

**ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE ET MEDICO-
ECONOMIQUE DU SEPSIS SEVERE A PARTIR DE LA
BASE DE DONNEES OUTCOMEREA**

Responsables de l'étude :

Dr Corinne ALBERTI

Biostatistique et Santé Publique, Hôpital Robert Debré, Paris

Dr Christophe ADRIE

Réanimation médico-chirurgicale, Hôpital Delafontaine, St Denis

INTRODUCTION

L'incidence des syndromes de réponse inflammatoire systémique (SRIS) semble être très élevée dans les services de réanimation approchant environ 50% des patients admis en réanimation tous types confondus voire même supérieure à 80% des patients de réanimation chirurgicale. Une cause infectieuse définissant le sepsis n'est documentée que dans environ 1/3 à 1/2 de ces patients. Le choc septique et le sepsis sévère quant à eux représentent environ 12% des admissions de réanimations (Brun Buisson C, 2000, 1996, 1995). En 1992, un panel d'experts de deux sociétés savantes (ACCP/SCCM) a tenté de différencier différentes étapes évolutives du SIRS et de séparer les causes infectieuses de celles non infectieuses (Bone et al, 1992). Néanmoins, ces définitions trop générales ne permettent pas de caractériser des groupes homogènes puisque la mortalité, par exemple, varie de 30 à 60% selon les sous groupes étudiés (Knaus et al, 1992). Cette hétérogénéité explique probablement qu'à ce jour malgré de nombreuses études, une seule ait montrée un bénéfice d'une thérapeutique (Bernard et al, 2001).

Les patients septiques représentent une population nécessitant, en raison des défaillances multiviscérales fréquemment associées, des soins lourds, spécifiques, et reste associés à une mortalité élevée. A côté du caractère humain, des contingences financières deviennent de plus en plus importantes à prendre en considération de façon à évaluer le bénéfice/coût de certains thérapeutiques utilisées chez ces patients. En effet, une meilleure évaluation de l'épidémiologie et du coût du sepsis s'impose de manière à optimiser les soins.

L'estimation de la charge de travail et des coûts peut être calculée de façon très précise grâce à l'utilisation du score Oméga (Sznajder M et al, 1998, Chaix C et al, 1999). Ce score repose sur quarante sept items recueillis par séjour, par acte ou par jour (annexe 1).

Les objectifs de cette étude sont d'étudier l'épidémiologie et l'aspect médico-économique des patients atteints de sepsis sévère, hospitalisés plus de 48 heures à partir de la base de données Outcomeréa.

METHODOLOGIE

Source de recrutement des patients

Nous avons utilisé des données de patients hospitalisés depuis plus de 48 heures prospectivement inclus dans la base Outcomeréa de 1997 à avril 2000. Cette base a été élaborée à partir de 6 services de réanimation et comprend 1698 monoséjours. Les réadmissions n'ont pas été incluses dans la base. Tous les épisodes de sepsis sévère observés dans les 6 unités de réanimation ont été saisis.

Définitions des paramètres recueillis

Les variables recueillies de base concernent les caractéristiques démographiques (âge, sexe), le type de patient (médical, chirurgical urgent ou programmé), les comorbidités selon les définitions de Knaus (1985) et de Le Gall (SAPS II) (1996), les symptômes et les diagnostics principaux selon le codage SRLF, le score de Mac Cabe, le SAPS II calculé à l'admission, les dates d'entrée, de sortie de réanimation et d'hôpital, ainsi que le statut vital aux dates de sortie.

En cours de séjour sont recueillies les complications infectieuses et non infectieuses survenant au cours du séjour, les procédures (ventilation mécanique, antibiotiques, catécholamines, épuration extra-rénale) et le score oméga (annexe 1).

Les groupes de patients sont définis selon la présence à l'admission en réanimation et la survenue au cours du séjour en réanimation d'un syndrome septique sévère. Les définitions du sepsis sévère ont été adaptées à partir de celles élaborées par le consensus d'experts de l'ACCP/SCCM (Bone et al, 1992) et de celles utilisées pour l'étude PROWESS (Bernard et al, 2001). Le sepsis sévère combine la présence d'une infection cliniquement suspectée ou microbiologiquement documentée, la présence d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) et une ou plusieurs défaillances d'organe.

Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) est retenu si deux ou plus des critères suivants sont observés :

- Température > 38°C ou < 36°C
- Fréquence cardiaque > 90 battements /minute
- Fréquence respiratoire >20b/min ou une PaCO₂ < 32 mmHg
- Numération leucocytaire >12,000/mm³, ou <4000/mm³, ou la présence de formes immatures >10%.

Les défaillances d'organe sont définies par :

- Défaillance cardiaque : prescription d'amines vasopressives.
- Défaillance rénale : diurèse inférieure à 0.7 l/j pour un sujet de 60Kg. La pré-existence d'une insuffisance rénale avec une créatininémie à l'admission supérieure au double des valeurs normales de l'hôpital exclue cette défaillance.
- Défaillance respiratoire : rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ ou < 200 mmHg si les poumons étaient le siège de l'infection.
- Défaillance hématologique : numération plaquettaire < 80 giga/l ou diminution de plus de 50% sur les trois derniers jours.
- Défaillance circulatoire : acidose métabolique inexplicée avec des lactates > 3 mEq/ml.

Il est à noter que la défaillance neurologique et hépatique ne font pas partie des définitions du syndrome septique sévère.

L'infection est caractérisée de la façon suivante : cliniquement ou microbiologiquement documentée, communautaire, nosocomiale à l'admission en réanimation, nosocomiale acquise en réanimation (> 48 heures), les sites infectés, le type de micro-organismes, la présence ou non d'une septicémie.

Pour cette étude les sepsis sévères à l'admission ont été sélectionnés selon les critères suivants :

- Soit sur le codage des infections dans les champs symptôme principal et diagnostic principal à l'admission et concernant l'appareil respiratoire (pneumonie, surinfection bronchique), l'appareil circulatoire (médiastinite, endocardite), la pathologie neuromusculaire (méningite, encéphalite), l'appareil digestif (péritonite primaire ou secondaire, péritonite tertiaire), la chirurgie (infection du péripartum), la néphrologie (pyélonéphrite aiguë), et enfin les septicémies, bactériémies et chocs infectieux septiques.
- Soit sur la présence de germes sur les jours J0 et J1 dans les champs bactériémies, pneumonie, cathéter central, infection urinaire, sinusite, infection de site opératoire (stade péritonite), autres infections (ostéite, pleurésie isolée, colite pseudo-membraneuse, cholécystite alithiasique).

Durant le séjour en réanimation, les sepsis sévères ont été sélectionnés selon les critères suivants :

- Présence de germes dans les champs bactériémies, pneumonie, cathéter central, infection urinaire, sinusite, infection de site opératoire (stade péritonite), autres infections (ostéite, pleurésie isolée, colite pseudo-membraneuse, cholécystite alithiasique).
- Et, présence de critères de syndrome septique sévère (selon les mêmes définitions qu'à l'admission), le jour où l'infection est documentée.

Analyse statistique

Les variables qualitatives sont décrites sous forme de fréquence (pourcentage), les variables quantitatives sous forme de médiane (1^{er}-3^{ème} quartiles). Les comparaisons utilisent le test du chi-2 (ou le test exact de Fisher si nécessaire) pour les variables qualitatives et le test de Wilcoxon ou de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives. Le risque de survenue d'un syndrome septique sévère au cours du séjour en réanimation est estimé par la méthode de Kaplan-Meier en censurant le patient n'ayant pas présenté l'événement à la sortie de réanimation.

Tous les tests sont bilatéraux et le seuil de signification est fixé à une valeur alpha de 5%.

L'analyse statistique a été effectués à l'aide du logiciel SAS 8.0 (Cary, NC).

Analyse économique

Seuls les coûts hospitaliers en réanimation ont été pris en compte, les coûts ambulatoires et les coûts non médicaux ne sont pas inclus.

Les coûts sont calculés pour la durée de séjour en réanimation, nous recueillons les volumes de ressources hospitalières consommées pour l'ensemble des patients et les valorisons dans un premier temps à partir de forfaits moyens édités par l'assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP) en différenciant les unités de réanimation médicale et chirurgicale puis dans un second temps à partir des données comptables des hôpitaux impliqués (en attente des données définitives).

Calcul des coûts : Les données sur les consommations de soins en volume ont été recueillies pour l'ensemble des patients de l'étude dans le service de réanimation : scores oméga 1, oméga 2, oméga 3, durées de séjour, intervention chirurgicale ou procédure invasive

(programmée et non programmée). Les coûts de la prise en charge des patients dans le service de réanimation ont été estimés à partir du recueil des actes et de la durée de séjour. Nous avons utilisé pour cette estimation un modèle validé pour les réanimations médicales sur des séjours inférieurs à 40 jours (Chaix C et al., 1999a). Ce modèle permet d'estimer le coût médical des traitements en réanimation, les coûts de personnel (médical et non médical) et les frais généraux sont ensuite ajoutés de manière forfaitaire. Ce modèle a été utilisé dans le cas d'une étude des pratiques pour estimer les coûts des infections nosocomiales en réanimation (Chaix C et al., 1999b). Le coût médical comprend les examens complémentaires, les actes, le matériel à usage unique et les médicaments sont inclus. Le modèle est le suivant : C_m (Euros) = $34 \Omega_1 + 81 \Omega_2 + 12 \Omega_3 + 3,585 K + 146$, les Ω étant des indicateurs d'actes réalisés en réanimation, K étant une variable binaire qui indique la présence ou l'absence d'intervention chirurgicale (ou d'acte de radiologie interventionnelle) non programmée. Ce modèle de coût a été développé et validé pour des patients de réanimation médicale, et est en cours de validation pour la population des patients de réanimation chirurgicale.

