

Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 31 octobre 2019

Par Amaury GALAUD

Né le 27 octobre 1989 à Nîmes

**La glycémie au Service des Urgences : marqueur pronostique
précoce de mortalité des patients infectés.**

Examineurs :

M. le Professeur Henri Hani KARAM, Président

M. le Professeur Daniel BUCHON, Juge

M. le Maître de Conférences Universitaire Olivier BARRAUD, Juge

M. le Docteur Alain RICHARD, Directeur de thèse

Faculté de Médecine

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 31 octobre 2019

Par Amaury GALAUD

Né le 27 octobre 1989 à Nîmes

**La glycémie au Service des Urgences : marqueur pronostique
précoce de mortalité des patients infectés.**

Examineurs :

M. le Professeur Henri Hani KARAM, Président

M. le Professeur Daniel BUCHON, Juge

M. le Maître de Conférences Universitaire Olivier BARRAUD, Juge

M. le Docteur Alain RICHARD, Directeur de thèse

Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel (Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique (du 1^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)

PREVOST Martine (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul du 01.09.2017 au 31.08.2019

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2016 au 31.08.2018

BONNAUD François du 01.09.2017 au 31.08.2019

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel du 01.09.2017 au 31.08.2019

DENIS François du 01.09.2017 au 31.08.2019

GAINANT Alain du 01.09.2017 au 31.08.2019

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOULIES Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2018

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.2018

VIROT Patrice du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} janvier 2018

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
JASMIN Michèle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (à compter du 1er janvier 2018)
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin
CHIRURGIE INFANTILE
(du 1^{er} mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1er mai 2016 au 31 octobre 2020)

Remerciements

A Monsieur le Professeur **Hani Henri Karam**,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, service des urgences, CHU de Limoges

Vous me faites l'honneur de juger et de présider cette thèse.

Pour votre bienveillance et votre investissement dans l'enseignement des étudiants.

Soyez assuré du profond respect et de l'estime que je vous porte.

A Monsieur le Professeur **Daniel Buchon**,

Professeur des universités de médecine générale

Pour votre investissement dans l'enseignement des étudiants et pour avoir accepté de juger cette thèse.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de l'estime que je porte à votre travail.

A Monsieur le Docteur **Olivier Barraud**,

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier, service de bactériologie, virologie, hygiène, CHU de Limoges.

Je vous suis reconnaissant d'avoir accepté d'être membre de mon jury et de juger ce travail. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur **Alain Richard**,

Praticien hospitalier, service des urgences, CHU de Limoges.

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail.

Sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Au Docteur **Arthur Bâisse**,

Merci pour tes précieux conseils et pour le temps que tu as consacré à l'accompagnement de ce travail.

Sois assuré de mon admiration et de ma gratitude.

À **mes parents** grâce à qui je suis devenu ce que je suis. Je n'oublierai jamais votre soutien dans les moments les plus difficiles. Merci d'être présents sur tous les chemins de ma vie. Je ne vous remercierai jamais assez.

À **mes grands-parents**. Merci pour tout l'amour que vous m'avez apporté depuis mes premiers pas. Vous avez toujours été là pour me soutenir, même si je n'ai pas été aussi présent que je l'aurais souhaité. J'ai une pensée particulière pour **Catherine** et **Thierry**.

À **mes frères et ma sœur**, pour ces décennies passées ensemble et l'enfance heureuse que vous m'avez donné.

À **David**, pour ton amitié sans faille depuis cette photo d'enfance sur le canapé, même si nous nous voyons peu, je sais que je pourrais toujours compter sur toi.

À **Chachou**, toi qui me connais le mieux. Merci pour tout le soutien que tu m'as apporté durant ces dernières années.

À **Bilou** pour ton énergie débordante, nos tentatives de footing et tes histoires foireuses. **Brioche** véritable maman gâteau merci pour ta douceur. **Platek** de Guéret à aujourd'hui merci d'être toujours à la ramasse, peut-être que tu découvriras cette thèse un jour, merci pour nos soirées coréennes. **PA** pour ces heures à t'admirer en peignoir après ta sieste dans la baignoire, ta culture ne cessera jamais de me surprendre. **Hugo** pour ton amitié depuis nos premiers jours à Guéret merci d'avoir toujours été là. Grâce à vous j'ai trouvé une seconde famille. Merci pour ces merveilleux moments passés ensemble, pour votre soutien au quotidien, pour ces expériences culinaires douteuses.

À **Pierre, Romain** et **Pilou** pour tous ces moments ensemble à refaire le monde de la fac à aujourd'hui.

À **Vincent O** et **Pierre**, il serait temps de retirer le garrot.

À mes co-internes avec qui j'ai traversé ces trois années. **Benjamin, Alix, Maxime, Paul, Pti Lu, Benji, Hanna, Agnès** et **Nassredine** merci pour ces 6 mois passés à l'Entrepôt à tenter de survivre à l'hiver guéretois. **Galipette** j'espère continuer d'être témoin de tes lendemains de soirée difficile. **MMA** et ta mauvaise foi. **Quentin** et tous nos cafés pris en Réa. **Thomas** pour ton syndrome frontalo-uscitain qui a égayé mes journées aux urgés peds.

À tous les chefs des urgences pour leur accompagnement et leur enseignement depuis mon premier jour d'internat. **Vincent L** pour ta bienveillance depuis nos premières gardes ensemble à Guéret et tout au long de mon internat. **Alexandre, Jérémy, Camilia** et

Guillaume pour votre bonne humeur et votre esprit de camaraderie. **Julie** désolé de t'avoir autant imposé Djadja. **Jérôme** pour ton affection refoulée de la rigueur militaire. Merci au Dr **Cailloce, Jean-François, Yannick**, aux 2 **Thomas**, aux **Fred, Pauline**, aux 2 **Emilie, Alexandra, Mathilde, Sarah, Marine, Mélanie, Julie, Pierre, Clément, Vincent B** et **Marc**.

À tous les médecins m'ayant formés depuis mon arrivée en terres limousines. **Dominique** merci pour ta gentillesse et la pédagogie dont tu as fait preuve lors de mon premier semestre. **Guillaume, Sylvain** et **Stéphanie** pour votre rigueur dans l'enseignement de la médecine. **Dhaoui, Ahmed** pour votre bienveillance ainsi que **Timothée** pour les visites et pose de KT dans le rap et la bonne humeur. **Aymeric** pour ta gentillesse, ta pédagogie et ton professionnalisme qui ont forcé mon admiration.

Merci à toutes les équipes para-médicales pour la bienveillance dont ils ont fait preuve tout au long de mon internat.

À tous ceux que j'ai oublié...

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

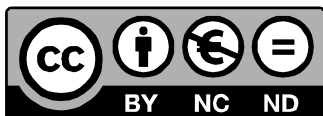


Table des matières

Abréviations.....	20
Introduction.....	21
I. Première partie : généralités	23
I.1. Sepsis et dysfonction d'organes	23
I.2. Équilibre glycémique à l'état physiologique	23
I.2.1. Régulation glycémique	23
I.2.1.1. Organes, hormones et mécanismes impliqués	23
I.2.1.2. Voie de signalisation de l'insuline	24
I.2.1.3. Les autres rôles de l'insuline	26
I.2.2. Mesure de la glycémie	27
I.3. Dysrégulation glycémique lors du sepsis	27
I.3.1. Physiopathologie de l'insulino-résistance et de l'hyperglycémie dans le sepsis 27	
I.3.1.1. Hormones de contre-régulation	28
I.3.1.2. Mécanismes inflammatoires	29
I.3.1.3. Le monoxyde d'azote et stress oxydatif	30
I.3.1.4. Le rôle du réticulum endoplasmique.....	31
I.3.2. Les conséquences de l'altération du métabolisme glucidique sur le système cardio-vasculaire.....	32
I.3.2.1. Dysfonction vasculaire	32
I.3.2.2. Dysfonction cardiaque	32
I.4. L'hypoglycémie comme manifestation métabolique du sepsis.....	33
I.5. Le contrôle de la glycémie dans le sepsis	33
II. Deuxième partie : Étude	34
II.1. Matériels et méthode	34
II.1.1. Type d'étude.....	34
II.1.2. Critères d'éligibilité	34
II.1.2.1. Inclusion	34
II.1.2.2. Exclusion	34
II.1.3. Objectifs.....	35
II.1.3.1. Principal.....	35
II.1.3.2. Secondaires	35
II.1.4. Critères d'évaluation.....	35
II.1.4.1. Principal.....	35
II.1.4.2. Secondaires	35
II.1.5. Plan expérimental.....	36
II.1.6. Recueil de données.....	37
II.1.7. Analyse statistique	38
II.1.8. Aspect éthique.....	38
II.2. Résultats	39
II.2.1. Caractéristiques générales de la population	39
II.2.1.1. Population d'étude	39
II.2.2. Population dysglycémique	42

II.2.2.1. Caractéristiques générales	42
II.2.2.2. Données microbiologiques et sites infectieux	44
II.2.3. Comparaison des patients normoglycémiques versus dysglycémiques.....	45
II.2.4. Défaillance d'organes et score qSOFA.....	46
II.2.4.1. Défaillance d'organes	46
II.2.4.2. Score qSOFA et mortalité.....	47
II.3. Discussion.....	48
Conclusion.....	51
Références bibliographiques	52
Annexes.....	57
Serment d'Hippocrate	60

Table des illustrations

Figure 1 : <i>Transduction du signal de l'insuline</i>	25
Figure 2 : <i>Effets non hypoglycémisants de l'insuline</i>	26
Figure 3 : <i>Régulation d'IRS-1 par les cytokines pro-inflammatoires</i>	30
Figure 4 : <i>Diagramme de flux</i>	39
Figure 5 : <i>Sites infectieux dans la population dysglycémique</i>	44
Figure 6 : <i>Variation de la mortalité et de la proportion de patients en choc septique selon le qSOFA et la glycémie</i>	47

Table des tableaux

Tableau 1 : <i>Caractéristiques de la population générale</i>	41
Tableau 2 : <i>Caractéristiques de la population dysglycémique</i>	43
Tableau 3 : <i>Identification microbiologique de la population dysglycémique</i>	44
Tableau 4 : <i>Comparaison des patients normoglycémiques versus dysglycémiques</i>	45
Tableau 5 : <i>Défaillances d'organes selon la population glycémique</i>	46

Abréviations

AA : Acide Aminé

ADN : Acide désoxyribonucléique

AGL : Acide Gras Libre

AMPK : AMP-activated protein kinase

ATP : Adénosine TriPhosphate

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

eNOS : NO synthase endothéliale

ERO : Espèces Réactives à l'Oxygène

GH : Hormone de croissance (Growth Hormone)

GLUT : GLUcose Transporter

IRS : Insuline Receptor Substrate

MAP kinase : mitogen-activated protein kinase

NO : Monoxyde d'azote

PAI 1 : Plasminogen activator inhibitor 1

RE : Réticulum Endoplasmique

SAU : Service d'Accueil des Urgences

SGLT : Cotransporteurs glucose sodium

SOFA : Séquential Organ Failure Assessment

SRE : Stress du Réticulum Endoplasmique

SSC : Surviving Sepsis Campaign

UPR : Unfolded Protein Response

Introduction

Les infections constituent un des motifs les plus fréquents de consultation dans un service de Soins d'Accueil des Urgences (1). Ce mécanisme d'agression peut être à l'origine d'un dérèglement immunitaire entraînant un « état septique » dès lors qu'il dépasse les fonctions physiologiques (2). Elles représentent 6% des hospitalisations, avec une mortalité globale estimée à 15% (3).

