdominales (par exemple, l'appendicite, la cholécystite, la pancréatite).

- L'échographie rénale est utilisée pour identifier une obstruction rénale ou une pyélonéphrite.

- L'échocardiographie est utilisée pour identifier une endocardite chez les patients présentant un souffle cardiaque ou une suspicion d'utilisation de drogues intraveineuses. ^[81]

C - Tomodensitométrie (CT) :

- La tomodensitométrie thoracique permet de confirmer la pneumonie en tant que source d'infection si la radiographie pulmonaire n'est pas diagnostique.

- La tomodensitométrie de l'abdomen et du pelvis permet d'identifier les abcès abdominaux ou pelviens (par exemple, abcès pancréatique, abcès rénal) ou une ischémie intestinale. ^[81]

- La tomodensitométrie peut également être utilisée pour déterminer la profondeur et l'étendue de certaines infections graves des tissus mous (par exemple, la fasciite nécrosante).

D - Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

- L'IRM du cerveau et/ou de la colonne vertébrale est utilisée dans l'évaluation de la méningite, de l'encéphalite et de l'abcès épidural ^[81]

VI / Diagnostic Positif

VI.1 PROCÉDURES DIAGNOSTIQUES :

Le diagnostic repose principalement sur l'anamnèse et l'examen physique, associés à des résultats de laboratoire fournissant des preuves d'un processus inflammatoire et d'une infection microbienne.

La présence d'une dysfonction organique, élément essentiel du diagnostic de septicémie, peut être identifiée par une augmentation de 2 points ou plus par rapport à la valeur de référence du score SOFA (SequentialOrganFailureAssessment ; initialement appelé Sepsis-RelatedOrganFailureAssessment).

Le score qSOFA (Quick SequentialOrganFailureAssessment ou Quick Sepsis-RelatedOrganFailureAssessment) ne nécessite pas de tests de laboratoire et est aussi précis que l'outil complet chez les patients non admis en unité de soins intensifs. ^[88]

Le score est plus spécifique que sensible : un résultat de test négatif n'élimine pas la possibilité de septicémie et ne doit pas être considéré comme une limite aux tests et à la surveillance ultérieurs lorsque le diagnostic est suspecté.

Chez tous les patients, les tests de laboratoire initiaux comprennent un hémogramme avec numération des différentes cellules, un bilan métabolique, des dosages de créatinine, de bilirubine et de lactate, des tests de coagulation, des gaz sanguins et une analyse d'urine. [98]

Les éléments du score SOFA incluent la numération des plaquettes, le taux de bilirubine, le taux de créatinine et la PaO₂.

Les résultats doivent être obtenus rapidement ; en particulier, le taux de lactate doit être mesuré dans l'heure suivant la présentation en cas de suspicion de septicémie.

Chez tous les patients, effectuer des hémocultures et des cultures à partir de toute source suspectée d'infection ; cela doit être fait avant la première dose d'antibiothérapie si cela peut être fait sans retard significatif (moins de 45 minutes). D'autres tests de laboratoire peuvent fournir des informations étiologiques. [88]

Réaliser des examens d'imagerie (radiographie, échographie, scanner, IRM) pour confirmer le site anatomique suspecté de l'infection ; le choix du mode d'imagerie spécifique dépend du site suspecté.

La mesure de la pression artérielle moyenne est indiquée chez les patients présentant une hypoperfusion persistante après un remplissage vasculaire.

Peut soutenir le diagnostic de septicémie et sert de référence pour guider le traitement par les fluides et les vasopresseurs.

Plusieurs marqueurs sériques ont été suggérés comme indicateurs de la septicémie (par exemple, la procalcitonine, la protéine C-réactive), mais leur rôle reste incertain tant dans le diagnostic que dans la prise en charge. [83,89]

VI.1.A -Le diagnostic microbiologique :

consiste à identifier le microorganisme responsable d'une infection. Celle-ci se produit lorsque des liquides, des cavités ou des tissus normalement stériles sont envahis par un microorganisme potentiellement pathogène. Le diagnostic repose sur l'identification d'un germe ou sur une forte suspicion clinique, car jusqu'à 50 % des patients atteints de sepsis ne présentent pas de documentation biologique, ce qui peut être dû à une antibiothérapie antérieure, à des techniques de prélèvement inadéquates ou à des anomalies préanalytiques.

Pour les patients hospitalisés, du matériel pour la culture peut également être prélevé par d'autres méthodes, notamment les cathéters veineux ou artériels (cathéters sanguins), le cathéter urinaire, la trachéotomie (aspiration trachéale) et les sutures ou cicatrices de chirurgies récentes. [82,86]

a -Hémoculture :

L'hémoculture est recommandée chez les patients suspects de sepsis présentant un ou plusieurs critères de risque élevé, indépendamment de leur température (Long et Koyfman 2016, Levy et al 2018). Lorsque cela est possible, les cultures doivent être prélevées avant l'administration de la première dose d'antibiotiques pour éviter la stérilisation des cultures. Si la collecte de cultures sanguines n'est pas possible dans la première heure, l'administration d'antibiotiques ne doit pas être retardée. Le meilleur moment pour prélever des cultures sanguines est immédiatement avant la prochaine dose d'antibiotiques, lorsque les niveaux sériques sont au plus bas. Cela peut être réalisé en fournissant des instructions claires au personnel de l'unité d'admission. Si les patients ont des dispositifs vasculaires invasifs, un ensemble de cultures sanguines doit être prélevé à partir de cette ligne ainsi qu'un échantillon périphérique (Long et Koyfman 2016, Levy et al 2018). Il convient de prendre soin de décontaminer soigneusement le site de ponction cutanée et les bouchons des flacons de culture pour éviter toute contamination des échantillons afin d'éviter les faux positifs et la contamination avec la flore cutanée. D'autres cultures, telles que des prélèvements de plaie, d'urine et de crachats, doivent être collectées dès que possible, en veillant à la procédure pour éviter la contamination. L'imagerie des organes thoraciques et abdominaux peut être nécessaire pour identifier ou exclure des sources d'infection. [87,86,85]

Bien que la culture de sang soit la méthode actuellement adoptée, plusieurs patients atteints de septicémie ont des résultats négatifs à cet examen. L'utilisation de systèmes automatisés pour la surveillance des cultures de sang (VITEK, ESP Culture Trek Diagnostic Systems; BacT/Alert et BACTEC bioMérieux BD) augmente la vitesse et améliore leur efficacité. La plupart des systèmes surveillent la consommation de dioxyde de carbone (CO₂) par des méthodes colorimétriques, détectant généralement la positivité après 48 heures. Actuellement, la méthode de diagnostic la plus courante consiste à identifier un

germe après culture microbiologique, mais cela prend généralement plus de 48 heures, ce qui n'est pas compatible avec les exigences d'une antibiothérapie précoce pour le choc septique . À ce jour, le véritable avantage des cultures de sang est lié à la possibilité de réaliser des tests de sensibilité phénotypique aux antibiotiques sur les isolats cultivés. ^[84]

Des méthodes de diagnostic rapides, telles que la PCR (réaction en chaîne par polymérase) et la spectrométrie de masse MALDI-TOF, se sont développées pour réduire les délais d'identification des pathogènes. ^[84,91]

b -PCR :

La réaction en chaîne par polymérase exige l'obtention des acides nucléiques à partir de l'échantillon prélevé, comme le sang ou le liquide céphalorachidien (LCR) , Elle repose sur l'amplification de séquences spécifiques du génome bactérien afin d'identifier les agents pathogènes et de détecter les marqueurs de résistance aux médicaments..

Les PCR multiplexes facilitent l'identification rapide d'un organisme parmi une sélection prédéfinie de micro-organismes en utilisant des amorces spécifiques.

La réaction en chaîne par polymérase suivie de la spectrométrie de masse par ionisation par électrospray (PCR/ESI-MS), peut détecter plus de 800 agents pathogènes en une seule analyse à partir d'un échantillon sanguin en moins de 6 heures, sans nécessiter de culture préalable. Bien que la PCR/ESI-MS présente une sensibilité élevée même en présence d'un traitement antibiotique en cours, elle ne doit pas être utilisée pour remplacer la culture standard, car elle ne peut pas fournir d'informations sur la sensibilité des pathogènes aux agents antimicrobiens. ^[82,92]

c -FISH :

Le test d'hybridation in situ fluorescente (FISH) permet d'identifier rapidement et de manière fiable les bactéries ou les champignons présents dans une culture sanguine positive en utilisant l'hybridation à des sondes d'ADN marquées par fluorescence capables de détecter des séquences spécifiques d'ARN ribosomal. Les sondes d'acide nucléique peptidique (PNA) sont des oligomères synthétiques qui se lient de manière plus efficace à la cible que les sondes FISH. ^[85]

d -SeptiFast® :

Le test SeptiFast® de Roche Diagnostics présente également un intérêt dans le contexte du choc septique, car il permet d'identifier en moins de six heures 25 bactéries et champignons qui représentent 90 % des agents pathogènes identifiés en réanimation .

NB : Il convient de souligner que ces kits ne permettent pas d'étudier la sensibilité des pathogènes aux antibiotiques. Cependant, cette analyse peut également être réalisée par PCR en utilisant des amorces spécifiques ciblant des gènes de résistance. ^[84,83]

e -La spectrométrie de masse MALDI-TOF :

La spectrométrie de masse MALDI-TOF (Desorption/Ionisation Laser Assistée par Matrice) est une méthode permettant d'identifier les pathogènes en analysant leur "signature protéique". Cette technique repose sur la séparation des protéines en fonction de leur rapport masse/charge après leur ionisation et leur accélération sous un champ électrique. Le spectre protéique obtenu est ensuite comparé à une base de données de signatures protéiques, ce qui permet d'identifier l'espèce étudiée. Actuellement, le MALDI-TOF est principalement utilisé pour l'identification des espèces bactériennes à partir de colonies. En effet, cette méthode ne nécessite que quelques minutes, contrairement aux techniques conventionnelles qui prennent 24 heures. Son utilité a été démontrée dans l'identification de pathogènes en moins d'une heure à partir d'une hémoculture positive ou d'un échantillon de liquide céphalorachidien (LCR). ^[91,83]

VI.1.B -L'ÉVALUATION HÉMATOLOGIQUE :

L'analyse de la numération sanguine et les tests de frottis sanguin périphérique sont généralement les premiers résultats obtenus et peuvent fournir des informations importantes pour la prise en charge clinique des patients.

Une leucocytose fréquente est observée chez les patients atteints de sepsis. Cependant, une leucopénie ou une pancytopénie peut également être observée .

Une neutrophilie avec déviation à gauche et la présence de granulocytes immatures avec des granulations toxiques peuvent être trouvées. Cette

dernière, lorsqu'elle est présente en grand nombre, est un marqueur de la gravité de l'infection.

Les médiateurs inflammatoires provoquent une augmentation de la perméabilité vasculaire et la chimiotaxie des cellules immunitaires vers le site de l'infection.

Dans ce processus, les neutrophiles sortent des capillaires, pénètrent dans les tissus, libérant des enzymes protéolytiques et des espèces réactives de l'oxygène.

Les plaquettes sont alors attirées et se collent à l'endothélium endommagé. Les plaquettes et les leucocytes obstruent la microvascularisation, entraînant une diminution du flux sanguin.

Ensuite, il est nécessaire d'augmenter l'apport en oxygène aux tissus, mais cela est impossible en raison des changements vasculaires. De plus, il y a activation de la cascade de la coagulation secondaire au système du complément, entraînant une réduction des facteurs anticoagulants.

Chez les patients atteints de coagulopathiemicrovasculaire, il est possible de trouver différents degrés de thrombopénie et de microangiopathie, avec ou sans présence d'érythroblastes et de schizocytes.

La thrombopénie est un marqueur de pronostic indépendant de la mortalité dans la sepsie et doit être soigneusement étudiée.

L'évolution de la sepsie peut être le résultat de l'utilisation de médicaments, de la purpura post-transfusionnelle, de la purpura thrombotique thrombocytopénique, de la coagulation intravasculaire disséminée ou de la thrombocytopénie induite par l'héparine.

Ainsi, ces candidats aux marqueurs diagnostiques devraient être intensivement étudiés dans un proche avenir. ^[94]

VI.1.C -Biomarqueurs :

Les biomarqueurs sont largement utilisés en pratique clinique pour aider les médecins à diagnostiquer la septicémie et à prédire le résultat. Bien qu'il convienne de souligner qu'aucun d'entre eux n'a une spécificité suffisante pour distinguer la septicémie d'autres troubles inflammatoires, ils sont largement employés en pratique clinique pour surveiller le processus infectieux ou pour exclure l'infection. ^[92]

a -La procalcitonine (PCT) :

La procalcitonine est un précurseur de la calcitonine de 116 acides aminés libérée par les cellules parenchymateuses en réponse aux toxines bactériennes. Les niveaux sériques normaux de PCT sont supérieurs à 0,05 ng/ml chez les adultes en bonne santé et peuvent être utilisés comme marqueur d'infections bactériennes, car dans ces conditions, les niveaux de PCT augmentent généralement jusqu'à 5000 fois, mais ils ne augmentent pas dans les inflammations virales ou non infectieuses. ^[95,96]

La septicémie et l'inflammation systémique peuvent être exclues si la concentration plasmatique de PCT est $\leq 0,2$ ng/mL, tandis que des niveaux plasmatiques de $\geq 0,5$ ng/mL suggèrent la septicémie. La sécrétion de PCT commence dans les 2 à 4 heures suivant le début de la septicémie et les niveaux de pointe sont atteints à 24 à 48 heures. Bien qu'un niveau normal de PCT ait une valeur prédictive négative élevée, ce biomarqueur ne peut pas remplacer l'évaluation clinique, donc si les médecins soupçonnent que les patients ont une septicémie mais que les niveaux de PCT restent faibles, les patients doivent toujours être traités pour la septicémie. La cinétique de la PCT fournit des informations plus utiles que les valeurs absolues de PCT : en effet, des valeurs croissantes de PCT au fil du temps sont associées à un résultat plus grave, mais des niveaux décroissants de PCT sont associés à des taux de mortalité plus faibles, même si les valeurs de PCT sont élevées. ^[95,96]

