



# AU COEUR DU SEPSIS

François M. Carrier, MD FRCPC  
Anesthésiologiste - Médecine de soins intensifs  
CHUM

Professeur adjoint de clinique - Université de Montréal

# SOMMAIRE

- Définitions
- Physiopathologie
- Contrôle microbiologique
- Réanimation initiale
- Réanimation volémique
- Vasopresseurs
- Cardiomyopathie septique
- Ventilation mécanique

# DÉFINITIONS

# DÉFINITIONS

## ■ SIRS ( $\geq 2$ )

- Température  $> 38.5$  ou  $< 35.0^{\circ}\text{C}$
- FC  $> 90$
- FR  $> 20$  ou  $\text{PCO}_2 < 32$  mmHg
- GB  $> 12\ 000$  ou  $< 4000$  ou  $> 10\%$  stabs

*Bone RC et al., Definitions for sepsis and organ failure, Chest 1992*

## ■ Sepsis

- Culture positive ou infection suspectée
- Signe d'inflammation systémique et/ou dysfonction d'organe

*Dellinger RP et al., Surviving Sepsis Campaign, CCM 2013; 41:580*

# DÉFINITIONS

- Sepsis sévère
  - Sepsis
  - Défaillance d'un organe ou signe d'hypoperfusion
- Hypotension induite par le sepsis
  - Sepsis
  - TAm < 70 mmHg ou TAs < 90 mmHg ou chute de 40 mmHg de la TAs
- Choc septique
  - Hypotension induite par le sepsis ou hyperlactatémie réfractaire à la réanimation liquidienne

# DÉFINITIONS

- Signes d'hypoperfusion:
  - Hypotension induite par le sepsis
  - Hyperlactatémie ( $> 4$  mmol/L)
  - Oligurie ( $< 0,5$  mL/kg/h pendant  $> 2$  h)
- Défaillances d'organe:
  - ALI (P/F  $< 250$  ou  $< 200$  si pneumonie)
  - IRA (créatininémie  $> 175$   $\mu$ mol/L)
  - Cholestase (bilirubinémie  $> 34$   $\mu$ mol/L)
  - Thrombocytopénie ( $< 100\ 000$  /  $\mu$ L)
  - Coagulopathie (INR  $> 1,5$ )

# CHOC ET PRONOSTIC

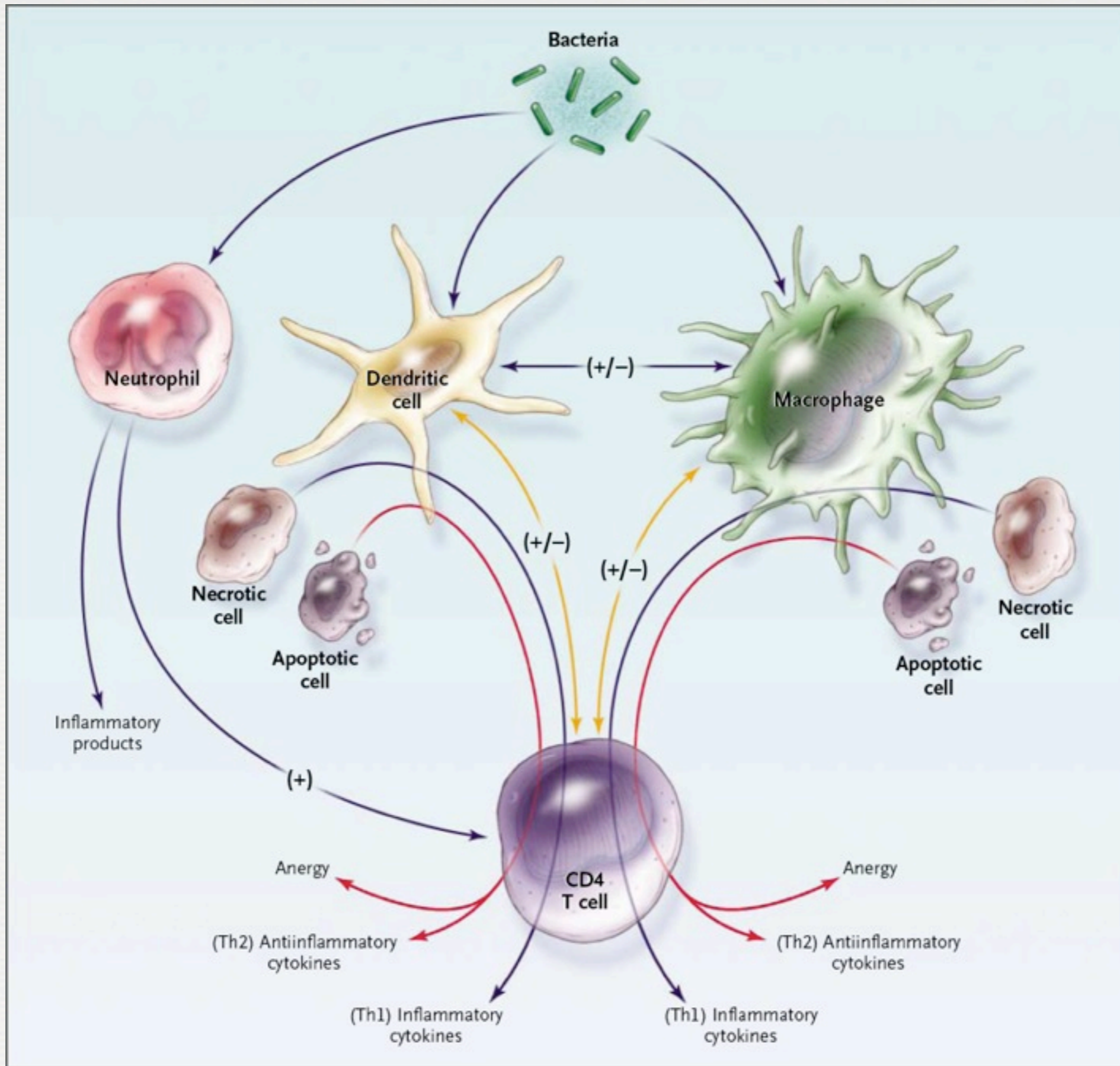
Choc	Mortalité hospitalière
Lactates > 4	30 %
Vasopresseurs	37 %
Vasopresseurs + lactates > 4	46 %

# PHYSIOPATHOLOGIE

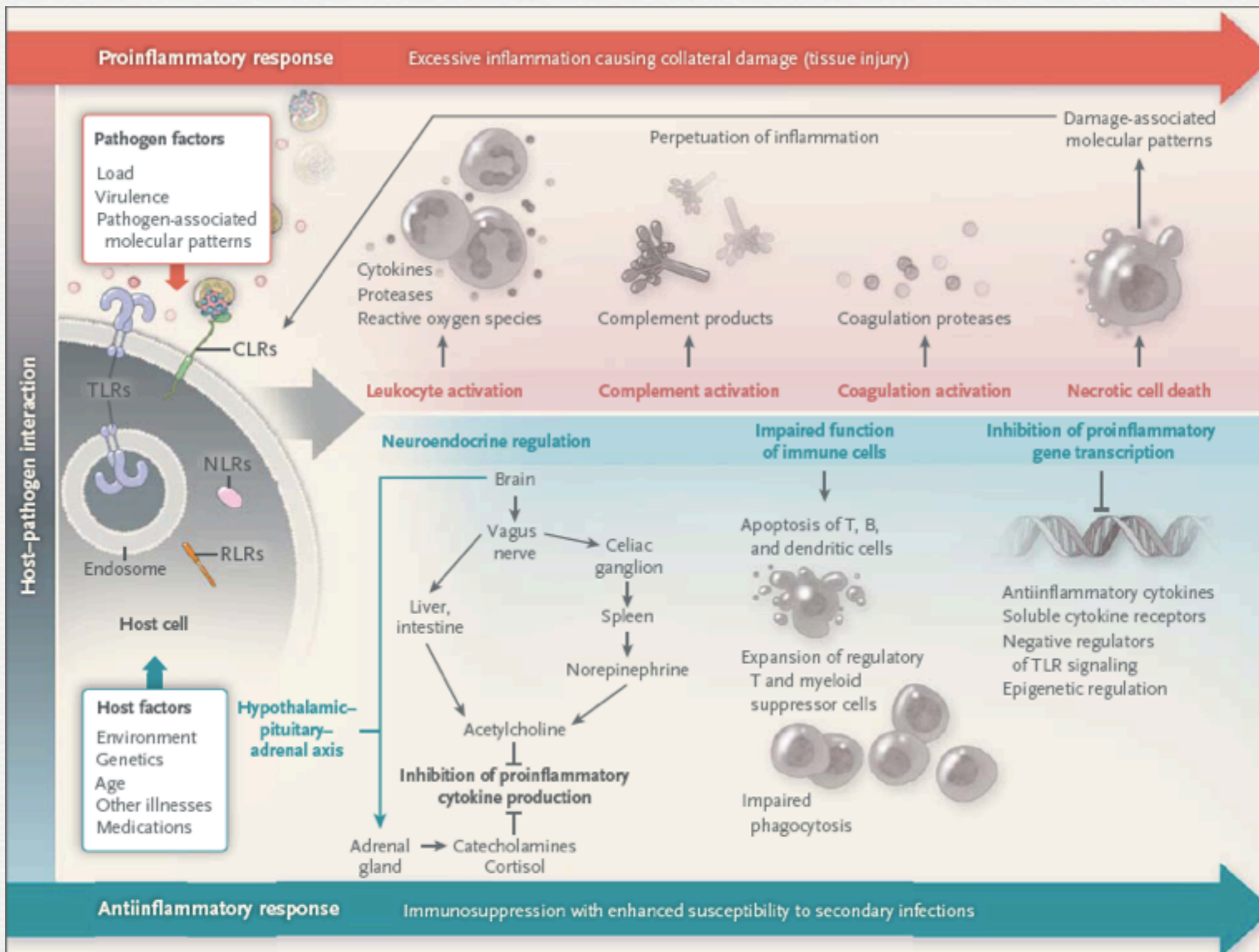


# PHYSIOPATHOLOGIE

- Réponse systémique de l'hôte face à une infection envahissante
- Événements biologiques
  - Entrée de déclencheurs
  - Réaction inflammatoire systémique
  - Atteinte immunologique
  - État de choc
  - Atteinte d'organes



# IMMUNOLOGIE



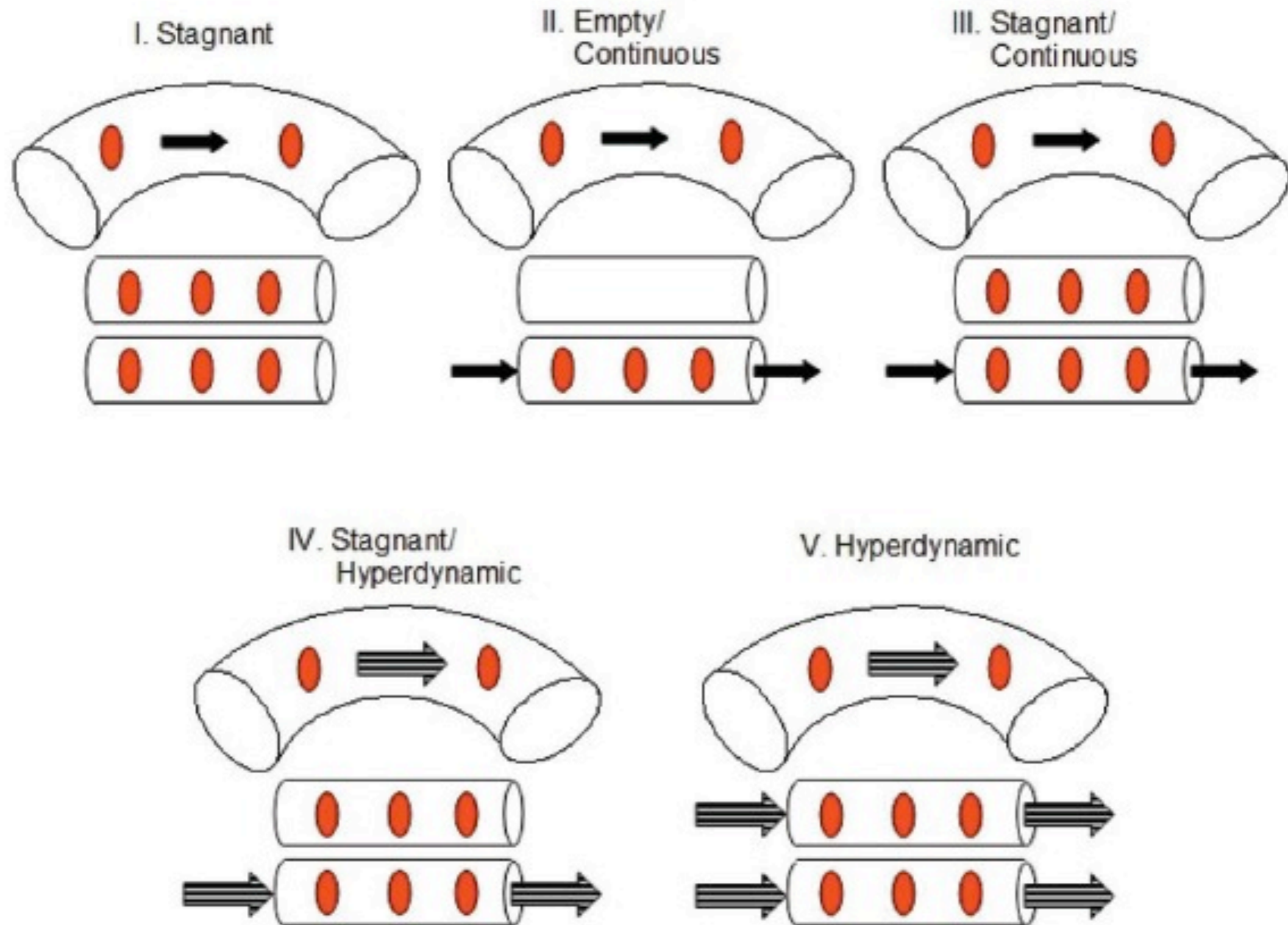
# ÉTAT DE CHOC

- Délivrance **Choc ≠ Hypotension** (CO<sub>2</sub>)
- Signes d'hypoperfusion tissulaire

