

# ENCEPHALOPATHIE SEPTIQUE DE REANIMATION

J. POUJADE; R. SONNEVILLE; M. GARROUSTE-ORGEAS; B. SOUWEINE; E. AZOULAY; M. DARMON;  
E. MARIOTTE; L. ARGAUD; F. BARBIER; D. GOLDGRAN TOLEDANO; G. MARCOTTE; AS. DUMENIL;  
S. JAMALI; V. LAURENT; S. RUCKLY; JF. TIMSIT

Bichat-Claude Bernard University Hospital, Paris, France

---

OUTCOME RÉA

# INTRODUCTION

---

- Le sepsis sévère et le choc septique sont fréquemment associés avec une encéphalopathie allant de la confusion au coma (*sepsis-associated encephalopathy, SAE*).
- Le SAE est une dysfonction cérébrale aigue non lié à un sepsis intra cérébrale
- Les déterminants and la valeur pronostique du SAE sont mal caractérisés



# DEFINITION (sepsis sévère et choc septique)

---

## Severe sepsis

Sepsis and at least one sign of organ hypoperfusion or organ dysfunction:

- Areas of mottled skin
- Capillary refilling time  $\geq 3$  s
- Urinary output  $< 0.5$  mL/kg for at least 1 h or renal replacement therapy
- Lactates  $> 2$  mmol/L
- Abrupt change in mental status or abnormal electroencephalogram
- Platelet counts  $< 100\,000$ /mL or disseminated intravascular coagulation
- Acute lung injury—acute respiratory distress syndrome
- Cardiac dysfunction (echocardiography)