La surveillance des niveaux de procalcitonine chez les patients septiques peut également fournir d'autres informations, telles que l'adéquation de la réduction de l'antibiothérapie. Dans la littérature, plusieurs algorithmes basés sur la PCT ont été rapportés pour raccourcir la durée de l'antibiothérapie chez les patients septiques, et bien que leurs seuils varient, presque tous ces algorithmes soutiennent l'arrêt du traitement antimicrobien si le niveau de PCT est inférieur à 0,5 ng/ml. Comme le montrent divers essais randomisés, l'application de protocoles basés sur la PCT peut réduire la durée du traitement antimicrobien (de 2 à 3 jours), ce qui conduit à plusieurs avantages pour les patients (exposition réduite aux antibiotiques) et pour le système de santé (consommation moindre de ressources) ; Cependant, une vaste étude de cohorte rétrospective n'a trouvé aucune association entre l'utilisation de

stratégies basées sur la procalcitonine et l'utilisation améliorée des antibiotiques ou une réduction de la mortalité dans les conditions cliniques réelles, par conséquent, des études supplémentaires sont nécessaires pour soutenir la solidité et la sécurité des algorithmes basés sur la PCT. [95,96]

Cependant, la PCT a une spécificité limitée pour la septicémie car elle peut également être élevée chez les patients non septiques dans certaines conditions (choc cardiogénique ; pancréatite sévère ; rhabdomyolyse ; certains types de troubles auto-immuns). [93]

b -La protéine C-réactive (CRP) :

La protéine C-réactive est un réactant de phase aiguë synthétisé dans le foie en réponse à une infection et/ou une inflammation. Ce marqueur est couramment utilisé en pratique clinique pour détecter la présence de processus inflammatoires ou infectieux, mais sa spécificité pour le diagnostic de sepsis est faible. En effet, la synthèse de CRP peut être considérablement augmentée par divers stimuli autres que le sepsis (tels que le traumatisme), et les valeurs de CRP ne sont pas adéquatement liées à la gravité du processus, ce qui peut entraîner un traitement inapproprié des patients présentant un sepsis sévère. Enfin, la CRP n'est pas considérée comme le marqueur idéal du sepsis car les valeurs de CRP atteignent leur pic lentement et leur diminution nécessite plusieurs jours de traitement, donc la CRP n'est pas utile pour un diagnostic précoce des patients septiques. [95,96]

c -Les peptides natriurétiques (PN) :

Les peptides natriurétiques sont libérés suite à la distension auriculaire et jouent un rôle important dans la régulation du volume sanguin. Ils sont considérés comme des marqueurs de l'insuffisance cardiaque. Chez les patients en état de choc septique, des niveaux élevés de PN sont associés à une mortalité plus élevée en raison d'une dépression myocardique. Des études récentes menées auprès de patients en unité de soins intensifs ont démontré que les niveaux de PN étaient significativement plus élevés chez les survivants que chez les non-survivants, ce qui en fait un indicateur potentiel d'un pronostic positif dans la septicémie . [95,96]

d -Le lactate :

Le lactate est un marqueur d'une perfusion tissulaire limitée ou d'un métabolisme oxydatif altéré. Les niveaux de lactate sanguin peuvent également être utiles pour évaluer la septicémie sévère. Le lactate sérique est un bon indicateur de la présence de tissu hypoxique lors d'un choc septique, car sa production se produit lors du métabolisme anaérobie. indépendamment de la cause de son augmentation, des taux élevés de lactate (> 4 mmol/L) doivent toujours être normalisés dans le traitement des patients atteints de sepsis. [95,96]

Les recherches menées par Arnold et al. et Nguyen et al. ont donné des résultats suggérant que le taux de clairance du lactate répond mieux au traitement et présente un pronostic plus favorable. De plus, des mesures sérielles des niveaux de lactate chez les patients septiques sont plus appropriées pour évaluer la progression de la maladie plutôt qu'une seule mesure. [95,96]

e -L'albumine :

L'albumine est un marqueur diagnostique indépendant de la gravité et de la mortalité dans la septicémie. Pendant l'inflammation, il y a une fuite d'albumine sérique vers l'interstitium et une albuminurie de degrés variables. L'utilisation d'albumine exogène en remplacement reste controversée en termes de réduction de la mortalité. Le rôle de l'albumine est mieux établi chez les patients présentant une dysfonction hépatique, une ascite et une lésion pulmonaire aiguë. [95,96]

f -Les cytokines :

Les cytokines peuvent fournir des informations supplémentaires par rapport à la mesure de la PCT et de la CRP. En effet, les cytokines (comme l'IL-6) ont une augmentation précoce en réponse à une inflammation systémique sévère. De plus, des niveaux élevés de cytokines sont corrélés avec la gravité du processus et un mauvais résultat, mais leur spécificité est faible. [95,96]

g - La ferritine :

La ferritine, la capacité de fixation du fer sérique et la transferrine sont des tests qui doivent être interprétés avec prudence chez les patients septiques, car tous peuvent être modifiés en raison de la présence de niveaux élevés d'hepcidine57. La ferritine est une protéine de phase aiguë qui est

généralement élevée dans la septicémie et reflète l'état des réserves de fer. Les auteurs de la présente étude ont proposé que le niveau de récepteur soluble de la transferrine soit un bon indicateur du niveau des réserves de fer, mais même ce test voit sa précision réduite dans les cas de septicémie. ^[95,96]

h - Le présepsine :

Le présepsine, également appelée sous-type soluble de CD14 (sCD14-ST), est une glycoprotéine exprimée par les macrophages et les monocytes en tant que récepteur des lipopolysaccharides et des protéines de liaison aux LPS. Elle joue un rôle dans la réponse inflammatoire. La concentration normale de sCD14 dans le sérum est de 2 à 6 µg/ml. Bien que la présepsine ait une précision diagnostique limitée, elle peut signaler le développement de la sepsis plus tôt que la PCT. De plus, les niveaux de présepsine dans le sérum sont fortement corrélés à la gravité de la sepsis. Par conséquent, la présepsine représente un marqueur biologique utile pour la gestion des patients septiques car elle permet un diagnostic précoce et une évaluation de la gravité. ^[95,96]

i -sTREM-1 :

Le sTREM-1 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-1 soluble) est la forme soluble du récepteur de déclenchement exprimé sur les cellules myéloïdes-1 (TREM-1). Cette forme soluble peut être présente dans différents liquides corporels tels que le plasma, le liquide céphalorachidien et le liquide de lavage broncho-alvéolaire, et sa surexpression est généralement observée suite à une exposition à des bactéries et des champignons. Selon une récente méta-analyse, sa valeur diagnostique est limitée, avec une sensibilité groupée de 79% et une spécificité de 80%. Par conséquent, il ne peut pas être utilisé seul pour confirmer le diagnostic de septicémie. ^[95,96]

j -suPAR :

suPAR (récepteur soluble de l'activateur du plasminogène de type urokinase). Le récepteur de l'activateur du plasminogène de type urokinase (uPAR) est une protéine exprimée à la surface de diverses cellules jouant un rôle dans la réponse à la stimulation inflammatoire. Au cours de la réponse immunitaire, les protéases clivent ce récepteur pour créer sa forme soluble, suPAR, qui peut être trouvée dans divers fluides corporels et utilisée comme biomarqueur d'activation immunologique. Des études récentes sur le suPAR

ont rapporté qu'il avait une spécificité modérée, de 64 à 77%, concluant que sa précision diagnostique en cas de sepsis n'était pas supérieure à celle d'autres biomarqueurs plus courants. ^[95,96]

k - Pro-ADM (pro-adrénomédulline) :

Pro-ADM peut être trouvé dans le plasma des patients atteints de sepsis et de choc septique en conséquence de la dégradation de l'adrénomédulline. Une récente étude observationnelle prospective unique a rapporté que pro-ADM a une meilleure précision pronostique pour la gravité du processus infectieux que tout autre biomarqueur, y compris la PCT et la CRP. En effet, pro-ADM peut être utilisé pour identifier les patients ayant des conditions cliniques plus sévères nécessitant des soins en soins intensifs et pour prédire le risque de mortalité hospitalière chez les patients septiques. Ces informations pronostiques peuvent être utiles pour aider les cliniciens à choisir le traitement le plus opportun et efficace pour les patients septiques présentant un risque plus élevé de mauvais pronostic. ^[95,96]

l - MCP-1 :

MCP-1 (protéine chimiotactique des monocytes 1) est une chimiokine sécrétée par divers types de cellules (y compris les monocytes et les cellules endothéliales) dont l'expression est renforcée par l'IL-1, le TNF et d'autres cytokines pro-inflammatoires. MCP-1 a des effets chimiotactiques sur les macrophages et les lymphocytes, il induit la synthèse d'une cascade de cytokines (IL-1 et IL-6) et la libération d'histamine par les basophiles et les mastocytes ; à travers tous ces effets, MCP-1 contribue de manière significative à la progression de la réponse inflammatoire systémique et peut jouer un rôle dans le développement de la dysfonction d'organes multiples. Plusieurs études ont souligné que les niveaux plasmatiques de MCP-1 peuvent être considérés comme un biomarqueur fiable, prédisant avec précision le pronostic des patients atteints de sepsis et de choc septique . ^[95,96]

m - Les immunoglobulines :

Les immunoglobulines. La détection de niveaux bas d'immunoglobulines est courante chez les patients septiques ; plusieurs raisons à cette constatation ont été rapportées : une diminution de la synthèse des immunoglobulines, une hémodilution due à l'administration de liquides ou une fuite capillaire, une

catabolisme accru et une séquestration dans les sites d'inflammation, une consommation pendant la réponse immunitaire. Les niveaux circulants d'immunoglobulines peuvent être utilisés comme marqueur de l'issue : la présence concomitante de niveaux bas d'IgG1 plus un ou plusieurs autres isotypes d'immunoglobulines est associée à une augmentation substantielle du risque de mortalité ; la déficience combinée d'IgG1, d'IgA et d'IgM a la plus grande influence sur la survie. Les concentrations sériques d'immunoglobulines peuvent également fournir une autre information utile : elles peuvent être utilisées pour identifier les patients qui pourraient bénéficier d'une supplémentation en préparations d'immunoglobulines intraveineuses en tant qu'approche thérapeutique. [95,96]

NB : Quel est le meilleur biomarqueur à la lumière des preuves ?

Afin d'évaluer l'exactitude diagnostique des biomarqueurs pour distinguer les patients atteints de sepsis de ceux atteints d'une réponse inflammatoire non infectieuse, une méta-analyse a été réalisée entre avril 2014 et septembre 2016, en utilisant comme termes de recherche sepsis, SIRS et diagnostic et en utilisant les bases de données PubMed et Embase. Sur les 31 874 articles trouvés, les études sur les patients hématologiques, immunodéprimés et pédiatriques ont été exclues. Enfin, 86 études ont été incluses, avec un total de 10 438 patients et 60 biomarqueurs. Afin d'évaluer la qualité méthodologique des tests diagnostiques inclus dans une revue systématique, ils ont utilisé l'instrument QUADAS, qui se compose de quatre domaines : (1) sélection des patients, (2) test index, (3) test de référence et (4) flux et temps. Aucune des études n'a rempli tous les éléments, en moyenne, elles n'ont rempli que 69% des éléments, pour définir la qualité méthodologique (50). Trois biomarqueurs avaient plus de dix références (ces biomarqueurs étaient PCT, CRP et IL-6), qui ont trouvé un biais de publication significatif pour PCT ($P = 0,02$) mais pas pour CRP ($P = 0,62$) et IL-6 ($P = 0,70$). Cinquante-trois biomarqueurs avaient moins de quatre références. Les biomarqueurs ayant le plus grand nombre de participants ou d'études évaluées sont PCT, CRP, IL-6, présepsine, LBP et sTREM-1, avec des valeurs AUC rapportées de 0,85, 0,77, 0,79, 0,88, 0,71 et 0,85, respectivement. La présepsine et le sTREM-1 ont présenté des valeurs similaires à la PCT. Le CD64 a obtenu une valeur AUC de 0,9, et l'hétérogénéité (I) des études était inférieure à 50 %, ce qui pourrait en faire un

biomarqueur potentiel pour le sepsis ; cependant, de telles études étaient petites. En revanche, les six autres biomarqueurs [97]

VII / DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

VII.1 - Choc hypovolémique ou hémorragique

Perte rapide de liquide entraînant un volume circulant insuffisant et une hypo perfusion ; le plus souvent causé par des brûlures, des traumatismes, des saignements gastro-intestinaux et une rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale [99,100,101]

Caractéristiques similaires : tachypnée, tachycardie, malaise, hypotension, hypoxie, diminution du remplissage capillaire, peau marbrée, oligurie, pâleur et altération de l'état mental

Caractéristiques différentielles : absence de fièvre ; anomalies de la numération des globules blancs généralement absentes ou minimales

Diagnostiqué par : l'anamnèse, l'examen physique et l'imagerie indiquent la source de l'hémorragie ou autre perte de volume

VII.2 - Embolie pulmonaire

– Occlusion soudaine d'une artère pulmonaire, le plus souvent causée par un caillot sanguin déplacé [99,100,101]

Caractéristiques similaires : dyspnée, tachypnée, hypoxie

Caractéristiques différentielles : apparition brutale des symptômes ; douleur pleurétique thoracique fréquente

Diagnostiqué par : l'angiographie par tomodensitométrie multidétecteur ou l'angiographie pulmonaire par tomodensitométrie détecte les embolies pulmonaires ; les taux de D-dimères sont généralement élevés.

VII.3 - Infarctus du myocarde

Nécrose myocardique résultant de l'occlusion d'une artère coronaire [99,100,101]

Caractéristiques similaires : dyspnée, fatigue

Caractéristiques différentielles : douleur rétrosternale et/ou une pression irradiant vers le cou, la mâchoire, l'épaule et/ou le bras

Diagnostiqué par : l'ECG montre une élévation du segment ST, une dépression du segment ST ou une inversion de l'onde T ; le taux de troponine cardiaque est élevé

VII.4 - La pancréatite aiguë

Apparition soudaine de nécrose parenchymateuse et de la graisse pancréatique avec inflammation du pancréas [99,100,101]

Caractéristiques similaires : fièvre, transpiration, nausées, vomissements

Caractéristiques différentielles : apparition soudaine d'une douleur constante à l'épigastre ou au quadrant supérieur gauche qui peut irradier vers le dos, la poitrine ou les flancs

Diagnostic effectué par : des niveaux d'amylase et de lipase sériques supérieurs à 3 fois la limite supérieure de référence, avec des résultats de confirmation provenant d'imagerie abdominale.

VII.5 - Le coma cétoacidotique

État décompensé du diabète qui se manifeste par la triade biochimique d'hyperglycémie, de cétosémie et d'acidose métabolique [99,100,101]

Caractéristiques similaires : tachycardie, hypotension, faiblesse, nausées, vomissements

Caractéristiques différentielles : polyurie, polydipsie, polyphagie, absence de fièvre, respiration de Kussmaul, haleine à l'acétone

Diagnostic effectué par : hyperglycémie, cétones urinaires et sériques positives, diminution du pH artériel, augmentation de l'écart anionique, diminution du taux de bicarbonate sérique.

