

GRANDANGLE

INFECTIOLOGIE



Sepsis : la précision et la rapidité du diagnostic pour sauver des vies

Le sepsis est une infection sévère qui se complique de défaillances d'organes et qui peut rapidement être fatale. Dans ce contexte, il est nécessaire d'agir très vite dans la prise en charge des patients. L'étape de la documentation microbiologique est un élément essentiel du diagnostic pour identifier l'infection et mettre en œuvre une antibiothérapie adaptée.

Ce document rapporte l'expérience du laboratoire de microbiologie du Centre Hospitalier de Valenciennes qui, grâce à une profonde réorganisation, à la mise en place d'une automatisation totale et d'équipements performants et à une continuité de prise en charge des prélèvements 24h/24 a permis d'améliorer considérablement les délais de documentation.

Le bénéfice obtenu est bien entendu important pour les patients en situation de gravité, hospitalisés en service de soins critiques mais également pour l'ensemble des patients qui feront l'objet d'une adaptation thérapeutique plus rapide. Ceci a un impact positif tant à l'échelon individuel pour chaque patient infecté qu'à l'échelon collectif en termes de bon usage des anti-infectieux et de maîtrise de la résistance aux antibiotiques.

Dr Christian Cattoen

**LE SEPSIS,
GRANDE CAUSE
NATIONALE**

On estime que le sepsis atteint chaque année près de 50 millions de personnes dans le monde et occasionne plus de 11 millions de décès, dont 57 000 en France^[1,2] (autant que l'infarctus du myocarde). Ce fléau n'en est pas moins resté presque ignoré du grand public et n'était pas considéré, jusqu'à une date récente, comme une priorité de santé publique. Avec les nombreux décès de sepsis liés à la COVID 19, la pandémie que nous traversons a brutalement rappelé que le risque infectieux n'appartient pas au passé, venant renforcer l'impératif de **replacer le sepsis au cœur des enjeux de la politique de santé.**

Le sepsis est grevé d'une importante mortalité, de plus de 25 % globalement, jusqu'à 50 % dans le choc septique.^[1,3] De lourdes séquelles peuvent affecter les survivants.^[4] Une part importante de ces décès et de ces séquelles sont pourtant évitables. Les deux facteurs-clés du pronostic sont parfaitement connus :

- la précocité du diagnostic et du traitement : chaque heure compte ;
- l'adéquation de l'antibiothérapie, qui doit être efficace d'emblée sans majorer en pure perte le risque de multirésistance bactérienne.

La prise en charge du sepsis constitue également un coût important dans les dépenses de santé, avec une durée moyenne de séjour de 9 jours^[5,6] et un coût moyen de 16 000€^[2] par hospitalisation.

**Nouvelle définition du sepsis : consensus international de 2016
« Sepsis-3 »^[7]**

- > État aigu de dysrégulation de la réponse de l'organisme à une infection, bactérienne, virale, fongique ou parasitaire ;
- > Entraînant la perte de fonction d'un ou plusieurs organes ;
- > Avec risque vital pour le patient.

Choc septique : sepsis accompagné de défaillance circulatoire et de souffrance cellulaire majeure.

L'OMS a lancé en 2017 un appel à tous les états membres pour combattre le sepsis. La France est résolument partie prenante de cette démarche. Sous l'égide du Ministère de la santé, de l'Inserm, de l'Institut Pasteur, avec la participation de nombreuses sociétés savantes médicales et académiques, un groupe de travail pluridisciplinaire (réanimation, urgences, microbiologie, hygiène hospitalière...) s'est constitué en septembre 2018 autour d'un énoncé en forme de cri de ralliement : « *Sepsis – Tous unis contre un fléau méconnu* ». Le rapport commandé par le Directeur général de la santé et coordonné par le Pr Djillali Annane, chargé de mission, a été remis en septembre 2019 et publié sur le site solidarites-sante.gouv.fr. Ses préconisations représentent la « feuille de route » des actions à entreprendre à toutes les étapes du parcours de soins.^[8]

Il est temps d'agir. Il s'agira, entre autres : d'optimiser la démarche diagnostique et thérapeutique • de former les personnels soignants • de renforcer les compétences médicales • de développer des unités de soins intensifs bien équipées, adossées à un plateau technique performant...