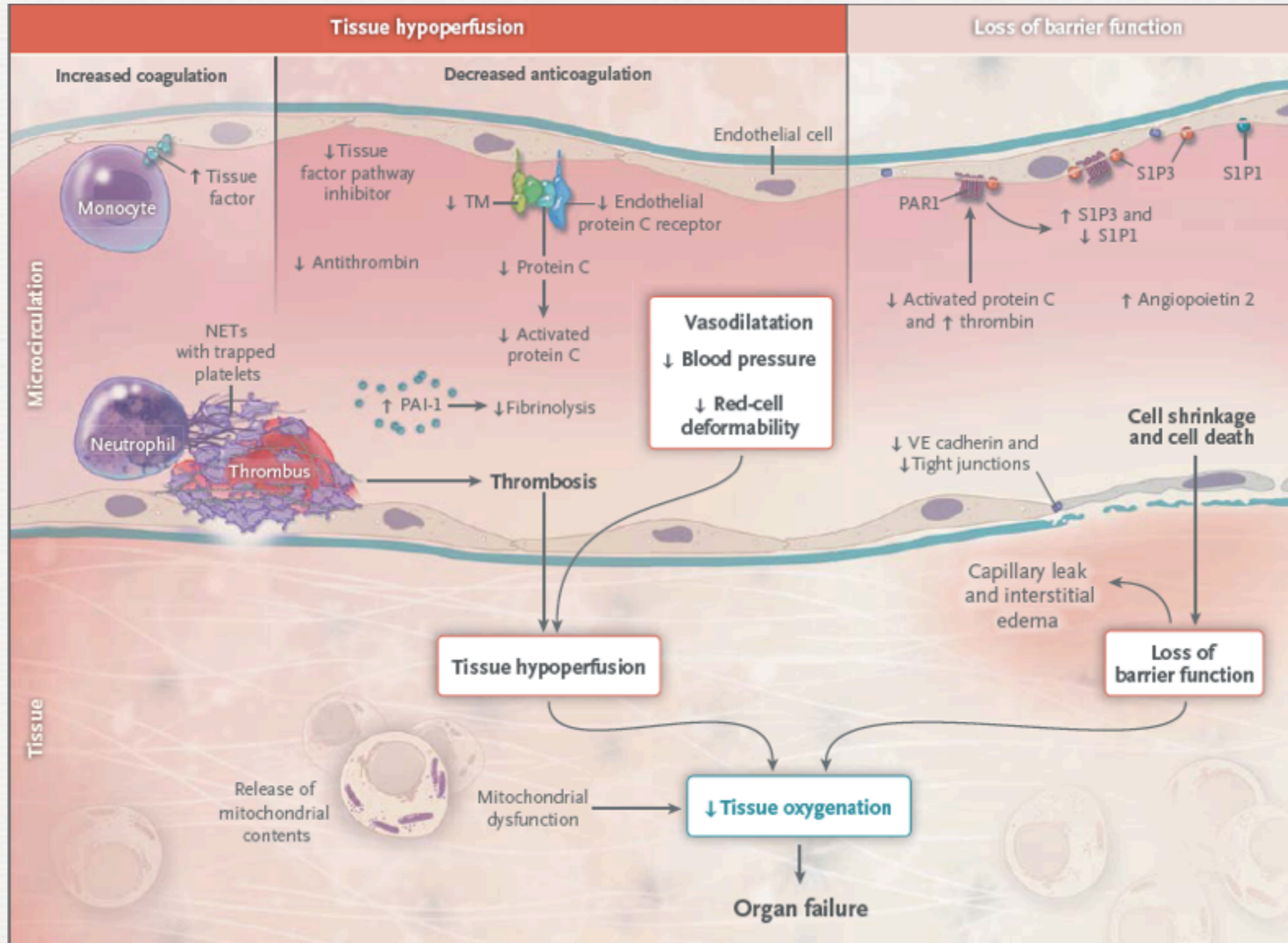
# HÉMODYNAMIE

- Atteinte macrocirculatoire
  - Hypovolémie
    - Hyperperméabilité capillaire
  - Atteinte vasculaire
    - Vénodilatation
    - Vasodilatation artérielle et artériolaire
  - Cardiomyopathie
    - Atteinte contractile
- Atteinte microcirculatoire
  - Oedème interstitiel
  - Shunt artério-veineux périphériques
  - Stagnation et thrombose capillaire

## Classification of Microcirculatory Abnormalities in Distributive Shock



# HYPOPERFUSION



# ATTEINTE D'ORGANES

- Atteintes d'organes
  - Ischémie et nécrose
    - Diminution de la pression de perfusion
    - Débit cardiaque insuffisant
    - Atteinte microcirculatoire
    - Oedème interstitiel
    - Inhibition de la phosphorylation oxydative
  - Apoptose
    - Médiateurs et endotoxines

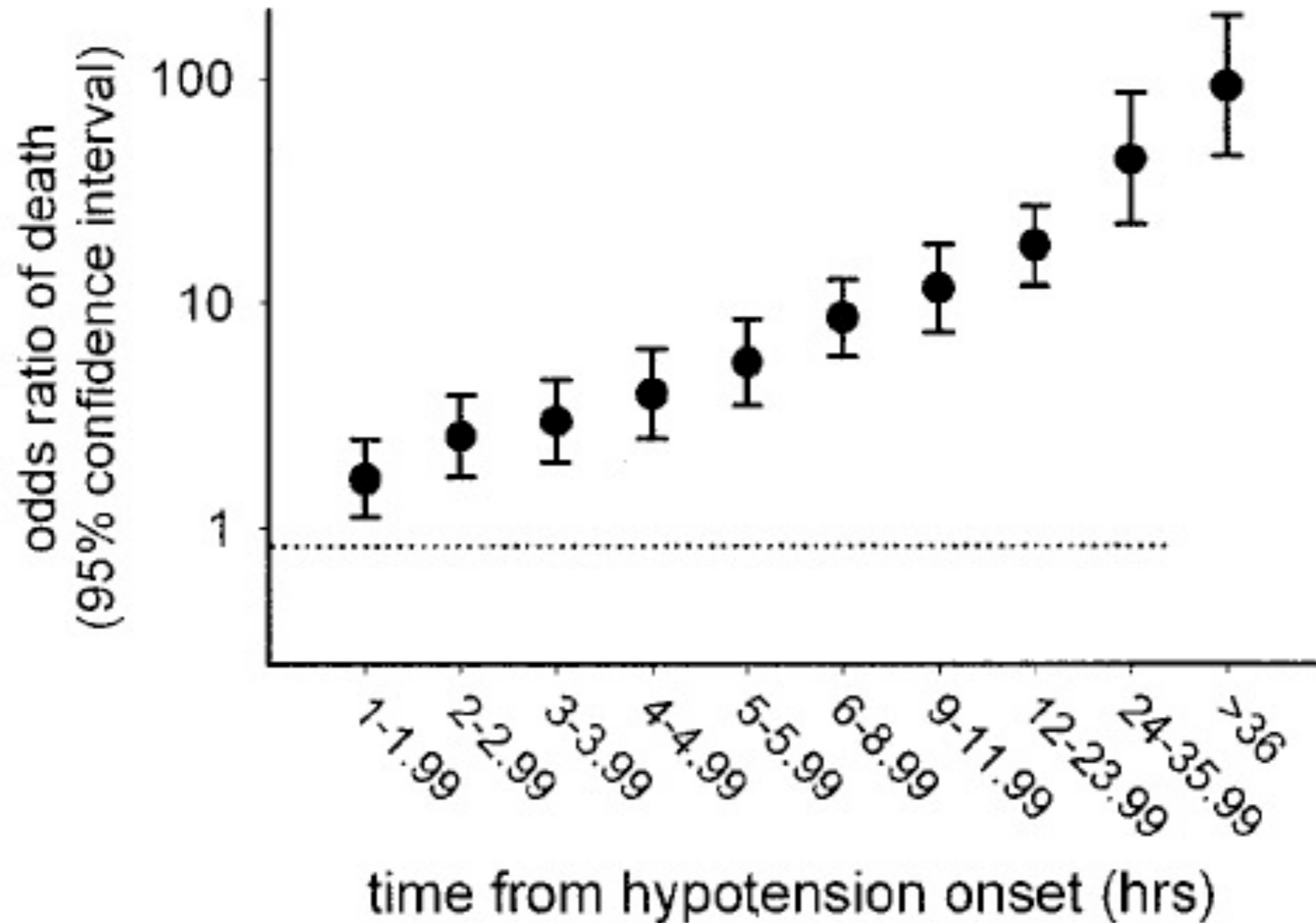


# MANAGEMENT

# MICROBIOLOGIE

- Hémocultures x 2
- Antibiotiques < 1 h suivant le diagnostic de sepsis sévère ou de choc septique
- Thérapie combinée si:
  - Neutropénie
  - Suspicion de pseudomonas ou de pneumocoque
- Contrôler la source (imagerie et intervention)

## Début antibiothérapie et hypotension



# RÉANIMATION VOLÉMIQUE

- Optimiser pré-charge
  - Hypovolémie à corriger
  - Capacitance veineuse augmentée
  - Dysfonction diastolique

Choc vasoplégique avec débit cardiaque diminué à normal

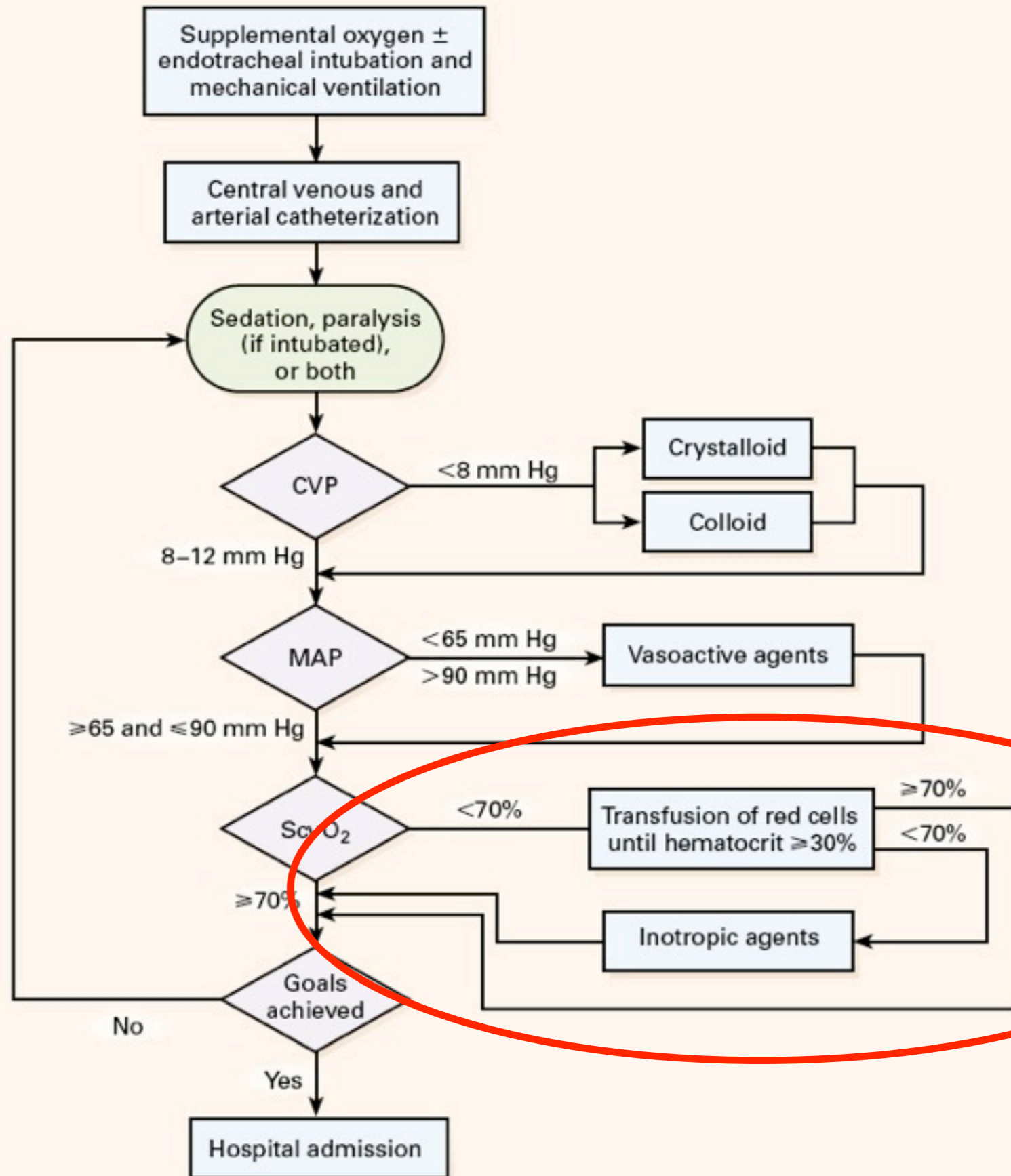
∴

Choc vasoplégique à débit cardiaque normal à augmenté

# RÉANIMATION VOLÉMIQUE

- Réanimation initiale basée sur des objectifs (6 heures)
  - Cristalloïdes et/ou albumine 5%
  - Objectifs:
    - PVC > 8-12 mmHG
    - PAM > 65 mmHg
    - Diurèse > 0,5 mL/kg/h
    - SvcO<sub>2</sub> > 70%
  - Normaliser les lactates
  - Bolus de 500 mL à la fois ad environ 30 mL/kg
  - Cesser lorsqu'il n'y a plus de bénéfice hémodynamique

# Réanimation initiale avec $S_{vc}O_2$



**TABLE 4. TREATMENTS ADMINISTERED.\***

TREATMENT	HOURS AFTER THE START OF THERAPY		
	0-6	7-72	0-72
Total fluids (ml)			
Standard therapy	3499±2438	10,602±6,216	13,358±7,729
EGDT	4981±2984	8,625±5,162	13,443±6,390
P value	<0.001	0.01	0.73
Red-cell transfusion (%)			
Standard therapy	18.5	32.8	44.5
EGDT	64.1	11.1	68.4
P value	<0.001	<0.001	<0.001
Any vasopressor (%)†			
Standard therapy	30.3	42.9	51.3
EGDT	27.4	29.1	36.8
P value	0.62	0.03	0.02
Inotropic agent (dobutamine) (%)			
Standard therapy	0.8	8.4	9.2
EGDT	13.7	14.5	15.4
P value	<0.001	0.14	0.15
Mechanical ventilation (%)			
Standard therapy	53.8	16.8	70.6
EGDT	53.0	2.6	55.6
P value	0.90	<0.001	0.02
Pulmonary-artery catheterization (%)‡			
Standard therapy	3.4	28.6	31.9
EGDT	0	18.0	18.0
P value	0.12	0.04	0.01