VII.6 - L'insuffisance surrénalienne

Déficiences en cortisol et en minéralocorticoïdes dans l'insuffisance surrénalienne primaire, ou suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien dans l'insuffisance surrénalienne secondaire

Caractéristiques similaires : tachycardie, faiblesse, vomissements, hypotension, altération de l'état mental

Caractéristiques différentielles : augmentation de la pigmentation cutanée, envie de sel, perte de poids, progression des symptômes plus progressive

Diagnostic effectué par : diminution du taux de cortisol sérique, élévation du taux d'hormone adrénocorticotrope.

VII.7 - La réaction transfusionnelle

Réaction indésirable à la transfusion de sang ou de produits sanguins [99,100,101]

Caractéristiques similaires : fièvre, frissons, dyspnée

Caractéristiques différentielles : prurit, urticaire, angio-œdème, signes d'hémolyse

Diagnostic effectué par : antécédents de transfusion sanguine et analyse des échantillons de sang pré- et post-transfusion.

VIII / Pronostic :

Le pronostic va dépendre du terrain, de l'âge, de la nature du germe et de sa virulence, de l'existence de défaillances organiques et d'autres complications, du délai de mise en route du traitement et de la sensibilité du germe aux antibiotiques :

VIII.1 - Estimation des taux de mortalité aigüe liés au sepsis ou au sepsis sévère :

Au cours des 30 dernières années, la mortalité liée au sepsis a varié de 5 à 40%, avec une moyenne de 21%, selon une étude des investigateurs ProCESS en 2014. Cependant, au cours des 10 dernières années, la mortalité a plutôt été estimée à 17%. Pour le sepsis sévère, la mortalité est comprise entre 26 et 28%,

mais elle a également diminué. Une étude menée par Kumar et coll. en 2011 a montré qu'aux États-Unis, la mortalité due au sepsis sévère est passée de 39 à 27% entre 2000 et 2007. Une tendance similaire a été observée en Océanie, avec une baisse de la mortalité de 35 à 18,4% entre 2000 et 2012, selon une étude de Kaukonen et coll. ^[102,103]

Si on applique ces taux de mortalité à la population mondiale, on peut estimer que le sepsis est responsable de 5,3 millions de décès par an. Le choc septique, quant à lui, est associé à une mortalité plus élevée, atteignant environ 50%. Des études européennes ont évalué la mortalité associée au choc septique à 45% (étude Esteban) et 55,9% (étude Annane et coll.). Toutefois, la mortalité associée au choc septique a également tendance à diminuer. ^[87,102,103]

L'accumulation de défaillances d'organes est le facteur prédictif le plus fort de décès chez les patients atteints de sepsis, tant en termes de nombre d'organes touchés que de degré de dysfonctionnement d'organe. La mortalité est en moyenne plus élevée de 66% chez les patients ayant trois organes ou plus atteints, selon une étude de Stoller et coll. en 2016. D'autres facteurs de risque de mortalité hospitalière incluent l'âge, le sexe masculin, la présence d'un cancer actif, le diabète, le statut non réanimatoire à l'arrivée à l'hôpital, l'hypothermie, l'hypoglycémie <6 g/l, la ventilation mécanique et l'hyperlactatémie, selon une étude d'Iskander et coll. en 2013. ^[87,102]

En 2013, une étude appelée EPISS a examiné l'incidence du choc septique dans 14 unités de soins intensifs en France entre 2009 et 2011. Les résultats ont montré que le diagnostic de choc septique était présent chez 13,7 % des patients hospitalisés, et que la mortalité à 28 jours s'élevait à 42 %. ^[103]

Au moment de la méta-analyse de Fleischmann et al. en 2016, il n'y avait aucune étude à l'échelle de la population sur l'incidence de la septicémie dans les pays à faible revenu, qui représentent 87 % de la population mondiale. Cependant, en extrapolant à partir des études disponibles dans les pays développés, les auteurs ont estimé qu'il y avait 19,4 millions de cas de septicémie chaque année parmi les 7,2 milliards de personnes dans le monde, entraînant 5,3 millions de décès liés à la septicémie. Cette estimation suppose que l'incidence de la septicémie dans les pays à faible revenu est la même que celle de la septicémie traitée à l'hôpital dans les pays développés. Cependant, l'incidence d'infection est plus élevée dans les pays à faible revenu, de sorte

que les 19,4 millions de cas sont probablement sous-estimés . Néanmoins, bien que l'impact précis de la septicémie soit difficile à quantifier . [87,102,103]

Selon ces définitions, certains rapports représentatifs ont donné des fourchettes de mortalité comme suit :

- o Sepsis sévère : de 25% à 30%
- o Choc septique : de 40% à 70%

Dans le choc septique, la mortalité augmente de 7,6% pour chaque heure de retard dans l'administration de médicaments antimicrobiens appropriés .

- Les patients qui survivent au sepsis ont un taux de mortalité plus élevé après leur sortie . [87]

VIII.2 -Conséquences à long terme :

Les études antérieures ont traditionnellement porté sur la mortalité à court terme et les essais cliniques ont principalement visé la mortalité à 28 ou 90 jours. Cependant, un certain nombre d'études récentes ont suggéré que le sepsis peut avoir des effets néfastes sur la survie à long terme (Winters et al., 2010) et que les survivants au sepsis présentent un risque accru de mortalité pouvant aller jusqu'à 80% cinq ans après l'hospitalisation (Annane et Sharshar, 2015). Bien qu'il soit communément admis que les infections sévères se développent chez des patients âgés présentant plusieurs maladies chroniques, et que cela explique la mortalité élevée à la phase aiguë, certains essais cliniques mettent en évidence que la mortalité à long terme est indépendante de l'état de santé de base du patient et de ses comorbidités (Prescott et al., 2016). [104]

Les conséquences à long terme ne se limitent pas à une mortalité plus élevée. Par exemple, les patients les plus âgés souffrant d'un choc septique ont jusqu'à trois fois plus de chances de développer des altérations cognitives et fonctionnelles par rapport aux patients âgés contrôles non hospitalisés pour sepsis (Iwashyna, Ely, Smith et Langa, 2010). Les mécanismes à l'origine de l'augmentation de la morbidité-mortalité à long terme ne sont pas clairs. Une réponse immunitaire non résolutive malgré la guérison du sepsis peut potentiellement jouer un rôle. Ainsi, des marqueurs d'inflammation et des troubles de la coagulation sont observés après la sortie de l'hôpital chez les patients ayant survécu a sepsis (Yende et al., 2008). [104]

IX / PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Le 2 octobre 2002, la "Déclaration de Barcelone" a été publiée, passant en revue le mauvais pronostic de la septicémie sévère et concluant que les soins aux patients pourrait être améliorée.

L'objectif est de réduire la mortalité de 25 % en 5 ans.

A la suite d'une première phase de sensibilisation, une deuxième phase a suivi en 2004, permettant d'établir des recommandations, puis une troisième phase a consisté à introduire les recommandations dans des protocoles pour les unités de soins intensifs et les services d'urgence et des services d'urgence les recommandations sélectionnées

L'ensemble du processus s'appelle "Surviving Sepsis Movement" ou "Surviving sepsis". ^[101]

IX.A - Objectifs

Les objectifs du traitement lors d'un choc septique sont basés sur la restauration d'un état hémodynamique stable et la correction de l'hypovolémie et l'amélioration du dysfonctionnement des organes.

Ils seront basés sur des paramètres cliniques :

- Disparition des marbrures
- Amélioration de l'état de conscience
- Rétablissement de la diurèse > 0,5 ml/kg/h
- Pression artérielle moyenne > 65 mmHg
- Diminution de la fréquence cardiaque et polypnées

Et biologiques :

- Normalisation du pH
- Diminution ou absence d'augmentation des lactates
- Saturation veineuse en oxygène > 70 %

La réanimation initiale est très importante et tout doit être fait pour commencer le plus tôt possible, dès le service des urgences pour les patients qui sont passés par la structure lors de leur admission. ^[102,104]

IX.B - Moyens

1-Le remplissage vasculaire

Le remplissage vasculaire a pour but de restaurer un volume sanguin efficace afin d'augmentation du débit cardiaque (en augmentant le volume d'éjection systolique) alors augmentation de transport d'oxygène.

Le bénéfice attendu du remplissage vasculaire sur l'augmentation du débit cardiaque dépend de Dépendance de la précharge-dependance ventriculaire et fonction systolique ventriculaire. ^[105,107]

En pratique, si le sepsis est à l'origine d'une hypoperfusion et qu'il n'y a pas de signes cliniques et radiographiques de congestion, un remplissage vasculaire avec du liquide cristalloïde à 30 ml/Kg est recommandé dans les 3 premières heures.

L'efficacité du remplissage vasculaire doit être évaluée pour corriger l'hypotension artérielle (en visant alors une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg)

Diminution de la fréquence cardiaque (chez les patients avec tachycardie compensée) et résolution des signes d'hypoperfusion périphérique (disparition des marbrures cutanées, restauration du débit urinaire > 0,5 ml/kg/h).

Cependant, chez certains patients, l'évaluation de la réponse de vaso-remplissage est difficile et doit être surveillée avec un débit cardiaque continu ou discontinu. Par des méthodes plus ou moins invasives.

L'effet du remplissage vasculaire peut être prévu en effectuant un test d'élévation passive de la jambe chez un sujet en décubitus dorsal, mobilisant ainsi le volume sanguin veineux périphérique vers l'oreillette droite.

D'autres paramètres ont été développés pour prédire le succès des tests de remplissage, comme l'analyse des variations de la pression artérielle avec les mouvements respiratoires chez le patient sous ventilation mécanique invasive ou l'utilisation de certains paramètres échographiques

Les solutions de remplissage existantes se répartissent en deux grandes catégories : les colloïdes et les cristalloïdes.

Les cristalloïdes sont des solutions ioniques (eau + ions) dont la concentration en chlorure de sodium détermine leur tonicité.

Les deux solutions cristalloïdes les plus couramment utilisées sont la solution saline isotonique à 9 ‰ (souvent appelée à tort "solution saline normale") et la solution de Ringer lactate.

Le principal inconvénient des cristalloïdes est lié à leur faible capacité d'expansion volumique en raison de leur diffusion rapide dans la région interstitielle après leur entrée dans l'organisme dans le secteur vasculaire

Par conséquent, une utilisation intensive de cristalloïdes peut faire une inflation hydro-sodée et favoriser l'apparition d'œdèmes.

L'utilisation intensive de salé saline isotonique expose au risque d'acidose hyperchlorémique.

Les colloïdes sont des solutions contenant des macromolécules en suspension dont le poids moléculaire empêche leur passage à travers la membrane capillaire dans la région interstitielle et participe au maintien de la pression oncotique.

Leur capacité d'expansion volumique est supérieure à celle des cristalloïdes.

Colloïdes naturels (solutions d'albumine humaine de différentes concentrations) et colloïdes synthétiques (deux des classes disponibles sont la gélatine et Hydroxyéthylamidon).

La solution d'albumine humaine est déconseillée en première intention en raison de son coût (produit dérivé du sang), mais réservée à des indications précises.

Les colloïdes de synthèse présentent un risque d'allergie.

Enfin, les hydroxyéthylamidons (HEA) ont leur propre néphrotoxicité et morbidité et sont donc déconseillés dans les états septiques sévères.

En pratique, les cristalloïdes sont facilement disponibles, peu coûteux et ne vous exposent pas aux risques d'effets secondaires potentiels des colloïdes (principalement des risques allergiques et rénaux).

Par conséquent, les cristalloïdes sont la solution de remplissage à utiliser en premier. ^[103,104,106]

2-Agents vasopresseurs

L'absence de réponse à un remplissage vasculaire (persistance de signes d'hypoperfusion périphérique, hypotension artérielle persistante) doit conduire à envisager Introduire un traitement aux catécholamines.

Le traitement vasopresseur doit être initié lorsque l'expansion volémique ne parvient pas à rétablir une pression artérielle moyenne > 65 mmHg et une perfusion adéquate des organes Ou attendre temporairement que l'expansion

du volume se termine, si elle est suffisante pour corriger les anomalies de la pression artérielle.

La noradrénaline est un puissant vasoconstricteur (agissant sur les récepteurs alpha vasculaires) et est le médicament de choix en raison de la vasoplégie prédominante dans l'état de choc septique.

La vasopressine peut être envisagée chez les patients présentant une expansion volémique et un état de choc réfractaire à la noradrénaline à forte dose.

La vasopressine n'est pas recommandée en première intention en remplacement de la noradrénaline.^[106]

3- Agents inotropes positifs

La thérapie inotrope n'aide qu'environ 15% des patients.

Pour d'autres, la réanimation hémodynamique se limitera à une expansion volémique et à l'utilisation de vasopresseurs.

La dobutamine doit être envisagée chez les patients présentant une dysfonction myocardique et un faible débit cardiaque après expansion volémique.^[106]

4-Traitement antiinfectieux

La recherche de la porte d'entrée infectieuses doit être effectuée simultanément à la réanimation initiale

Au moins deux hémocultures, une sur sang périphérique et une sur chaque accès vasculaire sur 48 heures, doivent être obtenues avant de débiter l'antibiothérapie.

Des échantillons microbiologiques doivent être prélevés sur d'autres sites si cela est cliniquement approprié.

L'antibiothérapie est le traitement le plus efficace disponible pour les patients atteints de septicémie.

La mortalité est directement liée à la probabilité d'utiliser une antibiothérapie inadéquate.

Tous les efforts doivent être faits pour faire le bon choix de traitement et des protocoles de service doivent préciser l'antibiothérapie prescrite pour chaque site d'infection suspectée. Idéalement, l'antibiothérapie intraveineuse

doit être initiée dans l'heure suivant le diagnostic de sepsis ou de choc septique.

Elle doit consister en l'administration de 1 ou plusieurs médicaments actifs sur les pathogènes suspectés.

La sensibilité aux agents anti-infectieux doit être prise en compte en fonction de la source d'infection communautaire ou nosocomiale.

Les bacilles à Gram négatif sont responsables d'environ 60 % des infections nosocomiales cocci à Gram positif (30 %).

La multirésistance bactérienne est définie comme des bactéries résistantes à au moins trois classes d'antibiotiques. Si seulement une nouvelle famille d'antibiotiques a émergé et le concept de multirésistance a été proposé dynamiquement, la résistance nouvellement acquise est compensée par la nouvelle antibiotique.

Les bactéries multirésistantes (BMR) les plus redoutées dans les infections nosocomiales sont : *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), entérobactéries productrices de méthicilline bêta-lactamase à spectre étendu (ESBLE) ou céphalosporinase à haute production (HPCase), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et entérocoques résistants à la vancomycine (VRE)

L'utilisation combinée d'antibiotiques à large spectre doit être envisagée en cas de choc septique ou dans les conditions suivantes :

Cas d'infection par des bactéries multirésistantes, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*.