Le sepsis est le motif d'hospitalisation le plus fréquent, quel que soit le parcours de soins du patient, notamment plus que les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) combinés (4). Aux Etats-Unis, on dénombre 20 millions de cas de sepsis par an avec une incidence estimée à 535 cas pour 100 000 habitants par an, en constante progression (5,6) : le sepsis serait responsable de 250 000 décès par an (7). La mortalité du sepsis est aujourd'hui estimée entre 20% et 40% pour les formes les plus sévères (8,9). Il s'agit également de la première cause de détresse respiratoire aiguë chez les patients hospitalisés en réanimation pour un état de choc (10).

La reconnaissance précoce de l'infection lors du premier contact médical et l'instauration rapide du traitement antibiotique ont un impact pronostic majeur, en particulier chez les patients au stade de sepsis. La prise en charge initiale est donc un élément fondamental : les recommandations internationales de la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) soulignent le rôle central des médecins urgentistes, notamment dans la détection précoce des infections (11). Cependant, l'absence de gold standard diagnostique associé à une symptomatologie initiale peu spécifique rendent parfois sa détection difficile aggravant ainsi le pronostic (12,13).

L'état septique entraîne de profondes modifications du métabolisme notamment glucidique par une hyperglycémie « de stress » ou hypoglycémie (14–17). Les troubles de la régulation glycémique sont des facteurs prédictifs de morbidité et/ou de mortalité en particulier dans les pathologies aiguës telles que le syndrome coronarien aiguë, l'AVC ou lors d'un traumatisme (18–21). Plusieurs travaux ont démontré une association entre l'hyperglycémie précoce et la mortalité, essentiellement en service de soins intensifs et réanimation (22,23).

L'objectif de cette étude est d'évaluer la glycémie comme marqueur pronostique précoce de mortalité au sein d'une cohorte de patients admis au SU pour infection.

I. Première partie : généralités

I.1. Sepsis et dysfonction d'organes

En 2016, le troisième consensus (Sepsis-3) définit le sepsis comme une dysfonction d'organe liée à une infection mettant en jeu le pronostic vital (24). Cette définition prend en compte l'évolution immuno-pathologique et classe les patients selon leur risque de mortalité (25,26). L'état septique est dès lors caractérisé par des réponses pro et anti-inflammatoires concomitantes résultant de mécanismes immunologiques et non immunologiques : cardiovasculaires, neuronales, hormonales, autonomes, bioénergétiques, métaboliques et de la coagulation (24,27–29). La défaillance d'organe est à la base de la définition du sepsis ; ainsi le stade de sepsis sévère disparaît. Le choc septique est un sous-ensemble du sepsis, avec dysfonctionnement circulatoire, cellulaire et métabolique associé à un risque élevé de mortalité (24).

Ces nouvelles définitions s'appuient sur le score SOFA (Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment). Un score supérieur ou égal à 2 points (ou une majoration de 2 points en cas de dysfonction d'organe chronique) définit le sepsis. La défaillance métabolique isolée n'est plus un critère d'évaluation de la défaillance d'organe.

Le score qSOFA (quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment), est validé comme outil pronostique utilisable au lit du malade (24,25,30,31).

I.2. Équilibre glycémique à l'état physiologique

I.2.1. Régulation glycémique

I.2.1.1. Organes, hormones et mécanismes impliqués

Le glucose est la molécule énergétique la plus utilisée dans des conditions physiologiques du fait de sa biodisponibilité immédiate. Toutefois, la glycémie doit être maintenue dans des limites strictes afin de ne pas mettre l'intégrité de l'organisme en péril. Il

existe un ensemble de mécanismes permettant de maintenir cet équilibre. Cet ensemble s'appelle l'homéostasie glucidique.

Les principaux organes impliqués dans l'homéostasie du glucose sont le cerveau, le pancréas, le muscle squelettique, le tissu adipeux, l'intestin et le foie. La régulation de la glycémie se fait par l'intermédiaire de l'insuline (hypoglycémiant) et d'hormones de contre-régulation (hyperglycémiantes) dont le glucagon, les catécholamines, l'hormone de croissance (GH), le cortisol et les incrélines (hormones intestinales).

La sécrétion de l'insuline, synthétisée au niveau du pancréas par les cellules β des îlots de Langerhans, est directement régulée par les modifications de concentration de glucose sanguin. Elle permet l'entrée de glucose dans les cellules, le stockage du glucose sous forme de glycogène. Ces effets passent par l'activation des voies de la glycogénogénèse, de la lipogénèse et de la glycolyse et par l'inhibition des voies de production de glucose que sont la glycogénolyse et la néoglucogénèse.

Après son absorption intestinale, le glucose sanguin est intégré dans les cellules. Cependant, les membranes plasmiques étant imperméables aux molécules polaires telles que le glucose, son passage vers l'intérieur de la cellule nécessite la présence de protéines de transport spécialisées.

I.2.1.2. Voie de signalisation de l'insuline

La pénétration intracellulaire du glucose s'effectue par l'intermédiaire de 2 récepteurs spécifiques, : les cotransporteurs glucose sodium (SGLT) et les transports facilitateurs (GLUT pour GLUcose Transporters). Les SGLT et GLUT sont des protéines transmembranaires divisées en sous-groupes répartis au sein des différents organes.

Les GLUT 1-3 sont répartis au sein des différents organes dits insulinoindépendants (principalement le foie, les reins, l'intestin, les cellules épithéliales et endothéliales et le cerveau). Le GLUT 4, qui est le transporteur stimulé par l'insuline, est présent au sein des tissus insulino-dépendants, c'est à dire le muscle squelettique, le cœur et le tissu adipeux. Il est stocké dans des vésicules. Avant d'être transloqué vers les membranes cellulaires et de permettre la captation du glucose, une activation par l'insuline est nécessaire.

L'insuline agit en se fixant sur son récepteur spécifique membranaire constitué de 2 sous unités α et β . La liaison de l'insuline à son récepteur conduit à une autophosphorylation des sous-unités β . L'activation de ce récepteur induit 2 voies signalétiques : une voie métabolique et une voie de croissance cellulaire (32,33).

- La voie métabolique se poursuit par une cascade de réactions de phosphorylations du substrat Insulin Receptor Substrate 1 (IRS1) puis du PhosphoInositol-3-kinase (PI-3-kinase). Ces réactions provoquent la translocation des vésicules intracellulaires de GLUT 4 vers la membrane cellulaire, ce qui permet la pénétration de glucose dans les cellules (Figure 1). L'insuline, en activant cette voie métabolique constitue la seule hormone hypoglycémisante. Elle favorise la captation périphérique du glucose et la glycolyse surtout au niveau musculaire, favorise la glycogénogenèse et freine la production endogène de glucose (PEG).

- La voie cellulaire de l'insuline va avoir une activité mitogène en passant par la phosphorylation de la protéine Shc et la voie MAP kinase (mitogen-activated protein kinase) qui activent la synthèse d'acide désoxyribonucléique (ADN).

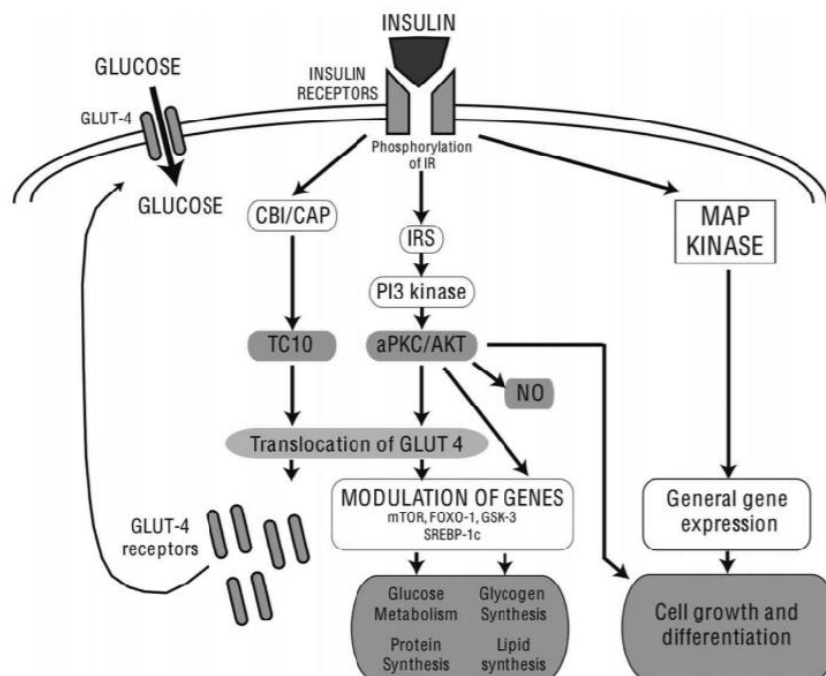


Figure 1 : Transduction du signal de l'insuline

I.2.1.3. Les autres rôles de l'insuline

L'insuline a également d'autres rôles en dehors de son action hypoglycémisante dont :

- Un effet vasodilatateur : par activation de la NO synthase endothéliale (eNOS), effet dose-dépendant. Cependant l'eNOS est totalement inhibée par l'hyperglycémie avec dans cette situation un effet inverse.

- Une action anti-inflammatoire : par activation de l'eNOS réduisant le stress oxydant et la production d'ions superoxyde prévenant ainsi la survenue d'une défaillance systémique (33). L'activation de l'eNOS va également inhiber l'expression des cytokines pro-inflammatoires comme TNF α , IL-1 et IL-6, notamment impliquées au cours de mécanismes septiques. Elle entraîne aussi la libération d'IL-8 anti-inflammatoire.

- Un effet sur les voies de régulation de la coagulation : l'insuline corrige l'état prothrombotique par diminution de l'agrégabilité plaquettaire et diminution de l'activité du thromboxane A2 et du PAI 1 (plasminogen activator inhibitor) (34).