Le coût du personnel (médical et non médical) a été estimé à partir des données de la comptabilité analytique des services de réanimation (année 1999), en calculant un coût moyen par patient et par jour. Les frais généraux sont estimés à partir des données de la comptabilité analytique des services de réanimation (année 1999), avec et sans les frais de recherche.

Par ailleurs, l'inflation a été estimée à 1% par an pour l'ensemble des coûts. L'année de référence pour le calcul des coûts est 2000, les coûts ont été calculés en Euros.

RESULTATS

Caractéristiques des unités participantes

Les caractéristiques des unités sont reportées dans le tableau 1. Sur les 6 unités ayant participé à l'étude, 2 sont des unités médicales, 2 sont des unités chirurgicales et 2 sont des unités polyvalentes. Quatre font partie de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris et sont de type universitaire. Elles représentent 65 lits de réanimation avec une admission de 1697 patients par an

1^{ère} partie – Syndrome septique sévère à l'admission en réanimation

Critères de SIRS et défaillances d'organe définissant le syndrome septique sévère

Parmi les 1698 admissions de plus de 48 heures, 713 (42%) ont présenté les critères de syndrome septique sévère. Sur les 48ères heures :

- 534 patients (75%) ont eu une température soit inférieure à 36°C, soit supérieure à 38°C
- 673 patients (94%) ont eu une fréquence cardiaque supérieure à 90 battements par minute
- 703 patients (99%) ont eu soit une fréquence respiratoire inférieure à 20/mn, soit une PCO₂ supérieure à 32 mmHg, soit ont été ventilés mécaniquement
- 481 (67.5%) ont eu des leucocytes soit inférieurs à 4000/mm³, soit supérieurs à 12000/mm³

Le SIRS étant défini par la présence d'au moins deux critères d'inflammation, 86% de ces patients (n=617) avaient au moins trois critères de SIRS.

Les défaillances d'organe à l'admission, définies selon le protocole, étaient respiratoire pour 402 patients (56.4%), rénale pour 388 patients (54.4%), cardiovasculaire pour 333 patients (46.7%), circulatoire pour 164 patients (23%), et hématologique pour 149 patients (20.9%).

La distribution du nombre de défaillances d'organe était la suivante : 1 défaillance 43%, 2 défaillances 34%, 3 défaillances 16% et 4 défaillances ou plus 7%.

Caractéristiques des patients présentant un syndrome septique sévère à l'admission en réanimation

Les caractéristiques initiales des patients admis avec un syndrome septique sévère sont décrites dans le tableau 2.

En résumé, 429 des patients étaient des hommes (60.2%), l'âge médian était de 68 ans [55-77 ans], le SAPS II médian à l'admission était de 47 [35-60], et le score LOD de 6 [4-8].

L'immunodépression (n=162, 22.7%) (hors définition de Knaus) était distribuée selon les critères suivants :

- Corticoïdes 63 patients (8.8%)
- Hémopathie maligne 53 patients (7.4%)
- Chimiothérapie 52 patients (7.3%)
- Cancer métastaté 43 patients (6.0%)
- Aplasie 27 patients (3.8%)
- VIH ou SIDA 23 patients (3.2%)

Quatre-vingt huit patients (13.7%) avaient un seul critère d'immunodépression et 64 patients (9%) au moins deux critères ou plus.

Parmi les raisons d'admission, les symptômes respiratoires sont prédominants (1/3 des patients) suivis par le choc toute cause confondue (1/4 des patients). Le choc septique représente 1/5 des patients (n = 143, 20.1%).

Les diagnostics principaux d'entrée et de sortie sont décrits tableau 3a et tableau 3b. Le diagnostic infectieux est considéré comme principal chez 658 patients (92.3%, tableau 3a) et un diagnostic autre qu'infectieux est associé au syndrome septique sévère chez 532 patients (74.6%, tableau 3b).

Caractéristiques des infections associées au syndrome septique sévère

Sept cent treize patients ont présenté 854 épisodes infectieux dont les sites d'infection et leur distribution sont décrits dans le tableau 4. Les causes pulmonaires dominent et représentent près de 60% des cas si l'on cumule les pneumopathies (43%) et les surinfections des bronchites chroniques obstructives. Les péritonites tout type confondu et les infections urinaires sont respectivement la deuxième et troisième sites infectieux. Ainsi ces trois sources d'infections représentent plus de 75% des causes de sepsis sévère en réanimation ce qui correspond aux données de la littérature (Brun-Buisson et al, 2000). A noter également qu'environ 8% des patients (n=56) présentaient plusieurs sites d'infection.

Les germes associés à chaque site d'infection sont décrits dans les tableaux 5 à 9, et concordent à ceux classiquement décrits dans la littérature. Il est à noter que la présence de germe n'a pas pu être identifiée dans environ 50% des cas des épisodes de sepsis sévère. C'est le cas dans 58 % des pneumopathies, des péritonites primitives ou secondaires (56%) et même des pyélonéphrites (45%). La fréquence élevée de l'absence de documentation bactériologique d'un germe trouve en partie son explication par l'administration fréquente d'un traitement antibiotique empirique avant l'admission en réanimation. L'absence de preuves de l'intérêt pronostic d'une documentation bactériologique dans le traitement des pneumopathies communautaires peut également conduire certaines équipes à ne pas pratiquer une recherche extensive microbiologique initiale à l'admission (Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia, 2001)

Lors des 48ères heures après l'admission en réanimation, 634 (88.9%) patients ont reçu 1704 antibiotiques (tableau 10). Une monothérapie a été prescrite chez 78 patients (10.9%), une bithérapie chez 238 patients (33.4%), une trithérapie chez 175 patients (24.5%) et plus de trois antibiotiques chez 143 patients (20.1%). Les Béta-lactamines représentent, à elles seules, près de 50% des prescriptions d'antibiotiques utilisés (tableau 12). Cela souligne également l'utilisation pour un temps bref d'un grand nombre de classes d'antibiotiques que l'on sait être un facteur d'acquisition de résistance. Cependant, cela peut également être le témoin d'un ajustement de la thérapeutique anti-infectieuse en fonction des données bactériologiques acquises au cours de 48 premières heures et donc potentiellement une réduction du spectre antibiotique sur les germes mis en évidence.

Événements indésirables au cours du séjour en réanimation

Non infectieux

Durant le séjour en réanimation, 205 patients (28.7%) ont présenté 357 événements indésirables non infectieux. 60 épisodes d'hémorragies digestives ont été observés chez 37 patients nécessitant une transfusion sanguine d'un volume supérieur à ½ masse sanguine, 11 épisodes d'infarctus du myocarde chez 9 patients, 44 arrêts cardio-circulatoires chez 42 patients, 10 embolies pulmonaires chez 10 patients, 15 épisodes d'infarctus mésentériques chez 10 patients, 22 pseudo-obstructions coliques chez 11 patients, 27 épisodes d'allergie médicamenteuse chez 23 patients.

Infectieux

Durant le séjour, 278/713 patients (39%) ont présenté 654 événements infectieux parmi lesquels 419/654 (64.1%) étaient des syndromes septiques sévères (critères de sepsis sévère présents le jour de l'identification de l'infection). La description de ces infections est donnée dans le tableau 11. La description clinique des syndromes septiques sévères survenant au cours du séjour en réanimation est détaillée dans la deuxième partie du rapport.

Procédures et devenir

Dans le tableau 13, sont décrits les procédures mises en œuvre durant le séjour en réanimation de manière globale (les 713 patients ayant un sepsis sévère à l'admission), selon le foyer d'infection. 77 % des patients avaient nécessité une ventilation assistée et 24% ont reçu des catécholamines et correspondaient donc à des chocs septiques.

Les causes de mortalité sont réparties en choc pour 1/3 des patients (n=79, 30.3%), en syndrome de défaillance multiviscérale pour 1/5 des patients (n=51, 19.5%), insuffisance respiratoire pour 17% des patients (n=44), coma pour 10.7% (n=28), infection nosocomiale pour 8.4% (n=22), infection communautaire pour 4.6% (n=12), insuffisance rénale pour 1.9% (n=5) et divers (7.7%, n = 20).

2^{ème} partie – Syndrome septique sévère survenant durant le séjour en réanimation

En cours de séjour, 339 patients sur 1698 (20.0%) ont présenté un syndrome septique sévère au cours de séjour en réanimation survenant au delà de la 48^{ème} heure. Parmi ces 339 patients, 211 (62%) avaient un syndrome septique sévère à l'admission en réanimation. Les 128 autres patients ne présentaient pas de sepsis sévère à l'admission mais ont développé un épisode secondairement. Nous avons donc défini quatre groupes ;

1. Les patients n'ayant présenté aucun sepsis pendant leur séjour
2. Les patients ayant présenté un seul épisode de sepsis apparu précocement durant les 48 premières heures d'admission en réanimation.
3. Les patients n'ayant présenté un sepsis sévère que secondairement au delà de la 48^{ème} heure.
4. Les patients ayant présenté un épisode de sepsis sévère à l'admission lors des 48 premières heures puis de récurrences avec un ou plusieurs épisodes de sepsis sévère au delà de la 48^{ème} heure.

L'ensemble des caractéristiques de ces quatre groupes sont représentés dans les tableaux 14 et 22.