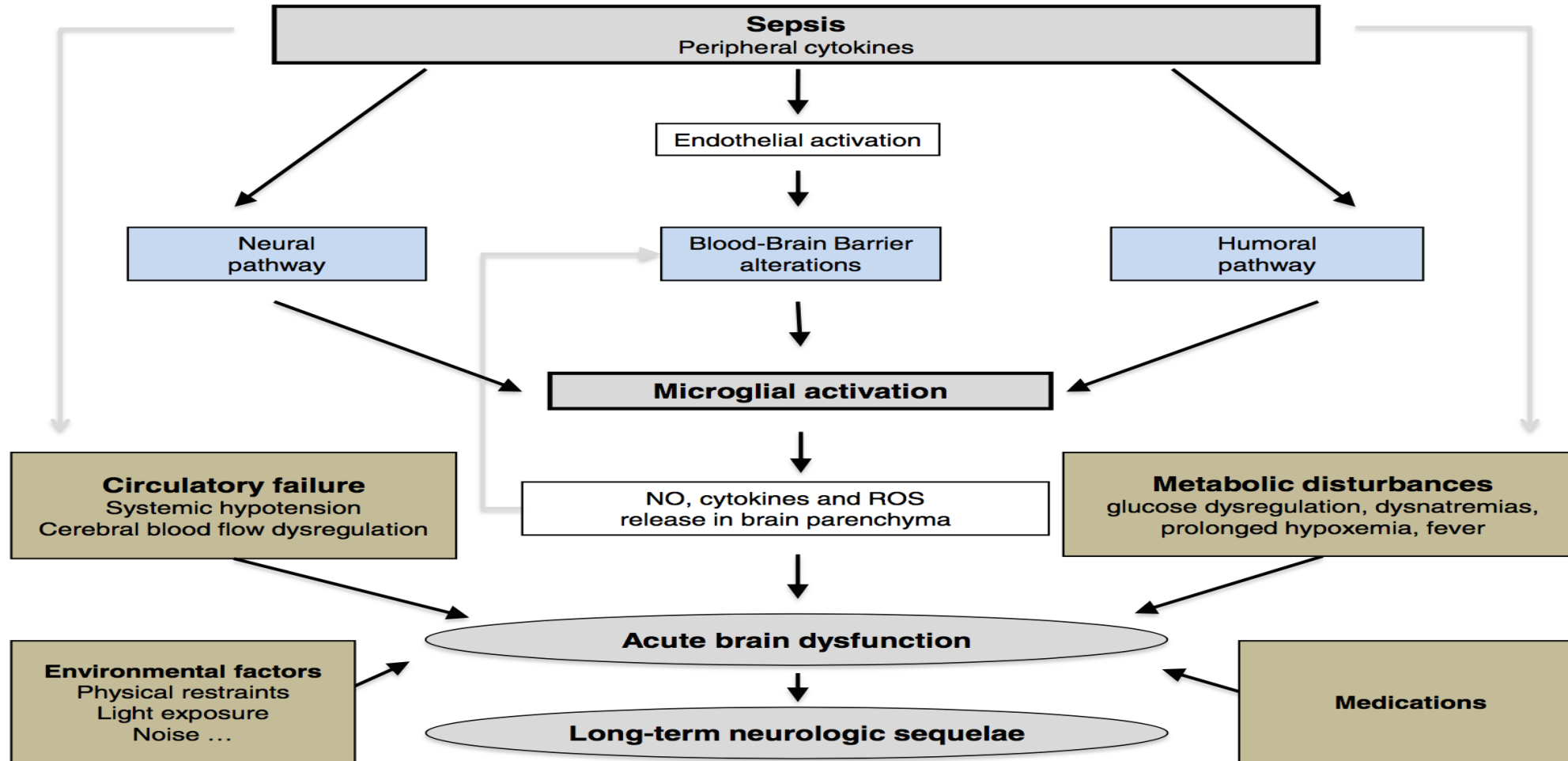
## Septic shock

Severe sepsis and one of:

- Systemic mean blood pressure  $< 60$  mm Hg ( $< 80$  mm Hg if previous hypertension) after 20–30 mL/kg starch or 40–60 mL/kg serum saline, or pulmonary capillary wedge pressure between 12 and 20 mm Hg



# PHYSIOPATHOLOGIE

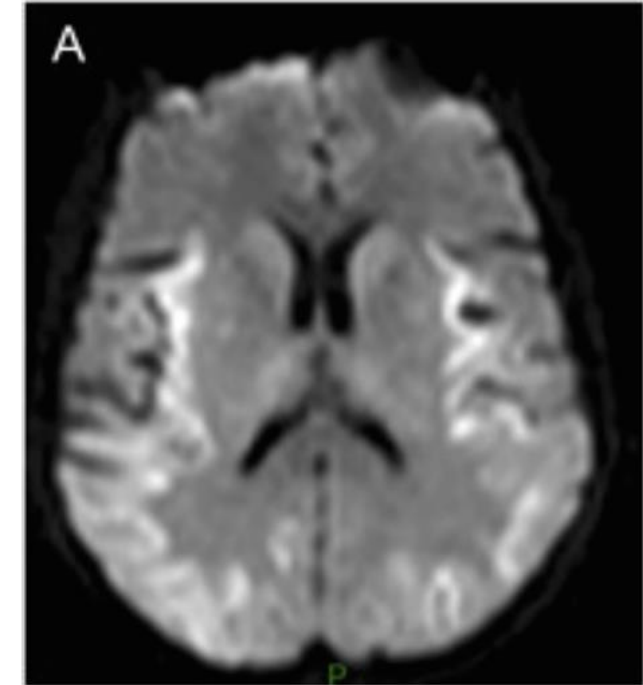
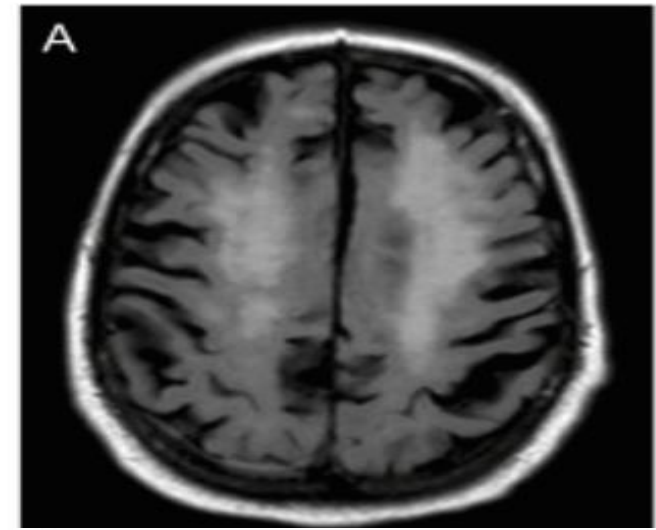