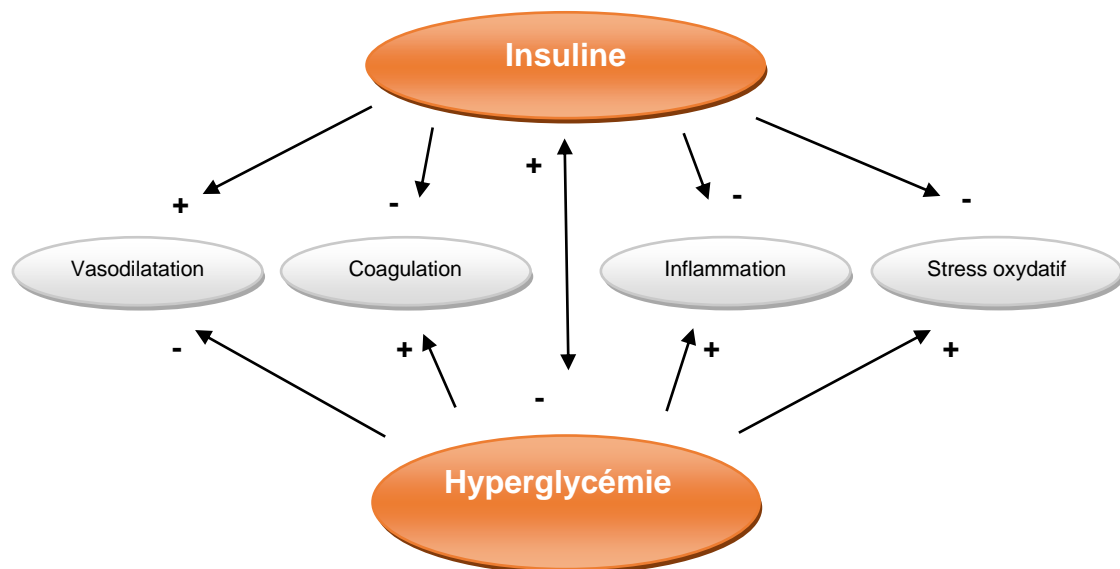


Figure 2 : Effets non hypoglycémisants de l'insuline

I.2.2. Mesure de la glycémie

La glycémie peut être mesurée soit par voie capillaire, soit par voie veineuse avec analyse en laboratoire.

La mesure capillaire est fréquemment utilisée pour le contrôle glycémique en hospitalisation ou en ambulatoire pour les patients diabétiques. Elle est issue d'une technique enzymatique utilisant la glucose déshydrogénase alors que la technique en laboratoire utilise l'hexokinase.

Cependant, cette mesure capillaire peut être influencée par l'hématocrite ou par la pression artérielle en oxygène. Les patients présentant un taux faible en hématocrite, des pressions en oxygène artériel ou veineuse faibles ou des anomalies importantes de l'équilibre acido-basique peuvent ainsi voir leur mesure capillaire erronée. Ainsi, les mesures glycémiques veineuse ou artérielle sont significativement plus précises que les mesures capillaires (35). Le taux de variation des valeurs capillaires mesurées par rapport au glycémies veineuses est de 10% (36).

Par ailleurs, la mesure de la glycémie peut également être modulée par des erreurs liées à la procédure ou au matériel (mauvaise manipulation, insuffisance du remplissage de la cavité réactive, mauvais entretien ou calibration du lecteur). Des erreurs peuvent également survenir en raison de l'état physiologique du patient (perturbations hémodynamiques, vasoconstriction périphérique, vasopresseurs, œdèmes distaux).

I.3. Dysrégulation glycémique lors du sepsis

I.3.1. Physiopathologie de l'insulino-résistance et de l'hyperglycémie dans le sepsis

L'infection va notamment induire une hyperglycémie « de stress » aux mécanismes multiples associée à une insulino-résistance, définie comme une concentration d'insuline plus élevée pour maintenir un seuil normal de glycémie. Ces anomalies métaboliques sont les principales conséquences de la réaction immunitaire et inflammatoire au cours du sepsis. Ils constituent des facteurs indépendants de morbi-mortalité au cours du sepsis (37,38).

L'hyperglycémie est initiée par la sécrétion des hormones de contre-régulation et des médiateurs de l'inflammation entraînant une augmentation de la néoglucogenèse hépatique et de la glycogénolyse et ce malgré l'hyperinsulinisme. Elle est secondairement pérennisée par une insulino-résistance et une baisse de sécrétion d'insuline par le pancréas (39).

Au niveau hépatique, on observe une production endogène accrue de glucose par la voie de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse associée à une diminution de la synthèse et du stockage du glycogène. Au niveau musculaire cela se traduit par une diminution de la captation de glucose et du stockage sous forme de glycogène (par limitation de la translocation des transporteurs GLUT-4). Au niveau des adipocytes, l'altération de la réponse insulinique et de la translocation des GLUT-4 diminue la pénétration cellulaire du glucose, ce qui favorise la lipolyse et donc la production d'acides gras et du glycérol.

Elle va avoir plusieurs effets délétères :

- Une diminution de la vasodilatation par baisse de la production endothéliale de NO
- Une majoration de l'inflammation par augmentation du taux de cytokines, de l'expression des leucocytes, un blocage de la migration des neutrophiles et une diminution de la fonction complément

Ce contexte inflammatoire va générer des phénomènes d'aggravation de l'hyperglycémie, elle-même à l'origine d'une majoration de ladite inflammation pouvant conduire à une défaillance multiviscérale.

I.3.1.1. Hormones de contre-régulation

En phase aiguë, la réponse de l'organisme au sepsis se caractérise par la production en excès d'hormones de stress tel que les glucocorticoïdes, les catécholamines, le glucagon, la vasopressine et l'hormone de croissance impliqués dans la diminution de la sensibilité à l'insuline rencontrée lors du sepsis (40). Cette production d'hormones de contre-régulation est responsable de l'augmentation de l'oxygénation tissulaire, de la stimulation de la néoglucogenèse hépatique, de l'augmentation de la synthèse et de la libération de substrats énergétiques tels que le glucose, les acides gras libres (AGL), les acides aminés (AA) et l'Adénosine TriPhosphate (ATP) conduisant au phénomène d'insulino-résistance (41).

Cette production en excès s'explique notamment par l'augmentation du tonus sympathique entraînant une hausse des taux de catécholamines circulantes. Ainsi, les catécholamines stimulent directement la glycogénolyse, la néoglucogenèse par un mécanisme β -adrénergique, favorisent la sécrétion de glucagon entraînant l'augmentation des taux circulants d'AGL qui diminuent la capture du glucose. Les glucocorticoïdes activent aussi des enzymes clés de la néoglucogenèse, participent à la libération d'AA formant du glucose par néoglucogenèse et diminuent le nombre de récepteurs à l'insuline présents sur la surface membranaire.

I.3.1.2. Mécanismes inflammatoires

La réponse inflammatoire a un rôle majeur dans l'apparition des anomalies métaboliques lors du sepsis par l'intermédiaire des cytokines pro-inflammatoires et chimiokines. Les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6 et IL1 β) altèrent la sensibilité à l'insuline et sa sécrétion par le pancréas en entraînant des modifications dans la voie de signalisation dépendante de l'insuline. Ces cytokines vont être responsables d'une diminution de l'activité des récepteurs insuliniques et une limitation de la fixation de l'insuline sur son récepteur. Il en résulte un défaut d'absorption du glucose dans les territoires dits insulino-dépendants (cœur, muscles, foie) par une diminution de la translocation membranaire du principal transporteur du glucose dans ces territoires (GLUT-4), majorant le phénomène d'insulino-résistance.

Parallèlement à l'action propre des cytokines pro-inflammatoires sur la voie de signalisation de l'insuline, les cytokines entraînent une augmentation de l'activité des voies de signalisation dépendantes de JNK, IKK β et MAPK ayant une action de phosphorylation inhibitrice de l'Insuline Receptor Substrate 1 (IRS-1 dont le rôle initial est de stimuler les voies d'aval de signalisation de l'insuline). Cette action inhibitrice de l'IRS-1 va ensuite réduire l'activité de PI3K/Akt (voie principale de signalisation insulinique) et majorer le phénomène d'insulino-résistance (Figure 3.).

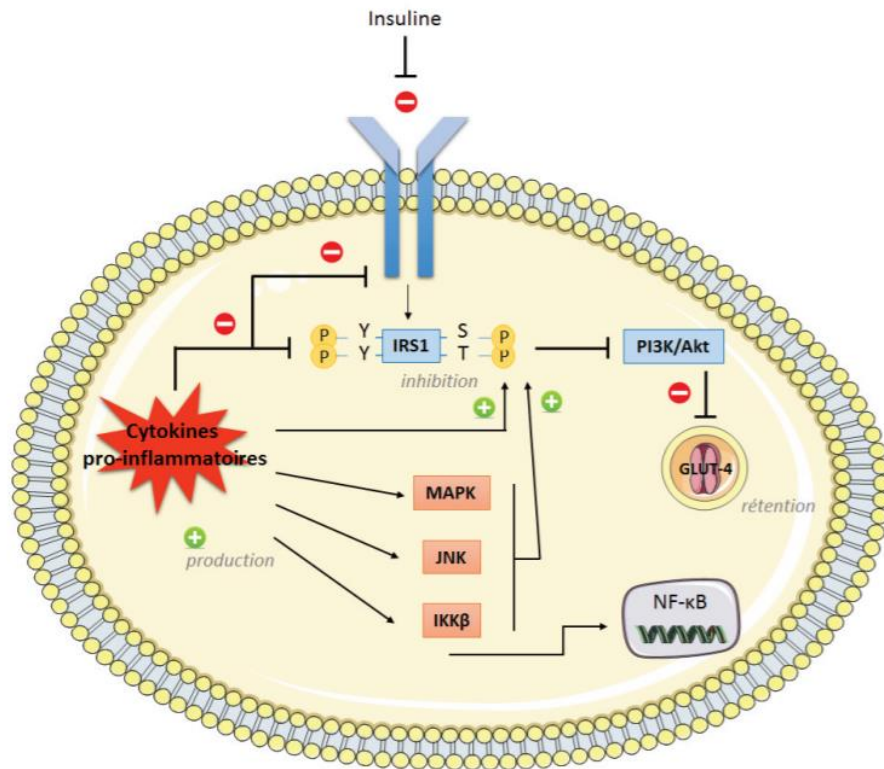


Figure 3 : Régulation d'IRS-1 par les cytokines pro-inflammatoires

De plus, la production d'AGL en excès par l'intermédiaire des hormones de contre-régulation, permet l'activation des cytokines pro-inflammatoires aboutissant à une inhibition de la glycolyse et de l'exocytose des transporteurs du glucose GLUT-4 (42).

I.3.1.3. Le monoxyde d'azote et stress oxydatif

Le monoxyde d'azote (NO) est un radical gazeux. Il est physiologiquement produit par la NO synthase endothéliale (NOS_e) en petites quantités. Son caractère labile lui permet de diffuser à travers les cellules musculaires lisses vasculaire pour activer la guanylate cyclase et augmenter le Guanosine monophosphate cyclique entraînant ainsi une relaxation vasculaire.