Globalement la médiane de survenue d'un premier épisode de sepsis sévère est de 29 jours (IC 95% : 23-37) (figure 1). La survenue d'un épisode de sepsis sévère en cours d'hospitalisation est significativement plus précoce chez les patients initialement hospitalisés pour un sepsis sévère que pour les autres : 44 (35-61) jours versus 25 (19-29) jours respectivement (figure 2). Ces données vont dans le sens d'une dépression du système de défense (appelée encore « tolérance endotoxinique » ou « paralysie du système immunitaire »). Celle ci représente une défense contre la dysrégulation du système immunitaire contre une réaction inflammatoire excessive mais qui d'un autre coté augmente le risque de survenue d'une surinfection (Cavaillon JM, 1995, Adrie & Pinsky, 2000).

Les sites infectieux et leur distribution sont décrits tableau 15 Là encore les infections pulmonaires dominent les autres sources d'infection puisque touchant 50% des patients présentant un sepsis sévère en cours d'admission. L'infection urinaire (souvent sur sonde urinaire) était présente dans près de 30% des cas mais l'imputabilité réelle de celle ci comme

cause de sepsis reste toujours difficile à établir. Les micro-organismes associés à chaque site sont décrits du tableau 16 au tableau 21. On retrouve les germes classiquement décrits comme étant responsables des infections nosocomiales acquises en cours de réanimation (Hospital-acquired pneumonia in adults, 1995). Ainsi, les bactéries type *Pseudomonas* et *Staphylococcus aureus* sont devenues les bactéries les plus fréquemment rencontrées, responsables en particulier de pneumopathies, de sinusites, et de septicémies.

Les procédures et devenirs sont décrits tableau 22 en fonction de l'état septique à l'admission et en cours du séjour en réanimation. On remarque que les procédures sont globalement plus lourdes chez les patients admis pour sepsis sévère que chez les patients n'ayant présenté aucun épisode de sepsis. Ceci est particulièrement vrai pour la ventilation mécanique, plus fréquente pour les patients admis initialement avec un sepsis sévère que pour ceux n'ayant présenté aucun épisode de sepsis sévère, mais également plus longue puisque la médiane de la durée de cette technique était deux fois supérieure chez les patients admis pour sepsis. On retrouve cette tendance pour l'utilisation de l'épuration extra-rénale mais avec des durées comparables d'utilisation. Curieusement l'administration du support inotrope apparaît similaire dans les deux groupes que ce soit en terme de fréquence ou de durée d'utilisation. Par ailleurs, la mortalité au sein de la réanimation ou la mortalité hospitalière apparaît sensiblement identique dans les deux groupes. La charge de travail, appréciée par le score Omega total apparaît significativement plus élevée dans le groupe avec sepsis sévère à l'admission que celui n'en présentant pas (123 (59-220) versus 59 (32-105)).

L'apparition d'un sepsis secondaire au delà de la quarante huitième heure est plus fréquente chez les patients ayant présenté un sepsis à l'admission comme nous l'avons déjà mentionné plus haut (voir figures 1 et 2). L'apparition d'un sepsis secondaire lors d'une hospitalisation représente un élément de gravité important puisque la mortalité (en sortie de réanimation ou hospitalière) est considérablement plus élevée pour atteindre environ 60% dans ces groupes qu'il y ait eu ou non sepsis à l'admission. La partie initiale des courbes correspondant aux risque d'acquisition d'un sepsis secondaire en fonction de la présence ou non d'un sepsis à l'admission semble superposable durant les quinze premiers jours et n'apparaissent réellement différentes qu'au delà (figure 2). Ceci suggère donc que la longueur de l'hospitalisation, et vraisemblablement le terrain du patient joue une part importante pour la survenue de cet épisode infectieux secondaire.

De façon concomitante on observe une augmentation considérable des procédures utilisées puisque plus de 95% des patients ayant présenté un sepsis secondaire étaient ventilés pour des durées prolongées, et bénéficiaient des manœuvres d'épuration extra rénale également plus importantes. De la même façon leur besoin en catécholamines étaient plus important. La lourdeur de la charge en travail que représentent l'apparition secondaire d'un sepsis sévère se traduit par un score Oméga particulièrement élevé et cela de façon similaire dans les deux groupes avec ou sans sepsis à l'admission.

La gravité d'un épisode de sepsis sévère tardif peut constituer un élément de gravité en soi ou bien être le témoin d'un terrain particulier prédisposant à l'infection nosocomiale et responsable du moins en partie de la surmortalité observée dans cette étude.

En conclusion, on observe une charge de travail plus importante mais une mortalité similaire chez les patients présentant un sepsis isolé à l'admission par rapport à ceux ne présentant aucun épisode de sepsis sévère pendant leur hospitalisation. Néanmoins, la présence d'un sepsis à l'admission est associé à un risque d'une fréquence d'un autre épisode. La survenue d'un épisode secondaire après la quarante huitième heure représente un élément de gravité et de charge de travail considérable qu'il y ait eu ou non un épisode de sepsis sévère à l'admission.

3^{ème} partie – Calcul des coûts

Les calculs des coûts incluant les frais de recherche dépendants directement des différents scores Oméga 1, 2, et 3, il n'est donc pas surprenant de retrouver des données similaires à celles présentées ci dessus.

Le tableau 23 reprend les scores Oméga et les calculs des coûts correspondant parmi les différents groupes de patients présentant un sepsis sévère en fonction de leur source d'infection. Si globalement la médiane des coûts d'une hospitalisation en réanimation est de 13 600 euros (7 600-22 700), on observe des différences entre les groupes avec des coûts qui apparaissent plus élevés chez les patients présentant un sepsis sévère en rapport avec une péritonite ou ceux ayant plusieurs sources d'infection. Par ailleurs, les coûts observés dans notre étude représentent ceux liés à l'hospitalisation en réanimation et non ceux de l'hospitalisation en totalité. Ainsi, si les coûts calculés ici paraissent plus élevés chez les patients présentant une péritonite ou une origine «autre» sont le témoin d'une prise en charge plus lourde en particulier sur le plan ventilatoire et l'épuration extra rénale (tableau 33) mais on note également une hospitalisation globale hospitalière beaucoup plus prolongée dans ces deux groupes de patients suggérant un coût global d'hospitalisation plus élevé.

Les patients présentant une « bronchite » représente en réalité un groupe particulier présentant une décompensation d'une insuffisance respiratoire chronique. On observe une charge de travail et donc un coût similaire aux autres patients mais qui porte essentiellement sur l'Oméga 3 avec des scores Oméga 1 et 2 plus faibles. En effet, ces patients nécessitent en règle peu d'investigations complémentaires et sont de plus en plus ventilés de façon non-invasive. Cette dernière, avec la nécessité d'une hospitalisation prolongée, explique très certainement la lourdeur de la charge de travail appréciée par le score Oméga total et donc des par conséquent des coûts de soins.

L'apparition d'un sepsis secondaire constitue également parallèlement à une surcharge de travail à une augmentation considérable des coûts d'hospitalisation en réanimation puisque la médiane double approximativement passant de 10000 à environ 22000 euros. Le «surcoût» d'une hospitalisation lié à l'apparition d'un sepsis secondaire semble identique qu'il y ait eu ou non un sepsis sévère à l'admission (tableau 24). Le risque d'apparition d'un sepsis

secondaire apparaît augmenter considérablement avec le temps pour atteindre plus de 50 % au delà du quinzième jour, ceci qu'il ait eu ou non un sepsis à l'admission (figure 1). Ceci peut en grande partie expliquer l'augmentation de la charge de travail et donc des coûts dans ce groupe. Elle peut, par ailleurs, expliquer la relative homogénéité des coûts entre les deux groupes avec ou sans sepsis sévère à l'admission, la durée d'hospitalisation paraissant être, en réalité, le facteur essentiel à cette augmentation. Le score Oméga 3 est en effet très dépendant de la durée d'hospitalisation et représente la partie la plus importante du score Oméga total chez les patients ayant nécessité une hospitalisation prolongée en réanimation.

Il semble donc que l'apparition d'un sepsis secondaire survient essentiellement chez des patients de gravité intermédiaire nécessitant une hospitalisation en réanimation prolongée, particulièrement lourd en terme de charge de soins et donc en terme de coûts de santé.

DISCUSSION

L'étude épidémiologique des patients présentant un sepsis sévère lors de l'admission montre une fréquence élevée de cette pathologie parmi nos patients (42%). Ceci peut s'expliquer par la nature même de notre base de données qui s'est donnée comme objectif d'étudier les patients hospitalisés plus de 48 heures et donc potentiellement sélectionnant des patients ayant des pathologies et/ou des terrains sous-jacents les plus graves. Par ailleurs, nous avons inclus aussi bien les infections suspectées par les cliniciens que celles prouvées par une documentation microbiologique, ces dernières étant les seules retenues pour les critères diagnostiques très restrictifs du panel d'expert de la conférence de l'ACCP/SCCM. Globalement environ 50% des infections reportées sont suspectées cliniquement sans documentation bactériologique en raison d'une antibiothérapie préalable (Brun-Bruisson C, 2000). En tenant compte de l'inclusion ou non des patients présentant une infection cliniquement suspectée, notre fréquence était similaire à celle observée dans d'autres études épidémiologiques similaires (Sands et al, 1997, Alberti C et al, 2001).

On observe que les infections pulmonaires représentent le site infectieux le plus souvent responsable de sepsis sévères qu'ils soient communautaires ou nosocomiaux avec plus d'infection à Gram +. Ceci correspond aux données de la littérature, et correspond à une évolution dans le temps sur les 4 dernières décennies ; En effet, on observe depuis les années 50, une diminution modérée de la mortalité des formes les plus graves (choc septique), une augmentation relative des infections à Gram +, et une augmentation relative des infections pulmonaires au détriment des infections péritonéales et urinaires (Friedman G et al, 1998). Cependant cette étude historique faite sur plusieurs années est sujette à caution en raison de :

- 1) L'absence de score de gravité qui aurait pu permettre un ajustement des résultats en fonction de la gravité des patients admis lors de ces différentes périodes.
- 2) L'absence de définitions plus précises comme celles définies par un panel d'experts de l'ACCP/SCCM qui auraient permis de pouvoir comparer des groupes plus homogènes.