## Mortalité

- 28 jours: RR 0.58 (0.39-0.87)
- 60 jours: RR 0.67 (0.46-0.96)

n = 256

# OBJECTIFS

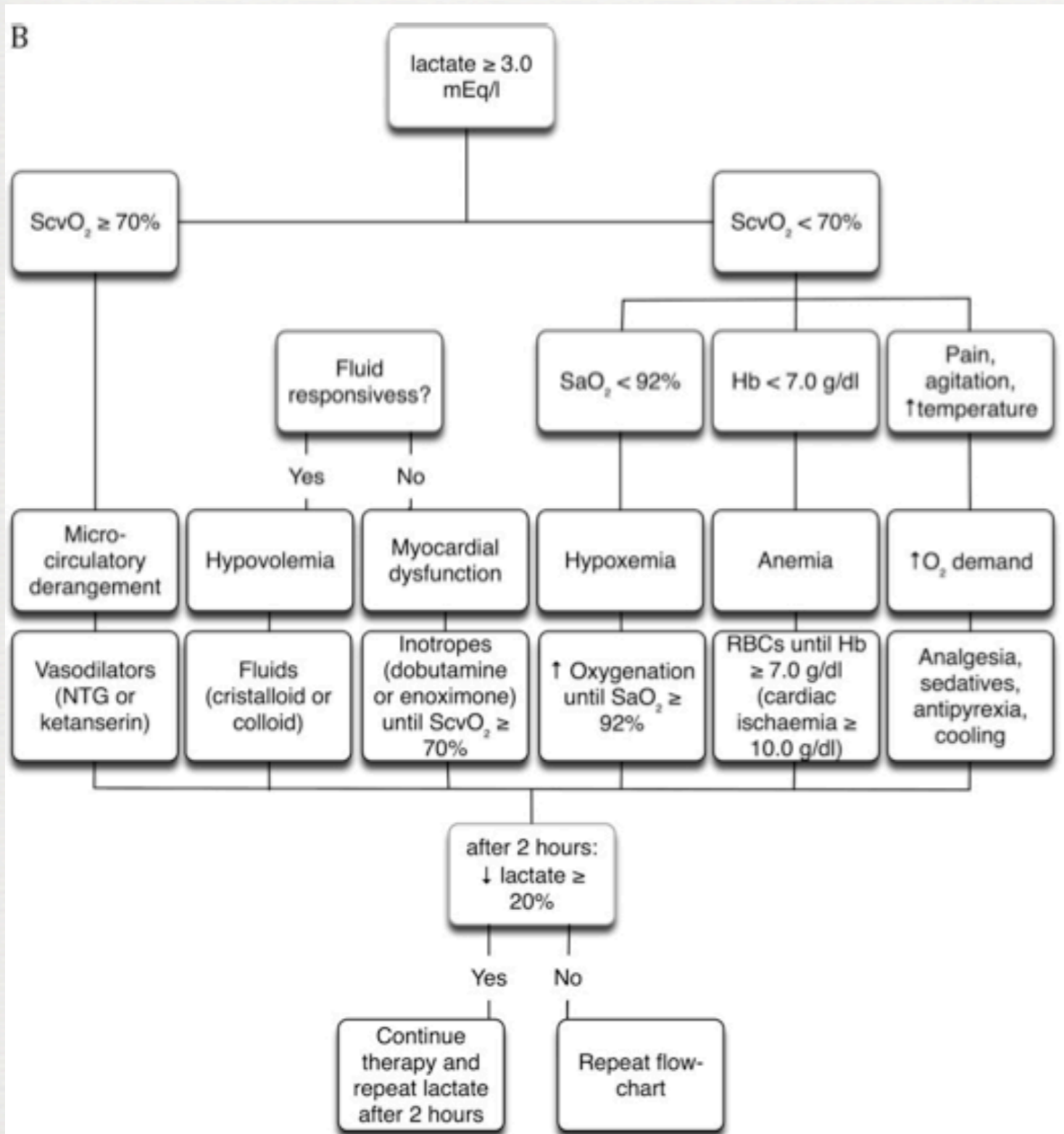
**Table 5.** Hospital Mortality and Length of Stay

Variable	Lactate Clearance Group (n = 150)	Scvo <sub>2</sub> Group (n = 150)	Proportion Difference (95% Confidence Interval)	P Value <sup>b</sup>
In-hospital mortality, No. (%) <sup>a</sup>				
Intent to treat	25 (17)	34 (23)	6 (−3 to 15)	
Per protocol	25 (17)	33 (22)	5 (−3 to 14)	
Length of stay, mean (SD), d				
ICU	5.9 (8.46)	5.6 (7.39)		.75
Hospital	11.4 (10.89)	12.1 (11.68)		.60
Hospital complications				
Ventilator-free days, mean (SD)	9.3 (10.31)	9.9 (11.09)		.67
Multiple organ failure, No. (%)	37 (25)	33 (22)		.68
Care withdrawn, No. (%)	14 (9)	23 (15)		.15

- Sepsis avec hypotension ou lactates > 4 à l'urgence
- S<sub>cv</sub>O<sub>2</sub> vs. clairance lactates (10% q 2h)



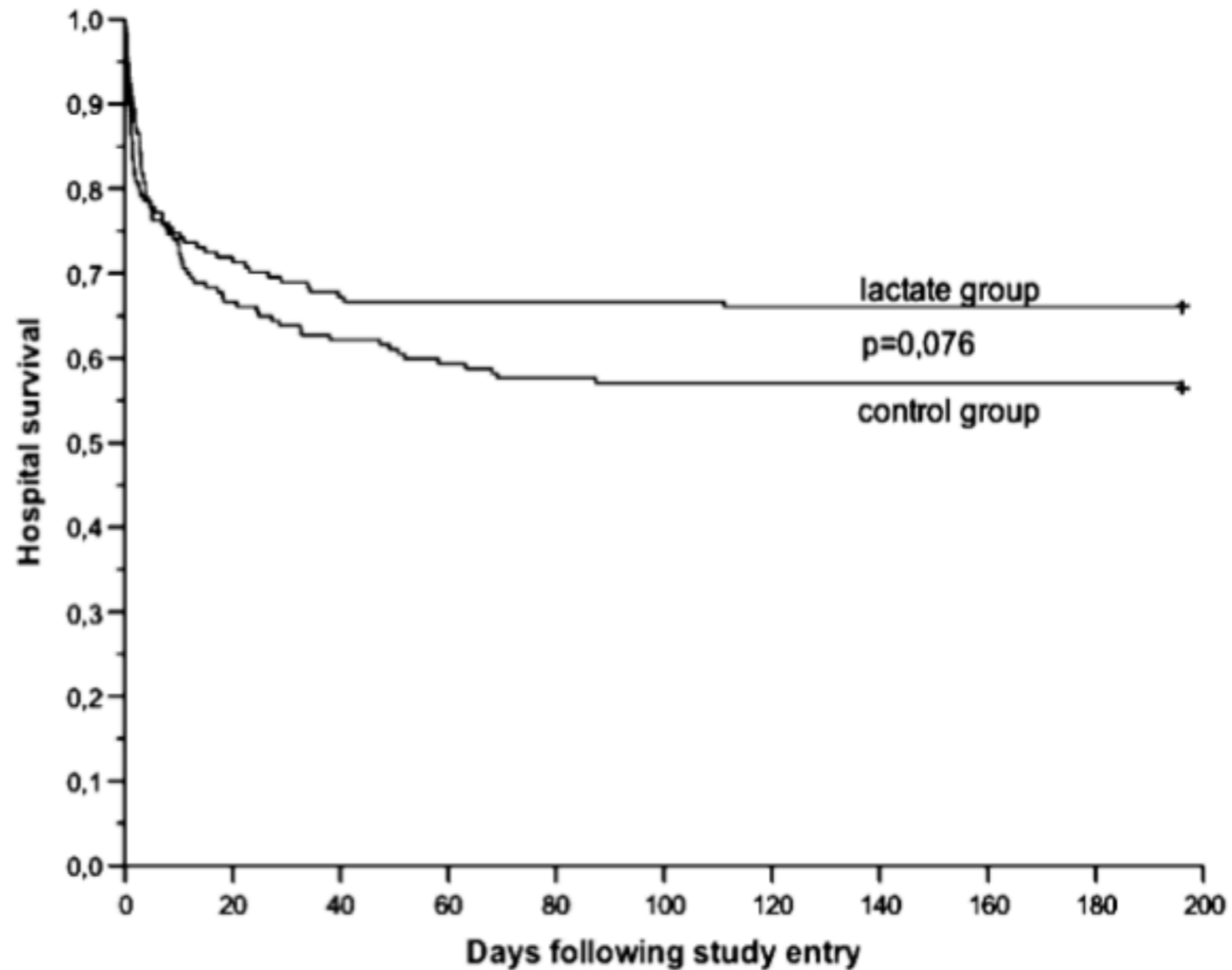
# OBJECTIFS



- À l'admission aux SI
- Patients avec sepsis et lactates > 3 mmol/L
- Clairance de 20 % q 2 h vs. traitement habituel
- $S_{vc}O_2$  PRN dans le groupe contrôle

# OBJECTIFS

lactates idem dans les 2 groupes



Number at risk:	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200
Control	177	118	110	105	102	101	101	101	101	101	100
Lactate	171	122	115	114	114	114	113	113	113	113	113

# HYPERVOLÉMIE

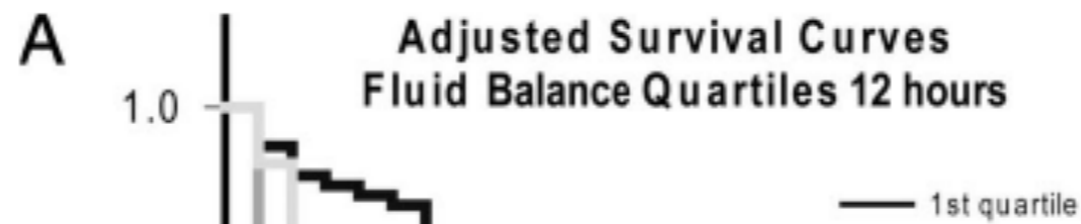
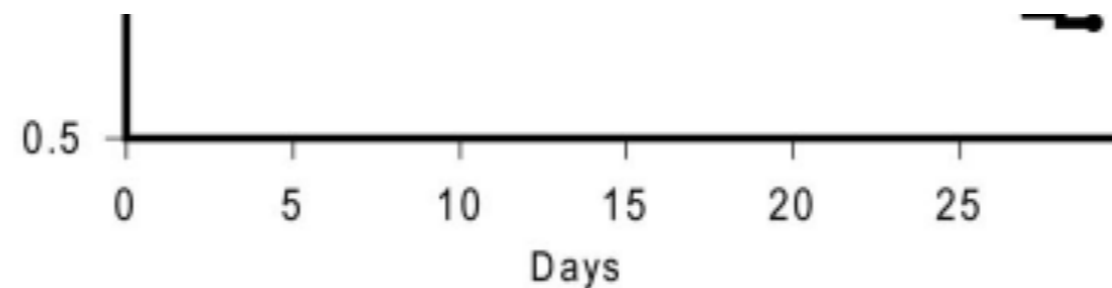


Table 4. 12-hr fluid balance: Survivors vs. nonsurvivors within CVP groups

CVP Group	Net Fluid Balance		<i>p</i>
	Survivors	Nonsurvivors	
All Patients	3444 (1861–5984) mL	4429 (2537–6560) mL	<.001
CVP <8 mm Hg	3015 (1296–4987) mL	2281 (802–5711) mL	NS
CVP 8–12 mm Hg	2727 (1227–5491) mL	3112 (1559–4809) mL	NS
CVP >12 mm Hg	3975 (2387–6614) mL	5237 (3140–7773) mL	<.001



# OBJECTIFS

- Tout volume supplémentaire: test volémique avec objectifs hémodynamiques

*Dellinger RP et al., Surviving Sepsis Campaign, CCM 2013; 41:580*

- Meilleure prédiction de la réponse au volume: test volémique (250 mL en 10 minutes)

*Antonelli et al., Hemodynamic monitoring in shock (Consensus Conference), Int Care Med 2007; 33:575*

# RÉANIMATION VOLÉMIQUE

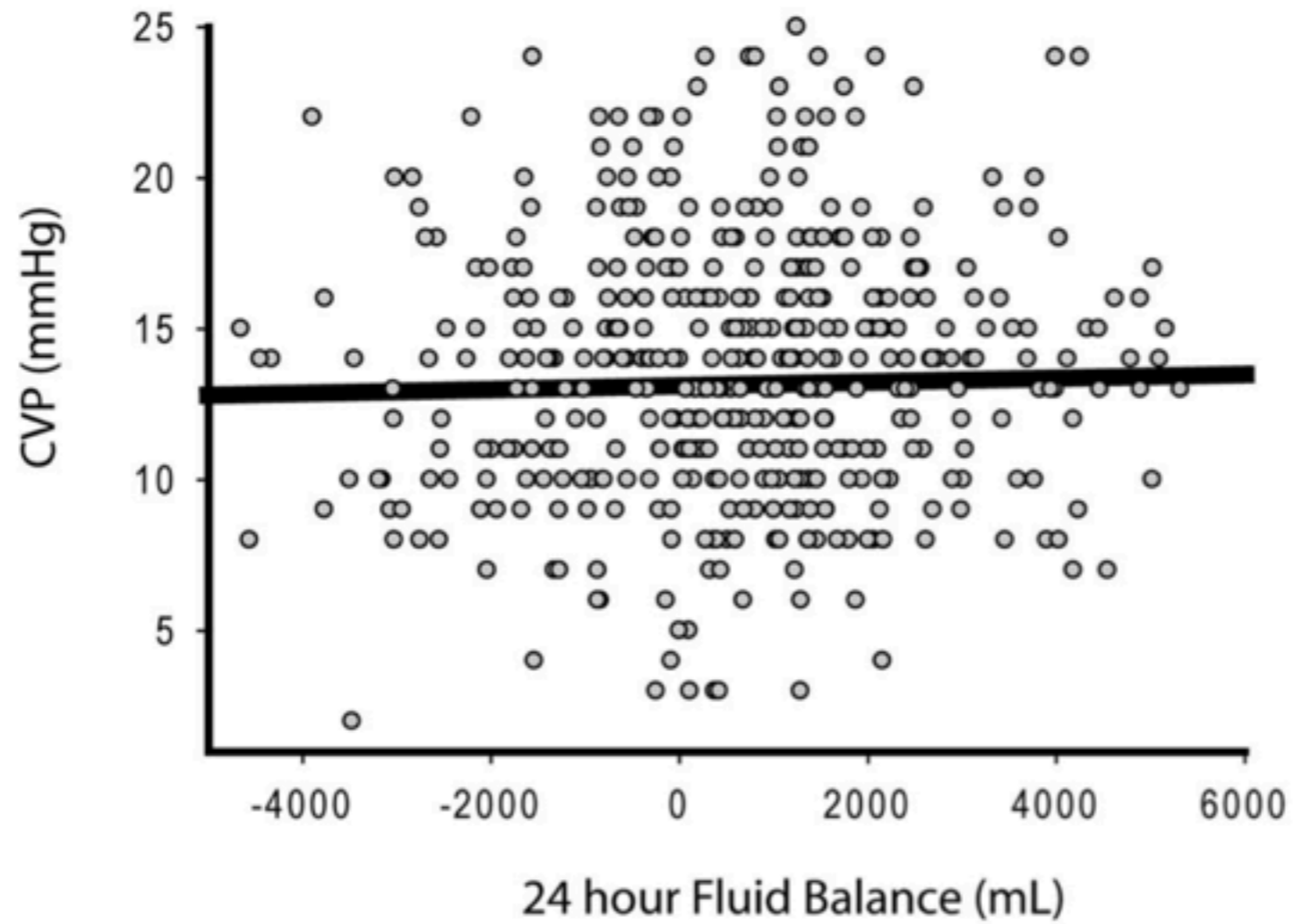
- Indicateurs hémodynamiques de réponse au volume
  - Statiques
    - TVC & PAPO
  - Dynamiques
    - Variation de la pression de pouls et/ou du volume d'éjection
    - Variation de la TVC
    - Test volémique