Les cytokines pro-inflammatoires libérées lors de l'initiation de la réponse immune entraînent une libération de NO en grande quantité par les cellules endothéliales ayant pour conséquence une vasoplégie (responsable de l'hypotension consécutive) associée à une diminution de la sensibilité à l'insuline et à une diminution de l'expression de GLUT-4 responsable d'une insulino-résistance et une hyperglycémie (43).

Le stress oxydant est défini comme un état de déséquilibre entre la production mitochondriale d'espèces réactives à l'oxygène (ERO) et le système immunitaire. Il existe lorsqu'au moins une des trois conditions suivantes est présente :

- Excès des espèces réactives de O₂, N₂ ou Cl₂
- Altération immunitaire (endogènes ou exogènes)
- Mécanismes de réparation insuffisants

Le sepsis se caractérise par une altération de la fonction mitochondriale à l'origine d'une perturbation de l'oxygénation tissulaire, responsable d'une déplétion en ATP et d'une apoptose cellulaire entraînant un stress oxydatif au travers de la production d'Espèces Réactives à l'Oxygène (44). Ces derniers favorisent l'apparition d'une insulino-résistance qui elle-même favorise leur production (45).

I.3.1.4. Le rôle du réticulum endoplasmique

Le réticulum endoplasmique (RE) est un organite impliqué dans la synthèse et le métabolisme de nombreuses protéines. Il est également « senseur » des altérations de l'homéostasie cellulaire capable d'entraîner une réponse cellulaire adaptée. Cette adaptation, ou stress du réticulum endoplasmique (SRE), entraîne l'accumulation de protéines dans la lumière du RE, ce qui active l'Unfolded Protein Response (UPR) dont le but est de restaurer l'homéostasie via une réaction cellulaire complexe (46,47).

Le sepsis constitue donc un mécanisme d'agression à l'origine du SRE et l'activation de l'UPR. Cette dernière contribue à la diminution de la sensibilité à l'insuline (en augmentant l'activité JNK entraînant une inhibition au niveau de l'IRS-1). Ainsi, le SRE serait impliqué dans la voie de signalisation de l'insuline, dans le métabolisme glucidique et les troubles insulino-résistants.

L'ensemble des mécanismes à l'origine des troubles métaboliques, ont une composante auto-entretenu. Pour exemple :

- La sécrétion d'hormones de contre-régulation participe à l'apparition de l'insulino-résistance et favorise la production de cytokines pro inflammatoires

- Le stress oxydant active les voies de signalisation JNK et IKK β mais l'hyperglycémie entraîne elle-même la production de stress oxydant
- Le SRE favorise l'insulino-résistance mais celle-ci entretient également le SRE.

Ainsi, le sepsis, défini par la défaillance d'organe, en particulier métabolique entretient des mécanismes inflammatoires, immunitaires à l'origine d'une dérégulation glycémique, une « glucotoxicité », qui favorise elle-même la persistance de ces anomalies.

I.3.2. Les conséquences de l'altération du métabolisme glucidique sur le système cardio-vasculaire

L'insulinorésistance a une répercussion sur l'ensemble des organes insulinodépendants.

I.3.2.1. Dysfonction vasculaire

En conditions physiologiques, l'insuline stimule la transduction du signal sur les cellules endothéliales et augmente la fonction vasodilatatrice de l'endothélium via le NO. L'insulino-résistance altère la signalisation insulinique dans les vaisseaux entraînant une dysfonction endothéliale par diminution de la NOSe, un accroissement de la perméabilité vasculaire et une surexpression de gènes pro-inflammatoires le tout étant responsable de la perte de l'intégrité de la barrière endothéliale et de l'apparition de troubles de l'agrégation plaquettaire.

I.3.2.2. Dysfonction cardiaque

L'insulino résistance limite l'absorption de glucose au niveau cardiaque, favorise le métabolisme des AGL et diminue la fonction cardiaque. Elle est donc responsable d'altérations métaboliques et fonctionnelles aboutissant à une dysfonction cardiaque globale (48).

I.4. L'hypoglycémie comme manifestation métabolique du sepsis

L'hyperglycémie « de stress » lors du sepsis est le principal mécanisme de dysrégulation glucidique au cours du sepsis. Cependant, l'hypoglycémie peut également être un facteur de présentation per-inflammatoire (49). Les mécanismes envisagés sont un appauvrissement des réserves en glycogène, une altération de la néoglucogenèse ou encore une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose (50).

L'hypoglycémie précoce, associée à l'infection (51) est décrite comme un facteur péjoratif, par exemple dans le cadre des pneumopathies communautaires (15–17). L'association d'une hypoglycémie à l'admission à une hypoalbuminémie serait également liée à une mortalité plus élevée chez des patients septiques en réanimation comparativement aux autres conditions glycémiques (52).

I.5. Le contrôle de la glycémie dans le sepsis

Le contrôle glycémique et l'insulinothérapie intensive sur des patients en sepsis aurait un impact sur la mortalité des patients en réanimation. Ce bénéfice significatif serait obtenu lorsque la glycémie moyenne est comprise entre 80 et 100 mg/dL(53). Ce monitoring strict de la glycémie aurait également un impact sur la dysfonction d'organes et de la durée d'hospitalisation en Réanimation (54). Cependant, certaines études multicentriques (GLUCONTROL et VISEP) rapportent que l'utilisation d'une insulinothérapie intensive entraîne une majoration significative de l'incidence d'hypoglycémies dans le groupe d'insulinothérapie intensive associée à une mortalité élevée (55,56). Cette thérapeutique semble par ailleurs diminuer significativement la morbidité, de manière isolée (57).

Les modalités du contrôle glycémique des patients septiques sont présentées dans les recommandations internationales issues de la *Surviving Sepsis Campaign*, chez les patients de réanimation. Une gestion protocolisée de la glycémie est établie lorsque 2 dosages successifs de la glycémie sont supérieurs à 180 mg/dL (9,9 mmol/L). La surveillance de la glycémie doit être réalisée toutes les 1 à 2 heures jusqu'à stabilisation complète puis toutes les 4 heures. Les glycémies capillaires seront à interpréter avec précaution car ces mesures peuvent ne pas estimer avec précision les valeurs des glycémies artérielles ou veineuses (58).

L'impact de la gestion précoce de la dysrégulation glycémique dans le sepsis n'est pas encore défini au SU.

II. Deuxième partie : Étude

II.1. Matériels et méthode

II.1.1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude de cohorte observationnelle, rétrospective monocentrique sur une période d'un an (de Novembre 2016 à Novembre 2017) au SU du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges.

II.1.2. Critères d'éligibilité

II.1.2.1. Inclusion

Les patients étaient inclus dans l'étude dès lors qu'ils présentaient les critères suivants :

- Âge > 18 ans
- Admission au SU
- Diagnostic d'infection, sepsis ou choc septique identifié à l'aide de la fiche sepsis (Annexe 1) et validé par comité d'adjudication indépendant

II.1.2.2. Exclusion

Les patients étaient exclus s'ils présentaient un ou plusieurs critères suivants :

- Absence de données concernant la glycémie
- Diabète insulino-dépendant ou non
- Corticothérapie au long cours (définie comme un traitement par glucocorticoïdes >7,5mg/kg d'équivalent prednisone pendant au moins 3 mois)

II.1.3. Objectifs

II.1.3.1. Principal

L'objectif principal était de comparer la mortalité chez les patients admis au SU pour infection et présentant une glycémie normale (Groupe 1) ou une glycémie anormale (groupe 2).

II.1.3.2. Secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude étaient :

- Décrire les spécificités microbiologiques, les sites infectieux d'une population présentant une infection associée à une glycémie anormale
- Décrire les différents types de dysfonction d'organes
- Évaluer l'association du score qSOFA avec la mortalité, le devenir des patients et l'évolution de ses performances intrinsèques et extrinsèques en fonction de la glycémie capillaire

II.1.4. Critères d'évaluation

II.1.4.1. Principal

Le critère de jugement principal était la mortalité des patients à 28 jours.

II.1.4.2. Secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Nombre et proportion de patients présentant une identification microbiologique et description des germes identifiés
- Nombre et proportion de patients présentant les différentes dysfonctions d'organe selon le score SOFA (59)

- Nombre et proportion de patients présentant un score qSOFA positif ; mortalité à 28 jours des patients présentant un score qSOFA positif ; nombre et proportion de patients hospitalisés en service de réanimation ; Sensibilité, spécificités et valeurs prédictives établies à partir des nombres et proportions de patients dans chaque sous-type de population

II.1.5. Plan expérimental

Le recrutement des patients suspects d'infection a été réalisé au moyen d'une « *fiche sepsis* » préalablement intégrée au logiciel métier utilisé dans le service d'étude (URQUAL Main Care) (Annexe 1). Cette fiche était renseignée par le médecin en charge du patient ayant accès au dossier médical commun (DMC) informatisé (système bloquant). L'ensemble des données recueillies était collecté sur une base de données dédiée extérieure au logiciel métier.

Dans un second temps, les données étaient évaluées par un comité d'adjudication indépendant composé de trois médecins urgentistes non impliqués dans la prise en charge des patients.

Le diagnostic d'infection était retenu si deux des trois critères suivants étaient retrouvés :

- Identification de la source infectieuse
- Amélioration clinique sous traitement antibiotique
- Mise en évidence du pathogène causal

En cas de désaccord les trois praticiens se réunissaient pour fournir une réponse consensuelle. Les patients pour lesquels une suspicion d'infection n'était pas retenue étaient alors exclus de l'étude.

II.1.6. Recueil de données

Les données recueillies de manière rétrospective comprenaient :

- Des données démographiques (âge, sexe)
- Le motif d'admission au SAU
- Des comorbidités : Diabète, antécédents d'AVC, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, cancer solide, troubles cognitifs, hémopathies et immunosuppression (virus de l'immunodéficience humaine, chimiothérapie, immunothérapie ou corticothérapie au long cours)
- Des données clinico-biologiques : score SOFA et score qSOFA
- Les données biologiques issues du premier bilan sanguin prélevé au SU : glycémie veineuse et/ou capillaire (mmol/L), taux de leucocytes (G/L), taux de plaquettes (G/L), dosage de la protéine C réactive (CRP) (mg/L) la lactatémie (mmol/L), la créatinine plasmatique ($\mu\text{mol/L}$), la bilirubine ($\mu\text{mol/L}$), la PaO₂ (mmHg)
- L'orientation initiale du patient au terme de la prise en charge au SU
- Le site infectieux suspecté
- L'antibiothérapie administrée au SU
- L'orientation du patient en sortie du SU

Les données concernant la documentation de la source infectieuse, les données microbiologiques, l'aggravation après prise en charge au SAU et la mortalité à 28 jours étaient recueillies à posteriori. Les définitions utilisées dans l'étude et les critères utilisés sont les définitions consensuelles définie par Sepsis-3 (Annexe 2). Les patients ont ainsi pu être classé en infection, sepsis et choc septique par un comité d'adjudication.