Pour relever ces défis, les établissements de santé devront peu à peu renforcer à la fois les compétences humaines et les performances de leurs outils de diagnostic, en se dotant d'une solution globale performante 24h/24 et 7j/7. Le taux de survie des patients septiques en dépend.



Important établissement de la région Hauts-de-France, l'hôpital de Valenciennes draine un vaste et dense bassin de population. En mars 2021, il s'est doté d'une solution globale de haute technologie pour le diagnostic microbiologique. Le Dr Cattoen, chef du service de microbiologie et l'un des principaux instigateurs de cet ambitieux projet, a accepté de partager son expérience. Les critères de qualité de la prise en charge du sepsis sont connus et le dénominateur commun en est le temps :

- rapidité du diagnostic biologique (intégration des biomarqueurs pour le tri des patients, infection virale ou bactérienne);
- transmission en temps réel de l'information aux cliniciens et aux infectiologues sur la sensibilité aux antibiotiques;
- précocité et adaptation du traitement antibiotique.



Il a été amplement démontré que « **chaque heure compte** » et influe considérablement sur le pronostic vital et fonctionnel.^[9] L'instauration précoce d'un traitement antibiotique approprié est essentielle pour réduire la charge bactérienne responsable de la réponse inflammatoire dérégulée.

LE SEPSIS EST UNE URGENGE MÉDICALE

Made for World Sepsis Day by lingruen-gmbh.com



Figure 1. Corrélation entre la précocité du traitement antibiotique efficace et le pronostic du sepsis.

SOLUTION GLOBALE AUTOMATISÉE

Une solution globale automatisée, cohérente, opérationnelle 24h/24

Pour déployer dans un établissement de soins un équipement de cette envergure, il est indispensable d'obtenir l'adhésion des instances administratives et financières de l'hôpital et de l'ARS. La réussite du projet doit beaucoup à cette confiance réciproque, développée par la « triple alliance » des urgentistes/réanimateurs, des infectiologues et des biologistes. L'objectif partagé est double : **l'amélioration du service médical rendu**, qui fait bénéficier les patients des meilleures conditions de diagnostic et de traitement, et **l'optimisation des indicateurs de qualité** qui témoignent de ce bénéfice :

- standardisation • sécurisation du prélèvement • traçabilité
- rapidité du rendu des résultats • meilleure mobilisation des ressources

Cette solution globale nous a permis de réduire au minimum de 24h les délais de prise en charge.



L'automatisation des hémocultures (BACT/ALERT® VIRTUO®) permet de charger et décharger les flacons, 24h/24 et 7j/7 sans intervention manuelle. La surveillance optique continue assure une notification immédiate des cultures positives tout en générant des indicateurs de qualité indispensables. Le gain de temps de détection des hémocultures positives induit une diminution des délais de décision pour les cliniciens.

Nous sommes également dotés d'une chaîne robotisée (WASPLab®) capable de travailler 24h/24 de façon autonome et parfaitement standardisée. La traçabilité est totale et toutes les images sont archivées. Le logiciel d'intelligence artificielle (PhenoMATRIX™) permet d'identifier et dénombrer les colonies et de trier les boîtes. Les informations nécessaires à la suite de l'analyse sont transmises à la solution VITEK® qui identifie et réalise un antibiogramme qui suffit le plus souvent aux décisions thérapeutiques. La solution globale mise en place a considérablement amélioré la démarche diagnostique pour l'identification et les CMI. Des protocoles ciblés en fonction de l'agent pathogène identifié, élaborés et mis à jour par les utilisateurs, permettent de gagner jusqu'à 72h dans la documentation.

La solution complète passe enfin par l'intégration des techniques de biologie moléculaire (PCR Multiplex avec FilmArray®) qui, dans un contexte d'urgence et selon l'approche syndromique, permet de distinguer, dans un délai ne dépassant pas une heure, une méningite virale d'une méningite bactérienne, d'identifier un virus de la grippe A ou de la COVID-19.

Des protocoles précis et argumentés ont été élaborés en concertation avec les cliniciens, de façon à ce que la démarche diagnostique soit toujours la mieux adaptée à la situation clinique :

- pour gagner du temps et de l'efficacité,
- pour optimiser le rapport coût/bénéfice,
- pour épargner les antibiotiques de dernier recours et les prescrire seulement lorsque la situation clinico-biologique le justifie.