L'antibiothérapie doit être réévaluée dans les 48 à 72 heures suivant l'instauration du traitement dans le but d'évaluer l'efficacité de l'antibiothérapie, d'adapter la prescription à l'organisme isolé et d'utiliser un spectre d'antibiotiques plus restreint.

La durée de l'antibiothérapie est de 7 à 10 jours. Cela peut prendre plus de temps en cas d'amélioration clinique lente, de lésions infectieuses non drainées, de bactériémie à *S. aureus* ou d'immunodéficience.

Le contrôle des foyers d'infection est la deuxième mesure la plus importante et toutes les mesures doivent être prises pour que les foyers d'infection puissent être éradiqués chirurgicalement ou par ponction percutanée lorsque cela est nécessaire

Si suspicion de sepsis à point de départ endovasculaire, l'accès vasculaire doit être retiré rapidement. [102,103,105,106]

5- Thérapeutiques adjuvantes

6,1- Corticoïdes :

Lors d'un choc septique, une insuffisance surrénalienne relative peut être présente.

Plusieurs études ont montré les effets bénéfiques de l'hydrocortisone à faible dose sur l'hémodynamique et la durée du choc septique.

Corticothérapie substitutive par hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 200 mg/j pendant 5 à 7 jours sans décroissance, uniquement en choc septique. [107]

6,2- Produits Sanguins :

La transfusion de globules rouges est recommandée lorsque l'hémoglobine est < 7 g/dl, en visant un taux d'hémoglobine compris entre 7 et 9 g/dl en l'absence de coronaropathie avérée ou de syndrome hémorragique.

Le plasma frais congelé ne doit pas être utilisé pour corriger un état de coagulation anormal, sauf en cas de syndromes hémorragiques ou de procédures invasives planifiées.

Les plaquettes inférieures à 10 000/mm³ doivent être transfusées indépendamment du saignement, et lorsque la concentration plaquettaire se situe entre 10 000 et 20 000/mm³, il existe un risque important de saignement.

En cas de chirurgie ou de procédures invasives, une concentration plaquettaire >50 000/mm³ doit être maintenue. [106]

6,3- Autres mesures :

- Ventilation mécanique :

Pour les patients nécessitant une ventilation mécanique invasive ou présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë, utiliser un volume courant de 6 ml/kg de poids corporel idéal estimé.

Il est également recommandé que la pression de plateau ne dépasse pas > 30 cm H₂O chez les patients atteints de SDRA sévère septique avec une PEP > 5 cm H₂O.

Le patient intubé doit maintenir une élévation de la tête de 30 à 45° pour limiter le risque de pneumonie acquise sous ventilation mécanique. ^[103]

- Contrôle de la glycémie :

Il est recommandé de maintenir une glycémie capillaire < 1,8 g/l (10 mmol/l).

Pour atteindre cet objectif, une perfusion continue d'insuline est recommandée. ^[106]

- Epuration extrarénal :

La technique d'épuration rénal n'est disponible que pour les patients présentant des indications renales ^[103]

- Prévention de la thrombose veineuse :

L'héparine non fractionnée à faible dose ou l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) est utilisée pour la thromboprophylaxie chez les patients atteints de septicémie ou de choc septique.

L'héparine est recommandée en association avec des moyens mécaniques (bas antithrombose, compression pneumatique intermittente). ^[103]

Lorsque l'héparine est contre-indiquée, la contention mécanique est alors une autre option.

- Prophylaxie des ulcères de stress :

Il est indiqué chez les patients présentant des facteurs de risque d'hémorragie gastro-intestinale. elle est réalisé par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) ou anti-H2. ^[103]

- Alimentation :

L'alimentation entérale doit être commencée dès que possible.

En cas de contre-indication, une nutrition parentérale est nécessaire.

En cas d'intolérance alimentaire, des médicaments prokinétiques (métoclopramide, dompéridone, érythromycine) peuvent être utilisés. ^[103]

X / SURVEILLANCE :

La surveillance de la prise en charge des patients atteints de sepsis comprend la surveillance clinique et biologique de l'efficacité du traitement

administré (recherche des signes de correction de l'hypoperfusion d'organe), le dépistage et le suivi du choc de défaillance d'organe secondaire à l'état infectieux, et le suivi hémodynamique des paramètres peut guider la réanimation symptomatique (effet du remplissage vasculaire et effet de l'introduction ou de l'ajustement de la dose de catécholamines).

Plus généralement, la surveillance comprend également le dépistage des complications liées à décubitus et des escarres. ^[107]

X.1 - Surveillance clinique :

tension artérielle (de préférence par transfusion artérielle par cathéter), fréquence cardiaque, SpO₂, fréquence respiratoire (reflétant une acidose métabolique), diurèse, température corporelle, signes cutanés d'hypoperfusion (froideur, marbrures).

La surveillance clinique des complications de décubitus inclut la surveillance des points d'appui (escarres), la recherche de signes de phlébite . ^[102,106]

X.2 - Surveillance paraclinique :

lactate (décroissance et normalisation de l'hyperlactatémie initiale), gaz du sang, NFS, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique, hémostase, dosage pharmacologique des antibiotiques si disponible afin d'évaluer l'efficacité PK/PD. ^[102,106]

X.3 - Surveillance hémodynamique spécialisée :

La prise en charge d'un état de choc septique nécessite parfois un monitoring hémodynamique plus avancé qu'une simple surveillance continue de la pression artérielle.

L'utilisation des indices dérivés des variations respiratoires de la pression artérielle permet d'évaluer la précharge dépendance ventriculaire de manière peu invasive (nécessité d'un cathéter artériel).

De même l'utilisation des systèmes de monitoring continu du débit cardiaque basés sur l'analyse du contour de l'onde de pouls (PICCO) représente une alternative peu invasive à l'échographie cardiaque ou au cathétérisme de Swan-Ganz.

Enfin, la mesure itérative ou continue de la SvcO₂ (saturation veineuse centrale en oxygène mesurée à l'entrée de l'oreillette droite par l'intermédiaire

d'une voie veineuse centrale insérée par voie jugulaire interne ou sous-clavière) constitue une approximation fiable de la SvO₂ (saturation veineuse dont la mesure nécessite un prélèvement veineux au niveau de l'artère pulmonaire).

Une SvcO₂ basse (< 70%) est en faveur d'une inadéquation entre apports et consommation tissulaire en oxygène compensée par une augmentation de l'extraction tissulaire.

Une SvcO₂ normale ou haute n'est pas forcément synonyme d'un transport en oxygène adapté à la consommation tissulaire mais peut traduire, chez un patient présentant un état de choc distributif. ^[102,106]

Conclusion :

Une meilleure connaissance de la physiopathologie du sepsis devrait permettre mieux caractériser individuellement un patient quant aux phénomènes et aux dysfonctions en cours à un moment donné de sa prise en charge et d'adapter en conséquence la stratégie thérapeutique.

C'est ce qui, de manière très modeste, est déjà mis en pratique par une approche de physiologie appliquée au lit du patient (explorations hémodynamiques macro- ou microcirculatoires non invasives, monitoring de la ScvO₂, suivi de biomarqueurs tels que la CRP...), mais qui devrait prendre son essor à l'avenir avec le développement de la génomique à la recherche de prédispositions, de biomarqueurs caractérisant l'infection et la réponse de l'hôte et une thérapeutique individualisée intégrée dans une approche du type PIRO (« Predisposition, Infection, Response, Outcome ») L'état septique survient quand, face à une infection, la réaction de l'organisme entraîne des lésions de ses propres tissus et organes.

Partie pratique

I / INTRODUCTION:

La prise en charge des sepsis est un enjeu majeur de santé publique, notre étude a pour but d'améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique dès l'admission.

II / OBJECTIF PRINCIPAL :

L'objectif de notre étude est d'identifier les facteurs de risques des états septicémiques chez les patients hospitalisés au niveau du service des maladies infectieuses.

III / MATERIELS ET MÉTHODES :

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive, en analysant les dossiers des patients hospitalisés au niveau du service d'infectiologie.

1 - LIEU D'ÉTUDE :

Notre étude s'est déroulée au niveau du Service d'infectiologie, centre hospitalo-universitaire de Tlemcen .

2 - TYPE ET PÉRIODE D'ÉTUDE :

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive en analysant des dossiers des malades hospitalisés au niveau du service des maladies infectieuses, CHUT durant la période allant de Janvier 2015 jusqu'au Mars 2020, et de janvier 2021 jusqu'au Décembre 2022.

3 - PARAMETRES D'ETUDE :

- l'âge
- le sexe
- La provenance
- les antécédents,
- les signes cliniques, biologiques et radiologiques
- l'hémoculture
- les germes identifiés
- les portes d'entrés
- l'évolution
- l'antibiothérapie
- le séjour hospitalier

VI. Résultats :

Nous avons colligé 50 cas de sepsis.

1-L'âge :

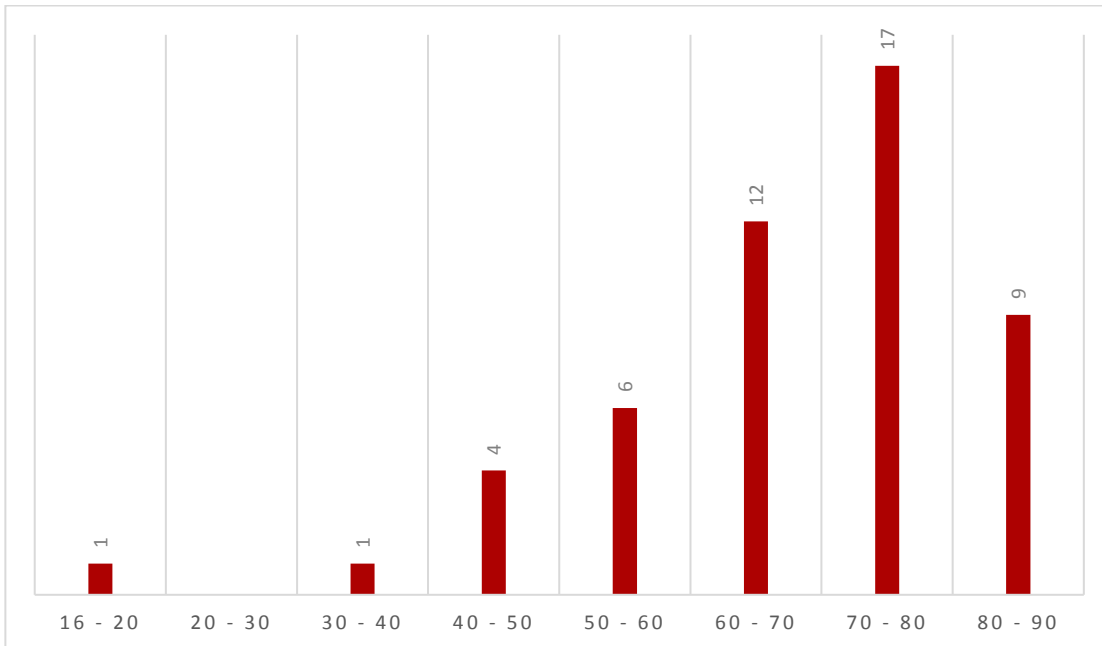


Fig. 1 : Répartition des cas selon la tranche d'âge

l'âge moyen de nos patients était de 69.5 ans

2-Le sexe :

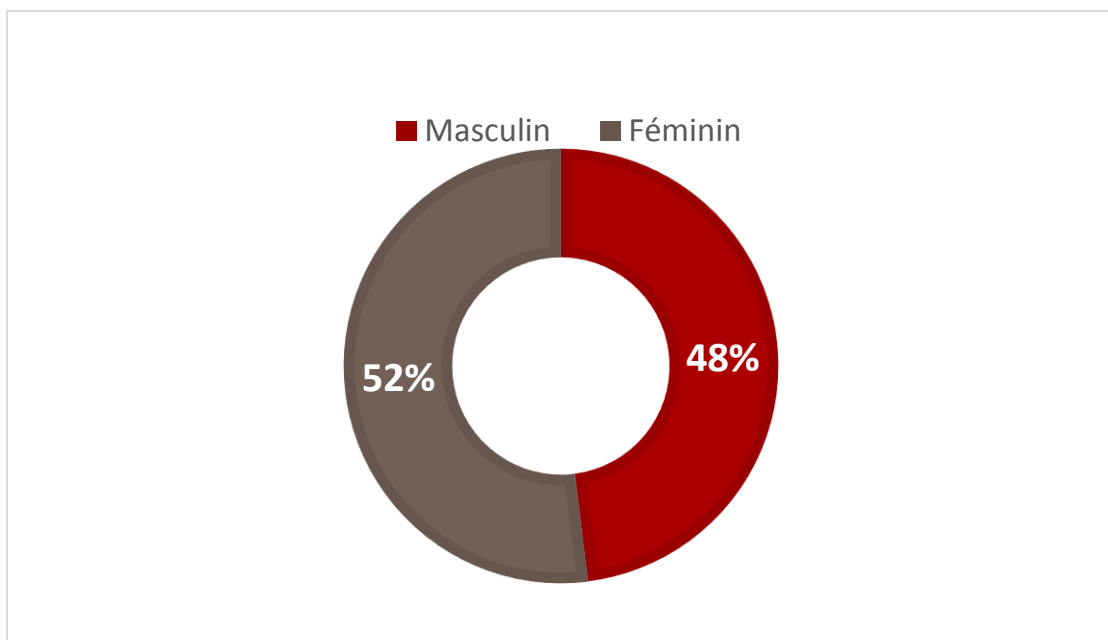


Fig.2 : répartition des cas selon le sex

3 - Adresse :

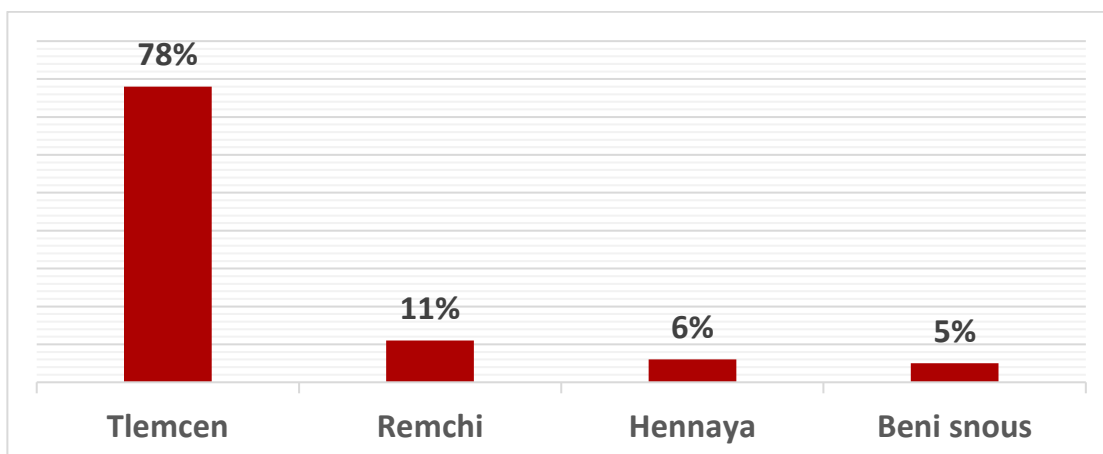


Fig.3 : Répartition des cas selon La provenance

la majorité de nos patients VENNANT DE TLEMECEN VILLE

4 - Les Antécédents médicaux :