Dans le cas où le patient bénéficiait d'une glycémie veineuse et une glycémie capillaire, seule la glycémie veineuse était retenue. Une glycémie était considérée comme normale si elle était comprise entre 0,8 et 1,8 g/L (soit 4,4 et 9,9 mmol/L). Ces normes ont été choisi à partir des recommandations de la Surviving Sepsis Campaign ; une valeur inférieure à 0,8 g/L (4,4 mmol/L) étant définie comme une hypoglycémie et une valeur supérieure à 1,8 g/L (9,9mmol/L) devant motiver l'introduction d'une insulinothérapie (58).

II.1.7. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme d'effectifs, de pourcentages, de moyennes avec écart type. Les variables catégorielles ont été comparées par le test du Chi² ou son équivalent non paramétrique le test exact de Fischer selon la taille de l'effectif. Les variables quantitatives continues de distribution normale ont été comparées par test-T de Student ou avec le test non paramétrique U de Man-Whitney pour les variables ne suivant pas une distribution normale.

II.1.8. Aspect éthique

Le plan expérimental de l'étude a été approuvé par le Comité d'Éthique local (n°230-2017 16) et les données enregistrées sur un support dédié à la recherche clinique (déclaration CNIL).

II.2. Résultats

II.2.1. Caractéristiques générales de la population

II.2.1.1. Population d'étude

Sur la période d'étude, 1298 patients ont été identifiés comme suspects d'infection. 459 ont été exclus par le comité d'adjudication indépendant. Parmi les 839 patients infectés, 473 ont été exclus : 243 patients n'avaient pas de mesure de glycémie, 197 présentaient un antécédent de diabète, 110 bénéficiaient d'une corticothérapie au long cours. Trois cent soixante-six patients ont été analysés (198 hommes ; âge moyen $64,5 \pm 22$ ans).

Trois cent vingt (87,4%) patients présentaient une glycémie normale, 46 (12,6%) une glycémie anormale (Figure 4) dont 38 (10,4%) une hyperglycémie.

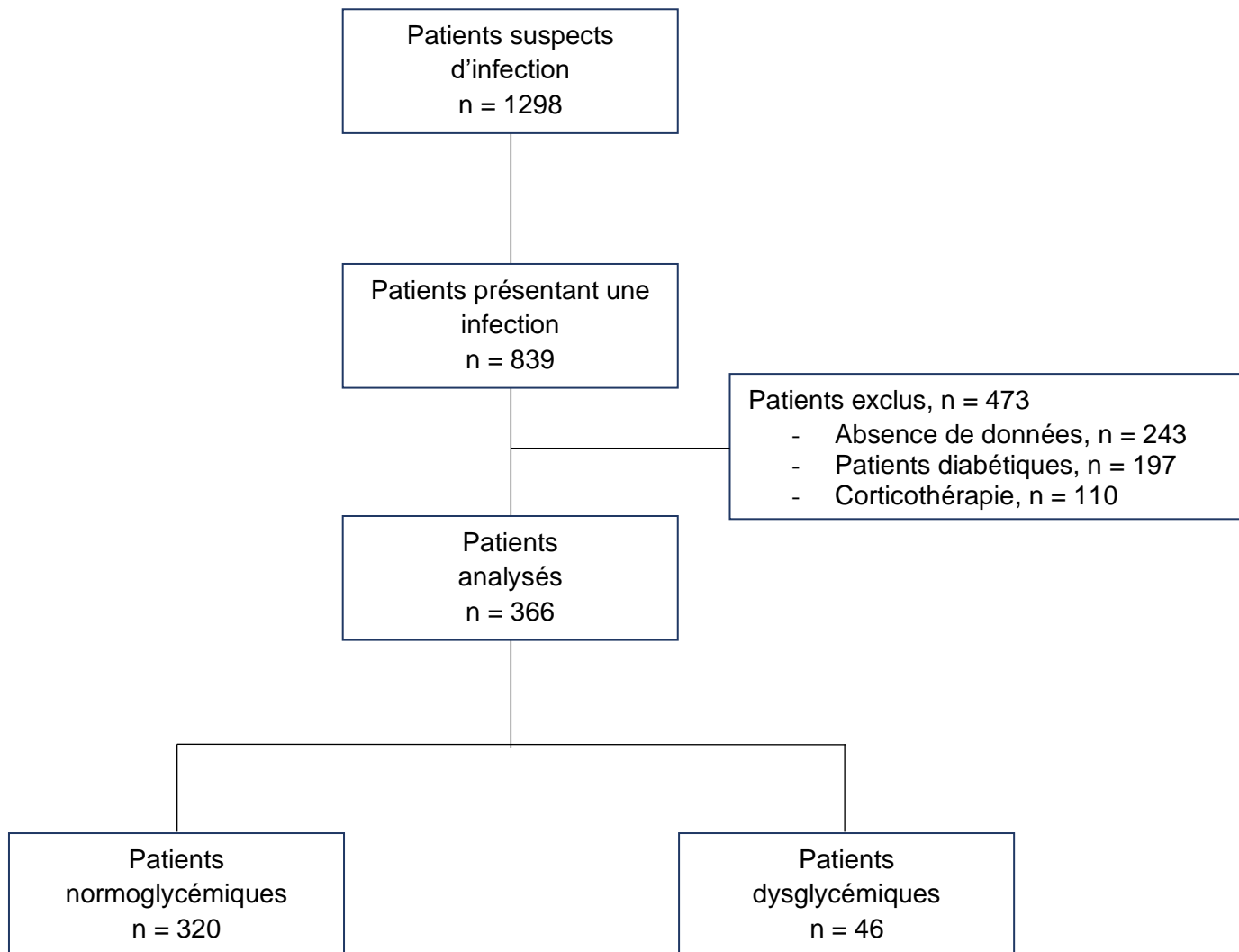


Figure 4 : *Diagramme de flux*

Les principales comorbidités étaient un antécédent de cancer solide pour 69 patients (18,9%), une insuffisance cardiaque pour 64 patients (17,5%), un AVC pour 42 patients (11,5%) et une démence pour 43 patients (11,7%).

Cent soixante-treize patients (47,3%) consultaient pour un motif infectieux. Les sources infectieuses identifiées étaient urologiques (30,1%), pulmonaires (30,3%) et digestives (20,8%). 279 patients (76,2%) étaient hospitalisés en service conventionnel, 41 (11,2%) en service de soins intensifs et 46 (12,6%) regagnaient leur domicile.

La mortalité à J28 était de 11,2% ; 11 patients (3%) sont décédés en service de soins intensifs et 30 (8,2%) dans un service conventionnel. 17 patients (4,6%) sont décédés à J1. La mortalité globale était de 12,8%.

	Population totale n = 366 (%)
Hommes	198 (54,1)
Âge moyen (années)	64,5 ± 22
Motif d'admission au SAU	
Infection	173 (47,3)
Autre	193 (52,7)
Comorbidités	
AVC	42 (11,5)
Insuffisance cardiaque	64 (17,5)
Insuffisance rénale chronique	38 (10,4)
Cancer solide	69 (18,9)
Hémopathie	14 (3,8)
Démence	43 (11,7)
Biologie	
GB (G/L)	14,05 ± 7,2
CRP (mg/l)	145,12 ± 130
Plaquettes (G/L)	252,28 ± 146
Bilirubine (µmol/l)	15,09 ± 35
Créatinine (µmol/l)	115,17 ± 110
Lactates (mmol/l)	2,43 ± 2,5
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	377,28 ± 178
Site infectieux	
Urologique	110 (30,1)
Pulmonaire	111 (30,3)
Digestif	76 (20,8)
Cutané	37 (10,1)
Autres	12 (3,3)
ORL	8 (2,2)
Articulaire	5 (1,4)
Neurologique	7 (1,9)
MICROBIOLOGIE	
Bactérien	162 (44,3)
Viral	7 (1,9)
Fongique	1 (0,3)
Non documenté	196 (53,6)
Classification (Sepsis-3)	
Infection	259 (70,8)
Sepsis	73 (19,9)
Choc septique	34 (9,3)
Orientation	
Domicile	46 (1,6)
Conventionnel	279 (76,2)
ICU	41 (11,2)
Score SOFA	2,78 ± 2,2
Mortalité à J28	41 (11,2)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population générale

II.2.2. Population dysglycémique

II.2.2.1. Caractéristiques générales

Quarante-six patients (26 hommes ; âge moyen $68,9 \pm 19,7$ ans) présentaient une dysglycémie à leur entrée au SU, dont 8 patients une hypoglycémie (17%) et 38 une hyperglycémie (83%). Dans cette population, les principales comorbidités étaient un antécédent de cancer solide pour 11 patients (23,9%), un antécédent d'AVC pour 8 patients (17,4%) et une insuffisance cardiaque pour 8 patients (17,4%).

Vingt-cinq patients (54,3%) étaient adressés pour un motif infectieux. Sur le plan biologique, la lactatémie moyenne était de $4,52 \pm 4,8$ mmol/L et le dosage de la protéine C réactive de $205,96 \pm 144$ mg/L. 33 patients (71,7%) étaient admis en service de soins conventionnel et 13 patients (28,3%) en service de soins continus.

La mortalité à 28 jours était de 41,3%. 6 patients (13%) sont décédés en service de soins intensifs et 13 (28,3%) dans un service conventionnel.

	Population dysglycémique n = 46 (%)
Hommes	26 (56,5)
Âge moyen (années)	68,9 ± 19,7
Comorbidités	
AVC	8 (17,4)
Insuffisance cardiaque	8 (17,4)
Insuffisance rénale chronique	4 (8,7)
Cancer solide	11 (23,9)
Hémopathie	0
Démence	7 (15,2)
Biologie	
GB (G/L)	16,13 ± 8,8
CRP (mg/l)	205,96 ± 144
Plaquettes (G/L)	248,55 ± 127
Bilirubine (µmol/l)	30,17 ± 92
Créatinine (µmol/l)	142,04 ± 96
Lactates (mmol/l)	4,52 ± 4,8
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	375,57 ± 194
Classification (Sepsis-3)	
Sepsis	17 (37)
Choc septique	17 (37)
Orientation	
Domicile	0
Conventionnel	33 (71,7)
ICU	13 (28,3)
Score SOFA	
SOFA <2	4,34 ± 3,2
SOFA 2 et +	13 (28,3)
	33 (71,7)
Mortalité à J28	19 (41,3)

Tableau 2 : Caractéristiques de la population dysglycémique

II.2.2.2. Données microbiologiques et sites infectieux

Une infection d'origine bactérienne était retrouvée pour 29 patients (63%). Les hémocultures étaient positives pour 17 patients (37%). L'identification microbiologique est dominée par les bacilles gram négatif (19 patients, 61%) notamment l'Escherichia Coli (8 patients, 26%) et les cocci gram positif (12 patients, 39%). À noter que 31 germes ont été identifiés, plusieurs patients ayant été infectés par plusieurs bactéries. Aucune infection virale ou fongique n'a été identifiée microbiologiquement dans cette population.