Nous avons observé que plus de 75% des sepsis sévère avaient une origine pulmonaire, digestive ou urinaire. Si la grande majorité sont liées des infections d'origine pulmonaire sont liées à une pneumopathie (43%), les surinfections broncho-pulmonaires de patients insuffisants respiratoires chroniques représentent environ 17% des patients présentant un sepsis sévère. Ceci pose un problème de définition car les signes généraux souvent présents lors de ces décompensations s'associent à une défaillance respiratoire chez des patients qui

ont déjà de base une altération préalable de celle ci. Ces patients représentent un groupe très particulier car l'indication d'une antibiothérapie chez tous cas reste controversée (Barnes P, 2000, Hirschmann JV, 2000). De fait, 12% d'entre eux n'ont pas reçu d'antibiotique alors qu'ils présentaient de signes cliniques de sepsis sévère dans notre base de données.

On observe également une fréquence plus importante de sepsis sévère secondaire chez les patients présentant un sepsis sévère lors des 48 premières heures de l'hospitalisation. Ces données supporte l'existence d'une susceptibilité plus grande de ces patients à des infections secondaires d'origine noscomiale. En effet, une hyporéactivité cellulaire lors de stimulations a été observée *ex vivo*, et souvent décrite comme une « tolérance à l'endotoxine » ou encore « anergie secondaire à un premier syndrome inflammatoire » (Cavaillon JM, 1995, Adib-Conquy et al, 2000). Ce mécanisme serait d'un coté protecteur contre une « auto-agression » des propres mécanismes d'une réponse inflammatoire de l'organisme mais pourrait se traduire également une susceptibilité plus grande à des infections subséquentes (Adrie et al, 2000). Ces phénomènes peuvent s'inscrire soit immédiatement soit plus tardivement correspondant à une réponse anti-inflammatoire compensatrice (compensatory anti-inflammatory response syndrome-CRAS) (Bones RC, 1996, Kox W J, 2000).

Les infections secondaires, au delà de la 48^{ème} heure, se traduisent par une augmentation importante de la charge en soins et donc des coûts de santé puisque ils sont deux fois plus élevés chez les patients ayant une sepsis sévère tardif que chez les patients n'en ayant pas, et ceci, qu'ils aient ou non, présentés un sepsis sévère à l'admission. Cette augmentation de charge de travail reflète essentiellement une durée de séjour beaucoup plus prolongée puisque elle est plus deux fois supérieure à celle des patients ne présentant pas d'infection secondaire tardive. Celle ci se traduit par une augmentation de l'Oméga 3 et donc de la charge de travail et du coût. Il est probable que cette catégorie de patients représente une catégorie intermédiaire particulièrement lourde en terme de coûts. En effet, il y a une différence importante entre les facteurs de risque liés à la morbidité et ceux liés à la mortalité comme cela l'a été bien démontré en réanimation post opératoire (Ferraris & Ferraris, 1996), soulignant ainsi l'importance de bien distinguer morbidité et mortalité. Sur un mode pratique et économique, les facteurs pronostiques n'ont que peu de valeurs dans le calcul des ressources. Les patients avec des scores élevés meurent rapidement et les patients les moins graves avec des scores faibles sortent rapidement ; les deux extrêmes représentent donc des catégories « peu coûteuses ». Il apparaît donc indispensable de concentrer nos efforts pour

améliorer la prise en charge et étudier le rapport coûts/efficacité de certaines thérapeutiques des patients de gravité intermédiaire qui représentent la catégorie économiquement la plus coûteuse puisque nécessitant des soins souvent beaucoup plus prolongés. Le développement de score permettant une analyse de la morbidité tel que le score SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) (Vincent JL, 1996) ou des scores de charge en soins tels que l'Oméga utilisé dans ce rapport permettent une approche plus pragmatique et économique de la prise en charge des patients de réanimation.

La charge de travail et donc le coût plus élevé observé chez les patients présentant un sepsis secondaire peut représenter une catégorie de patients avec un terrain particulier et une durée de séjour en réanimation ou plus globalement hospitalière plus prolongée comme cela s'observe par exemple chez les patients insuffisants respiratoires chroniques qui peuvent présenter de multiples épisodes de surinfection.

Très récemment, Angus DC et al, ont étudié l'épidémiologie du sepsis sévère aux USA au travers des registres hospitaliers de sortie de sept états américains. Ils montrèrent que les coûts hospitaliers étaient plus élevés chez les enfants, les patients décédés, les patients hospitalisés en réanimation, les patients « chirurgicaux », et les patients ayant plusieurs défaillances d'organe. Cette étude porte sur de patients présentant un sepsis sévère ayant nécessité ou non d'une hospitalisation en réanimation. Les coûts calculés dans cette étude représentent la totalité de l'hospitalisation et non simplement celle d'une hospitalisation en réanimation rendant une comparaison difficile avec notre étude. De plus, leur critères sont strictement calqués sur ceux définis par un panel d'experts de l'ACCP/SCCM et donc là encore sous entend qu'il s'agit d'infections documentées microbiologiquement excluant ainsi une part importante de patients ayant une infection suspectée cliniquement isolée sans documentation bactériologique (évaluée à environ 50% des cas).

La mortalité des patients est de 29% à la sortie de réanimation et s'accroît jusqu'à 39% à la sortie hospitalière. Ceci correspondant à la mortalité hospitalière observée par Angus et al. (2001) chez des patients présentant un sepsis sévère ayant séjourné en réanimation. La survenue d'un sepsis en cours de réanimation grèvent aussi lourdement la mortalité puisqu'elle avoisinent près de 60% qu'il y ait eu ou non un sepsis à l'admission. Là encore, le terrain sous-jacent joue probablement un rôle prépondérant expliquant la surmortalité par rapport au groupe n'ayant pas présenté de sepsis sévère initialement.

En conclusion, l'étude des sepsis sévères de la base de données Outcomeréa confirme la fréquence élevée de cette entité parmi les patients hospitalisés plus de 48 heures, grevée d'une mortalité élevée d'environ 30%. La charge de travail et donc le coût semble être plus élevée pour les patients admis pour péritonite. La survenue secondaire d'un sepsis sévère au delà de la 48^{ème} heure est plus fréquente chez les patients hospitalisés pour un sepsis initialement mais s'accompagne d'une augmentation du coût et de la surcharge de travail similaire dans les deux groupes, avec ou sans sévère sepsis à l'admission.

Figure 1 : Risque d'acquisition d'un syndrome septique sévère en cours de séjour en réanimation

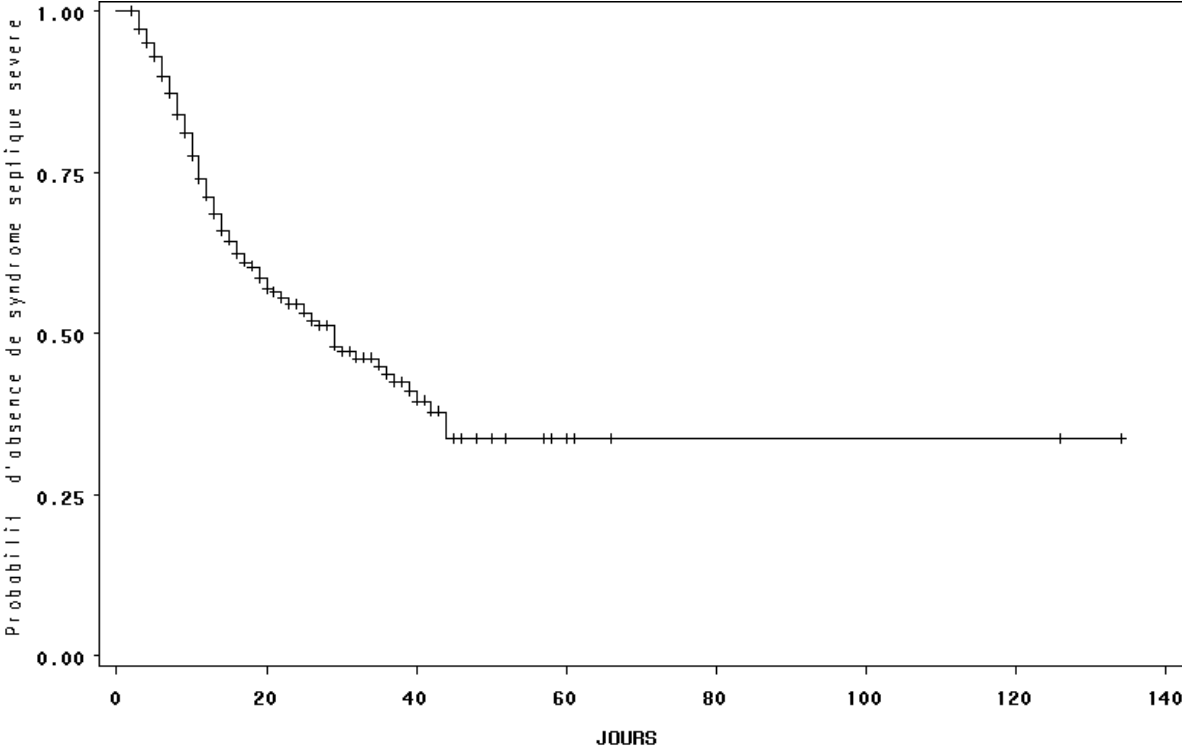


Figure 2 : Risque d'acquisition d'un syndrome septique sévère en cours de séjour en réanimation en fonction du statut septique sévère à l'admission en réanimation