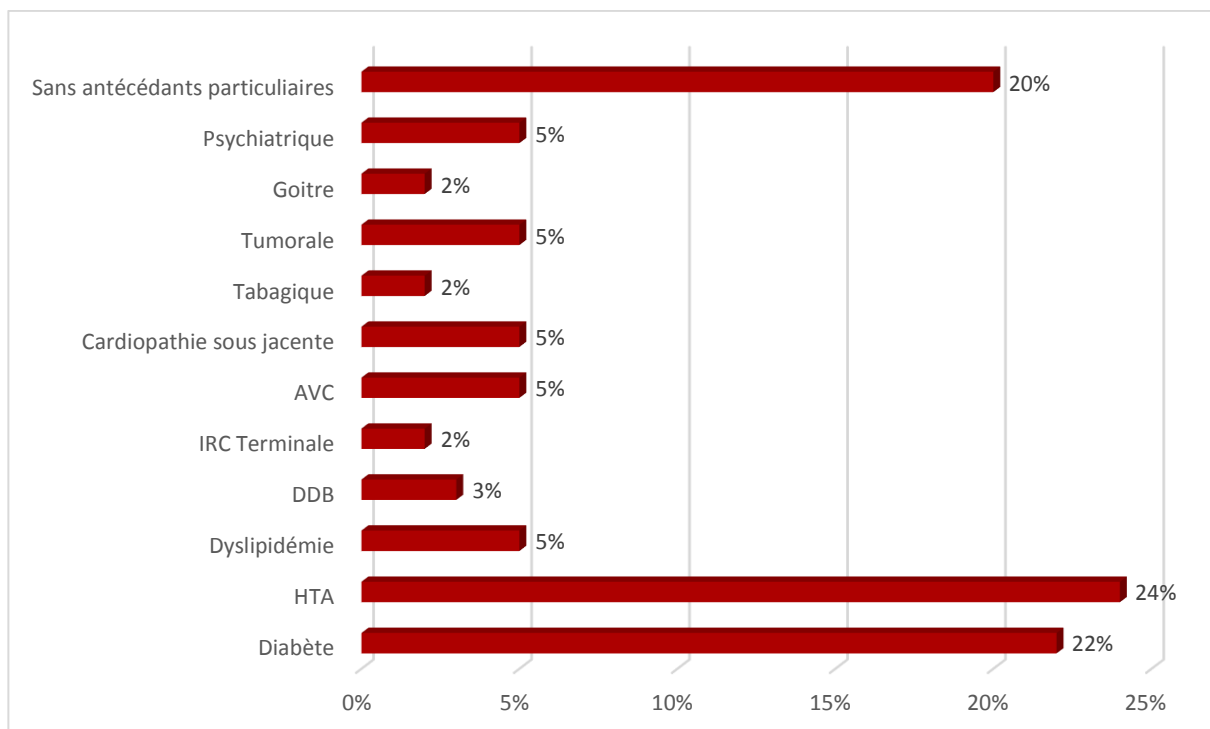


Fig. 4 : Répartition des cas selon les antécédents médicaux . On observe que les patients hypertendus et diabétiques sont prédisposés

5 - Hémocultures :

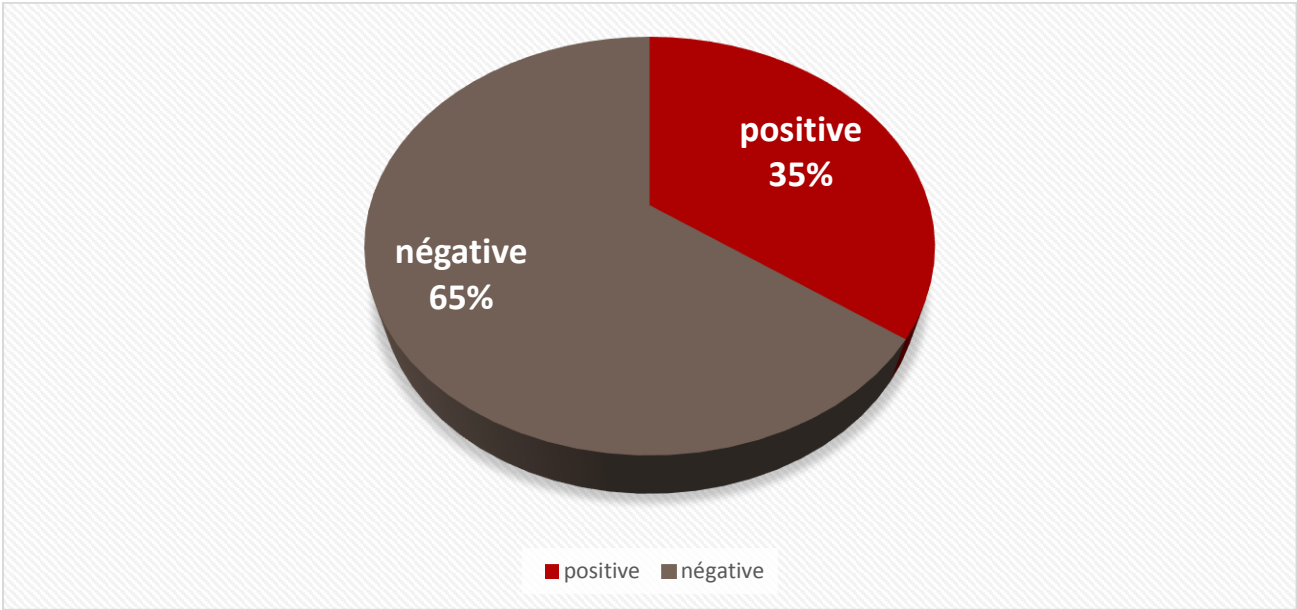


Fig. 5 : Répartition des cas selon le résultat de l'hémoculture

6 - Germe identifié :

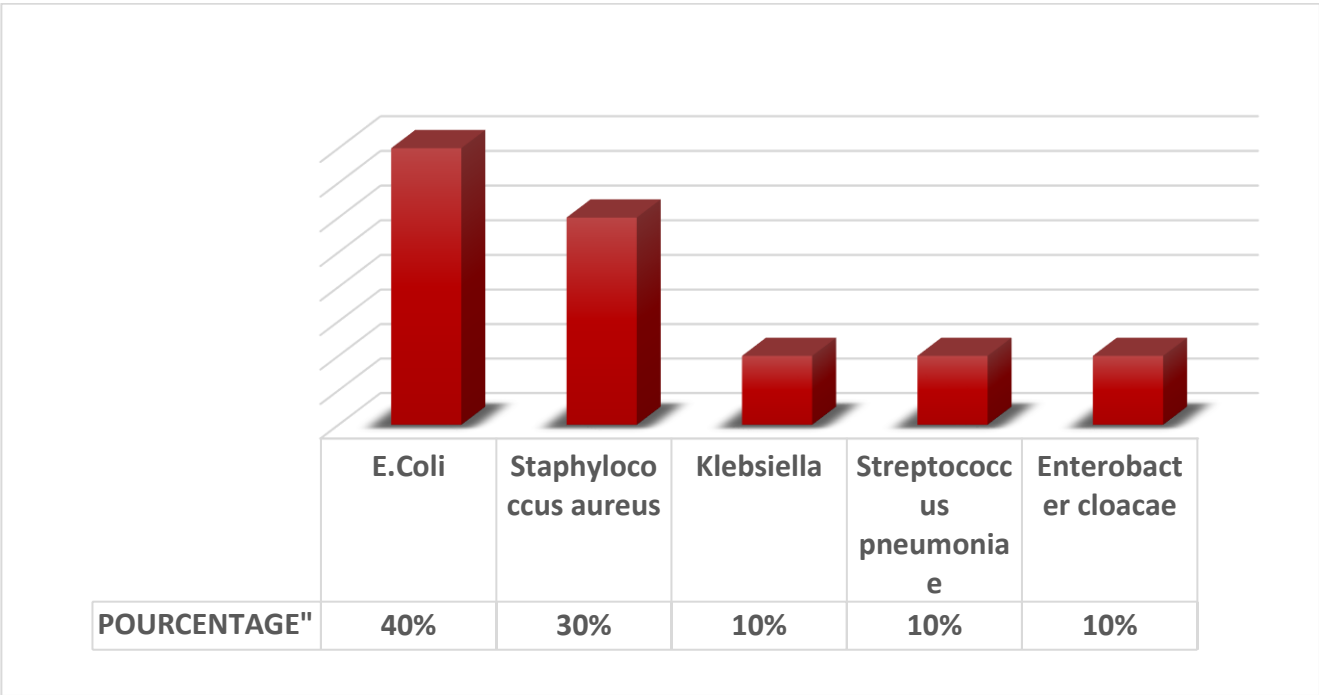


Fig. 6 : Répartition des cas selon le germe identifié

7 - Portes d'entrée :

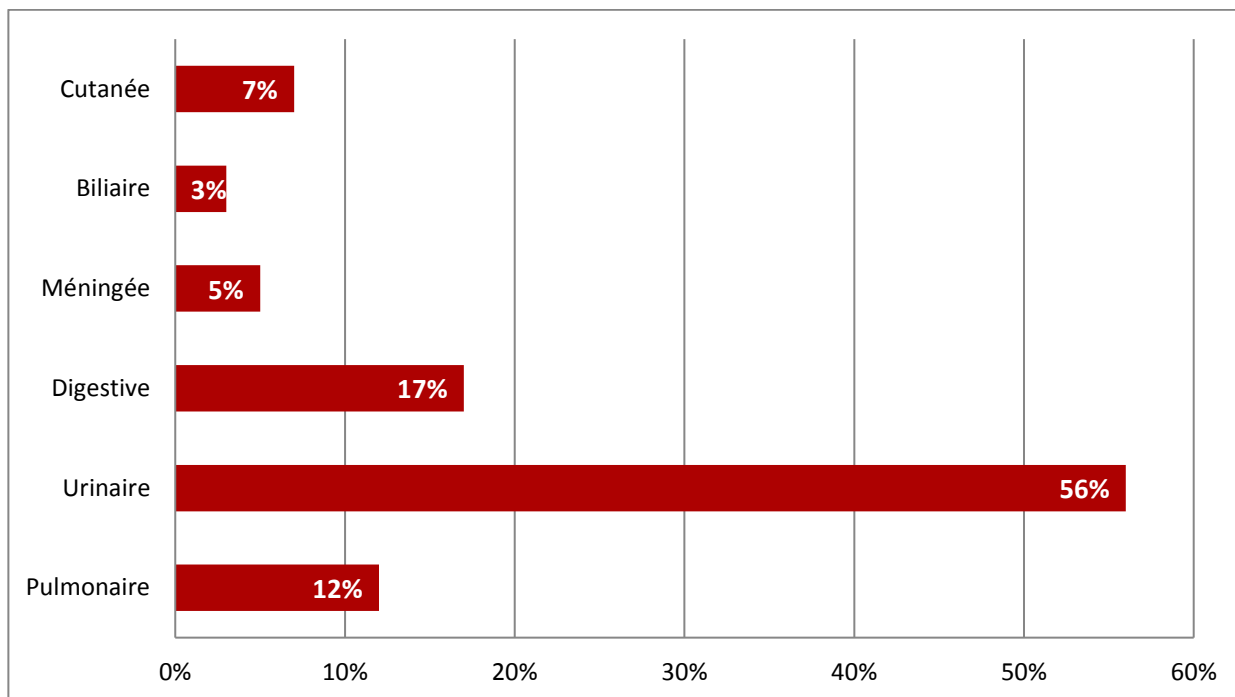


Fig. 7 : Répartition des cas selon les portes d'entrée

8 - Signes cliniques :

Les signes cliniques	Syndrome infectieux	Signes urinaires	Signes pulmonaires	Signes digestifs	Syndrome méningé	Signes cutanés	Signes biliaires
Fréquence (%)	95%	60%	20%	17%	10%	25%	3%

Tableau 5 : les signes cliniques

9 - Signes biologiques :

Signes Biologiques	Hyperleucocytose GB : 15000 - 40000	Leucopénie	Chimie des urines (leucocyturie positif)	Crp > 280
Fréquence (%)	99%	1%	60%	100%

Tableau 6 : les signes biologiques

10 - Signes radiologiques :

Dans la majorité des cas, l'examen radiologique était normal, en dehors de cinq cas qui ont présenté les images radiologiques suivantes :

- Syndrome de condensation pulmonaire
- Syndrome interstitiel
- DDB surinfectée
- Elargissement médiastinale
- Cholécystite alithiasique

11 - L'évolution :

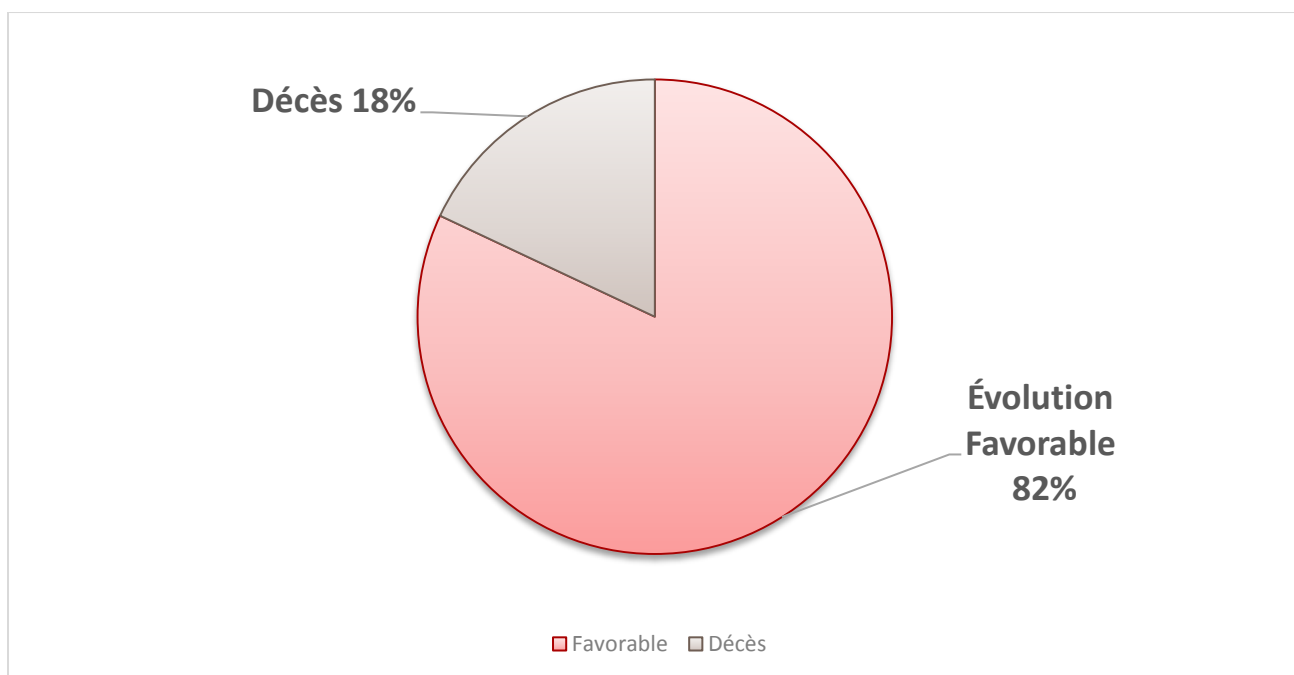


Fig. 8 : Répartition des cas selon l'évolution

12 - Antibiothérapie :

Les classes d'antibiotiques utilisées (C3G type Céfotaxime, Aminositides type Gentamicine, Fluoroquinolones type ciprofloxacine et Glycopeptides type Vancomycine) en association bi ou trithérapie selon le consensus.