	Germes identifiés n = 31 (%)
Bacille gram négatif	19 (61)
E. Coli	8 (26)
Klebsiella pneumoniae	3 (10)
Pseudomonas aeruginosa	5 (16)
Proteus mirabilis	1 (3)
Enterobacter aerogene	1 (3)
Hafnia alvei	1 (3)
Bacille gram positif	0
Cocci Gram positif	12 (39)
Staphylococcus aureus	4 (13)
Staphylococcus epidermidis	1 (3)
Streptococcus pneumoniae	3 (10)
Streptococcus pyogène	1 (3)
Autres	3 (10)

Tableau 3 : Identification microbiologique de la population dysglycémique

Les principaux sites infectieux étaient pulmonaires pour 18 patients (39%), urologiques pour 11 patients (24%) et digestifs pour 9 patients (20%).

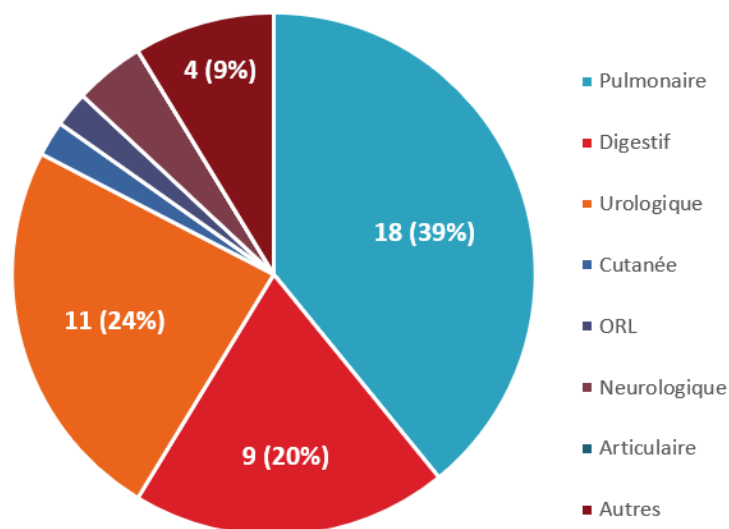


Figure 5 : Sites infectieux dans la population dysglycémique

II.2.3. Comparaison des patients normoglycémiques versus dysglycémiques

	Normoglycémique n = 320 (%)	Dysglycémique n = 46 (%)	Valeur de p
Hommes	172 (53,8)	26 (56,5)	0,724
Âge moyen (années)	63,9 ± 22	68,9 ± 19,7	0,152
Motif d'admission au SAU			
Infection	148 (46,3)	25 (54,3)	0,304
Comorbidités			
AVC	34 (10,6)	8 (17,4)	0,178
Insuffisance cardiaque	56 (17,5)	8 (17,4)	0,986
Insuffisance rénale chronique	34 (10,6)	4 (8,7)	0,688
Cancer solide	58 (18,1)	11 (23,9)	0,348
Hémopathie	14 (4,4)	0	-
Démence	36 (11,3)	7 (15,2)	0,435
Biologie			
GB (G/L)	13,75 ± 6,9	16,13 ± 8,8	0,035
CRP (mg/l)	136,29 ± 126	205,96 ± 144	<0,001
Plaquettes (G/L)	252,82 ± 149	248,55 ± 127	0,925
Bilirubine (µmol/l)	12,76 ± 11	30,17 ± 92	0,002
Créatinine (µmol/l)	111,28 ± 111	142,04 ± 96	0,076
Lactates (mmol/l)	2,06 ± 1,5	4,52 ± 4,8	<0,001
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	377,91 ± 173	375,57 ± 194	0,951
Microbiologie			
Bactérien	133 (41,6)	29 (63)	0,006
Classification (Sepsis-3)			
Infection	247 (77,2)	12 (26,1)	<0,001
Sepsis	56 (17,5)	17 (37)	0,002
Choc septique	17 (5,3)	17 (37)	<0,001
Orientation			
Domicile	46 (14,4)	0	-
Conventionnel	246 (76,9)	33 (71,7)	0,444
ICU	28 (8,8)	13 (28,3)	<0,001
Score qSOFA ≥2	46 (14,4)	24 (52,2)	<0,001
Score SOFA	2,42 ± 1,8	4,34 ± 3,2	
SOFA <2	224 (70)	13 (28,3)	<0,001
SOFA 2 et +	96 (30)	33 (71,7)	<0,001
Mortalité à J28	22 (6,9)	19 (41,3)	<0,001

Tableau 4 : Comparaison des patients normoglycémiques versus dysglycémiques

La mortalité à J28 était significativement plus élevée chez les patients dysglycémiques (41,3% vs 6,9%, $p < 0,001$).

Au niveau biologique, la valeur des leucocytes, de la CRP et des lactates était significativement plus élevée chez les patients dysglycémiques (Leucocytes $16,13 \text{ G} \pm 8,8 \text{ G/L}$ vs $13,75 \pm 6,9 \text{ G/L}$, $p = 0,035$; CRP $205,96 \pm 144 \text{ mg/L}$ vs $136,29 \pm 126 \text{ mg/L}$, $p < 0.001$; lactates $4,52 \pm 4,8 \text{ mmol/L}$ vs $2,06 \pm 1,5 \text{ mmol/L}$, $p < 0.001$).

La proportion de patients en sepsis et en choc septique était plus élevée dans le groupe dysglycémique (Sepsis, 37% vs 17,5%, $p < 0.02$; Choc septique 37% vs 5,3%, $p < 0.01$) comparativement au normoglycémique.

La proportion de patients ayant un score SOFA et un score qSOFA supérieur à 2 est significativement supérieure dans la population dysglycémique (Score SOFA 71,7% vs 30%, $p < 0.001$; score qSOFA 52,2% vs 14,4%, $p < 0.001$).

II.2.4. Défaillance d'organes et score qSOFA

II.2.4.1. Défaillance d'organes

Dans la population générale, le score SOFA moyen est de $2,78 \pm 2,2$: 108 patients présentaient une défaillance rénale (30%), 72 une défaillance respiratoire (20%), 62 une défaillance neurologique (17%), 50 une défaillance hémodynamique (14%), 45 une défaillance hépatique (12%), 39 une défaillance hématologique (11%).

Les patients avec une dysglycémie ont plus de dysfonction d'organe que les patients normoglycémique (score SOFA $4,34 \pm 3,2$ vs $2,42 \pm 1,8$, $p < 0.01$).

Dans la population dysglycémique, les principales défaillances étaient rénales pour 24 patients (52%), neurologiques pour 22 (48%), respiratoires pour 20 (43%) et hémodynamiques pour 19 (41%).

	Normoglycémique n = 320 (%)	Dysglycémique n = 46 (%)	Valeur de p
Défaillances			
Respiratoire	52 (16)	20 (43)	<0,001
Neurologique	40 (12,5)	22 (48)	<0,001
Hémodynamique	31 (10)	19 (41)	<0,001
Hépatique	37 (12)	8 (17)	0,26
Rénale	84 (23)	24 (52)	<0,001
Hématologique	27 (8)	12 (26)	<0,001

Tableau 5 : Défaillances d'organes selon la population glycémique

II.2.4.2. Score qSOFA et mortalité

Le score qSOFA était positif (supérieur ou égal à 2 points) chez 70 patients (19%), dont 24 (7%) présentaient une dysglycémie. Les patients présentant un score qSOFA ≥ 2 points présentaient une proportion de sepsis (51% vs 12%, $p < 0.01$) et de choc septique (39% vs 2%, $p < 0.01$) plus importante que les patients avec un qSOFA inférieur à deux. Parmi les patients présentant un score qSOFA positif, 43 ont été hospitalisés en secteur conventionnel (61%), 25 en soins continus (36%) et 2 sont retournés au domicile (3%).

La mortalité à 28 jours était significativement plus élevée chez les patients avec un score qSOFA supérieur ou égal à 2 (41% vs 4%, $p < 0.01$). Les patients présentant à la fois un score qSOFA positif et une dysglycémie avaient une mortalité à 28 jours de 71%.

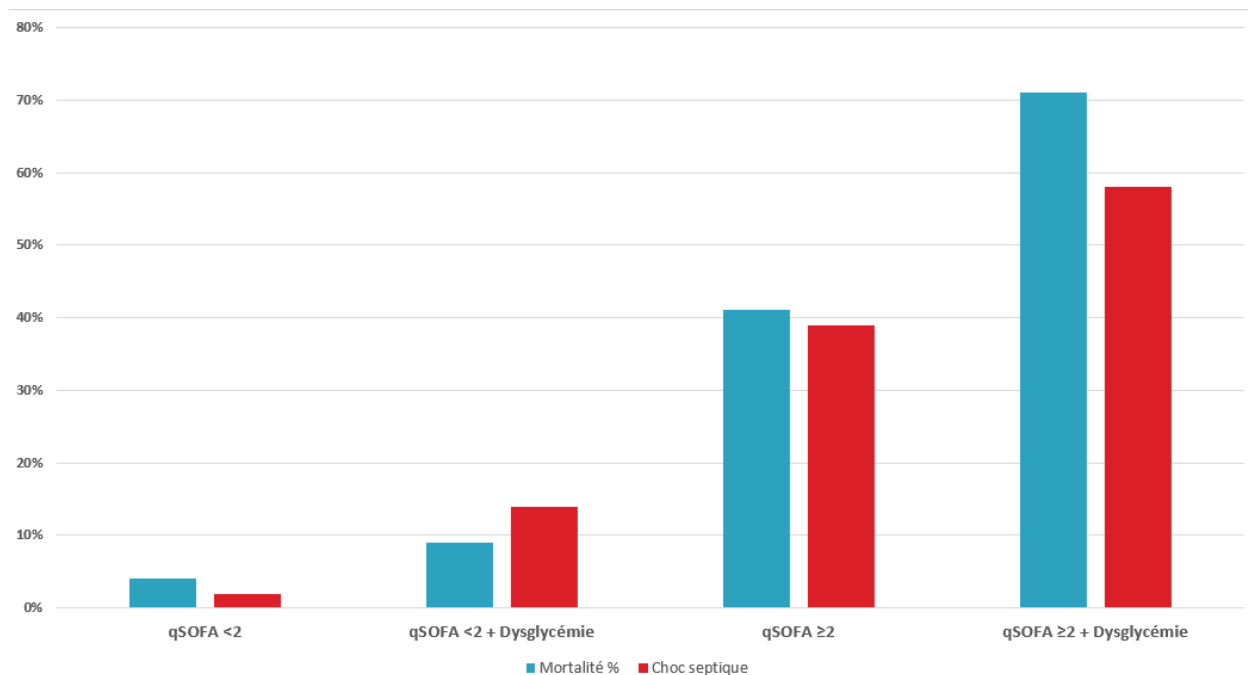


Figure 6 : Variation de la mortalité et de la proportion de patients en choc septique selon le qSOFA et la glycémie

Un score SOFA positif avait une sensibilité de 70%, une spécificité de 87%, une valeur prédictive positive de 41% et une valeur prédictive négative de 96% concernant le critère de mortalité à 28 jours.