Sonneville Annals of intensive care 2013

# SEPSIS ET IRM

---

- 71 patients en choc septiques
  - ❖ 21 (29%) avec des infarctus cérébraux
  - ❖ 15 (21%) avec leucoencéphalopathies
  - ❖ 6 (8%) avec des lésions mixtes



# SAE VS MORTALITE

---

- SAE est associé à la mortalité

50 sepsis sévère et mortalité

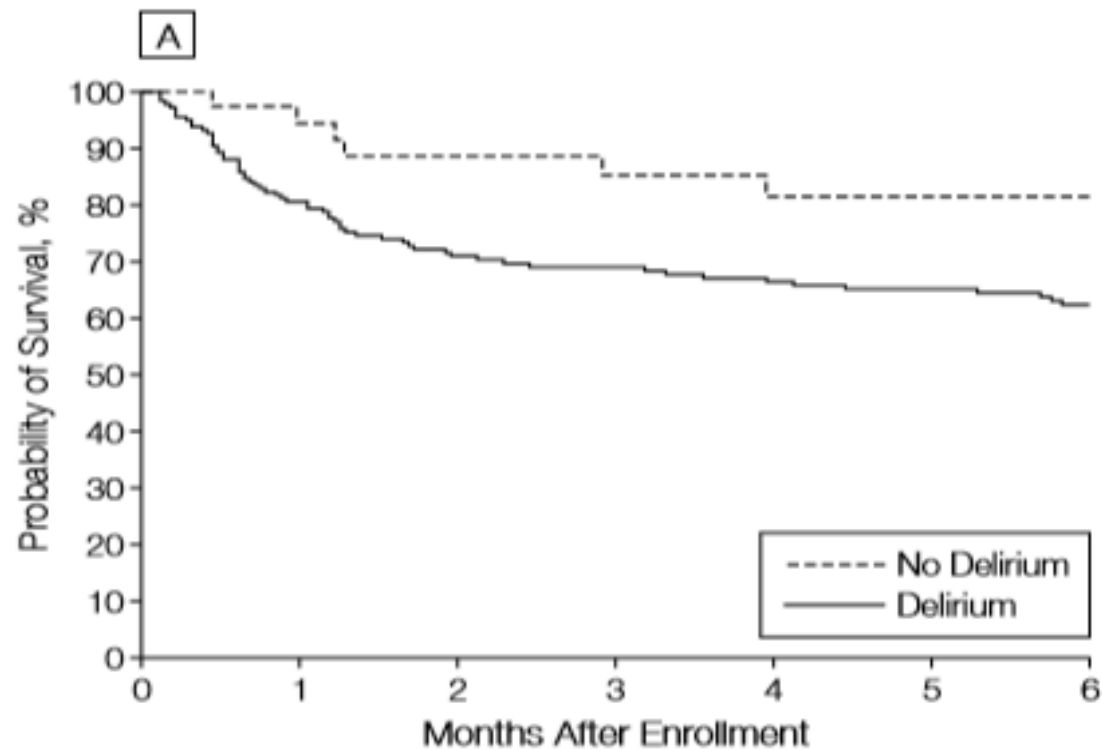
GCS	15	13-14	12-9	3-8
mortalité	16%	20%	50%	63%