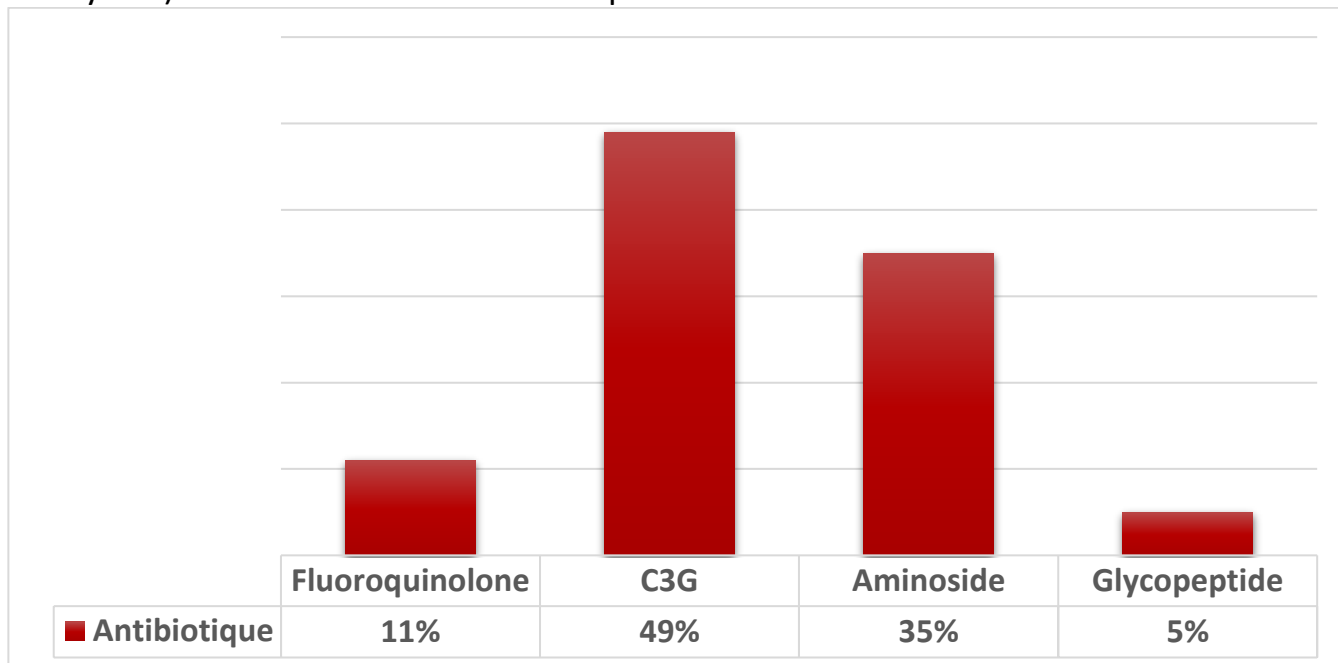


Fig. 9 : Répartition des cas selon l'antibiothérapie .

13 - Séjour et la durée moyenne d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation : 15 jours [7-21]

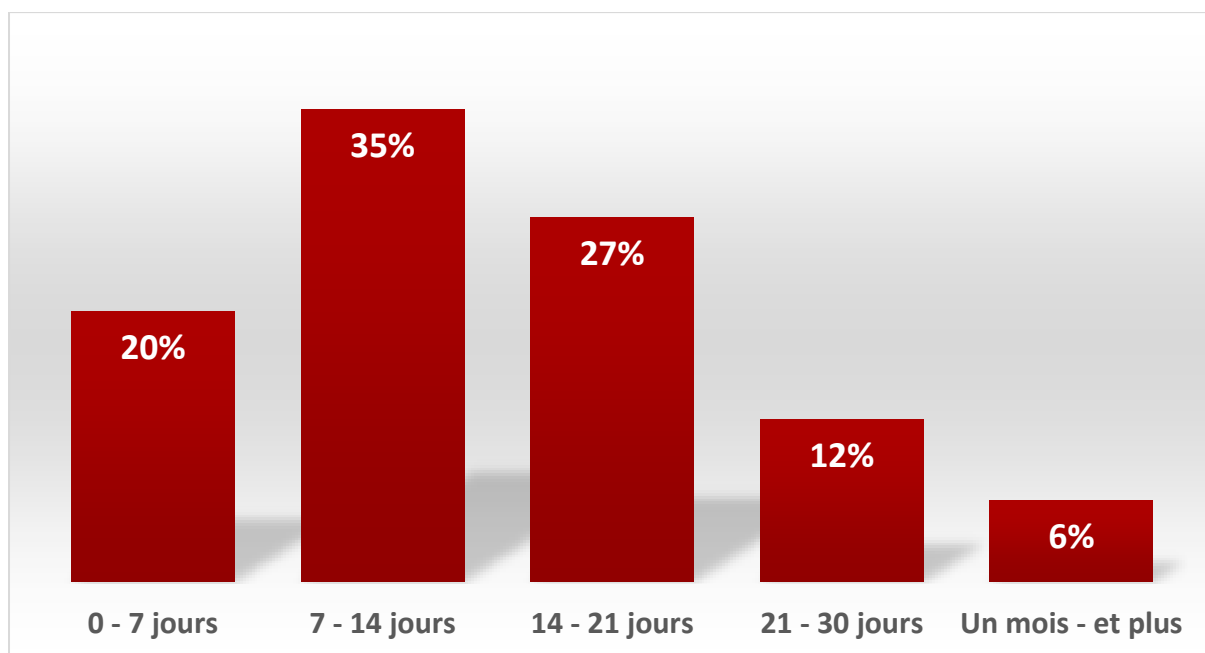


Fig. 10 : Répartition des cas selon le séjour hospitalier .

VII / DISCUSSION :

1. L'âge :

Il est intéressant de constater que l'âge moyen des patients de l'échantillon de l'étude épidémiologique (69,5 ans) concorde avec les données de la littérature, notamment l'étude d'Angus^[114] et l'étude EPISEPSIS^[115].

En fait, l'âge moyen des patients atteints de sepsis grave se situe généralement autour de 60 à 70 ans. Il convient de noter que l'âge avancé est souvent considéré comme un facteur de risque pour le développement du sepsis grave, en raison de la diminution de la fonction immunitaire et de la prévalence accrue de comorbidités chez les personnes âgées.

2. Le sexe :

Dans notre série, nous avons constaté qu'il n'y a pas de prédominance du sexe contrairement aux données de la littérature telle l'étude française EPISEPSIS^[115] qui a montré une prédominance masculine (66,8%), ceci s'explique probablement par la fréquence de l'atteinte urogénitale comme porte d'entrée.

3. le séjour hospitalier :

Les résultats de cette étude épidémiologique indiquent que le taux de mortalité hospitalière (18%) des syndromes septiques graves au service d'infectiologie de Tlemcen est inférieur aux chiffres rapportés dans la littérature, qui se situent généralement entre 30% et 40%^[115,116,117,118].

Une explication possible à cette observation est que le service d'infectiologie assure les premiers soins et la prise en charge initiale des patients atteints de sepsis grave, tandis que les cas les plus graves sont transférés en réanimation pour une prise en charge plus intensive.

Cette approche de transfert des patients gravement atteints en réanimation peut contribuer à une réduction de la mortalité, car ces unités sont spécialement équipées et disposent d'un personnel hautement qualifié pour gérer les cas critiques. Les soins intensifs prodigués en réanimation permettent

de surveiller étroitement les paramètres vitaux tels que la fréquence cardiaque, la pression artérielle, le score de Glasgow et la température, ce qui peut favoriser une meilleure gestion de la condition du patient.

En respectant ces mesures et en fournissant une prise en charge spécialisée, le service d'infectiologie de Tlemcen peut contribuer à améliorer les résultats cliniques et à réduire la mortalité des patients atteints de sepsis grave.

4. Les Antécédents Médicaux :

L'échantillon étudié de patients atteints de sepsis présente une variété de conditions médicales préexistantes qui peuvent influencer le risque de développement du sepsis et ses complications. Les conditions les plus courantes sont l'hypertension artérielle (24%) et le diabète (22%).

5. Les Signes Cliniques :

Les signes cliniques mentionnés dans l'échantillon étudié des patients atteints de sepsis suggèrent une variété de manifestations associées à cette condition grave.

A. Syndrome infectieux (95%) :

Ces symptômes sont typiques d'une infection systémique et comprennent la fièvre, les frissons, l'asthénie (fatigue), les sueurs et un syndrome inflammatoire. Ces symptômes sont souvent les premiers à apparaître et indiquent une réponse immunitaire de l'organisme à une infection.

B. Signes urinaires (60%) :

Les symptômes urinaires tels que les brûlures mictionnelles et la pollakiurie peuvent être présents chez certains patients atteints de sepsis. Ces symptômes peuvent indiquer une infection urinaire associée au sepsis ou une altération de la fonction rénale.

C. Signes pulmonaires (20%) :

Les symptômes pulmonaires comprennent la toux, la dyspnée (difficulté respiratoire), les râles crépitants (crépitements à l'auscultation pulmonaire) et les ronchis. Ces symptômes peuvent indiquer une pneumonie ou une infection respiratoire concomitante avec le sepsis.

D. Signes cutanés (25%) :

Les manifestations cutanées peuvent varier et inclure des éruptions cutanées, des rougeurs, des pétéchies (petites taches rouges sur la peau), des ecchymoses ou une altération de l'aspect de la peau. Ces signes peuvent être dus à une vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) ou à une réponse inflammatoire généralisée.

E. Signes digestifs (17%) :

Les symptômes digestifs peuvent inclure des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une diarrhée ou une distension abdominale. Ces symptômes peuvent être associés à une infection intra-abdominale ou à une altération de la fonction gastro-intestinale liée au sepsis.

F. Syndrome méningé (10%) :

Ce syndrome fait référence à des symptômes suggérant une infection ou une inflammation des méninges qui entourent le cerveau et la moelle épinière. Les signes méningés classiques comprennent une raideur de nuque, une sensibilité à la lumière, des maux de tête intenses et une altération de l'état mental.

G. Signes biliaires (5%) :

Les signes biliaires peuvent inclure des douleurs abdominales localisées à la région de la vésicule biliaire, de la bile dans les vomissements ou des tests sanguins anormaux liés à la fonction hépatique. Ces symptômes peuvent indiquer une infection biliaire associée au sepsis.

- Les signes cliniques du sepsis peuvent varier d'un individu à l'autre et d'une cause infectieuse à une autre. Le sepsis est une condition complexe et potentiellement mortelle qui nécessite une attention médicale immédiate. Ces signes cliniques peuvent être des indicateurs importants pour diagnostiquer le sepsis, mais des tests médicaux supplémentaires sont nécessaires pour confirmer le diagnostic et déterminer l'origine de l'infection afin de mettre en place un traitement approprié.

6. Les Signes Biologiques :

Les signes biologiques mentionnés dans l'échantillon étudié des patients atteints de sepsis indiquent des anomalies dans plusieurs paramètres, ce qui suggère une réponse inflammatoire systémique sévère.

A. Numération formulée sanguine (NFS) :

Une numération formulée sanguine anormale est souvent observée chez les patients atteints de sepsis. Dans ce cas, on constate que 90% des patients présentent un nombre élevé de globules blancs (leucocytose), qui va de 15 000 à 40 000. La leucocytose est une réaction normale du corps face à une infection, mais des niveaux extrêmement élevés peuvent indiquer une réponse inflammatoire intense.

B. Chimie des urines :

L'analyse de la bandelette urinaire est couramment utilisée pour détecter la présence de diverses substances dans l'urine. Dans ce cas, 60% des patients présentent un résultat positif pour la leucocyturie, ce qui signifie la présence de globules blancs dans l'urine. La leucocyturie positive peut être un indicateur d'une infection urinaire associée à la septicémie.

C. Protéine C-réactive (CRP) :

La CRP est une protéine produite par le foie en réponse à une inflammation. Dans tous les cas étudiés, on constate que les taux de CRP sont supérieurs à 100 jusqu'à 300 g/l, ce qui indique une inflammation significative. Les niveaux élevés de CRP sont généralement associés à une infection ou à une inflammation sévère, ce qui est cohérent avec un état de sepsis.

Ces signes biologiques suggèrent fortement la présence d'une infection sévère chez les patients étudiés, en particulier une infection systémique généralisée (sepsis). Il est important de noter que ces résultats doivent être interprétés en combinaison avec les symptômes cliniques du patient et d'autres investigations pour établir un diagnostic précis et décider d'un plan de traitement approprié. Une prise en charge rapide et agressive est essentielle pour les patients atteints de sepsis afin de réduire les complications et d'améliorer les chances de survie.