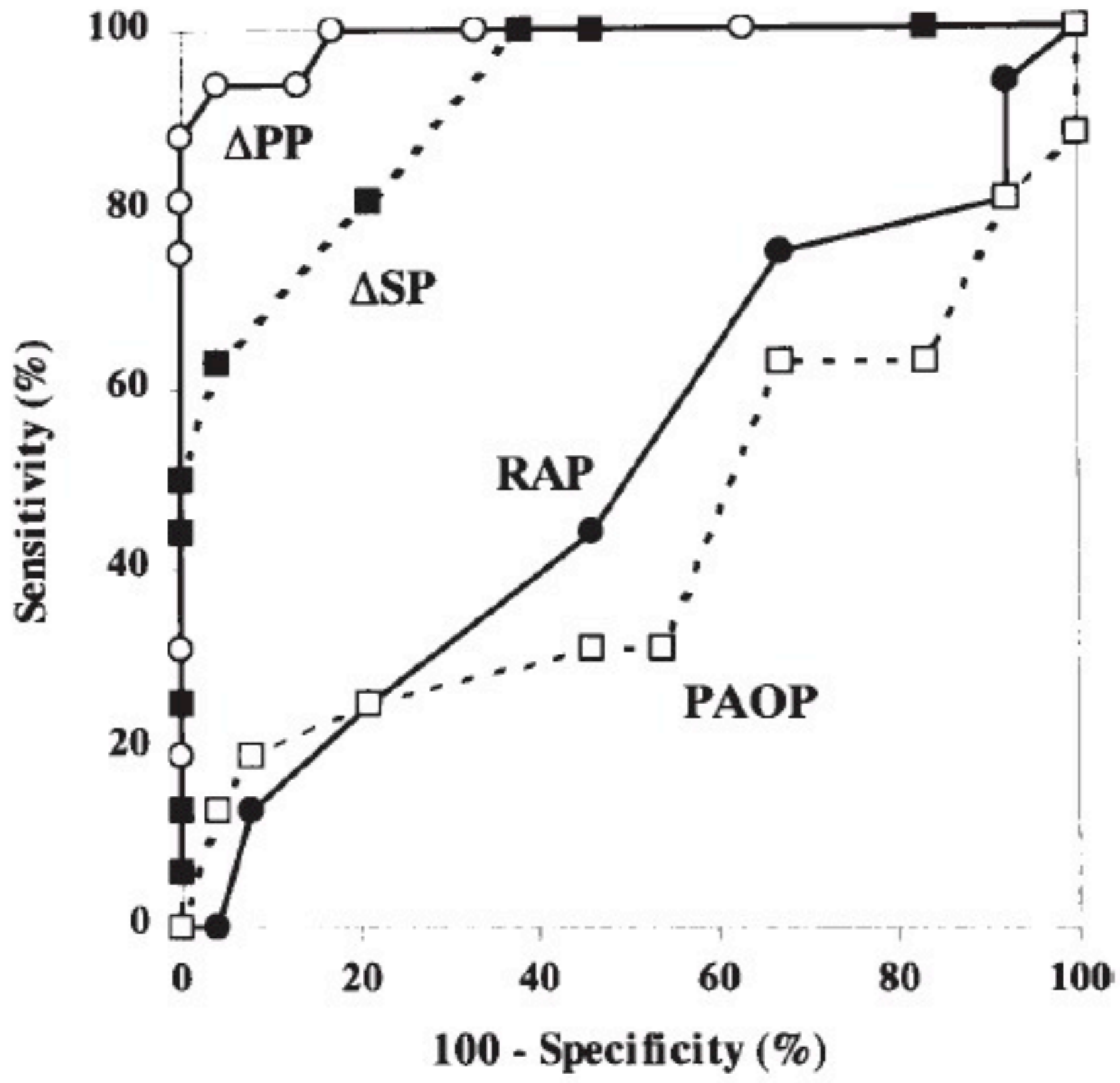
# PVC

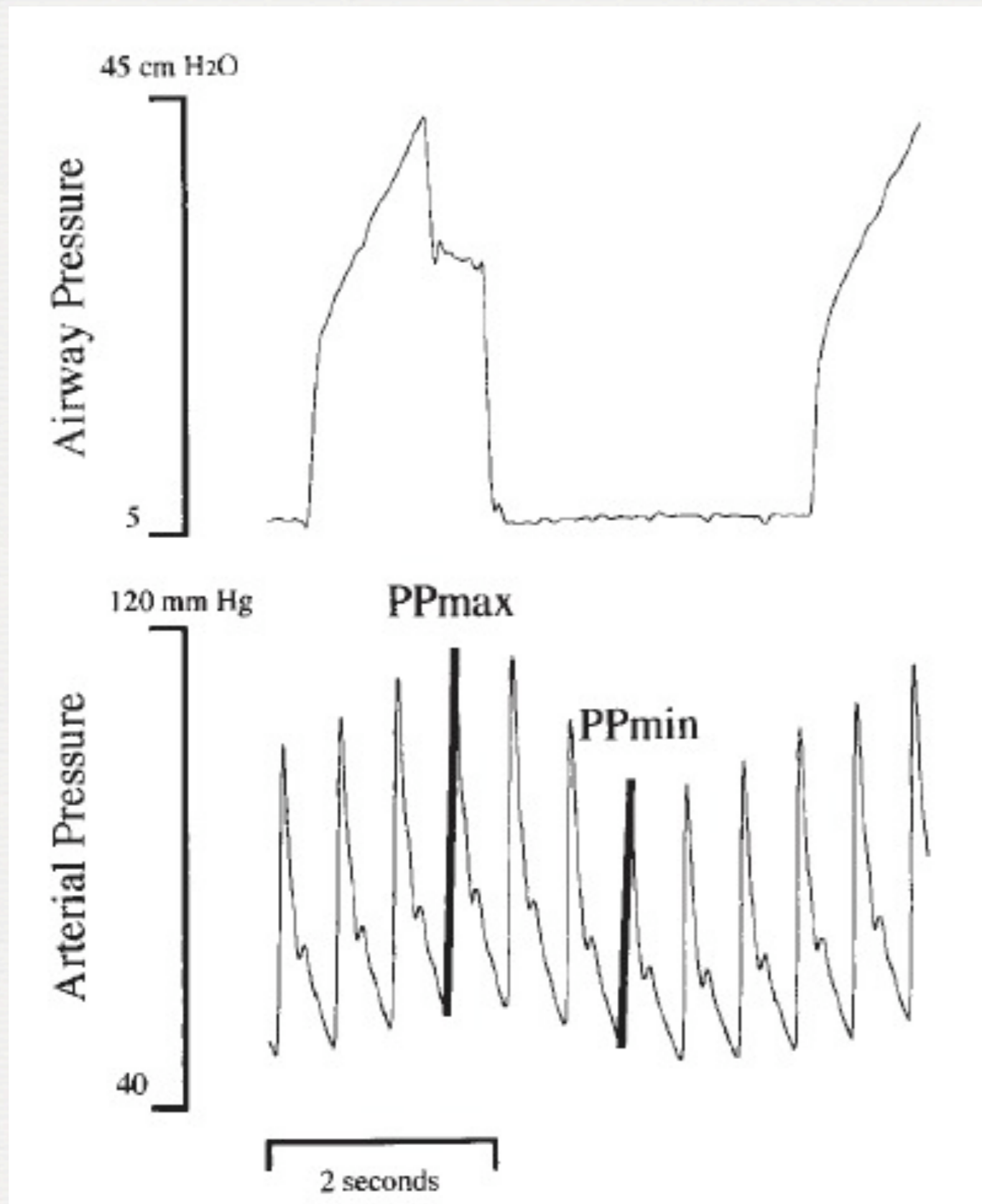
B

Day 4

$R = 0.02$







$$\Delta PP = (PP_{\max} - PP_{\min}) / PP_{\text{moy}}$$

- Contrôle: augmentation de l'IC de 15% avec 500 mL de volume
- Patients sous ventilation mécanique (8-10 mL/kg)
  - Variation > 13% = VPP à 94%
  - Variation < 13% = VPN à 96%



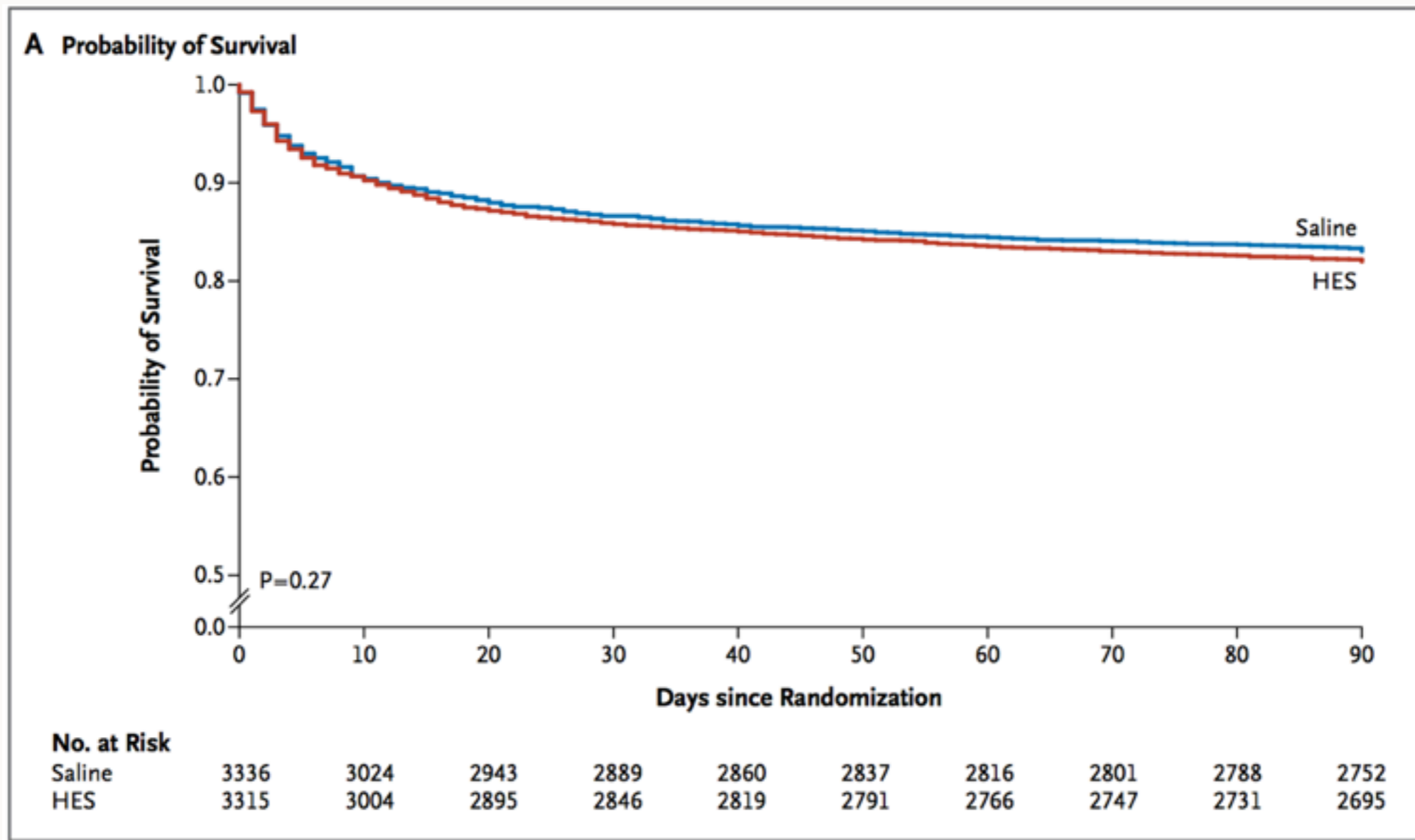
# INDICES DE REEMPLISSAGE

**Table 2.** Ability of dynamic and static hemodynamic variables to predict volume responsiveness: pooled data with 95% confidence intervals

	Correlation (r)	AUC
PPV	.78 (.74–.82)	0.94 (0.93–0.95)
SPV	.72 (.65–.77)	0.86 (0.82–0.90)
SVV	.72 (.66–.78)	0.84 (0.78–0.88)
LVEDAI	—	0.64 (0.53–0.74)
GEDVI	—	0.56 (0.37–0.67)
CVP	.13 (–.01–.28)	0.55 (0.48–0.62)