Eidelman 1996 JAMA



# SAE VS MORTALITE

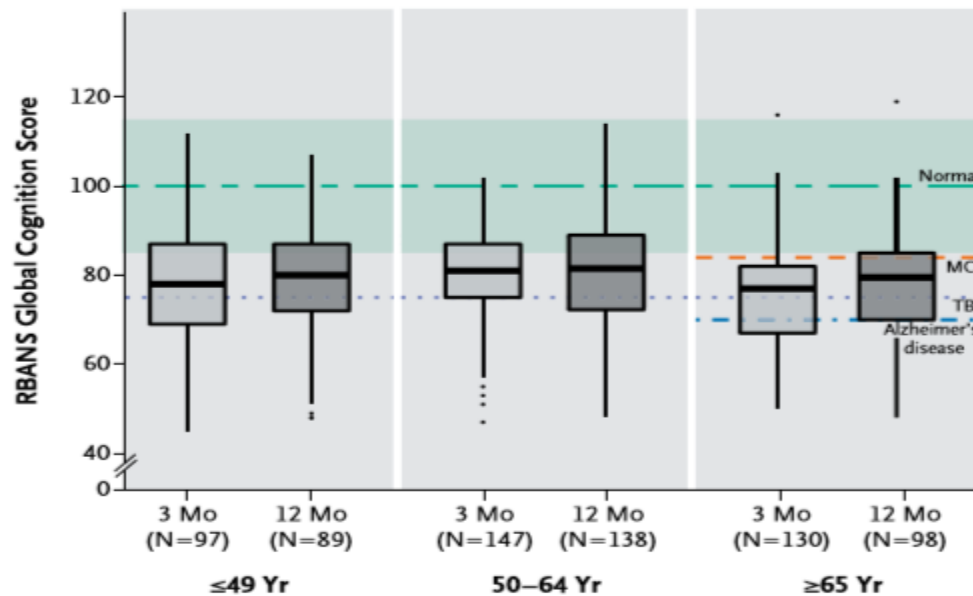
275 patients ventilés. sepsis:52%



# SAE VS FONCTION COGNITIVE

- L'admission en réanimation peut s'associer à des dysfonctions cognitives à long terme