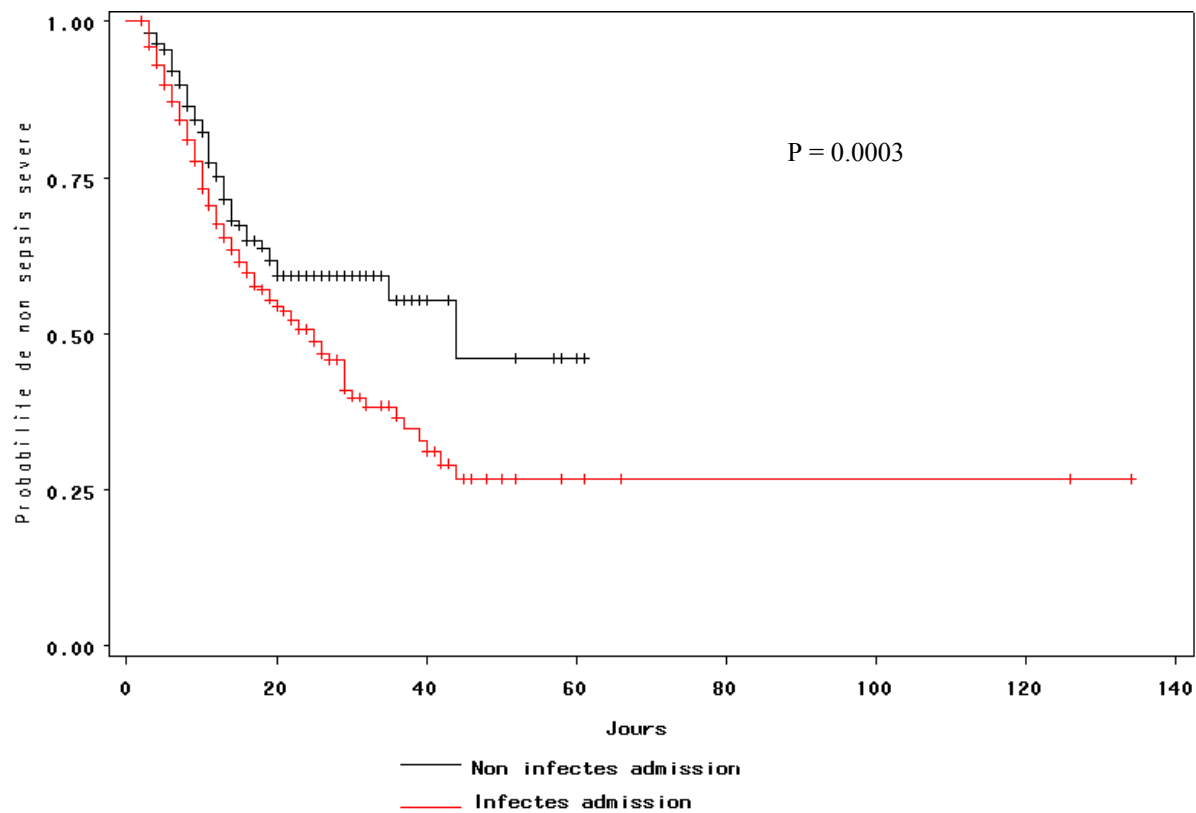


Tableau 1 Caractéristiques des unités de réanimation

Unités	1	2	3	4	5	6
Nombre total d'admissions	571	564	127	298	41	97
Type de réanimation	polyvalente	médicale	chirurgicale	polyvalente	médicale	Chirurgicale
Nombre de lits réanimation	10	14	8	16	12	5
Nombre de lits hôpital	465	400	500	650	450	465
Sepsis sévère à l'admission : N patients	267	315	30	75	20	6
Sepsis sévère en cours de séjour : N patients	160	122	21	21	8	7
Au total, sepsis sévère : N patients	334	350	41	83	20	13

Tableau 2 : Caractéristiques des patients admis pour un syndrome septique sévère en réanimation

Variable	Syndrome septique sévère N=713
Age (en continue)	68 (55 – 77)
Age (par catégorie)	
< 40 ans	63 (8.8)
40-59 ans	159 (22.3)
60-64 ans	62 (8.7)
65-74 ans	200 (28.1)
> 74 ans	229 (32.1)
Sexe homme	429 (60.2)
Poids (kg)	67 (56 – 79)
Taille (cm)	168 (160 – 175)
BMI	23.7 (20.7 – 27.3)
Catégorie d'admission	
<i>Médicale</i>	538 (75.6)
<i>Chirurgicale programmée</i>	35 (4.9)
<i>Chirurgicale urgente</i>	139 (19.5)
Transfert d'un autre service ou autre hôpital	364 (51.0)
Score De Mac Cabe	
1	329 (46.3)
2	296 (41.6)
3	86 (12.1)
Pathologie chronique selon Knaus	
<i>Au moins 1 pathologie chronique</i>	369 (51.7)
<i>Respiratoire</i>	184 (25.8)
<i>Immunodépression</i>	120 (16.8)
<i>Cardiaque</i>	78 (10.9)
<i>Hépatique</i>	38 (5.3)
<i>Rénal</i>	8 (1.1)
Immunodépression (hors définition Knaus)	152 (21.3)
Symptômes à l'admission	
<i>Insuffisance respiratoire aiguë</i>	267 (37.5)
<i>Choc</i>	183 (25.7)
<i>Décompensation de BPCO</i>	95 (13.4)
<i>Coma</i>	75 (10.6)
<i>Monitoring et chirurgie programmée</i>	36 (5.1)
<i>Syndrome de défaillance multi-viscérale</i>	33 (4.6)
<i>Insuffisance rénale aiguë</i>	20 (2.8)
<i>Trauma</i>	2 (0.3)
SAPS II	47 (35 – 60)
APACHE	24 (19 – 29)
LOD	6 (4 – 8)

Tableau 3a : diagnostics principaux d'entrée et/ou de sortie infectieux (n = 658)

Diagnostic	Fréquence	%
pneumonie	308	46.81
surinfection de BPCO	122	18.54
bactériémie	77	11.70
péritonite I-II	56	8.51
méningo-encéphalite	23	3.50
pyélonéphrite	21	3.19
endocardite	14	2.13
péritonite III	14	2.13
médiastinite	12	1.82
autre infection	9	1.37
infection du peripartum	2	0.30

Tableau 3b: diagnostics principaux d'entrée et/ou de sortie non infectieux associés au syndrome septique sévère (n = 532)

Diagnostic	Fréquence	%
OAP	60	11.28
insuffisance rénale aiguë	49	9.21
pathologie voies biliaires pancréas	32	6.02
divers pneumologie	31	5.83
divers médical	28	5.26
divers cardiologique	26	4.89
intoxication médicamenteuse	25	4.70
divers digestif	22	4.14
AVC	20	3.76
divers neurologique	19	3.57
insuffisance coronaire-IDM	19	3.57
hémorragie digestive haute	18	3.38
état de mal convulsif	17	3.20
décompensation cirrhose	16	3.01
asthme	15	2.82
chirurgie vasculaire	15	2.82
chirurgie peau - tissus mous	14	2.63
divers métabolique	13	2.44
chirurgie cardiaque	13	2.44
infiltrats, fibrose	12	2.26
occlusion	10	1.88
arrêt cardio-circulatoire	9	1.69
divers chirurgie	8	1.50
chirurgie orthopédique	8	1.50
Embolie pulmonaire	7	1.32
chirurgie gynécologique	4	0.75
trauma avec trauma crânien	4	0.75
chirurgie ORL	3	0.56
dysnatrémie	3	0.56
pneumothorax	3	0.56
obstétrique non chirurgical	2	0.38
syndrome neurologique périph	2	0.38
trauma sans trauma crânien	2	0.38
anévrisme aorte	1	0.19
pathologie œsophage	1	0.19
trauma crânien isolé	1	0.19

Tableau 4 : Distribution des sites d'infection associés au syndrome septique sévère à l'admission en réanimation

Sites	Sites <i>Sites microbiologiquement documentés</i>	Patients
N total	854	713
Pneumonie	310 (36.3)	306 (42.9)
	131	
Bactériémie	150 (17.6)	58 (8.1)
	128	
<i>Sources des bactériémies</i>		
<i>Bactériémie primaire</i>		
<i>Poumon</i>	30	
<i>Site opératoire</i>	19	
<i>Urines</i>	17	
<i>Cathéter</i>	12	
<i>Divers</i>	19	
<i>Multiple source</i>	3	
Bronchite – Décompensation BPCO	131 (15.3)	120 (16.8)
Infection urinaire	81 (9.5)	} 65 (9.1)
	81	
Pyélonéphrites	11 (1.3)	
	6	
Péritonite primaire et secondaire	51 (6.0)	} 77 (10.8)
	22	
Péritonite tertiaire	13 (1.5)	
	8	
Péritonite non classée	12 (1.4)	
	12	
Méningo-encéphalite	23 (2.7)	} 31 (4.4)
Infection de cathéter	18 (2.1)	
	18	
Endocardite	14 (1.6)	
Médiastinite	12 (1.4)	
Infection du peripartum	2 (0.2)	
Divers	26 (3.0)	
Multisite		56 (7.9)

Tableau 5 : Distribution des germes des pneumonies : 131 patients ont présenté 162 germes