# SOLUTIONS

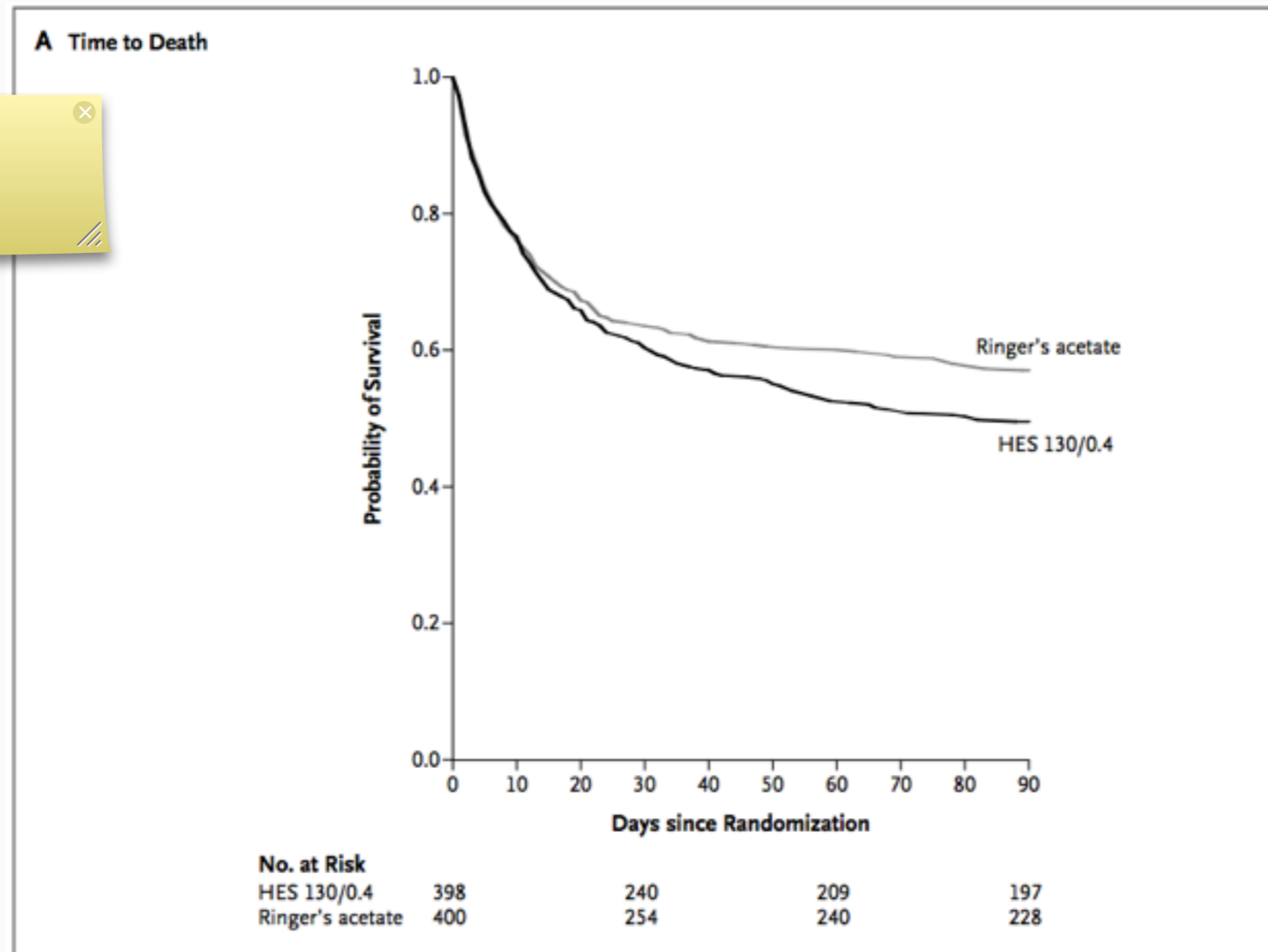
Tout patient des SI



# SOLUTIONS

## Sepsis sévère et choc septique

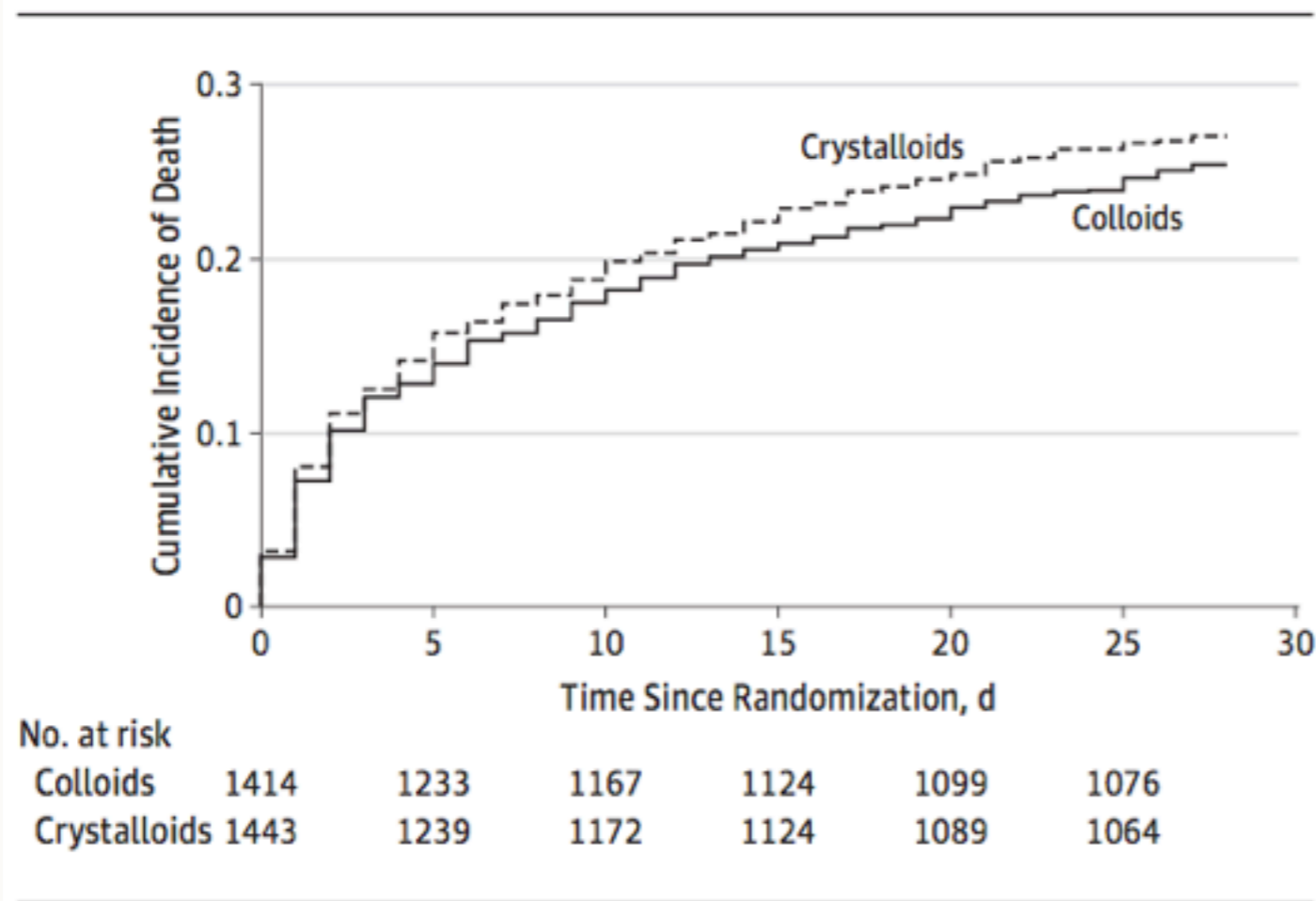
HES dans ringer's acetate



# SOLUTION

## Choc hypovolémique

Figure 2. Cumulative Incidence of Death Within First 28 Days After Randomization



- Colloïdes: 1 L de cristalloïdes pré-randomisation et 2 L de volume en 7 jours (vs. 600 mL et 3 L)
- Cristalloïdes: 85% de NaCl 0,9 %

RR à 90 jours: 0,92 (0,86-0,99)

# SOLUTION

sepsis

## Albumine vs. autre solution

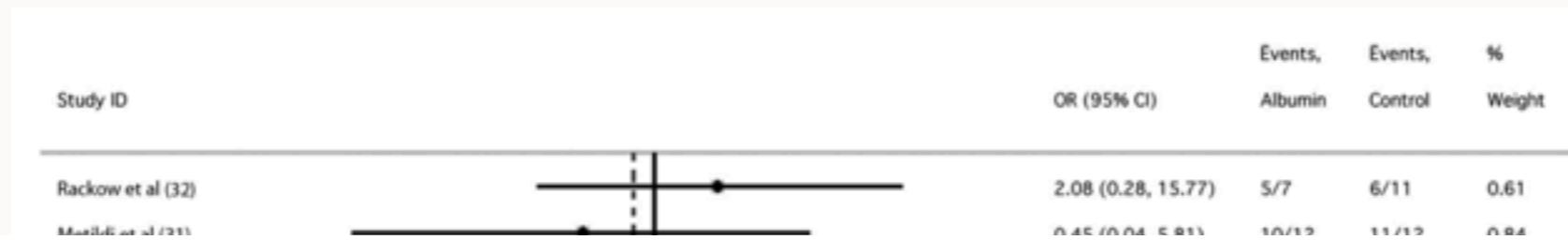


Table 3. Pooled estimates of the effect of resuscitation fluid regimens compared with albumin in patients with sepsis

Fluid	Number of Studies	Total Participants	$I^2$	Estimate of Odds Ratio	95% Confidence Limits	$p$
Crystalloid	7	1441	0%	0.78	0.62–0.99	.04
Starch	12	463	0%	1.04	0.7–1.54	.84
Gelofusine	2	100	40.1%	0.27	0.06–1.14	.08

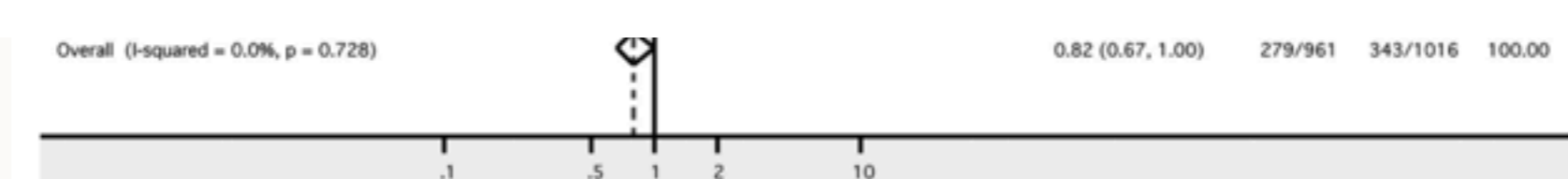
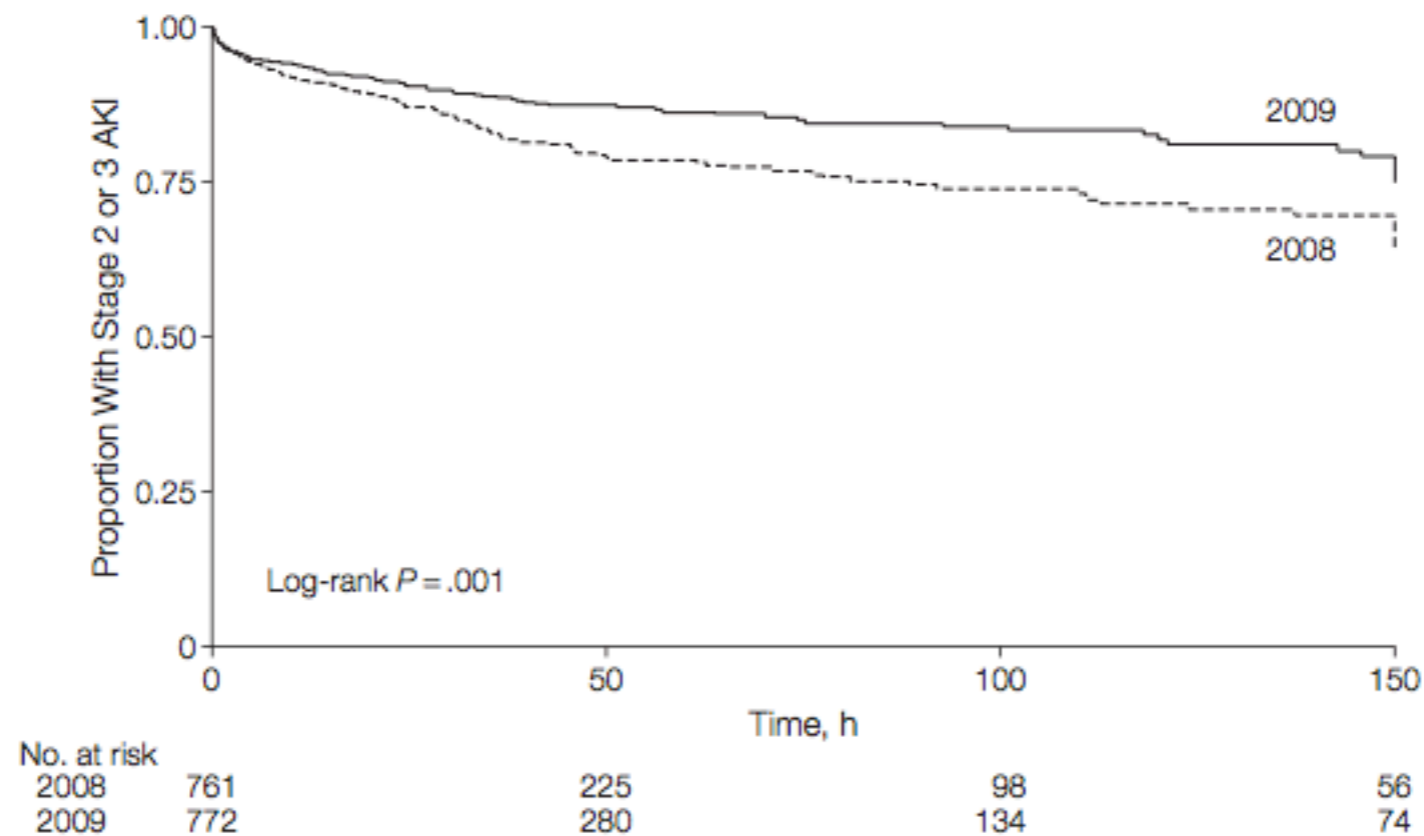


Figure 2. Forrest plot showing the pooled estimate of the effect of resuscitation with albumin-containing solutions on mortality for patients with sepsis. OR, odds ratio; CI, confidence limit.

# SOLUTION

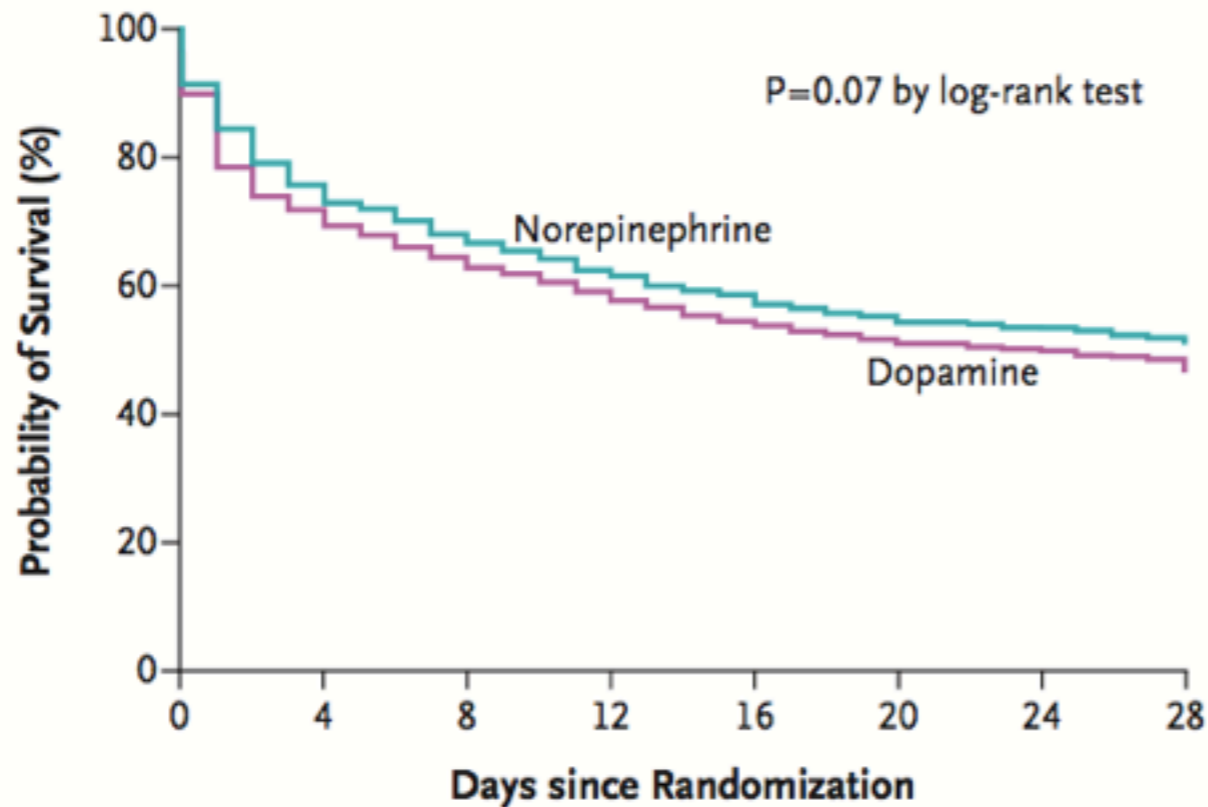
**Figure 1.** Development of Stage 2 or 3 Acute Kidney Injury (AKI) While in the Intensive Care Unit (ICU)



Stage 2 or 3 defined according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes clinical practice guideline.