Un score SOFA positif associé à une dysglycémie avait une sensibilité de 41%, une spécificité de 98%, une valeur prédictive positive de 71% et une valeur prédictive négative de 93% concernant le critère de mortalité à 28 jours.

II.3. Discussion

Notre étude montre qu'une dysglycémie à l'admission au SU chez les patients septiques est associée à une mortalité plus élevée. La dérégulation de la glycémie au cours d'une infection est un marqueur pronostique péjoratif, chez les patients en soins intensifs/réanimation. Stegenga et Al. retrouvaient une mortalité intra-hospitalière plus importante pour les patients septiques présentant une hyperglycémie à l'entrée en ICU sans notion de diabète connu comparativement aux diabétiques connus ; ainsi l'hyperglycémie aiguë peut avoir un rôle délétère à la phase précoce (22,30,38,60). Notre cohorte de patients dysglycémiques comportait une proportion importante de choc septique (37%). Les patients en choc étant plus graves, ils présentent plus fréquemment une hyperglycémie de stress par libération importante de facteurs cytokiniques. Ce pourcentage élevé de patients en choc septique influençait donc la mortalité de ce groupe ainsi que l'augmentation significative des marqueurs biologiques comme les leucocytes, la CRP et les lactates.

Dans notre étude, la mortalité atteignait 11,2% pour une population infectée. Les points d'appel infectieux pulmonaire et urinaire étaient majoritairement retrouvés. Ce dernier était retrouvé en particulier, avec une prévalence pouvant atteindre 37% contre 30% dans notre cohorte (61).

L'identification microbiologique retrouve une prédominance d'infection bactérienne à bacilles gram négatif notamment à E.Coli (44%). L'hyperleucocytose et l'augmentation de la CRP constatées dans la population dysglycémique semble définir l'hyperglycémie comme facteur favorisant l'inflammation dans le sepsis : ainsi, cette état de dérégulation glycémique entraîne une majoration des marqueurs inflammatoires via les cytokines pro-inflammatoires (62). L'hyperglycémie favorise la survenue d'infections (63). Dans cette étude, la population dysglycémique présente un nombre significatif d'infection bactérienne notamment à bacilles gram négatif. On retrouve également une différence de mortalité significative chez les patients dysglycémiques présentant une pneumopathie comparativement aux normoglycémiques (64).

Dans notre cohorte, l'évaluation des dysfonctions d'organe a reposé sur le calcul du score SOFA (25). La prévalence d'une dysfonction d'organe était de 35% (65). Nous constatons que la prévalence de dysfonction d'organes chez les patients dysglycémiques est supérieure à celle des normoglycémiques.

Bien que le score qSOFA soit facilement réalisable au lit du malade, des études ont cherché à optimiser les performances prédictives de mortalité de ce score. Dans notre étude, les performances du score qSOFA pour prédire la mortalité sont superposables à celles retrouvées dans la littérature. L'adjonction de la glycémie à ce score améliore sensiblement les performances extrinsèques (VPP 71% vs 41% ; VPN 93% vs 96%).

L'étude d'Aksu et al. rapporte que l'ajout des lactates aux scores SOFA et qSOFA améliorent leurs performances prédictives chez des patients de plus de 65ans (66). Cependant, ce paramètre biologique nécessite un certain délai d'obtention par le laboratoire à l'inverse d'une glycémie capillaire, aisément retrouvée au lit du malade. L'ajout de la glycémie capillaire au qSOFA pourrait être une piste afin d'améliorer la performance de ce score et mieux identifier les patients à risque de mortalité.

Limites

Le caractère rétrospectif de ce travail implique un manque important concernant les données de certains patients, en particulier concernant la mesure de la glycémie. Ainsi plusieurs patients ont été exclus par absence de données glycémiques, minorant ainsi notre cohorte. Il conviendrait donc de réaliser ce travail de manière prospective comparative avec une population de référence afin d'en analyser les performances pronostiques réelles.

Dans notre étude, le recueil conjoint de glycémies par méthode capillaire et veineuse n'était pas systématique. Bien que la glycémie veineuse ait été considérée dès lors qu'elle était disponible, les mesures de glycémie capillaire, moins précises ont également pu influencer les résultats.

L'identification des patients suspects d'infection au SU a été faite sur un mode déclaratoire, ce qui a pu être à l'origine d'une sous-évaluation par les médecins urgentistes malgré le format bloquant de la « fiche sepsis » déployée sur le système métier spécifiquement pour l'étude.

Les scores SOFA et qSOFA n'ont été mesurés que ponctuellement à l'admission du patient suspect d'infection au SU, et non de manière répétée. Pourtant, l'état clinique du patient en sepsis a pu évoluer précocement sans que cette donnée n'ait été prise en compte.

La mortalité globale était difficile à estimer de part la présence de dossiers pouvant être incomplets, il est probable que celle-ci ait pu être sous-estimée.

Le nombre de patients présents dans la population dysglycémique était bien moins important que dans la population normoglycémique. Cette différence entre les deux groupes était susceptible d'influencer nos résultats.

Notre étude ne retrouvait que 4 patients présentant une hypoglycémie : bien que ce type de variation glycémique soit minoritaire dans les pathologies septiques, nous ne pouvons pas conclure quant à son impact pronostique.

Conclusion

Les patients admis pour infection au SU et présentant une glycémie anormale ont une mortalité élevée (41%). Les patients présentant un score qSOFA positif ont une mortalité élevée (41%), en particulier s'ils présentent une dysglycémie associée (71%).

Ces résultats rappellent l'intérêt d'une gestion précoce de la glycémie dès la prise en charge aux urgences. L'intégration de la glycémie capillaire dans le bilan initial semble être intéressant afin d'améliorer l'appréhension de la mortalité.

Références bibliographiques

1. Grafstein E, Bullard MJ, Warren D, Unger B, CTAS National Working Group. Revision of the Canadian Emergency Department Information System (CEDIS) Presenting Complaint List version 1.1. *CJEM*. mars 2008;10(2):151-73.
2. Macdonald et al. - 2017 - Review article Sepsis in the emergency department.pdf.
3. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*. 03 2017;318(13):1241-9.
4. Seymour CW, Rea TD, Kahn JM, Walkey AJ, Yealy DM, Angus DC. Severe sepsis in pre-hospital emergency care: analysis of incidence, care, and outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 déc 2012;186(12):1264-71.
5. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2016;193(3):259-72.
6. Rudd KE, Seymour CW, Aluisio AR, Augustin ME, Bagenda DS, Beane A, et al. Association of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (qSOFA) Score With Excess Hospital Mortality in Adults With Suspected Infection in Low- and Middle-Income Countries. *JAMA*. 05 2018;319(21):2202-11.
7. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. janv 2006;34(1):15-21.
8. Vincent J-L, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. mai 2014;2(5):380-6.
9. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 17 avr 2003;348(16):1546-54.
10. Herrán-Monge R, Muriel-Bombín A, García-García MM, Merino-García PA, Martínez-Barrios M, Andaluz D, et al. Epidemiology and Changes in Mortality of Sepsis After the Implementation of Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *J Intensive Care Med*. 1 janv 2017;885066617711882.
11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. mars 2017;43(3):304-77.
12. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1208623>. 2013 [cité 4 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1208623>
13. Lelubre C, Vincent J-L. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol*. juill 2018;14(7):417-27.
14. McGuinness OP. DEFECTIVE GLUCOSE HOMEOSTASIS DURING INFECTION. *Annu Rev Nutr*. 21 août 2005;25(1):9-35.

15. Gamble J-M, Eurich DT, Marrie TJ, Majumdar SR. Admission Hypoglycemia and Increased Mortality in Patients Hospitalized with Pneumonia. *The American Journal of Medicine*. juin 2010;123(6):556.e11-556.e16.
16. Singanayagam A, Chalmers JD, Hill AT. Admission hypoglycaemia is associated with adverse outcome in community-acquired pneumonia. *European Respiratory Journal*. 1 oct 2009;34(4):932-9.
17. Mortensen EM, Leykum L, Nakashima B, Restrepo MI, Garcia S, Anzueto A. Association of Hypoglycemia With Mortality for Subjects Hospitalized With Pneumonia. *The American Journal of the Medical Sciences*. mars 2010;339(3):239-43.
18. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *The Lancet*. mars 2000;355(9206):773-8.
19. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *Journal of the American College of Cardiology*. nov 2002;40(10):1748-54.
20. Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission Hyperglycemia as a Prognostic Indicator in Trauma: *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. juill 2003;55(1):33-8.
21. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients: A Systematic Overview. *Stroke*. oct 2001;32(10):2426-32.
22. Krinsley JS. Association Between Hyperglycemia and Increased Hospital Mortality in a Heterogeneous Population of Critically Ill Patients. *Mayo Clinic Proceedings*. déc 2003;78(12):1471-8.
23. van Vught LA, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PMC, Hoogendijk AJ, Scicluna BP, Ong DSY, et al. Admission Hyperglycemia in Critically Ill Sepsis Patients: Association With Outcome and Host Response*. *Critical Care Medicine*. juill 2016;44(7):1338-46.
24. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801-10.
25. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):762-74.
26. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):775.
27. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 29 août 2013;369(9):840-51.
28. Lelubre C, Vincent J-L. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nature Reviews Nephrology*. 1 avr 2018;14:1.

29. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. déc 2013;13(12):862-74.
30. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens Y-E, Avondo A, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA*. 17 janv 2017;317(3):301.
31. Henning DJ, Puskarich MA, Self WH, Howell MD, Donnino MW, Yealy DM, et al. An Emergency Department Validation of the SEP-3 Sepsis and Septic Shock Definitions and Comparison With 1992 Consensus Definitions. *Annals of Emergency Medicine*. oct 2017;70(4):544-552.e5.
32. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature. *The American Journal of Medicine*. janv 1995;98(1):75-84.
33. Berghe GV den. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest*. 1 nov 2004;114(9):1187-95.
34. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P. Insulin Inhibits the Pro-Inflammatory Transcription Factor Early Growth Response Gene-1 (Egr)-1 Expression in Mononuclear Cells (MNC) and Reduces Plasma Tissue Factor (TF) and Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Concentrations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. mars 2002;87(3):1419-22.
35. Inoue S, Egi M, Kotani J, Morita K. Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review. *Crit Care*. 2013;17(2):R48.
36. Andelin M, Kropff J, Matuleviciene V, Joseph JI, Attvall S, Theodorsson E, et al. Assessing the Accuracy of Continuous Glucose Monitoring (CGM) Calibrated With Capillary Values Using Capillary or Venous Glucose Levels as a Reference. *J Diabetes Sci Technol*. juill 2016;10(4):876-84.
37. Plummer MP, Deane AM. Dysglycemia and Glucose Control During Sepsis. *Clinics in Chest Medicine*. juin 2016;37(2):309-19.
38. Leonidou L, Michalaki M, Leonardou A, Polyzogopoulou E, Psirogiannis A, Kyriazopoulou V, et al. Stress-Induced Hyperglycemia in Patients With Severe Sepsis: A Compromising Factor for Survival. *The American Journal of the Medical Sciences*. déc 2008;336(6):467-71.
39. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Medicine*. 1 mai 2004;30(5):748-56.
40. Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC, Veldhuis JD, Wouters P, Schetz M, et al. Neuroendocrinology of Prolonged Critical Illness: Effects of Exogenous Thyrotropin-Releasing Hormone and Its Combination with Growth Hormone Secretagogues ¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. févr 1998;83(2):309-19.
41. Norbury WB, Jeschke MG, Herndon DN. Metabolism modulators in sepsis: Propranolol: *Critical Care Medicine*. sept 2007;35(Suppl):S616-20.
42. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: Current Dogma and New Perspectives. *Immunity*. avr 2014;40(4):463-75.

43. Bédard S, Marcotte B, Marette A. Cytokines modulate glucose transport in skeletal muscle by inducing the expression of inducible nitric oxide synthase. *Biochem J.* 15 juill 1997;325(2):487-93.
44. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The Molecular Basis for Oxidative Stress-Induced Insulin Resistance. *Antioxidants & Redox Signaling.* juill 2005;7(7-8):1040-52.
45. West IC. Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med.* mars 2000;17(3):171-80.
46. Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature.* juill 2008;454(7203):455-62.
47. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol.* juill 2007;8(7):519-29.
48. Mangmool S, Denkaew T, Parichatikanond W, Kurose H. β -Adrenergic Receptor and Insulin Resistance in the Heart. *Biomol Ther (Seoul).* janv 2017;25(1):44-56.
49. Drumheller BC, Agarwal A, Mikkelsen ME, Sante SC, Weber AL, Goyal M, et al. Risk factors for mortality despite early protocolized resuscitation for severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Journal of Critical Care.* févr 2016;31(1):13-20.
50. Miller SI, Wallace RJ, Musher DM, Septimus EJ, Kohl S, Baughn RE. Hypoglycemia as a manifestation of sepsis. *The American Journal of Medicine.* mai 1980;68(5):649-54.
51. Magnusson JH. Contribution to the knowledge of acute suprarenal insufficiency in children. *Acta Paediatrica.* sept 1934;15(4):396-420.
52. Furukawa M, Kinoshita K, Yamaguchi J, Hori S, Sakurai A. Sepsis patients with complication of hypoglycemia and hypoalbuminemia are an early and easy identification of high mortality risk. *Internal and Emergency Medicine.* juin 2019;14(4):539-48.
53. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med.* 8 nov 2001;345(19):1359-67.
54. Krinsley JS. Effect of an Intensive Glucose Management Protocol on the Mortality of Critically Ill Adult Patients. *Mayo Clinic Proceedings.* août 2004;79(8):992-1000.
55. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med.* 10 janv 2008;358(2):125-39.
56. Preiser J-C, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med.* oct 2009;35(10):1738-48.
57. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N Engl J Med.* 2 févr 2006;354(5):449-61.
58. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine.* mars 2017;43(3):304-77.

59. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801-10.
60. Stegenga ME, Vincent J-L, Vail GM, Xie J, Haney DJ, Williams MD, et al. Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis*: *Critical Care Medicine*. févr 2010;38(2):539-45.
61. SOCMIC (Catalonian Critical Care Society) Sepsis Working Group, Yébenes JC, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R, Clèries M, Bosch A, et al. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care*. déc 2017;7(1):19.
62. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory Cytokine Concentrations Are Acutely Increased by Hyperglycemia in Humans: Role of Oxidative Stress. *Circulation*. 15 oct 2002;106(16):2067-72.
63. Turina M, Fry DE, Polk HC. Acute hyperglycemia and the innate immune system: Clinical, cellular, and molecular aspects: *Critical Care Medicine*. juill 2005;33(7):1624-33.
64. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The Relation Between Hyperglycemia and Outcomes in 2,471 Patients Admitted to the Hospital With Community-Acquired Pneumonia. *Diabetes Care*. 1 avr 2005;28(4):810-5.
65. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction. *Chest*. mars 2017;151(3):586-96.
66. Aksu A, Gulen M, Avci A, Satar S. Adding lactate to SOFA and qSOFA scores predicts in-hospital mortality better in older patients in critical care. *Eur Geriatr Med*. juin 2019;10(3):445-53.

Annexes

Annexe 1 : Fiche d'évaluation sepsis	58
Annexe 2 : Score SOFA et critères qSOFA d'après Sepsis-3	59

Fiche Evaluation SEPSIS au SAU

Date / Heure admission : ___ / ___ / 2015 ___ : ___

Date / Heure prise en charge : ___ / ___ / 2015 ___ : ___

Date / Heure évaluation : ___ / ___ / 2015 ___ : ___

1) SUSPICION d'INFECTION Oui Non

si OUI, laquelle :

- Poumon-plèvre
- Abdomen
- Urine
- Cathéter
- Tissus mous
- Os et articulations
- Méninges et cerveau
- Autre, précisez :
- Inconnue

2) DEFAILLANCE(S) Oui Non

(A renseigner pour tous les patients : infectés ou non)

Si oui, la ou lesquelles :

- | | | | | |
|---|------------------------------|-----------------------------------|---|---|
| PAM < 65 mmHg ou PAS < 90 mmHg | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Non fait | <input type="checkbox"/> Non lié(e) au sepsis | <input type="checkbox"/> Lié(e) au sepsis |
| Oligurie < 0.5 ml/kg/h sur 2 heures | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Non fait | <input type="checkbox"/> Non lié(e) au sepsis | <input type="checkbox"/> Lié(e) au sepsis |
| PaO ₂ /FI _{O₂} < 300 et SpO ₂ < 92% | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Non fait | <input type="checkbox"/> Non lié(e) au sepsis | <input type="checkbox"/> Lié(e) au sepsis |
| Plaquettes < 150 000 mm ³ ou INR > 1,5 | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Non fait | <input type="checkbox"/> Non lié(e) au sepsis | <input type="checkbox"/> Lié(e) au sepsis |
| Bilirubine > 78 µmol/l | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Non fait | <input type="checkbox"/> Non lié(e) au sepsis | <input type="checkbox"/> Lié(e) au sepsis |
| Lactates > 2,5 mmol/l | <input type="checkbox"/> Non | <input type="checkbox"/> Non fait | <input type="checkbox"/> Non lié(e) au sepsis | <input type="checkbox"/> Lié(e) au sepsis |

3) ANTI BIOTHERAPIE ADMINISTREE ? Oui Non

Si OUI : (toutes les réponses sont obligatoires)

Laquelle :

Date/heure de prescription : ___ / ___ / 2015 ; ___ : ___

Date/heure d'administration : ___ / ___ / 2015 ; ___ : ___

4) APPEL REANIMATEUR Oui Non

Version septembre 2015

Annexe 2 : Score SOFA et critères qSOFA d'après Sepsis-3

Score SOFA (Séquentiel [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score) :

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FiO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Critères qSOFA (quickSOFA) :

Respiratory rate ≥22/min
Altered mentation
Systolic blood pressure ≤100 mm Hg

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

La glycémie au Service des Urgences : marqueur pronostique précoce de mortalité des patients infectés.

INTRODUCTION : Le sepsis entraîne de profondes modifications du métabolisme glucidique ayant des répercussions sur la mortalité des patients. L'objectif de cette étude était d'évaluer la glycémie comme marqueur pronostique précoce au sein d'une cohorte de patients admis au SU pour infection.

METHODE : Etude de cohorte observationnelle, rétrospective monocentrique sur une période d'un an. Le diagnostic d'infection était validé par un comité d'adjudication. La mortalité des patients à J28 était comparée chez des patients admis au SU pour infection et présentant une glycémie normale (entre 4,4 et 9,9 mmol/L) ou une glycémie anormale (< 4,4 mmol/L ou > 9,9mmol/L).

RESULTATS : Sur un an, 366 patients ont été retenus après adjudication (198 hommes ; âge moyen : $64,5 \pm 22$ ans). 46 patients présentaient une dysglycémie et 320 une glycémie normale. La mortalité à J28 des patients dysglycémiques était supérieure à celle des patients normoglycémiques (41,3% vs 6,9%, $p < 0,001$). Dans le groupe dysglycémique, le score SOFA était supérieur ($4,34 \pm 3,2$ vs $2,42 \pm 1,8$, $p < 0.01$) ainsi que la proportion de choc septique (37% vs 5,3%, $p < 0.01$). L'adjonction de la glycémie au score qSOFA améliore sensiblement les performances extrinsèques (VPP 71% vs 41% ; VPN 93% vs 96%).

CONCLUSION : Les patients septiques admis au SU avec une dysglycémie ont une mortalité à 28 jours supérieure à celle des patients normoglycémiques et présentent une dysfonction d'organes plus importante.

Mots-clés : Infections, sepsis, glycémie, urgences.

Blood glucose levels in the Emergency Department: early prognostic marker of mortality in infected patients.

BACKGROUND : Sepsis causes profound changes in glucose metabolism that affect patient mortality. The objective of this study was to evaluate blood glucose as an early prognostic marker in a cohort of patients admitted to the Emergency Department (ED) for infection.

METHODS : Observational cohort study, monocentric retrospective over a one-year period. The diagnosis of infection was validated by an adjudication committee. Mortality of patients at D28 was compared in patients admitted to the ED for infection and with normal blood glucose levels (between 4.4 and 9.9 mmol/L) or abnormal blood glucose levels (< 4.4 mmol/L or > 9.9mmol/L).

RESULTS : Over one year, 366 patients were evaluated after adjudication (198 men; mean age: 64.5 ± 22 years). 46 patients had dysglycemia and 320 had normal blood sugar. Mortality at D28 in dysglycemic patients was higher than in normoglycemic patients (41.3% vs. 6.9%, $p < 0.001$). In the dysglycemic group, the SOFA score was higher (4.34 ± 3.2 vs 2.42 ± 1.8 , $p < 0.01$) as well as the proportion of septic shock (37% vs 5.3%, $p < 0.01$). The addition of blood glucose to the qSOFA score significantly improves extrinsic performance (PPV 73% vs 40%; NPV 97% vs 96%).

CONCLUSION : Septic patients admitted to the ED with dysglycemia have higher 28-day mortality than normoglycemic patients and have greater organ dysfunction.

Keywords : sepsis, glycemia, emergency