	Fréquence	%
pneumocoque	32	19.75
hemophilus	30	18.52
staph aureus	22	13.58
autres strepto	15	9.26
E Coli	12	7.41
pyocyanique	10	6.17
enterobacter	9	5.56
klebsiella	6	3.70
autres gram -	5	3.09
proteus	5	3.09
citrobacter	3	1.85
levures	3	1.85
staph coag négative	3	1.85
autres anaérobies	2	1.23
acinetobacter	1	0.62
autres gram +	1	0.62
bacteroides	1	0.62
virus	1	0.62
xanthomonas	1	0.62

Tableau 6 : Distribution des germes des bactériémies : 128 patients ont présenté 140 germes

	Fréquence	%
E Coli	31	22.14
staph aureus	31	22.14
pneumocoque	19	13.57
autres strepto	11	7.86
staph coag nég	10	7.14
pyocyanique	6	4.29
E faecalis	5	3.57
enterobacter	5	3.57
hemophilus	4	2.86
bacteroides	3	2.14
klebsiella	3	2.14
autres gram +	2	1.43
levures	2	1.43
proteus	2	1.43
pseudomonas autres	2	1.43
acinetobacter	1	0.71
autres anaérobies	1	0.71
autres gram -	1	0.71
xanthomonas	1	0.71

Tableau 7a : Distribution des germes des péritonites primaires - secondaires : 22 patients ont présenté 44 germes

	Fréquence	%
E faecalis	10	22.72
E Coli	8	18.18
levures	7	15.91
bacteroides	6	13.64
klebsiella	4	9.09
proteus	3	6.82
autres anaérobies	2	4.54
autres gram -	1	2.27
pyocyanique	1	2.27
staph aureus	1	2.27
staph coag négative	1	2.27

Tableau 7b : Distribution des germes des péritonites tertiaires : 8 patients ont présenté 14 germes

	Fréquence	%
pyocyanique	4	28.57
E Coli	2	14.29
enterobacter	2	14.29
levures	2	14.29
E faecalis	1	7.14
Acinetobacter	1	7.14
autres anaérobies	1	7.14
autres strepto	1	7.14

Tableau 7c : Distribution des germes des péritonites non classées : 12 patients ont présenté 19 germes

	Fréquence	%
E Coli	4	21.05
autres strepto	3	15.79
bacteroides	2	10.53
levures	2	10.53
proteus	2	10.53
staph aureus	2	10.53
E faecalis	1	5.26
autres gram -	1	5.26
citrobacter	1	5.26
enterobacter	1	5.26

Tableau 8a : Distribution des germes des pyélonéphrites : 6 patients ont présenté 8 germes

	Fréquence	%
E Coli	4	50.00
enterobacter	2	25.00
E faecalis	1	12.50
klebsiella	1	12.50

Tableau 8b : Distribution des germes des infections urinaires : 81 patients ont présenté 98 germes

	Fréquence	%
E Coli	34	34.69
levures	17	17.35
E faecalis	12	12.24
pyocyanique	7	7.14
pseudomonas autres	6	6.12
staph aureus	5	5.10
autres strepto	4	4.08
enterobacter	4	4.08
autres gram -	3	3.06
klebsiella	2	2.04
proteus	2	2.04
acinetobacter	1	1.02
citrobacter	1	1.02

Tableau 9 : Distribution des germes des infections de cathéter : 18 patients ont présenté 21 germes

	Fréquence	%
staph coag n	13	61.90
autres g-	2	9.52
staph aureus	2	9.52
E faecalis	1	4.76
enterobacter	1	4.76
klebsiella	1	4.76
proteus	1	4.76

Tableau 10 : Distribution des antibiotiques prescrits sur J0 - J1 (634 patients ont reçu 1704 antibiotiques différents)

	Fréquence	%
peni A-G	284	16.67
inhibiteur beta-lactamase	267	15.67
aminosides	228	13.38
cephalo-aztreonam	209	12.27
quinolones	140	8.22
glycopeptides	115	6.75
flagyl-imidazoles	106	6.22
ureido-carboxy	80	4.69
macrolides	67	3.93
tienam	47	2.76
antifongiques	35	2.05
ceftazidime	33	1.94
anti-staph	21	1.23
bactrim	20	1.17
antiviraux	15	0.88
cefom-cefepim	13	0.76
anti tuberculeux	10	0.59
peni M	7	0.41
autres	6	0.35
colistine	1	0.06

Tableau 11 : description des événements indésirables infectieux survenant durant le séjour en réanimation chez les patients ayant un syndrome septique sévère à l'admission en réanimation

Événement infectieux	N patients	N événements	N micro-organismes	N syndromes septiques sévères
Pneumopathies	125	170	235	123
Infections urinaires	116	194	244	76
Bactériémies	71	102	120	79
<i>Sources</i>				
<i>Primaire</i>	42			
<i>Cathéter</i>	19			
<i>Poumon</i>	16			
<i>Multi-sources</i>	10			
<i>Site opératoire</i>	5			
<i>Urines</i>	2			
<i>Divers</i>	8			
Infection de cathéter	56	69	82	48
Infection de site opératoire	31	31	95	30
Bronchite	28	29		22
Infection de sinus	26	28	45	20
Prostatite	10	11		8
Pleurésie	7	8		5
Cholécystite alithiasique	6	7		3
Ostéite	3	5		5
Total	278	654		419

Tableau 12 : Distribution des antibiotiques prescrits sur l'ensemble du séjour en réanimation

	Fréquence (%) N = 713 patients	Durée en jours médiane (quartiles)
peni A-G	393 (55.1)	6 (3-9)
inhibiteur beta-lactamase	359 (50.3)	5 (2-8)
aminosides	350 (49.1)	4 (2-5)
cephalo-aztreonam	312 (43.8)	5 (3-8)
quinolones	236 (33.1)	6 (3-10)
glycopeptides	227 (31.8)	4 (2-9)
flagyl-imidazoles	165 (23.1)	4 (2-8)
ureido-carboxy	144 (20.2)	5 (3-12)
tienam	103 (14.4)	5 (2-9)
antifongiques	101 (14.2)	8 (5-14)
macrolides	84 (11.8)	4 (2-6)
ceftazidime	82 (11.5)	4 (2-8)
anti-staph	54 (7.6)	8 (5-14)
ceftriaxone-cefepim	50 (7.0)	4 (2-10)
antiviraux	30 (4.2)	8 (4-13)
bactrim	30 (4.2)	5 (3-11)
peni M	25 (3.5)	6 (3-9)
anti tuberculeux	20 (2.8)	6 (3-11)
colistine	11 (1.5)	7 (1-11)
autres	10 (1.4)	8 (4-11)

Tableau 13 : Procédures et devenir en fonction du site de sepsis sévère présenté à l'admission en réanimation

	Tous	Pneumonie	Péritonite	Infection Urinaire	Bronchite	Bactériémies primaires	Autres	Multiples sites
N (%)	713	306	77	66	120	58	31	56
Ventilation Mécanique (%)	548 (77)	237 (78)	72 (94)	43 (66)	83 (69)	43 (74)	22 (71)	48 (86)
Durée (jours)	10 (5-20)	12 (5-22)	8 (4-19)	8 (3-19)	10 (6-17)	9 (5-16)	11 (4-28)	8 (3-20)
Antibiotiques (%)	695 (97)	306 (100)	77 (100)	64 (99)	106 (88)	56 (97)	31 (100)	55 (98)
Durée (jours)	9 (5-18)	10 (6-18)	11 (6-21)	7 (5-16)	8 (6-15)	9 (5-19)	13 (5-26)	11 (5-21)
Catécholamines	172 (24)	71 (23)	30 (39)	15 (23)	21 (17)	18 (31)	6 (19)	11 (20)
Durée (jours)	3 (1-7)	3 (1-8)	2 (1-2)	3 (2-7)	2 (1-5)	3 (1-5)	7 (1-12)	2 (1-14)
Corticothérapie (%)	218 (31)	101 (33)	14 (18)	10 (15)	52 (43)	15 (26)	8 (26)	18 (32)
Durée (jours)	7 (4-13)	7 (3-16)	4 (1-8)	6 (5-7)	6 (4-11)	4 (2-7)	25 (12-29)	7 (4-9)
Epuration extra-rénale	111 (16)	48 (16)	15 (19)	12 (18)	4 (3)	14 (24)	8 (26)	10 (18)
Durée (jours)	5 (2-13)	5 (2-14)	4 (2-14)	4 (2-9)	4 (2-5)	4 (1-8)	9 (6-18)	12 (4-20)
Oméga 1	21 (10-31)	23 (10-32)	27 (21-36)	19 (9-28)	13 (6-23)	21 (13-36)	19 (12-31)	25 (17-34)
Oméga 2	21 (7-31)	22 (7-32)	25 (20-36)	18 (7-30)	12 (1-22)	21 (10-37)	18 (8-34)	25 (14-36)
Oméga 3	126 (60-314)	139 (60-316)	154 (76-350)	98 (32-184)	135 (68-263)	108 (34-300)	114 (60-450)	148 (74-332)
Score Oméga total	170 (90-367)	190 (90-381)	210 (120-402)	133 (58-252)	158 (77-296)	160 (58-336)	148 (96-548)	192 (117-383)
Mortalité réanimation	207 (29)	107 (35)	22 (29)	11 (17)	22 (18)	16 (28)	9 (29)	20 (36)
Durée de séjour en réanimation (jours)	10 (6-20)	10 (6-21)	11 (7-21)	8 (5-18)	11 (6-17)	9 (5-19)	13 (5-28)	11 (5-22)
Mortalité hospitalière	275 (39)	131 (43)	29 (38)	24 (37)	32 (27)	19 (33)	12 (39)	28 (50)
Durée de séjour hospitalière (jours)	23 (12-40)	22 (12-39)	30 (16-52)	21(13-39)	22(15-34)	20(11-41)	30(15-37)	23(8-47)