Solutés restreints en chlore vs traitement habituel

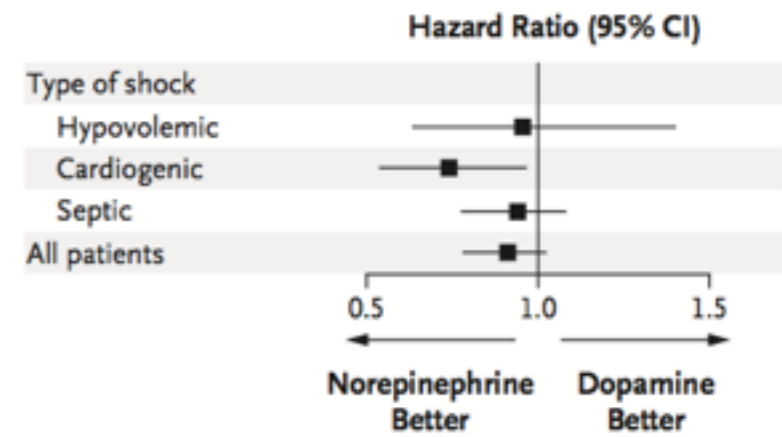
# VASOPRESSEURS



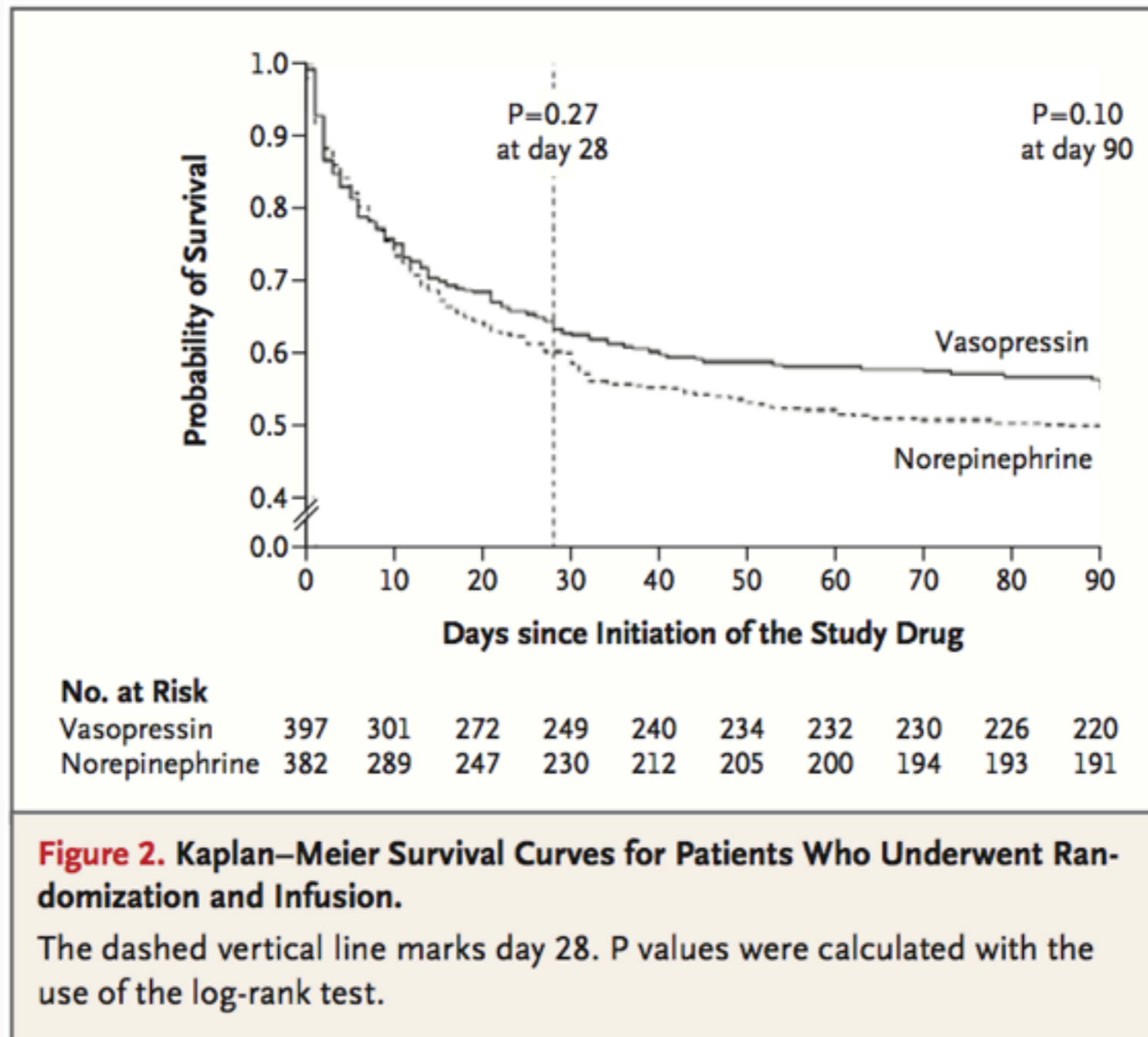
### No. at Risk

Norepinephrine	821	617	553	504	467	432	412	394
Dopamine	858	611	546	494	452	426	407	386

**Figure 2.** Kaplan–Meier Curves for 28-Day Survival in the Intention-to-Treat Population.



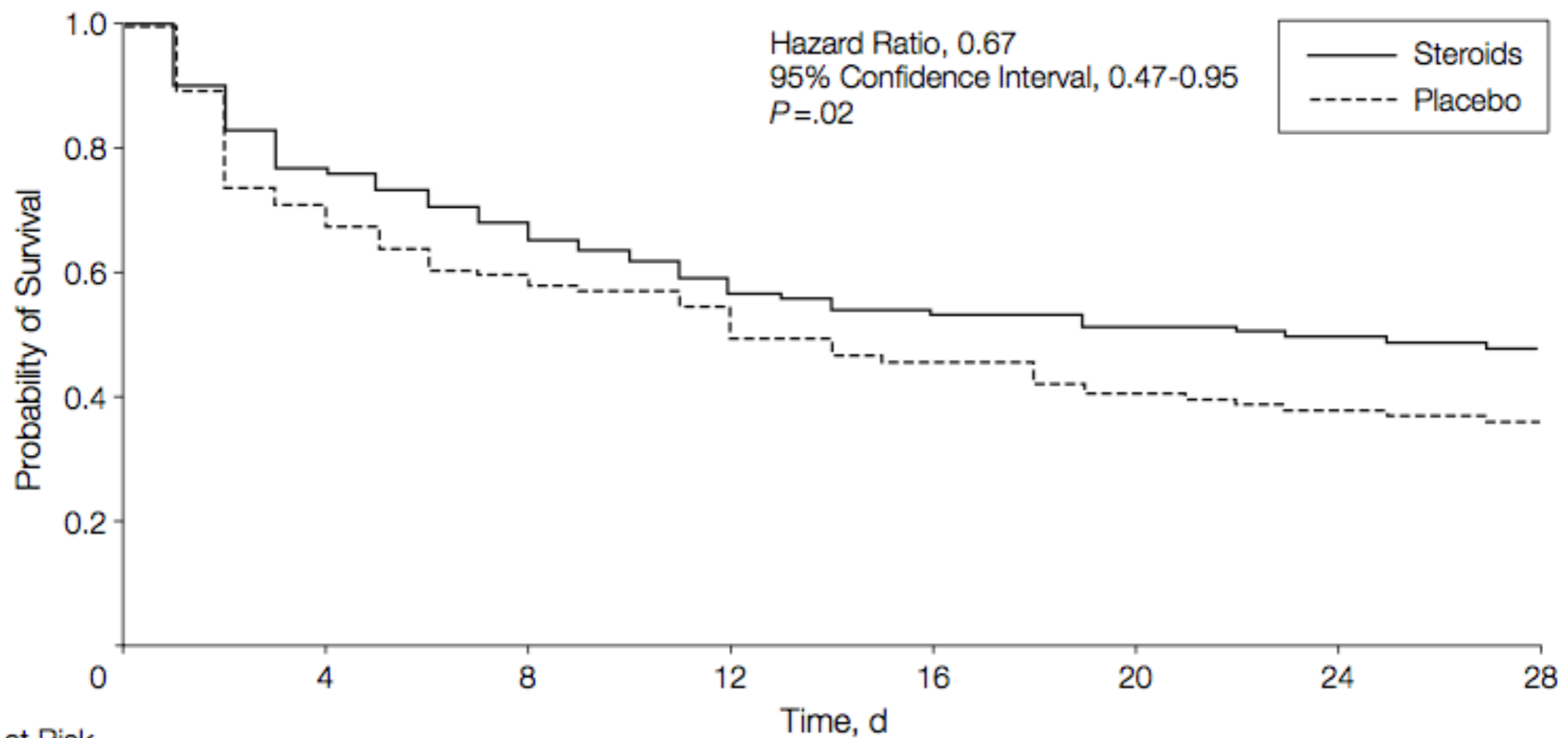
# VASOPRESSEURS





# CORTICOSTÉROÏDES

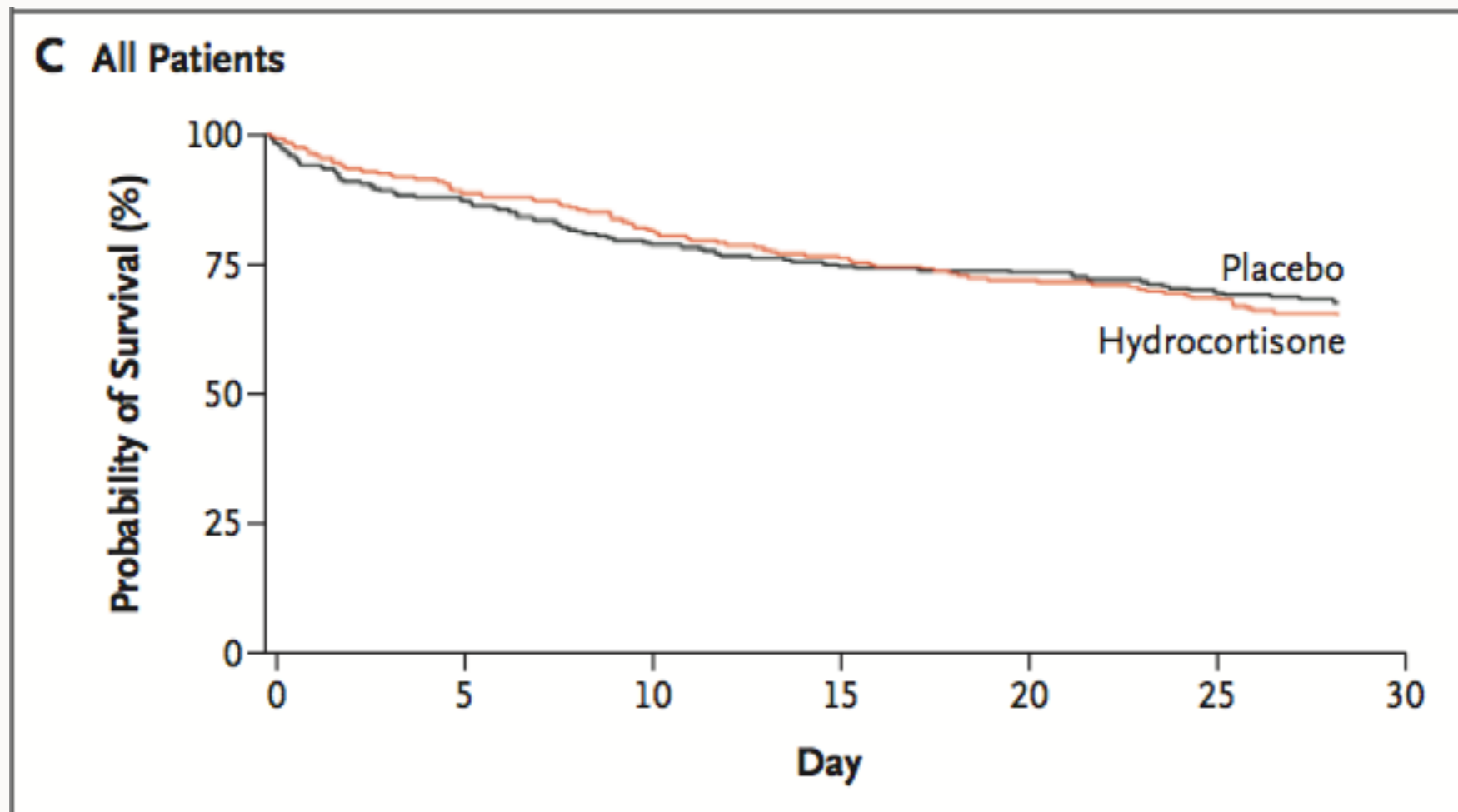
A Patients With Relative Adrenal Insufficiency (Nonresponders)



No. at Risk

Steroids	114	88	78	68	62	59	57	55
Placebo	115	82	69	63	53	47	44	42

# CORTICOSTÉROÏDES



CORTICUS: 500 patients

# RECOMMENDATIONS: RÉANIMATION INITIALE

## **SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN BUNDLES**

### **TO BE COMPLETED WITHIN 3 HOURS:**

- 1) Measure lactate level
- 2) Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics
- 3) Administer broad spectrum antibiotics
- 4) Administer 30 mL/kg crystalloid for hypotension or lactate  $\geq 4$  mmol/L

### **TO BE COMPLETED WITHIN 6 HOURS:**

- 5) Apply vasopressors (for hypotension that does not respond to initial fluid resuscitation) to maintain a mean arterial pressure (MAP)  $\geq 65$  mm Hg
- 6) In the event of persistent arterial hypotension despite volume resuscitation (septic shock) or initial lactate  $\geq 4$  mmol/L (36 mg/dL):
  - Measure central venous pressure (CVP)\*
  - Measure central venous oxygen saturation (ScvO<sub>2</sub>)\*
- 7) Remeasure lactate if initial lactate was elevated\*

\*Targets for quantitative resuscitation included in the guidelines are CVP of  $\geq 8$  mm Hg, ScvO<sub>2</sub> of  $\geq 70\%$ , and normalization of lactate.