821 SDRA ou choc      Sepsis:46%



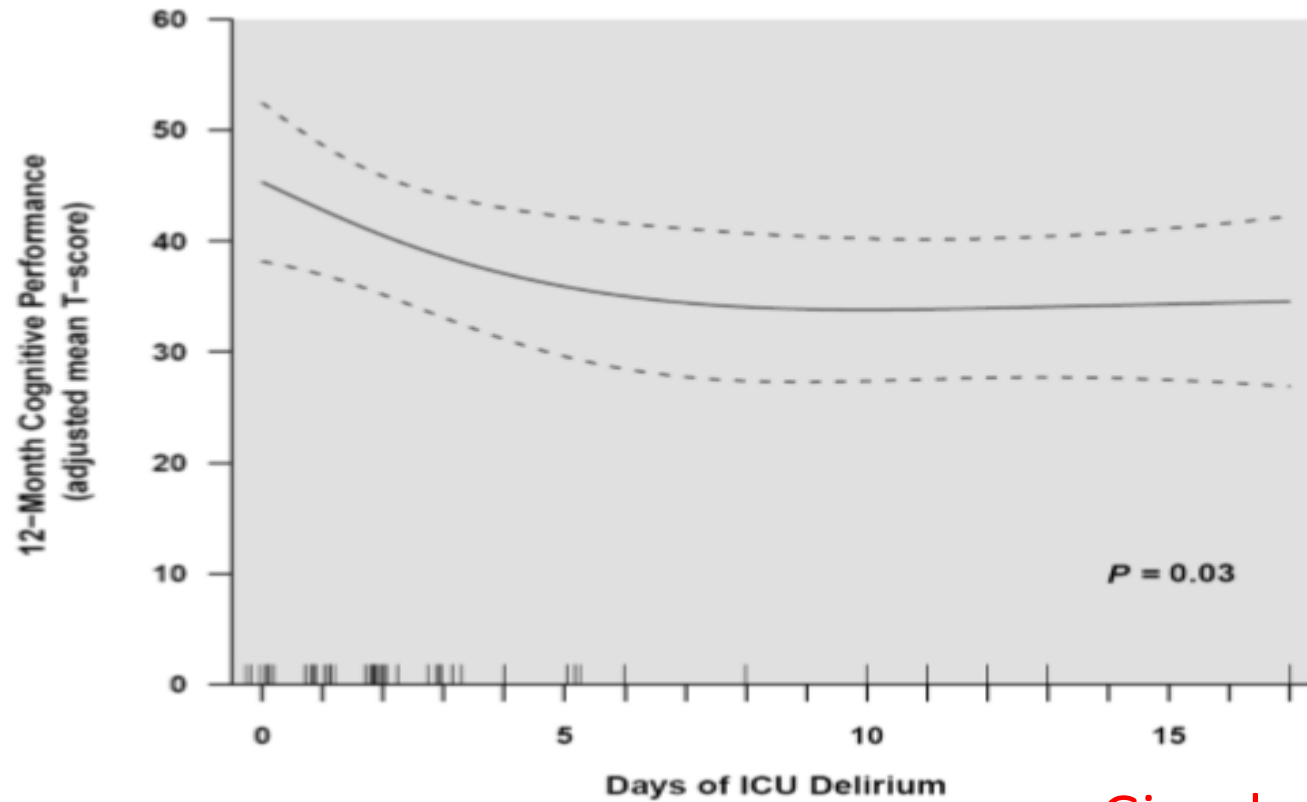
Pandharipande, N Engl J Med 2013





# SAE VS FONCTION COGNITIVE

77 patients ventilés. Sepsis:50%



Girard critical care medicine 2010



# Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Valerie J Page, E Wesley Ely, Simon Gates, Xiao Bei Zhao, Timothy Alce, Ayumi Shintani, Jim Jackson, Gavin D Perkins, Daniel F McAuley

	Haloperidol (n=71)	Placebo (n=70)	Difference (95% CI)* or RR (95% CI)*	p value
Alive, delirium-free, and coma-free days in first 14 days	5 (0-10)	6 (0-11)	-0.48 (-2.08 to 1.21)	0.53
Days in delirium in first 14 days†	5 (2-8)	5 (1-8)	0.01 (-1.31 to 1.33)	0.99
Days in coma in first 14 days†	0 (0-2)	0.5 (0-2)	0.00 (-0.68 to 0.67)	0.99
Alive, delirium-free, and coma-free days in first 28 days	19 (0-24)	19.5 (0-25)	-0.26 (-3.72 to 3.46)	0.57
Days in delirium in first 28 days†	5 (2-10)	5 (1-9)	-0.38 (-2.37 to 1.62)	0.71
Days in coma in first 28 days†	0 (0-2)	1 (0-2)	-0.05 (-0.82 to 0.72)	0.90
Ventilator-free days in first 28 days	21 (0-25)	17 (0-25)	0.25 (-3.26 to 4.16)	0.88
Mortality at 28 days	20 (28.2%)	19 (27.1%)	RR 1.04 (0.61 to 1.77)	..
Length of critical care stay (days)‡	9.5 (5-14)	9 (5-18)	-1.45 (-5.42 to 2.52)	0.47
Length of hospital stay (days)§	18.5 (12-31)	26 (15-40)	-5.13 (-21.75 to 11.48)	0.54

# Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium With Low-Dose IV Haloperidol: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study