Tableau 14 : Caractéristiques des patients présentant un syndrome septique sévère durant le séjour en réanimation en fonction de leur statut à l'admission

Variable	Tous N = 339	Sepsis sévère à l'admission N = 211	Pas de sepsis sévère à l'admission N = 128	p
Age (en continue)	69 (59-77)	70 (61-77)	66 (56-75)	0.02
Age (par catégorie)				
< 40 ans	17 (5.0)	8 (3.8)	9 (7.0)	0.14
40-59 ans	73 (21.5)	40 (19.0)	33 (25.8)	
60-64 ans	38 (11.2)	23 (10.9)	15 (11.7)	
65-74 ans	101 (29.8)	62 (29.4)	39 (30.5)	
> 74 ans	110 (32.5)	78 (37.0)	32 (25.0)	
Sexe homme	236 (69.6)	148 (70.1)	88 (68.8)	0.8
Poids (kg)	70 (59-80)	70 (58-80)	71 (59-81)	0.4
Taille (cm)	170 (161-175)	170 (161-175)	170 (161-175)	0.7
BMI	24.2 (20.8-28.0)	24.3 (20.6-27.7)	24.2 (21.2-28.7)	0.3
Catégorie d'admission				
<i>Médicale</i>	231 (68.1)	157 (74.4)	74 (57.8)	< 10 ⁻³
<i>Chirurgicale programmée</i>	33 (9.7)	6 (2.8)	27 (21.1)	
<i>Chirurgicale urgente</i>	75 (22.1)	48 (22.8)	27 (21.1)	
Transfert d'un autre service ou autre hôpital	211 (62.2)	128 (60.7)	83 (64.8)	0.4
Score De Mac Cabe				
1	126 (37.2)	78 (37.0)	48 (37.5)	0.99
2	175 (51.6)	109 (51.7)	66 (51.6)	
3	38 (11.2)	24 (11.4)	14 (10.9)	
Pathologie chronique selon Knaus				
<i>Au moins 1 pathologie chronique</i>	189 (55.8)	122 (57.8)	67 (52.3)	0.8
<i>Respiratoire</i>	82 (24.2)	60 (28.4)	22 (17.2)	0.02
<i>Immunodépression</i>	50 (14.8)	39 (18.5)	11 (8.6)	0.01
<i>Cardiaque</i>	57 (16.8)	30 (14.2)	27 (21.1)	0.1
<i>Hépatique</i>	27 (8.0)	12 (5.7)	15 (11.7)	0.05
<i>Rénal</i>	7 (2.1)	2 (1.0)	5 (3.9)	0.11
Immunodépression (hors définition Knaus)	71 (21.0)	51 (24.2)	20 (15.6)	0.06
Symptômes à l'admission				
<i>Insuffisance respiratoire aiguë</i>	107 (31.6)	79 (37.4)	28 (21.9)	< 10 ⁻³
<i>Choc</i>	81 (23.9)	57 (27.0)	24 (18.8)	
<i>Décompensation de BPCO</i>	32 (9.4)	28 (13.3)	4 (3.1)	
<i>Coma</i>	47 (13.9)	20 (9.5)	27 (21.1)	
<i>Monitoring et chirurgie programmée</i>	14 (4.1)	0	14 (10.9)	
<i>Syndrome de défaillance multi-viscérale</i>	27 (8.0)	17 (8.1)	10 (7.8)	
<i>Insuffisance rénale aiguë</i>	18 (5.3)	5 (2.4)	13 (10.2)	
<i>Trauma</i>	3 (0.9)	2 (0.9)	1 (0.8)	
SAPS II	47 (37-59)	50 (41-62)	41 (33-53)	< 10 ⁻³
APACHE	25 (20-30)	25 (20-31)	23 (19-29)	0.01
LOD	6 (4-8)	6 (4-9)	6 (4-7)	0.008

Tableau 15 : Distribution du syndrome septique sévère en cours de séjour en réanimation

Site	N patient	N site
Pneumonie	162	203
Infection urinaire	104	129
Bactériémie	88	130
<i>Sources</i>		
<i>Poumons</i>	18	20
<i>Cathéter</i>	10	17
<i>Site opératoire</i>	8	15
<i>Urines</i>	2	2
<i>Multiple sources</i>	12	13
<i>Autre</i>	10	13
<i>Inconnue</i>	37	50
Infection de cathéter	74	86
Péritonite	40	59
Bronchite	36	37
Sinusite	28	32
Cholécystite alithiasique	10	10
Pleurésie	7	7
Ostéite	4	6

Tableau 16 : Distribution des germes des pneumonies : 203 pneumonies et 288 germes

	Fréquence	%
pyocyanique	73	25.17
staph aureus	60	20.69
enterobacter	19	6.55
autres streptocoques	18	6.21
hemophilus	18	6.21
E coli	17	5.86
autres gram -	14	4.83
staph coagulase négative	12	4.14
klebsiella	11	3.79
pneumocoque	8	2.76
acinetobacter	6	2.07
levures	6	2.07
proteus	6	2.07
virus	4	1.38
xanthomonas	4	1.38
autres gram +	3	1.03
pseudomonas autres	3	1.03
E faecalis	2	0.69
bacteroides	2	0.69
citrobacter	2	0.69
inconnu	2	0.69

Tableau 17 : Distribution des germes des bactériémies : 130 bactériémies et 163 germes

	Fréquence	%
staph aureus	39	23.93
pyocyanique	16	9.82
E coli	15	9.20
E faecalis	14	8.59
staph coag négative	14	8.59
levures	10	6.13
enterobacter	9	5.52
autres streptocoques	8	4.91
klebsiella	8	4.91
bacteroides	7	4.29
pseudomonas autres	6	3.68
autres gram +	4	2.45
proteus	4	2.45
acinetobacter	2	1.23
autres gram -	2	1.23
citrobacter	2	1.23
hemophilus	2	1.23
pneumocoque	1	0.61

Tableau 18 : Distribution des germes des infections de cathéter : 86 infections de cathéters et 99 germes

	Fréquence	%
staph coag négative	33	33.33
staph aureus	17	17.17
pyocyannique	15	15.15
enterobacter	9	9.09
acinetobacter	5	5.05
E coli	4	4.04
autres gram -	4	4.04
levures	4	4.04
klebsiella	3	3.03
proteus	2	2.02
autres streptocoques	1	1.01
pneumocoque	1	1.01
pseudomonas autres	1	1.01

Tableau 19 : Distribution des germes des infections urinaires : 129 infections urinaires et 157 germes

	Fréquence	%
levures	56	35.67
E coli	25	15.92
pyocyannique	21	13.38
E faecalis	16	10.19
klebsiella	7	4.46
enterobacter	6	3.82
proteus	6	3.82
acinetobacter	4	2.55
autres gram -	4	2.55
staph aureus	4	2.55
staph coag négative	4	2.55
autres streptocoques	2	1.27
pseudomonas autres	2	1.27

Tableau 20 : Distribution des germes des sinusites : 32 sinusites et 52 germes

	Fréquence	%
pyocyanique	12	23.08
staph aureus	10	19.23
staph coag négative	7	13.46
levures	4	7.69
E coli	3	5.77
acinetobacter	3	5.77
autres streptocoques	3	5.77
E faecalis	2	3.85
bacteroides	2	3.85
klebsiella	2	3.85
citrobacter	1	1.92
enterobacter	1	1.92
pneumocoque	1	1.92
proteus	1	1.92

Tableau 21 : Distribution des germes des péritonites : 59 péritonites et 104 germes

	Fréquence	%
E coli	20	18.69
levures	17	15.89
E faecalis	13	12.15
pyocyanique	10	9.35
bacteroides	7	6.54
staph coag négative	7	6.54
staph aureus	5	4.67
autres anaerobies	4	3.74
autres streptocoques	4	3.74
proteus	4	3.74
enterobacter	3	2.80
inconnu	3	2.80
acinetobacter	2	1.87
autres gram -	2	1.87
citrobacter	2	1.87
autres gram +	1	0.93
hemophilus	1	0.93
klebsiella	1	0.93
pseudomonas autres	1	0.93

Tableau 22 : Procédures et devenir en fonction de l'état septique à l'admission en réanimation et au cours du séjour

N (%) Médiane (Q1-Q3)	Pas de sepsis sévère	Sepsis Sévère à l'admission	Sepsis sévère durant le séjour	Sepsis sévère à l'admission et durant le séjour
N	857	502	128	211
Ventilation Mécanique	417 (49)	338 (67)	121 (95)	210 (99)
Durée (jours)	3 (2-7)	6 (4-13)	16 (8-31)	18 (10-32)
Antibiotiques	684 (80)	485 (97)	126 (98)	210 (100)
Durée (jours)	5 (4-8)	7 (5-12)	15 (9-30)	20 (13-34)
Catécholamines	150 (18)	95 (19)	68 (53)	77 (37)
Durée (jours)	3 (2-4)	3 (1-5)	3.5 (1-9.5)	3 (1-11)
Epuration extra-rénale	62 (7)	54 (11)	34 (27)	57 (27)
Durée (jours)	3 (1-7)	3 (1-9)	8 (3-14)	8 (3-18)
Corticothérapie	176 (20)	129 (26)	37 (29)	89 (42)
Durée (jours)	4 (3-6)	6 (4-10)	8 (3-14)	9 (4-19)
Score Oméga 1	10 (3-10)	15 (7-26)	33 (21-40)	31 (24-38)
Score Oméga 2	7 (0-16)	13 (6-27)	31 (16-42)	31 (22-40)
Score Oméga 3	36 (20-72)	86 (42-172)	266 (125-587)	360 (186-696)
Score Oméga total	59 (32-105)	123 (59-220)	335 (256-699)	430 (256-772)
Mortalité Réanimation	118 (14)	102 (20)	57 (45)	105 (50)
Mortalité Hôpital	176 (21)	146 (29)	75 (59)	129 (61)
Durée de séjour réanimation (jours)	6 (4-8)	8 (5-13)	18 (10-34)	22 (14-37)
Durée de séjour hôpital (jours)	16 (9-27)	20 (11-34)	23 (14-50)	32 (17-55)