# RECOMMANDATIONS: VASOPRESSEURS

- Norépinéphrine pour TAM > 65 mmHg (1C)
- Épinéphrine comme deuxième vasopresseur (2B)
- Vasopressine ad 0,03-0,04 U / min peut être utilisée (X)
- Dobutamine ad 20  $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$  si dysfonction myocardique ou signes d'hypoperfusion persistants (1C)
- Hydrocortisone seulement si stabilisation hémodynamique impossible avec volume et vasopresseurs (2C)

# CARDIOMYOPATHIE SEPTIQUE

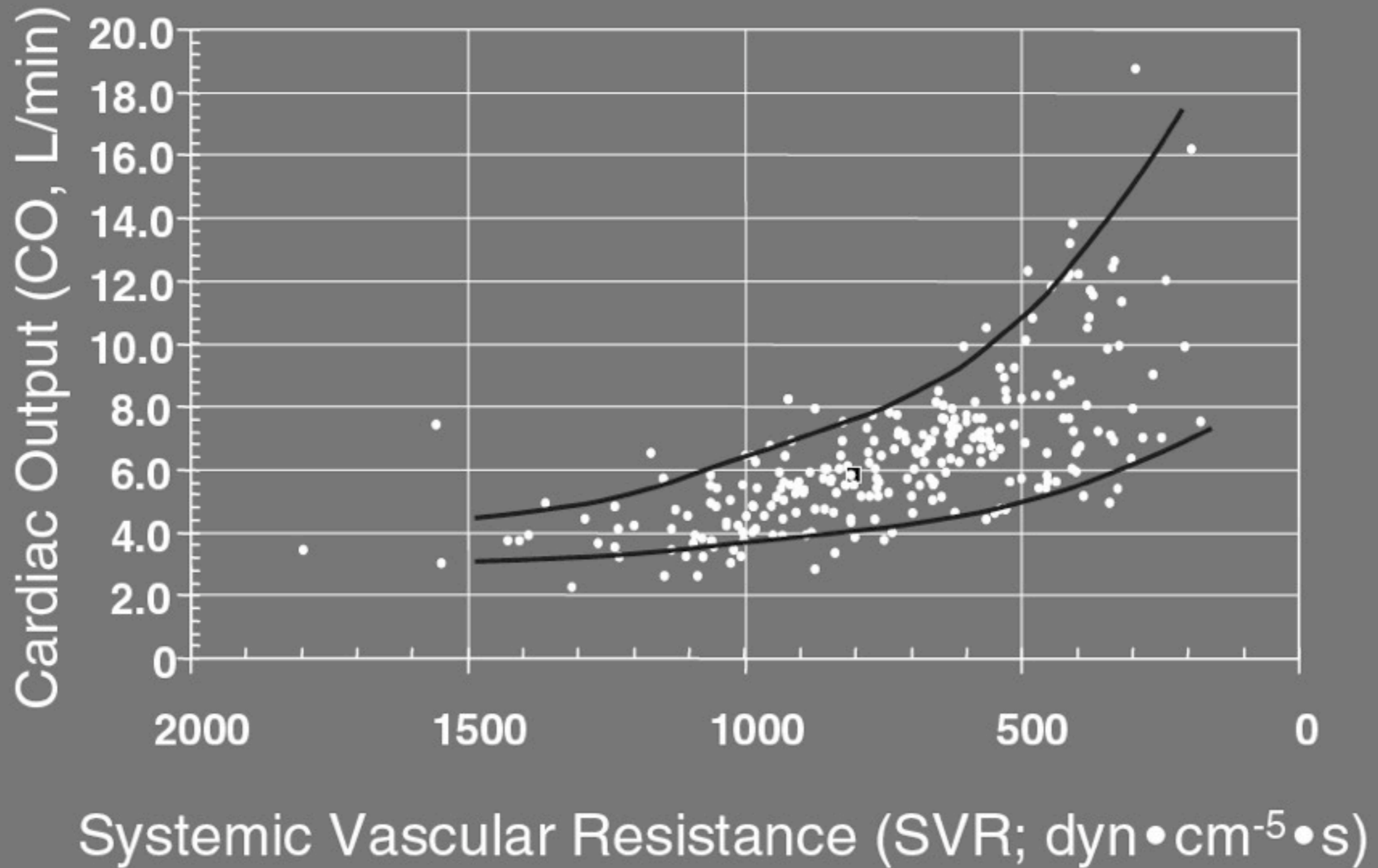
# CARDIOMYOPATHIE SEPTIQUE

- Caractéristiques
  - Aiguë et réversible
  - Défaillance systolique biventriculaire
  - Augmentation de la compliance
    - Dilatation des cavités
    - Pas ou peu d'augmentation des pressions de remplissage
  - Aplatissement de la courbe de Frank-Starling après réanimation volémique

# CARDIOMYOPATHIE SEPTIQUE

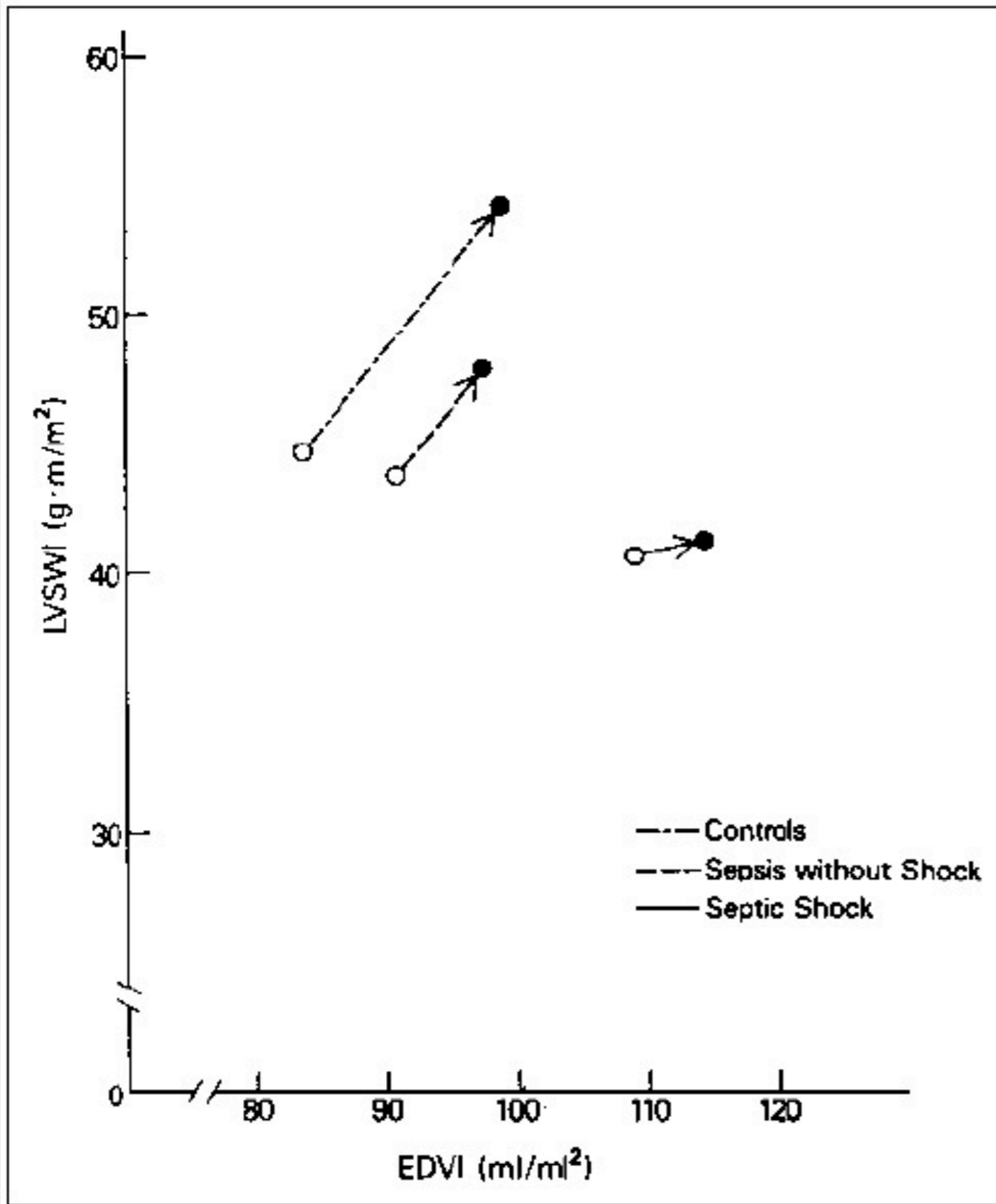
- «Insuffisance cardiaque relative»
  - Un coeur normal peut compenser des RVS à 1/3 des valeurs normales
  - Baisse des RVS  $\perp$  augmentation insuffisante de la contractilité  $\perp$  choc
  - $DC_{\text{corrigé}}$  pour RVS normales:
    - normal chez 70% des survivants
    - normal chez 25% des non-survivants

*Muller-Werdan U et al., Exp Clin Cardio 2006; 11:226*

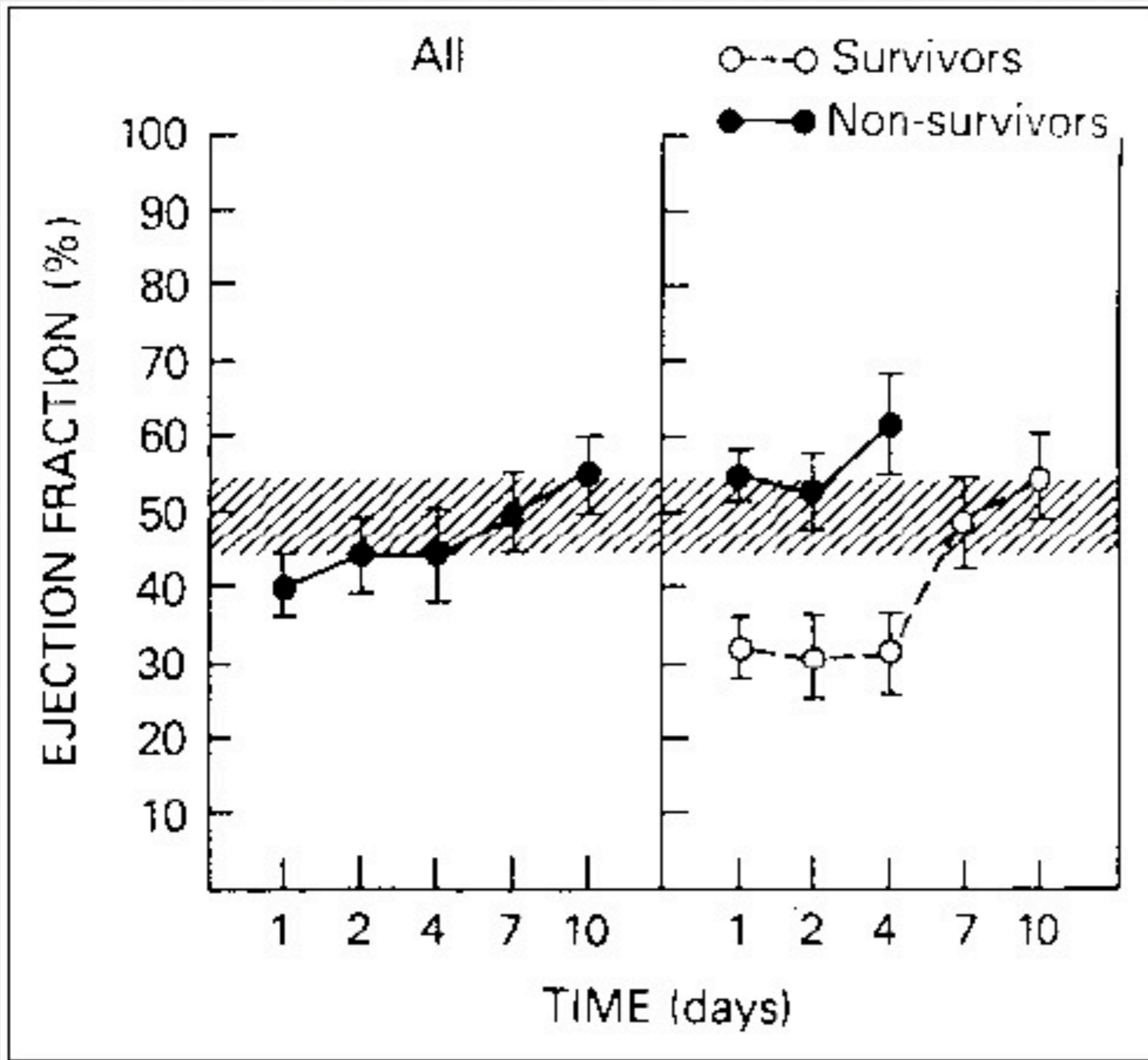




# Effet du remplissage ad PAPO > 15 mmHg



$$LVSWI = 0.0136 (PAM - PAPO) \sqrt{SV} / BSA$$



# PRONOSTIC

**Table 2—Echocardiographic Data\***

Variables	Day 1	Day 2	Day <i>n</i>	Recovery
HR, beats/min				
Gr I	111 ± 24‡	113 ± 22‡	103 ± 14‡	82 ± 9
Gr II	115 ± 25	117 ± 23	110 ± 24	
LVEDV, mL/m <sup>2</sup>				
Gr I	75.3 ± 20.1†	80.3 ± 20.9†/‡	75.4 ± 21.8†	70.5 ± 14.7
Gr II	64.9 ± 25.0	62.2 ± 15.2	60.2 ± 21.6	
LVESV, mL/m <sup>2</sup>				
Gr I	42.4 ± 17.9†‡	43.6 ± 15.0†/‡	35.7 ± 14.9‡	27.6 ± 10.2
Gr II	32.2 ± 17.7	34.8 ± 16.6	30.2 ± 16.4	
LVSV, mL/m <sup>2</sup>				
Gr I	32.6 ± 13.8‡	36.7 ± 12.1†	39.7 ± 12.0†	42.9 ± 11.3
Gr II	32.7 ± 17.7	27.4 ± 13.9	30.0 ± 14.5	
LVEF, %				
Gr I	43.9 ± 16.4†/‡	41.6 ± 10.6‡	53.2 ± 11.7‡	60.2 ± 16.4
Gr II	52.0 ± 14.0	45.7 ± 15.7	51.0 ± 16.8	