Nada S. Al-Qadheeb, PharmD, FCCP<sup>1</sup>; Yoanna Skrobik, MD<sup>2</sup>; Greg Schumaker, MD<sup>3</sup>; Manuel N. Pacheco, MD<sup>4</sup>; Russel J. Roberts, PharmD<sup>5</sup>; Robin R. Ruthazer, MPH<sup>6</sup>; John W. Devlin, PharmD, FCCM<sup>1,3</sup>

Variable	Haloperidol (n = 34)	Placebo (n = 34)	p
Delirium, % (n)	35.3 (12)	23.5 (8)	0.287
Duration of first episode of delirium (d)	2 (1–2)	3 (2–4)	0.261
Proportion of 12-hr ICU nursing shifts without coma or delirium (%)	91 (67–100)	94 (80–100)	0.359
Proportion of 12-hr ICU nursing shifts without delirium (%)	100 (75–100)	100 (92–100)	0.236
Proportion of 12-hr ICU nursing shifts without coma (%)	100 (87–100)	100 (91–100)	0.708
Hours per study day spent agitated (Sedation Agitation Scale ≥ 5) (%)	0 (0–2)	2 (1–6)	0.008
Days where a continuous IV sedative administered (%)	95 (41–100)	82 (60–100)	0.666
Days where DA criteria met and DA completed (%)	100 (88–100)	100 (76–100)	0.667
Days where SBT criteria met and SBT completed (%)	100 (100–100)	100 (100–100)	0.499
Patients ever receiving early mobilization (%)	11.8 (4)	20.6 (7)	0.476
Dexmedetomidine exposure after randomization, % (n)	14.7 (5)	11.8 (4)	0.731
Exposure to nonstudy antipsychotic therapy, % (n)	0 (0)	0 (0)	1.000
Duration of first episode of subsyndromal delirium (d)	3 (2–4)	3 (2–5)	0.323

# SAE:EPIDEMIOLOGIE

---

<b>auteur</b>	<b>n</b>	<b>échelle</b>	<b>Incidence (%)</b>
Pandharipande 2013	821	CAM ICU	74
Ouimet 2007	820	ICDSC	32
Woods 2004	143	MAAS	16
Ely 2004	224	CAM ICU	82



# METHODES

---

- Les données sont collectées à partir de la base de donnée prospective multicentrique OUTCOMEREA de janvier 1997 à mai 2014
- Inclusion : les patients adultes avec un sepsis sévère ou un choc septique à l'admission en réanimation
- Exclusion : lésions cérébrales primitives



# METHODES

---

- La présence d'un SAE a été relevé à l'admission
- SAE est défini comme un état neurologique anormal ou un GCS<15 à l'admission en réanimation
- Pour chaque patient nous avons relevé de manière rétrospective les facteurs de risques et le type de SAE à partir des dossiers médicaux.



# METHODES

---

- Les facteurs de risques étudiés étaient:
  - ❖ alcoolisme
  - ❖ Psychotropes (BZD,NLP,SSRI)
  - ❖ statines
  - ❖ dysfonction cognitive
  - ❖ Antécédents neurologiques
  - ❖ HTA



# METHODES

---

- Les types de SAE sont classifiés
  - ❖ Hyperactive SAE
  - ❖ Hypoactive SAE
  - ❖ Déficit local
  - ❖ Crise convulsive





# ANALYSES STATISTIQUES

---

- Nous avons utilisé une analyse univariée et une régression logistique multivariée stratifiée sur le centre pour identifier les facteurs de risque indépendant associés au SAE



2485/18713 (13,3%)  
patients avec sepsis sévère  
ou choc septique

127 patients (5,1%) ont été  
exclu pour atteinte  
cérébrale primitive

2358 patients  
inclus



# RESULTATS: PATIENTS

Caracteristiques à l'admission	n=2358
Age (médian,IQR)	64,2 [54,5;76,9]
male	1430(60,2%)
Admission médicale	1733 (73,5%)
Hépatopathie chronique	43 (1,8%)
Cardiopathie chronique	351 (14,9%)
Maladie respiratoire chronique	232 (9,8%)
Maladie rénale chronique	166 (7%)
Immunodepression	724 (30,7%)
SAPS (médian,IQR)	50 [38;66]
SOFA (médian,IQR)	7 [4;10]