Tableau 23 : Estimation du coût du syndrome septique à l'admission en réanimation en fonction du site d'infection

	Tous	Pneumonie	Péritonite	Infection Urinaire	Bronchite	Bactériémies primaires	Autres	Multiples sites
N (%)	713	306	77	66	120	58	31	56
Oméga 1	21 (10-31)	23 (10-32)	27 (21-36)	19 (9-28)	13 (6-23)	21 (13-36)	19 (12-31)	25 (17-34)
Oméga 2	21 (7-31)	22 (7-32)	25 (20-36)	18 (7-30)	12 (1-22)	21 (10-37)	18 (8-34)	25 (14-36)
Oméga 3	126 (60-314)	139 (60-316)	154 (76-350)	98 (32-184)	135 (68-263)	108 (34-300)	114 (60-450)	148 (74-332)
Score Oméga total	170 (90-367)	190 (90-381)	210 (120-402)	133 (58-252)	158 (77-296)	160 (58-336)	148 (96-548)	192 (117-383)
Durée de séjour en réanimation (jours)	10 (6-20)	10 (6-21)	11 (7-21)	8 (5-18)	11 (6-17)	9 (5-19)	13 (5-28)	11 (5-22)
Durée de séjour hospitalière (jours)	23 (12-40)	22 (12-39)	30 (16-52)	21 (13-39)	22 (15-34)	20 (11-41)	30 (15-37)	23 (8-47)
Coût total incluant les frais de recherche (K euros)	13.6 (7.6-22.7)	12.9 (7.2-23.1)	17.1 (14.0-28.8)	10.6 (5.9-17.9)	11.9 (6.8-19.2)	12.1 (6.9-22.0)	13.8 (7.6-30.9)	15.2 (9.0-22.8)
Coût total excluant les frais de recherche (K euros)	11.8 (6.6-19.8)	11.3 (6.3-20.1)	14.9 (12.2-25.2)	9.2 (5.2-15.7)	10.4 (5.9-16.7)	10.6 (6.0-19.2)	12.0 (6.6-26.9)	13.2 (7.8-19.9)

Tableau 24 : Estimation du coût du syndrome septique en fonction de l'état septique à l'admission en réanimation et au cours du séjour

N (%) Médiane (Q1-Q3)	A. Pas de sepsis sévère	B. Sepsis sévère à l'admission seul	C. Sepsis sévère durant le séjour seul	D. Sepsis sévère à l'admission et durant le séjour	B + C + D	A + B + C + D
N	857	502	128	211	841	1698
Score Oméga 1	10 (3-10)	15 (7-26)	33 (21-40)	31 (24-38)	22 (12-33)	16 (6-28)
Score Oméga 2	7 (0-16)	13 (6-27)	31 (16-42)	31 (22-40)	21 (9-33)	12 (3-28)
Score Oméga 3	36 (20-72)	86 (42-172)	266 (125-587)	360 (186-696)	144 (68-342)	70 (28-182)
Score Oméga total	59 (32-105)	123 (59-220)	335 (256-699)	430 (256-772)	194 (100-402)	101 (45-238)
Durée de séjour réanimation (j)	6 (4-8)	8 (5-13)	18 (10-34)	22 (14-37)	11 (6-22)	7 (5-15)
Durée de séjour hôpital (j)	16 (9-27)	20 (11-34)	23 (14-50)	32 (17-55)	23 (13-41)	19 (10-34)
Coût total incluant les frais de recherche (K euros)	7.1 (4.9-10.8)	10.4 (6.3-16.6)	22.9 (14.0-30.9)	23.4 (17.0-32.2)	14.4 (8.4-23.8)	9.2 (5.7-16.6)
Coût total excluant les frais de recherche (K euros)	6.1 (4.3-9.4)	9.1 (5.5-14.5)	20.0 (12.1-26.9)	20.5 (14.8-28.1)	12.6 (7.3-20.7)	8.0 (5.0-14.5)

Références

Adib-Conquy M, Adrie C, Moine P, Asehnoune K, Fitting C, Pinsky MR, Dhainaut JF, and Cavillon JM. NF-kappaB expression in mononuclear cells of patients with sepsis resembles that observed in lipopolysaccharide tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1877-1883.

Adrie C, and Pinsky MR. The inflammatory balance in human sepsis. *Int Care Med* 2000; 26: 364-375.

Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Palazzo M, Moreno R, Boulmé R, Lepage E, Le Gall JR for the European Sepsis Group. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Int Care Med* 2001 (in press).

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, and Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the united states : Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.

Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2000 ;269-280.

Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Fisher CJJ. Recombinant human protein C worldwilde evaluation in severe sepsis (PROWESS) study group. *N Eng J Med* 2001 ; 344 : 759-762.

Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996 ;1996 :1125-1128.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH, Sibbald WJ, the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992 ;101 :1656-1662.

Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Régnier B. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prosepctive study in intensive care units. *JAMA* 1995 ;274 :968-974.

Brun Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteremia and severe sepsis in adults : A multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Am J Resp Crit Care Med* 1996 ;154 :617-624.

Brun Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000 ;26 :S64-S74.

Cavaillon JM. The non-specific nature of endotoxin tolerance. *Trends Microbiol* 1995 ;3 :320-324.

Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, and Brun-Buisson C. A model to compute the medical cost of patients in intensive care. *Pharmacoeconomics* 1999a Jun;15(6):573-82.

Chaix C, Durand-Zaleski I, Alberti C, and Brun-Buisson C. Control of endemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : a cost-benefit analysis in an intensive care unit. *JAMA* 1999b ;282 :1745-51.

Ferraris VA, Ferraris SP. Risk factors for postoperative morbidity. *J Thorac cardiovasc Surg* 1996 ;111 :731-738.

Friedman G, Silva E, and Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time ? *Crit Care Med* 1998 ;26 :2078-2086.

Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 ;163 :1730-1754.

Hirschman JV. Do bacteria cause exacerbations of COPD ? *Chest* 2000 ;118 :193-203.

Hospital-acquired pneumonia in adults : diagnosis, assesment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ;153 :1711-1725.

Knaus WA, Sun X, Nystrom O, and Wagner DP. Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 1992 ; 101 : 1656-1662.

Kox WJ, Volk T, Kox SN, and Volk HD. Immunomodulatory therapies in sepsis. *Intensive Care Med* 2000 ; 26 : S124-S128.

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ system failure. *Ann Surg* 1985 ;202 :685 :693.

Legras A, Malvy D, Quinioux AI, Villers D, Bouachour G, Robert R, and Thomas R. Nosocomial infections : prospective survey of incidence in five intensive care units. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 :1040-1046.

Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav JE, Snyderman DR, Black E, Schwartz JS, More R, Johnson BL, Platt R; for the academic medical center consortium sepsis project working group. *JAMA* 1997 ;278 :234-240.

Sznajder M, Leleu G, Buonamico G, Auvert B, Aegerter P, Merlière Y, Dutheil M, Guidet B, and Le Gall JR. Estimation of direct cost and resources allocation in intensive care : correlation with Omega system. *Intensive Care Med* 1998 ;24 :582-589.

Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M, for the EPIC international advisory committee. The prevalence of nosocomial infection in intensive care (EPIC) study. *JAMA* 1995 ;274 :639-644.

Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG on the behalf of the working group on « sepsis-related problems » of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996 ; 22 : 707-710.

Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, and Blecher S on the behalf of the working group on « sepsis-related problems » of the European Society of Intensive Care Medicine. Use of SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units : results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 1793-1800.

Annexe 1 : Le score Oméga

Oméga 1	Points
Trachéotomie*	6
Intubation*	6
Drain thoracique ou péricardique	6
Entraînement à la VNI à domicile	3
Cathéter veineux central*	3
Cathéter pulmonaire*	6
Cathéter artériel*	3
Sonde d'entraînement électro-systolique externe*	3
Ballon de contrepulsion intraortique*	10
Cardioversion	3
Arrêt circulatoire	10
Drogues vaso-actives	6
Fibrinolyse	10
Transfusion sanguine (>1/2 volémie)	10
Lavage gastrique	1
Alimentation parentérale (>34/kg/j pendant plus de 9J)	6
Alimentation entérale (>34/kg/j pendant plus de 9J)	6
Ré-injection d'ascite	10
Tamponnade de varices oesophagiennes*	3
Fistule artério-veineuse*	
Cathéter urétéral*	3
Cathéter sus-pubien*	1
Traction orthopédique complexe	6
Surveillance neurologique	1
Drainage lombaire	1
Pression intracrânienne	3
Sédation >1j	6
Ponction-Lavage	3
*Fait ou simple surveillance	

Oméga 2	Points	Nombre	Total
Hémodialyse ou circulation extra-corporelle	10		
Plasmaphérèse	10		
Fibroskopie bronchique	3		
Endoscopie digestive	3		
Oxygène hyperbare	10		
Echographie	3		
Examen isotopique	6		
Angiographie	10		
Bloc opératoire (préparation, transport, réception)	6		
Préparation pour un transport	1		
Transport, autre	3		

Oméga 3	Points	Nombre de jours	Total
Ventilation mécanique	10		
Dialyse péritonéale, hémofiltration	10		
Pansement complexe	10		
Ré-injection digestive	10		
Isolation du patient	6		
Surveillance continue	4		