7. Les Signes radiologiques :

Les signes radiologiques mentionnés dans l'échantillon étudié des patients atteints de sepsis indiquent des anomalies qui peuvent être associées à cette condition. Voici une discussion sur chaque signe radiologique :

A. Syndrome de condensation pulmonaire :

Ce signe radiologique fait référence à la présence d'opacités pulmonaires qui peuvent être observées sur une radiographie ou une tomodensitométrie pulmonaire. Il indique généralement une accumulation de liquide, de pus ou

d'autres substances dans les poumons, souvent associée à une pneumonie infectieuse.

B. Syndrome interstitiel :

Ce terme désigne des anomalies observées dans les tissus interstitiels des poumons, généralement visualisées à l'aide d'une tomographie thoracique. Ces anomalies peuvent inclure des épaississements des parois bronchiques, des lignes de B Kerley, des opacités nodulaires ou linéaires. Ces changements peuvent être dus à une inflammation pulmonaire ou à une infiltration cellulaire en réponse à l'infection.

C. DDB surinfectée :

DDB signifie Dilatation des Bronches Distales, une affection pulmonaire caractérisée par l'élargissement des bronches. Lorsqu'une DDB est surinfectée, cela signifie qu'une infection supplémentaire s'est développée dans les bronches dilatées. Les images radiologiques peuvent révéler des opacités, des infiltrats ou des signes de consolidation dans les zones touchées.

D. Elargissement médiastinal :

L'élargissement médiastinal fait référence à une augmentation de la taille des structures situées dans la région du médiastin, entre les poumons. Cela peut inclure l'élargissement des ganglions lymphatiques, des vaisseaux sanguins ou des organes tels que le cœur ou la trachée. Dans le contexte du sepsis, l'élargissement médiastinal peut être le résultat d'une infection étendue ou de complications associées.

E. Cholécystite alithiasique :

La cholécystite alithiasique est une inflammation de la vésicule biliaire sans présence de calculs biliaires. Bien que la cholécystite alithiasique ne soit pas directement liée au sepsis, elle peut se développer chez les patients gravement malades en raison de facteurs tels qu'une stase biliaire, une ischémie ou une infection concomitante.

Il est important de noter que bien que certains de ces signes radiologiques soient fréquemment observés chez les patients atteints de sepsis, d'autres causes peuvent également être à l'origine de ces anomalies. Les résultats radiologiques doivent être interprétés en corrélation avec les signes cliniques, les résultats des tests de laboratoire et d'autres informations cliniques pour établir un diagnostic précis et guider le traitement approprié.

8. Les hémocultures :

Les pourcentages peuvent varier considérablement d'une étude à l'autre et d'un établissement de santé à l'autre.

Il convient de noter que l'obtention d'hémocultures positives peut être influencée par plusieurs facteurs, tels que le moment de la collecte des échantillons par rapport au début des symptômes, la qualité de la technique de collecte, la présence d'antibiotiques préalablement administrés, la charge bactérienne dans le sang, etc.

Dans notre étude, le pourcentage d'hémocultures positives est de 35%

Cela signifie que dans deux tiers des cas les hémocultures n'ont pas identifié l'agent pathogène, en raison de plusieurs facteurs :

A. L'administration préalable d'antibiotiques :

Cela peut réduire la présence d'agents pathogènes dans le sang et diminuer les chances d'obtenir des résultats positifs aux hémocultures.

B. Charge bactérienne basse :

Une charge bactérienne basse peut rendre difficile la détection des agents pathogènes lors de la culture sanguine, entraînant ainsi un pourcentage réduit d'hémocultures positives.

C. Type d'infection et localisation :

Dans certains cas, l'infection peut être localisée, ce qui peut limiter la propagation des agents pathogènes. Cela peut également réduire les chances d'obtenir des hémocultures positives.

D. Techniques de collecte des échantillons.

E. Sensibilité des méthodes de culture :

Bien que les méthodes de culture sanguine soient généralement efficaces, il existe une possibilité de faux négatifs. Certains agents pathogènes peuvent être difficiles à cultiver ou nécessiter des conditions de culture spécifiques, ce qui peut réduire la sensibilité des tests et entraîner des hémocultures négatives.

9. Les germes identifiés :

Selon nos données, les germes les plus fréquemment identifiés comprennent :

L'E.coli représente la proportion la plus significative (48%), puisque le porte d'entrée urinaire est la plus fréquente dans notre étude, puis les Staphylococcus aureus, y compris les souches résistantes à la méthicilline (SARM), puis on a une même distribution pour le Streptococcus pneumoniae, Klebsiella et l'Enterobacter cloacae.

Certaines études ont effectivement identifié l'E.coli comme le germe le plus retrouvé, dont l'étude de Kumar A, et al. (2006) ^[119] et Tumbarello M, et al. (2007) ^[120]

10. Les Portes D'entrée :

L'échantillon étudié des patients atteints de sepsis présente une répartition variée des portes d'entrées, ce qui indique que le sepsis peut avoir différentes origines dans le corps.

La porte d'entrée urinaire est la plus fréquente, représentant 56% des cas étudiés. Cela suggère que les infections urinaires sont une cause courante de sepsis chez les patients de l'échantillon. Les infections urinaires peuvent se développer à partir de diverses sources, notamment les voies urinaires supérieures (pyélonéphrite) ou inférieures (cystite).

Ensuite, la porte d'entrée digestive représente 17% des cas étudiés. Cela peut inclure des infections provenant de l'estomac, de l'intestin ou d'autres organes du système digestif. Des conditions telles que la péritonite ou l'appendicite peuvent contribuer à l'apparition de sepsis chez ces patients.

La porte d'entrée pulmonaire est responsable de 12% des cas. Cela indique que des infections respiratoires, telles que la pneumonie, peuvent entraîner le développement de sepsis chez certains patients. Les pneumonies d'origine bactérienne ou virale sont des exemples courants de cette porte d'entrée.

La porte d'entrée cutanée représente 7% des cas étudiés. Cela fait référence aux infections qui se développent à partir de la peau, par exemple, des plaies infectées ou des ulcères cutanés. Ces infections peuvent être causées par des bactéries ou d'autres agents pathogènes et peuvent évoluer vers un sepsis.

Comparant avec la littérature, de nombreuses études dont l'étude de Guirgis FW, et al. (2020) ^[120] et l'étude de Vincent JL, et al. (2019) ^[122] et Seymour CW, et al. (2016) ont illustrés que la porte d'entrée pulmonaire est la plus fréquente (entre 30% et 50%), et le porte d'entrée urinaire varie entre

20% et 30% selon les études de Gaiieski DF, et al. (2013) ^[123] et Kumar A, et al. (2009) ^[124].

Au total, cette étude met en évidence plusieurs portes d'entrée possibles du sepsis, soulignant la diversité des sources d'infection qui peuvent conduire à cette complication grave. Il est essentiel de diagnostiquer et de traiter rapidement les infections à l'origine du sepsis afin de prévenir une détérioration de l'état de santé des patients et de réduire la morbidité et la mortalité associées à cette condition.

11. L'antibiothérapie :

Elle est basée sur une approche empirique à large spectre, suivie d'un ajustement en fonction des résultats des cultures et de la sensibilité aux antibiotiques.

C3G est largement utilisés (Céfotaxime, 49%) en raison de son spectre élargie qui cible les BGN, or l'E.coli est le germe le plus identifié . Aminositides (Gentamicine) : 35% ,en raison de son association synergique avec les C3G et son spectre d'activité étendu : Les aminositides ont un spectre d'activité étendu qui couvre de nombreuses bactéries à Gram négatif, y compris des pathogènes couramment impliqués dans les sepsis, tels que Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae^[125]

L'association d'un C3G avec un Aminositide est habituelle,cela est similaire dans la littérature comme le démontre l'étude de Kumar A et al(2006) ^[126]

Fluoroquinolones (Ciprolon : ciprofloxacine) : 11% en raison de son large spectre d'activité qui couvre de nombreuses bactéries à Gram négatif,utilisés le plus souvent en deuxième intention

Glycopéptides (Vancomycine) : 5% est spécifiquement efficace contre les bactéries à Gram positif, notamment Staphylococcus aureus (SARM) comme ça été démontré dans de nombreuses études ^[127]

VIII / CONCLUSION :

Notre étude épidémiologique menée sur l'identification des facteurs de risque et les caractéristiques des patients atteints de sepsis grave et hospitalisés au niveau du service d'infectiologie, a fourni des résultats significatifs.

Elle a révélé que le sepsis grave est une condition clinique complexe et potentiellement mortelle qui nécessite une prise en charge rapide et efficace. Les facteurs de risque identifiés comprennent des conditions médicales préexistantes telles que le diabète, l'insuffisance rénale, les maladies pulmonaires, ainsi que la présence de dispositifs médicaux invasifs comme les cathéters vasculaires ou les sondes urinaires.

Les caractéristiques des patients atteints de sepsis grave étaient diverses, mais certains éléments étaient communs. Les patients étaient généralement plus âgés, avec un système immunitaire affaibli, et présentaient souvent des signes d'infection sévère, tels qu'une fièvre élevée, une hypotension, une altération de l'état mental et une dysfonction d'organe multiple.

L'étude a également mis en évidence l'importance d'une détection précoce du sepsis grave afin d'améliorer les résultats cliniques. Des protocoles d'alerte précoce et des outils de dépistage ont été recommandés pour identifier rapidement les patients à risque de développer un sepsis grave, afin de réduire le taux de mortalité.

Ces résultats peuvent être utilisés pour améliorer la prévention, le dépistage et la prise en charge du sepsis grave, contribuant ainsi à réduire la morbidité et la mortalité associées à cette condition grave.

REFERENCES :

- [1]. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [.file:///C:/Users/infosba/Downloads/jsc160002.pdf](file:///C:/Users/infosba/Downloads/jsc160002.pdf)
- [2]. Sepsis/septécime Septembre 2021 L'unité Epidémiologie et modélisation de la résistance aux antimicrobiens, dirigée par Didier Guillemot <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sepsis-septicemie>
- [3]. Cours De Résidanat Sujet : 30 états septiques graves <https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/30%20etat%20septique%20grave.pdf>
- [4]. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, Pollard AJ. Epidemiology and Immune Pathogenesis of Viral Sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2147–2147. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [5]. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Journal of American Medical Association*. 2009;302:2323–2329. [PubMed] [Google Scholar]
- [6]. Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, Français A, Vesin A, Vesim. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Critical Care Medicine*. 2011;39:1886–1895. [PubMed] [Google Scholar]
- [7]. Singer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–810. doi: 10.1001/jama.2016.0287. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] [Reflist]
- [8]. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395:1517–1520. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [9]. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2011 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med.*, vol. 31, 2003, pp. 1250–6. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
- [10]. Dulhunty JM, Lipman J, Finfer S, Sepsis Study Investigators for the ANZICS Clinical Trials Group. Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis? Results from a multi-centre Australian and New Zealand intensive care unit study. *Intensive Care Med* 2008;34:1654–61. doi:10.1007/s00134-008-1160-2
- [11]. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y-E, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *Jama* 2017;317:301–8. doi:10.1001/jama.2016.20329.
- [12]. Southeast Asia Infectious Disease Clinical Research Network. Causes and outcomes of sepsis in southeast Asia: a multinational multicentre cross-sectional study. *The Lancet Global Health*. 2017;5:e157–e167. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

- [13]. Hasanoglu I Korukluoglu G Asilturk D Cosgun Y Kalem AK Higher viral loads in asymptomatic COVID-19 patients might be the invisible part of the iceberg. *Infection*. 2021;49:117–126. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [14]. Remmelink M De Mendonça R Haene D De Clercq N Verocq S Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Critical Care*. 2020;24:495–495. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- [15]. Institut de Veille Sanitaire (France) Recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales: Comité technique national d'infection nosocomiale. Disponible sur <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/044000480-recommandations-pour-la-mise-en-oeuvre-d-un-tableau-de-bord-de-la-lutte-contre-les>. Consulté le 12 mai 2012
- [16]. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports DGS/DHOS. 2007. Définitions des infections associées aux soins; p. 11. CTINILS mai <http://ww.santé.gouv.fr>. Consulté le 12 mai 2012 . [Google Scholar]
- [17]. Haley RW. Extracharges and prolongation of state attributable to nosocomial infection: a prospective inter-hospital comparison. *Am J Med*. 1981;70:51–58. [PubMed] [Google Scholar]
- [18]. L'OMS appelle à une action mondiale contre l'état septique, responsable d'un décès sur 5 dans le monde <https://www.who.int/fr/news/item/08-09-2020-who-calls-for-global-action-on-sepsis---cause-of-1-in-5-deaths-worldwide>
- [19]. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 200. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1546-54.
- [20]. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 695-701
- [21]. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 240-7.
- [22]. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. (2017) 39:517–28. 10.1007/s00281-017-0639-8 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [23]. Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, Skirecki T, Winkler MS, Lachmann G, et al.. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis*. (2019) 19:e422–e36. 10.1016/S1473-3099(19)30567-5 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [24]. Tang BM, Huang SJ, McLean AS. Genome-wide transcription profiling of human sepsis: a systematic review. *Crit Care*. (2010) 14:R237. 10.1186/cc9392 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [25]. Tamayo E, Fernandez A, Almansa R, Carrasco E, Heredia M, Lajo C, et al.. Pro- and anti-inflammatory responses are regulated simultaneously from the first moments of septic shock. *Europ Cytokine Netw*. (2011) 22:82–7. 10.1684/ecn.2011.0281 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [26]. Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, Almansa R, Rico L, Gandia F, et al.. A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine*. (2012) 57:332–6. 10.1016/j.cyto.2011.12.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