# RESULTATS

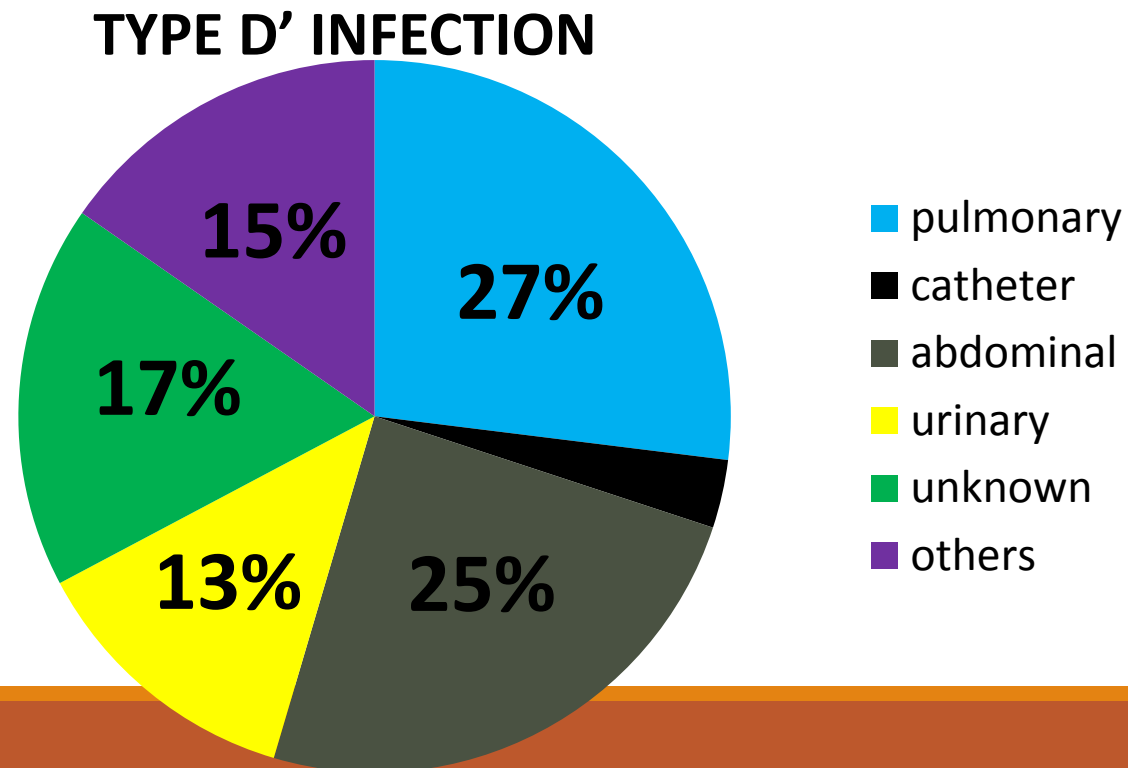
---

Outcome	
Durée de séjour en réanimation (IQR)	6 [3;14]
Durée de séjour à l'hospital(IQR) (J30)	22 [10;41]
Mortalité en réanimation (J30)	565 (24%)
Mortalité à l'hospital (J30)	633 (26,8%)