Gr I = Survivants

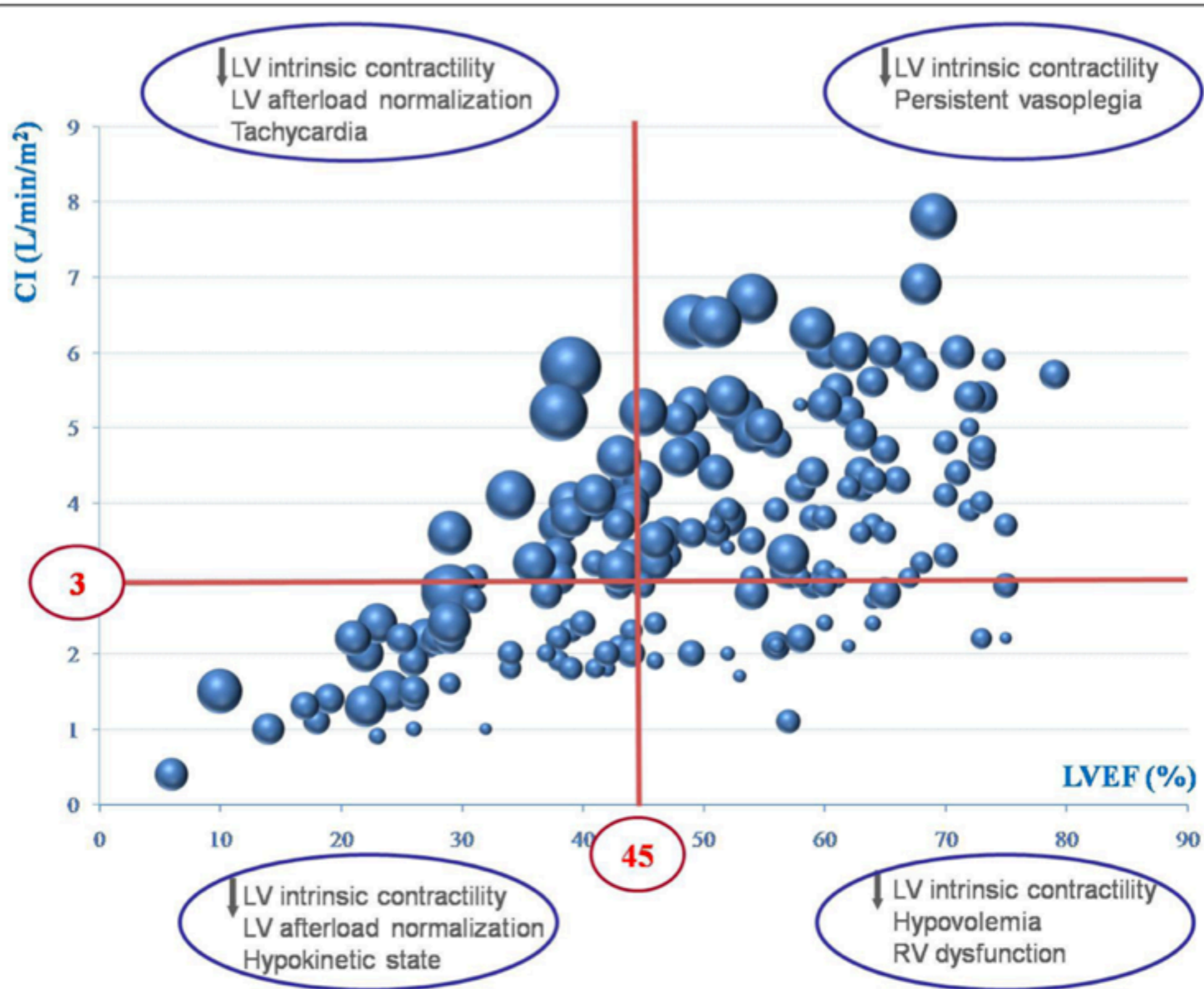
Gr II = Non survivors

# VASOPLÉGIE ET SURVIE

	Survivors (n = 44)	Non-survivors (n = 23)
Day 1		
SAP (mm Hg)	92 ± 15	96 ± 28
HR (beats/min)	110 ± 27	118 ± 19
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	3.1 ± .9	3.8 ± 1.3 <sup>a</sup>
LVEF (%)	49 ± 18	55 ± 15
LVEDV (mL/m <sup>2</sup> )	65 ± 20	72 ± 29
SAP/LVESV	3.5 ± 2.1	3.8 ± 2.1
Drugs (μg/kg <sup>-1</sup> /min <sup>-1</sup> )	.6 ± .4	1.2 ± 1.1 <sup>a</sup>
Fluids (mL)	3425 ± 957	2750 ± 524
Day 2		
SAP(mm Hg)	111 ± 17 <sup>b</sup>	110 ± 22 <sup>b</sup>
HR (beats/min)	104 ± 23	112 ± 18
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	3.3 ± 1.1	3.3 ± 1.6
LVEF (%)	51 ± 17	49 ± 19
LVEDV (mL/m <sup>2</sup> )	78 ± 20	68 ± 29
SAP/LVESV	3.9 ± 2	4.5 ± 2.4
Drugs (μg/kg <sup>-1</sup> /min <sup>-1</sup> )	0.5 ± 0.5	1.6 ± 1.7 <sup>a</sup>
Fluids (mL)	4543 ± 1366	5070 ± 1203

# ATTEINTE SYSTOLIQUE

- FEVG
  - Très influencée par les conditions de charge
    - Hypovolémie  $\perp$  pré-charge diminuée
    - Vasoplégie  $\perp$  post-charge diminuée
  - Évalue peu la contractilité intrinsèque
- Dysfonction ventriculaire droite
  - Contribue aux faibles pressions de remplissage gauche
- Atteinte contractile
  - Probablement systématique
  - Meilleurs marqueurs ?



**Figure 4** Relationship between left ventricular (LV) ejection fraction (x axis) and cardiac index (y axis) in 183 patients with septic shock who underwent echocardiography. Providing that depressed LV intrinsic contractility is constant, the relation may be separated into four parts according to systemic vascular resistance, volemia, and right ventricular (RV) function. Size of the circles is related to LV end-diastolic volume, from 35 for the smallest to 135 ml for the biggest.

# MAUVAIS PRONOS

Pronostic = sévérité du choc

- État hémodynamique
  - État hyperdynamique persistant
    - Vasoplégie sévère avec DC élevé
    - Absence de diminution du DC et d'augmentation des RVS à 24h
    - Absence de dilatation du VG
  - État hypokinétique
    - FEVG et débit abaissés
- Biomarqueurs
  - Troponines et pro-BNP élevés

# ÉCHOCARDIOGRAPHIE

- Évalue différentes causes d'instabilité hémodynamique
  - Hypovolémie
  - Défaillance cardiaque gauche
  - Défaillance cardiaque droite
  - Obstruction dynamique d'une chambre de chasse
  - Tamponnade
  - Valvulopathie sévère



# ÉCHOCARDIOGRAPHIE

**Table 1. General indications for performance of an echocardiographic examination in the intensive care unit**

---

**Hemodynamic instability**

Ventricular failure

Hypovolemia

Pulmonary embolism

Acute valvular dysfunction

Cardiac tamponade

Complications after cardiothoracic surgery

**Infective endocarditis**

**Aortic dissection and rupture**

**Unexplained hypoxemia**

**Source of embolus**

---

# ÉCHOCARDIOGRAPHIE ET VOLÉMIE

- Échographie 2D et hypovolémie
  - Volume télédiastolique sous la normale avec oblitération de la cavité en systole = hypovolémie sévère probable
  - Volume télédiastolique normal  $\neq$  pré-charge adéquate
    - Volume télédiastolique et volume d'éjection  $\perp$   $R = 0.6$
    - Volume télédiastolique et réponse au volume  $\perp$   $AUC (ROC) = 0,64$

# ÉCHOCARDIOGRAPHIE ET VOLÉMIE

- Échocardiographie et mesures dynamiques

- Si absence d'asynchronisme ventilateur-patient

- Variation de la VCI en ventilation à pression positive de 12%

- VPP = 93% et VPN = 92%

*Feissel et al., Intensive Care Med 2004*

- Variation de Vmax LVOT en ventilation à pression positive de 12%

- Sensibilité de 100% et spécificité de 89%

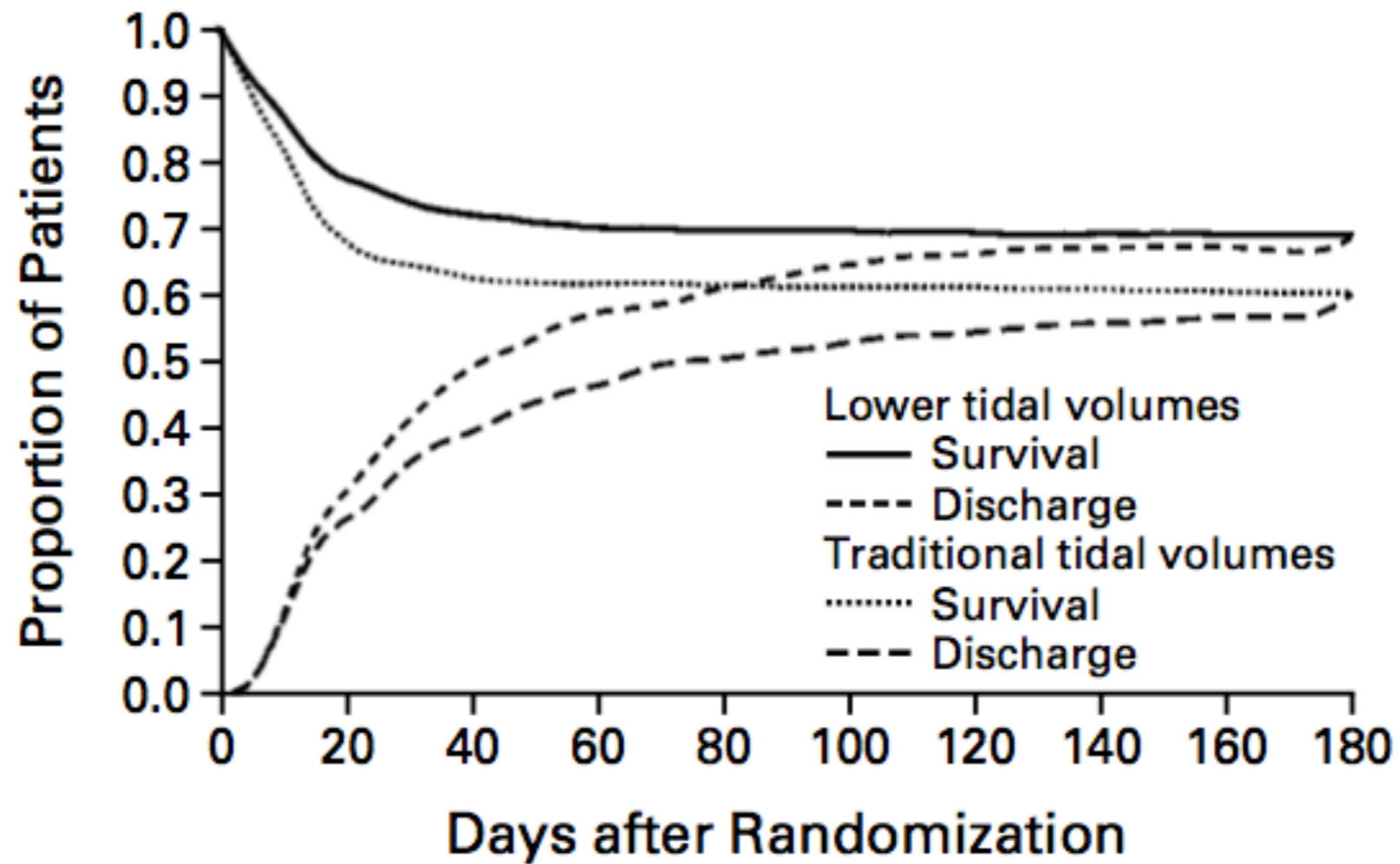
*Feissel et al, Chest 2001*

# CMP: TRAITEMENT

- Optimiser conditions de charge
  - Pré-charge: volume
  - Post-charge: norépinéphrine pour pressions de perfusion adéquates
- Dobutamine
  - 5-20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
  - Si amélioration du volume d'éjection = amélioration du pronostic
- Faut-il traiter si perfusion adéquate ?

# VENTILATION MÉCANIQUE

# VENTILATION

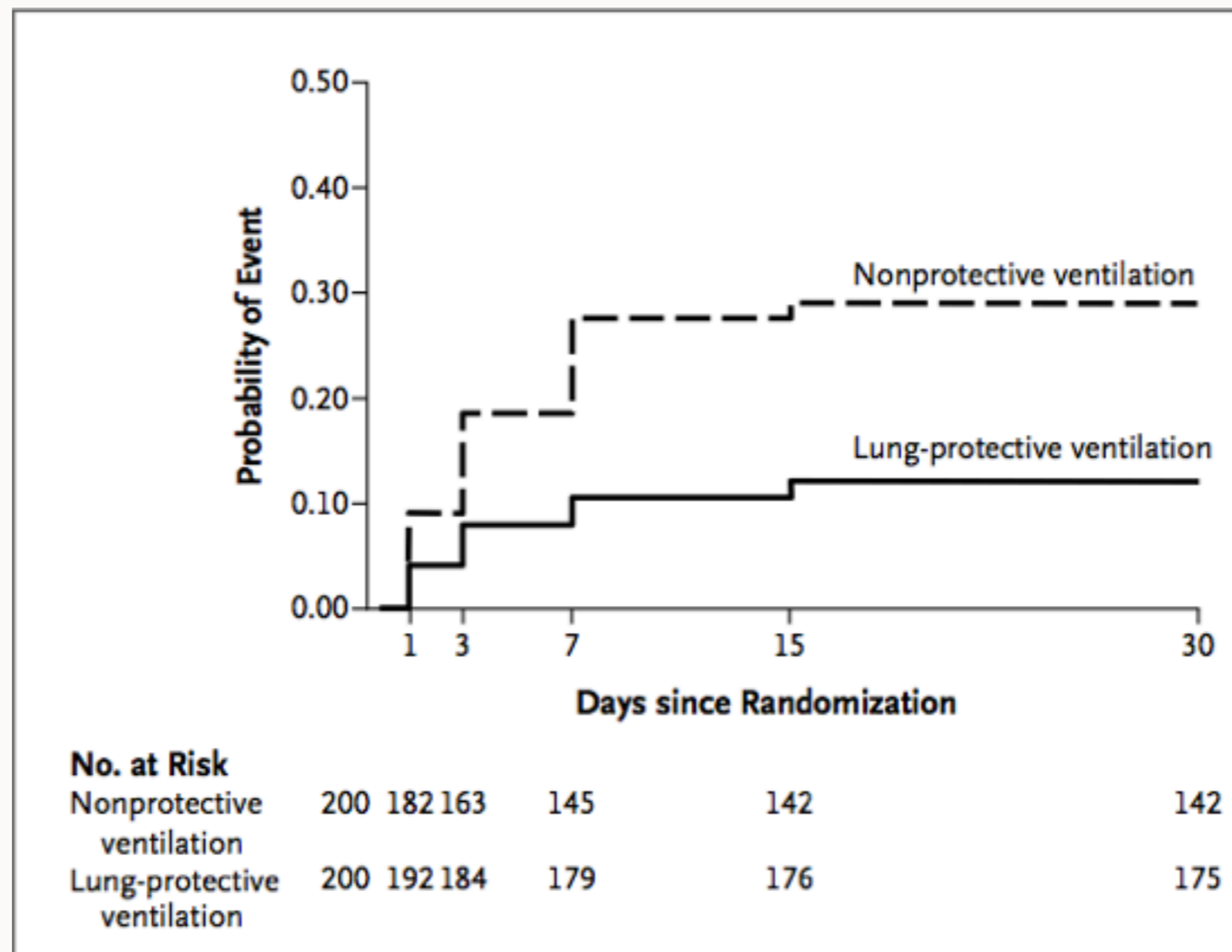


6 mL/kg vs 12 mL/kg de poids idéal

# VENTILATION

- ARDS: recommandations
  - Pression Plateau < 30 cmH<sub>2</sub>O
  - PEEP élevé plutôt que bas si P/F < 200 (ARDS modéré)
  - Manoeuvres de recrutement si hypoxémie
  - Position ventrale si P/F < 100 (ARDS sévère)

# VENTILATION PER-OPÉRATOIRE



6-8 ml/kg + PEEP 6-8 cmH<sub>2</sub>O + recrutements  
vs. 10-12 mL/kg



# PREMIÈRES HEURES

- *A: Airway*
- *B: Breathing*
  - Assistance respiratoire précoce
- *C: Circulation*
  - Voies d'accès
  - Réanimation liquidienne active avec objectifs
  - Vasopresseurs pour PAM > 65 mmHg
  - Inotropes (et culots globulaires) PRN selon atteinte des objectifs

# PREMIÈRES HEURES

- *D: Diagnosis*

- Cultures (sang, urine, expectoration, LCR, plaies)
- Imagerie

- *E: Excise and Exterminate*

- Antibiothérapie large spectre
- Tout choc septique est chirurgical jusqu'à preuve du contraire

QUESTIONS?

# SEPSIS SÉVÈRE

- Antibiothérapie à large spectre
- Volume selon objectifs hémodynamiques
  - Indice de remplissage adéquat
  - TAM > 65 mmHg
  - $S_{cv}O_2 > 70\%$
  - Diurèse > 0,5 ml/kg/h
- Diminution des lactates