- [27]. Cox LE, Walstein K, Vollger L, Reuner F, Bick A, Dotsch A, et al.. Neutrophil extracellular trap formation and nuclease activity in septic patients. *BMC Anesthes*. (2020) 20:15. 10.1186/s12871-019-0911-7 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [28]. Ortman W, Kolaczowska E. Age is the work of art? Impact of neutrophil and organism age on neutrophil extracellular trap formation. *Cell Tissue Res*. (2018) 371:473–88. 10.1007/s00441-017-2751-4 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [29]. Camicia G, Pozner R, de Larranaga G. Neutrophil extracellular traps in sepsis. *Shock*. (2014) 42:286–94. 10.1097/SHK.0000000000000221 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [30]. Saito S, Uchino S, Hayakawa M, Yamakawa K, Kudo D, Iizuka Y, et al.. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems. *J Crit Care*. (2019) 50:23–30. 10.1016/j.jcrc.2018.11.009 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [31]. Taylor FB, Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, et al.. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Haemost*. (2001) 86:1327–30. 10.1055/s-0037-1616068 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [32]. Saito S, Uchino S, Hayakawa M, Yamakawa K, Kudo D, Iizuka Y, et al.. Epidemiology of disseminated intravascular coagulation in sepsis and validation of scoring systems. *J Crit Care*. (2019) 50:23–30. 10.1016/j.jcrc.2018.11.009 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [33]. Taylor FB, Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, et al.. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis Haemost*. (2001) 86:1327–30. 10.1055/s-0037-1616068 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [34]. Iba T, Arakawa M, Di Nisio M, Gando S, Anan H, Sato K, et al.. Newly proposed sepsis-induced coagulopathy precedes international society on thrombosis and haemostasis overt-disseminated intravascular coagulation and predicts high mortality. *J Intensive Care Med*. (2020) 35:643–9. 10.1177/0885066618773679 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [35]. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost*. (2020) 46:89–95. 10.1055/s-0039-1694995 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [36]. van Hinsbergh VW. Endothelium-role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol*. (2012) 34:93–106. 10.1007/s00281-011-0285-5 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [37]. Kruger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular endothelial cell biology: an update. *Int J Mol Sci*. (2019)
- [38]. Ward PA, Gao H. Sepsis, complement and the dysregulated inflammatory response. *J Cell Mol Med*. (2009) 13:4154–60. 10.1111/j.1582-4934.2009.00893.x [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [39]. Denk S, Taylor RP, Wiegner R, Cook EM, Lindorfer MA, Pfeiffer K, et al.. Complement C5a-induced changes in neutrophil morphology during inflammation. *Scand J Immunol*. (2017) 86:143–55. 10.1111/sji.12580 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [40]. Cabrera-Perez J, Condotta SA, James BR, Kashem SW, Brincks EL, Rai D, et al.. Alterations in antigen-specific naive CD4 T cell precursors after sepsis impairs their

- responsiveness to pathogen challenge. *J Immunol.* (2015) 194:1609–20.
10.4049/jimmunol.1401711 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [41]. Sommerfeld O, Medyukhina A, Neugebauer S, Ghait M, Ulferts S, Lupp A, et al.. Targeting complement C5a receptor 1 for the treatment of immunosuppression in sepsis. *Mol Ther.* (2020) 29:338–346. 10.1016/j.ymthe.2020.09.008 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [42]. Xu R, Lin F, Bao C, Huang H, Ji C, Wang S, et al.. Complement 5a receptor-mediated neutrophil dysfunction is associated with a poor outcome in sepsis. *Cell Mol Immun.* (2016) 13:103–9. 10.1038/cmi.2014.136 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [43]. Vlaar APJ, de Bruin S, Busch M, Timmermans S, van Zeggeren IE, Koning R, et al.. Anti-C5a antibody IFX-1 (vilobelimab) treatment versus best supportive care for patients with severe COVID-19 (PANAMO): an exploratory, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Rheumat.* (2020) 2:e764–e773. 10.1016/S2665-9913(20)30341-6 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [44]. Delano MJ, Scumpia PO, Weinstein JS, Coco D, Nagaraj S, Kelly-Scumpia KM, et al.. MyD88-dependent expansion of an immature GR-1(+)CD11b(+) population induces T cell suppression and Th2 polarization in sepsis. *J Exp Med.* (2007) 204:1463–74. 10.1084/jem.20062602 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [45]. Taneja R, Sharma AP, Hallett MB, Findlay GP, Morris MR. Immature circulating neutrophils in sepsis have impaired phagocytosis and calcium signaling. *Shock.* (2008) 30:618–22. 10.1097/SHK.0b013e318173ef9c [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [46]. Munoz C, Carlet J, Fitting C, Misset B, Bleriot JP, Cavaillon JM. Dysregulation of *in vitro* cytokine production by monocytes during sepsis. *J Clin Invest.* (1991) 88:1747–54. 10.1172/JCI115493 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [47]. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Schmiege RE, Jr, Hui JJ, et al.. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol.* (2001) 166:6952–63. 10.4049/jimmunol.166.11.6952 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [48]. Fan X, Liu Z, Jin H, Yan J, Liang HP. Alterations of dendritic cells in sepsis: featured role in immunoparalysis. *BioMed*
- [49]. van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol.* (2017) 17:407–20. 10.1038/nri.2017.36 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [50]. Guo H, Ingolia NT, Weissman JS, Bartel DP. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA
- [51]. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, Huang KH, Lee MJ, et al.. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin*
- [52]. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, Belli A, Brohi K, Kovacs EJ, et al.. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment. *Lancet.* (2014) 384:1455–65. 10.1016/S0140-6736(14)60687-5 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [53]. Horiguchi H, Loftus TJ, Hawkins RB, Raymond SL, Stortz JA, Hollen MK, et al.. Innate immunity in the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome and

its implications for therapy. *Front Immunol.* (2018) 9:595. 10.3389/fimmu.2018.00595 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

- [54]. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al.. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama.* (2012) 307:2526–33. 10.1001/jama.2012.5669 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [55]. Iscimen R, Cartin-Ceba R, Yilmaz M, Khan H, Hubmayr RD, Afessa B, et al.. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study. *Crit Care Med.* (2008) 36:1518–22. 10.1097/CCM.0b013e31816fc2c0 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [56]. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al.. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *Jama.* (2016) 315:788–800. 10.1001/jama.2016.0291 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [57]. Tomashefski JF, Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* (2000). 21:435–66. 10.1016/S0272-5231(05)70158-1 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [58]. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Sem Resp Crit Care Med.* (2019) 40:31–9. 10.1055/s-0039-1683996 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [59]. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al.. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Revie Disease Primers.* (2019) 5:18. 10.1038/s41572-019-0069-0 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [60]. Cardinal-Fernandez P, Lorente JA, Ballen-Barragan A, Matute-Bello G. Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. New insights on a complex relationship. *Ann Am Thoracic Soc.* (2017) 14:844–50. 10.1513/AnnalsATS.201609-728PS [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [61]. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al.. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Revie Disease Primers.* (2019) 5:18. 10.1038/s41572-019-0069-0 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [62]. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med.* (2004) 351:159–69. 10.1056/NEJMra032401 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [63]. Prowle JR, Molan MP, Hornsey E, Bellomo R. Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: a pilot investigation. *Crit Care Med.* (2012) 40:1768–76. 10.1097/CCM.0b013e318246bd85 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [64]. De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Inten Care.* (2011) 1:27. 10.1186/2110-5820-1-27 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [65]. Verma SK, Molitoris BA. Renal endothelial injury and microvascular dysfunction in acute kidney injury. *Sem Nephrol.* (2015) 35:96–107. 10.1016/j.semnephrol.2015.01.010 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [66]. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ.* (2019) 364:k4891. 10.1136/bmj.k4891 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

- [67]. Honore PM, Nguyen HB, Gong M, Chawla LS, Bagshaw SM, Artigas A, et al.. Urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 and insulin-like growth factor-binding protein 7 for risk stratification of acute kidney injury in patients with sepsis. *Crit Care Med.* (2016) 44:1851–60. 10.1097/CCM.0000000000001827 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [68]. Roedl K, Jarczak D, Fischer M, Haddad M, Boenisch O, de Heer G, et al.. MR-proAdrenomedullin as predictor of renal replacement therapy in a cohort of critically ill patients with COVID-19. *Biomarkers.* (2021) 2021:1–20. 10.1080/1354750X.2021.1905067 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [69]. Habimana R, Choi I, Cho HJ, Kim D, Lee K, Jeong I. Sepsis-induced cardiac dysfunction: a review of pathophysiology. *Acute Crit Care.* (2020) 35:57–66. 10.4266/acc.2020.00248 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [70]. 112. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care.* (2014) 29:500–11. 10.1016/j.jcrc.2014.03.028 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [71]. Schulz R, Panas DL, Catena R, Moncada S, Olley PM, Lopaschuk GD. The role of nitric oxide in cardiac depression induced by interleukin-1 beta and tumour necrosis factor-alpha. *Br J Pharm.* (1995) 114:27–34. 10.1111/j.1476-5381.1995.tb14901.x [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [72]. Francis SE, Holden H, Holt CM, Duff GW. Interleukin-1 in myocardium and coronary arteries of patients with dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol.* (1998) 30:215–23. 10.1006/jmcc.1997.0592 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [73]. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med.* (2007) 35:1599–608. 10.1097/01.CCM.0000266683.64081.02 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [74]. Crouser ED, Julian MW, Huff JE, Joshi MS, Bauer JA, Gadd ME, et al.. Abnormal permeability of inner and outer mitochondrial membranes contributes independently to mitochondrial dysfunction in the liver during acute endotoxemia. *Crit Care Med.* (2004) 32:478–88. 10.1097/01.CCM.0000109449.99160.81 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [75]. Niederbichler AD, Hoesel LM, Westfall MV, Gao H, Ipaktchi KR, Sun L, et al.. An essential role for complement C5a in the pathogenesis of septic cardiac dysfunction. *J Exp Med.* (2006) 203:53–61. 10.1084/jem.20051207 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [76]. Bermejo-Martin JF, Rodriguez-Fernandez A, Herran-Monge R, Andaluz-Ojeda D, Muriel-Bombin A, Merino P, et al.. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. *J Internal Med.* (2014) 276:404–12. 10.1111/joim.12265 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [77]. Andaluz-Ojeda D, Iglesias V, Bobillo F, Almansa R, Rico L, Gandia F, et al.. Early natural killer cell counts in blood predict mortality in severe sepsis. *Crit Care.* (2011) 15:R243. 10.1186/cc10501 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [78]. Levy MM, Rhodes A, Evans LE, Steering Executive Committee of the Surviving Sepsis C. COUNTERPOINT: should the surviving sepsis campaign guidelines be retired? *No Chest.* (2019) 155:14–7. 10.1016/j.chest.2018.10.012 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

- [79]. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA*. 1966;275:470–473. doi: 10.1001/jama.1996.03530300054040. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [80]. 17es JNI, Lill
- [81]. Creamer A et al: Imaging in severe sepsis and septic shock: is early radiological identification of occult sources of infection needed? *Crit Care*. 18(suppl 2):P12, 2014
- [82]. - Diagnostic methods in sepsis: the need of speed FERNANDO RODRIGUES COELHO1, JOILSON OLIVEIRA MARTINS2
- [83]. - Choc septique **J. Lemarié, S. Gibot** (Chapitre 167 du traité complet)
- [84]. - Sepsis: an overview of the signs, symptoms, diagnosis, treatment and pathophysiology **Anne Hunt** -
- [85]. - **Sepsis and septic shock: new definitions, new diagnostic and therapeutic approaches** Silvano Espositoa, Giuseppe De Simonea, Giovanni Bocciab, Francesco De Carob, Pasquale Paglianoc
- [86]. - 1Singer M et al: The Third International Consensus Definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 315(8):801-10, 2016
- [87]. -Gauer RL: Early recognition and management of sepsis in adults: the first six hours. *Am Fam Physician*. 88(1):44-53, 2013
- [88]. -Singer M et al: qSOFA, cue confusion. *Ann Intern Med*. 168(4):293-5, 2018
- [89]. -Levy MM et al: The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med*. 46(6):997-1000, 2018
- [90]. -Rhodes A et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med*. 43(3):304-77, 2017
- [91]. -Dellinger RP et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 41(2):580- 637, 2013
- [92]. -Long B et al: Ready for prime time? Biomarkers in sepsis. *Emerg Med Clin North Am*. 35(1):109-22, 2017
- [93]. -Andriolo BN et al: Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 1:CD010959, 2017
- [94]. Diagnostic methods in sepsis: the need of speed FERNANDO RODRIGUES COELHO1, JOILSON OLIVEIRA MARTINS
- [95]. **Sepsis and septic shock: new definitions, new diagnostic and therapeutic approaches** Silvano Espositoa, Giuseppe De Simonea, Giovanni Bocciab, Francesco De Carob, Pasquale Paglianoc
- [96]. - Diagnostic methods in sepsis: the need of speed FERNANDO RODRIGUES COELHO1, JOILSON OLIVEIRA MARTINS
- [97]. Guillermo Ortiz-Ruiz • Carmelo Dueñas-Castell Editors Sepsis
- [98]. Prise en charge initiale du sepsis sévère et du choc septique Antoine Cuche Paul Rutz Lionel Trueb
- [99]. Gauer RL: Early recognition and management of sepsis in adults: the first six hours. *Am Fam Physician*. 88(1):44-53, 2013
- [100]. - Novosad SA et al: Vital signs: epidemiology of sepsis: prevalence of health care factors and opportunities for prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*.
- [101]. - Tunkel AR: Subdural empyema, epidural abscess, and suppurative intracranial thrombophlebitis. In: Bennett JE et al, eds: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, Updated Edition. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2015:1177-85

- [102]. (ProCESS Investigators et al. 2014). (G. Kumar et al. 2011) (Kaukonen et al. 2014) (Esteban et al. 2007) d'Annane et coll (Stoller et al. 2016) (Iskander et al. 2013) **J. Lemarié, S. Gibot**
- [103]. (Chapitre 167 du traité complet) , W. Joost Wiersinga Christopher W. Seymour Editors Handbook of Sepsis- méta-analyse de Fleischmann et al. en 2016
- [104]. Winters et al. 2010) (Annane et Sharshar 2015).(Iwashyna, Ely, Smith, et Langa 2010) (Yende et al. 2008
- [105]. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29(7):1303-1310. doi:10.1097/00003246-200107000-00002
- [106]. Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). Chest. 2011;140(5):1223-1231. doi:10.1378/chest.11-0352
- [107]. Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014. JAMA. 2017;318(13):1241-1249. doi:10.1001/jama.2017.13836
- [108]. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(3):259-272. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC
- [109]. (Winters et al. 2010) (Annane et Sharshar 2015).(Iwashyna, Ely, Smith, et Langa 2010) (Yende et al. 2008)
- [110]. Bone et al. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovativetherapies in sepsis.Chest. 2- Vincent CCM 3- Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, and Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med 2004 ; 32 : S455-S465.
- [111]. Opal SM. Concept of piro as a new conceptual framework to understand sepsis.
- [112]. Organisation mondiale de la santé, SOIXANTE-DIXIÈME ASSEMBLÉE MONDIALE DE LA SANTÉ
- [113]. Collège National des Enseignants en Réanimation Médicale.
- [114]. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29(7):1303-1310. doi:10.1097/00003246-200107000-00002
- [115]. Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014. JAMA. 2017;318(13):1241-1249. doi:10.1001/jama.2017.13836
- [116]. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(3):259-272. doi:10.1164/rccm.201504-0781OC
- [117].
- [118]. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. JAMA. 1995;274(12):968-974.
- [119]. Kumar A, et al. (2006)
- [120]. Tumbarello M, et al. (2007)
- [121]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7493499/>
- [122]. Vincent JL, et al. (2019) : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31151462/>
- [123]. Gaieski DF, et al. (2013) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23442987/>
- [124]. Kumar A, et al. (2009) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19696123/>
- [125]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557550/>
- [126]. Kumar A et al(2006) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16625125/>
- [127]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24421835/>