PROTOCO-
LISATION ET
CHAÎNAGE
DES TÂCHES

ORGANISATION
24/7

INDICATEURS
DE PERFORMANCE
À L'ÉTUDE

Organisation et mobilisation des équipes pour une couverture « 24/7 »



Pour maximiser le bénéfice médical des appareillages de haute technologie, il était indispensable que le laboratoire de microbiologie **soit opérationnel 24h/24 et 7j/7**. Informés bien en amont et tout au long du processus, les techniciens de laboratoire ont adhéré pleinement au projet, malgré le profond bouleversement de leurs pratiques professionnelles et de leurs horaires de travail.

Bien que la crise sanitaire ait mis en suspens beaucoup de travaux en cours, nous prévoyons d'évaluer les bénéfices cliniques de ces nouveaux outils, par exemple en confrontant, avant et après leur déploiement, les données des logiciels du laboratoire et celles des logiciels de prescription. Nous allons mesurer le délai séparant la positivité de l'hémoculture de la prescription antibiotique initiale, sa pertinence, le délai d'ajustement de l'antibiogramme, le taux d'épargne des antibiotiques de recours, l'issue clinique...

Diminution de la mortalité des bactériémies à BGN après implémentation d'un appareillage de haute technologie pour l'identification et l'antibiogramme

Les résultats cliniques « avant/après » l'implémentation de dispositifs d'identification et d'antibiogramme rapides ont été comparés pour 116 patients avec hémoculture positive à BGN (bactérie à Gram négatif).^[10] Les auteurs montrent :

- > une diminution des délais de rendu de la coloration de Gram ;
- > une communication plus précoce des résultats de sensibilité aux antibiotiques ;
- > une probabilité accrue d'antibiothérapie adaptée à spectre étroit à 72 h ;
- > une augmentation du taux de résolution du sepsis (93 % contre 78 %) ;
- > une diminution de 85 % de la mortalité à 30 jours (HR 0,15 ; IC95 0,023-0,846).

POINT DE VUE
DE L'INFECTIO-
LOGUE

Équipement du laboratoire, facteur d'attractivité pour les infectiologues

Praticien hospitalier, infectiologue, chef du service de maladies infectieuses et tropicales du CH de Valenciennes depuis 2016, le Dr Nicolas Ettahar nous livre le point de vue du clinicien sur les mérites de la solution globale de diagnostic microbiologique récemment déployée dans l'établissement.

Pour les cliniciens, le déploiement des nouveaux outils de diagnostic a été un véritable tournant et une surprise largement supérieure à nos attentes. Ayant été interne en laboratoire de microbiologie il y a quelque 10 ans, je mesure le pas de géant accompli en si peu de temps par la technologie. Le service rendu aux patients est considérablement amélioré, avec en particulier un gain de temps particulièrement précieux dans le sepsis.

Une solution globale telle que déployée par l'équipe du Dr Cattoen a considérablement raccourci la durée d'une antibiothérapie probabiliste au profit d'une antibiothérapie documentée et adaptée.

- > Le réajustement peut se faire dans la journée, au lieu des 72 h qui étaient encore considérées comme le délai de référence auparavant: un gain de temps important quand on sait que chaque minute compte chez un patient sepsis.
- > Grâce à l'exactitude et à la précocité de l'identification, on épargne aussi 48 h de traitement à large spectre. Ce résultat a des conséquences positives pour le patient lui-même, en termes de tolérance et de préservation du microbiote. Il est bénéfique aussi pour la protection de l'écologie bactérienne de l'établissement et plus généralement pour la santé publique, en contribuant à lutter contre l'expansion des bactéries hautement résistantes émergentes, enjeu important qui gravite autour du sepsis.

Les délais raccourcis de rendu des résultats et l'exactitude des CMI, notamment vis-à-vis des nouvelles molécules antibiotiques, comportent de nombreux avantages pour améliorer la prise en charge du patient souffrant de sepsis: ciblage précoce des antibiotiques intégrant les nouvelles molécules, meilleur suivi thérapeutique, fréquence des bilans, adaptation posologique...

Ce type de solution améliorera sans conteste plusieurs paramètres clés pour le patient atteint de sepsis:

- raccourcir la durée d'hospitalisation grâce à une amélioration clinique plus rapide;
- limiter l'iatrogénie médicamenteuse, diminuer les résistances bactériennes;
- voire diminuer le nombre d'hospitalisations injustifiées.

Référent en matière d'antibiothérapie et de maniement des molécules innovantes, l'infectiologue est aussi un maillon essentiel de la lutte contre l'émergence des résistances bactériennes, considérées par l'OMS depuis 2015 comme «l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale» et dont l'une des causes principales est la prescription excessive et inadéquate des antibiotiques. Les nouveaux outils dont nous disposons permettent une diminution de la durée d'antibiothérapie probabiliste à large spectre, durée dont on connaît le rôle dans les résistances bactériennes et les effets indésirables iatrogènes.

Le métier d'infectiologue a radicalement changé en une décennie. Je considère ces transformations comme extrêmement stimulantes. Elles donnent le sentiment d'être l'un des acteurs d'une aventure moderne de la médecine. La qualité de vie professionnelle et l'intérêt de la spécialité s'en trouvent renforcés.

LES RÈGLES D'AIRAIN DE LA PRISE EN CHARGE DU SEPSIS :

- Prélèvements microbiologiques immédiats ;
- Antibiothérapie à large spectre commencée dans l'heure qui suit ;
- Communication rapide des informations d'identification microbienne et de sensibilité pour réajuster le traitement ;
- Monitoring des concentrations plasmatiques.

LE PATIENT SEPTIQUE EST FRAGILE ET PARTICULIÈREMENT EXPOSÉ À UNE INADÉQUATION DES POSOLOGIES. Les patients souffrant de sepsis ou de choc septique se caractérisent par des modifications substantielles des volumes de diffusion et du métabolisme des antibiotiques. Les stratégies posologiques des agents antimicrobiens doivent être optimisées sur la base d'objectifs pharmacocinétiques/ pharmacodynamiques.

POINTS À RETENIR

LE MICROBIOLOGISTE, L'INFECTIOLOGUE ET LE RÉANIMATEUR RESTENT MAÎTRES À BORD.

Les dispositifs automatisés de diagnostic microbiologique, appuyés sur des méthodes innovantes, ne sont pas rigides. Ils laissent aux médecins et aux biologistes la possibilité d'adapter la démarche diagnostique aux situations cliniques et/ou locales, et de protocoliser le panel d'antibiotiques à tester.

SOLUTION GLOBALE POUR LE DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE. Un ensemble cohérent, non une juxtaposition de dispositifs ; les tâches confiées aux automates et aux différents appareils n'ont pas été conçues isolément, appareil par appareil, mais intégrées dans une procédure d'ensemble que l'on pourrait qualifier de « parcours de laboratoire », par analogie avec le « parcours de soins ».

[1] Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva: WHO; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

[2] <https://solidarites-sante.gouv.fr/>

[3] Angus DC, *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303-1310.

[4] Levy MM, *et al.* Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Inf Dis.* 2012; 12:919-924.

[5] Nestrigue C, Or Z. Estimation du surcoût des événements indésirables associés aux soins à l'hôpital en France. Rapport de l'IRDES 2012/02.

[6] C. Adrie, *et al.* Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition

(community, hospital, or intensive care unit) as determinants of work-load and cost. *J.Critical Care*, 2005 Mar;20(1):46-58.

[7] Singer M, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801-10.

[8] Annane D. Sepsis – Tous unis contre un fléau méconnu. Rapport au DGS. Septembre 2018. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sepsis_dgs_130919.pdf.

[9] Kumar A, *et al.* Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.

[10] Babowicz F, *et al.* Impact of Accelerate Pheno and BacT/Alert Virtuon on clinical processes and outcomes in patients with sepsis and concurrent gram-negative bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65:e02364-20.

Auteur: Dr Christian Cattoen (CH Valenciennes). **Remerciements:** Dr Nicolas Ettahar (CH Valenciennes). **Rédaction:** Martine Lenoble. **Liens d'intérêts:** Dr Christian Cattoen (CH Valenciennes): contrat d'expertise (bioMérieux). **Directrice de Clientèle:** Noëlle Croisat, Éditions John Libbey Eurotext, 0763590368, noelle.croisat@jle.com. **Chef de projet:** Valérie Toulgoat, valerie.toulgoat@jle.com. **Conception graphique:** Stéphane Bouchard. **Crédits photo:** @bioMérieux. Document réservé à l'usage exclusif du corps médical. **Dépôt légal:** ©John Libbey 2021. La publication de ce contenu est effectuée sous la seule responsabilité de l'éditeur et de l'auteur. Ce document est diffusé en tant que service d'information aux professionnels de santé par **bioMérieux**.