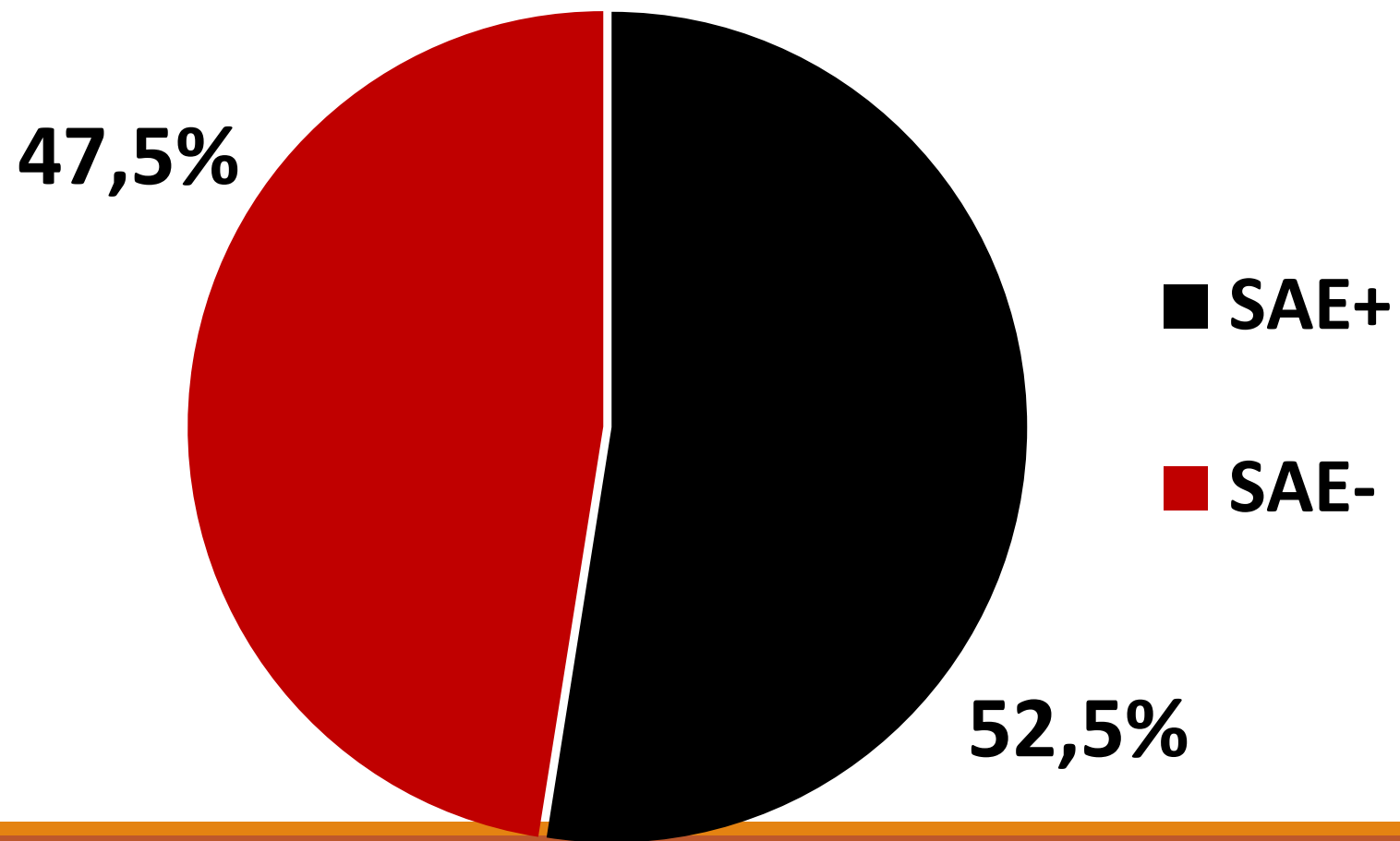
# RESULTATS

Type d' infection	n=2358
Choc septique	2193 (93%)
Sepsis sévère	165 (7%)



# RESULTATS

---



# RESULTATS

---

	Hypoactif	Hyperactif	convulsion	Deficit local
n=771	607/771 (78%)	127/771 (16%)	20/771 (3%)	17/771 (3%)



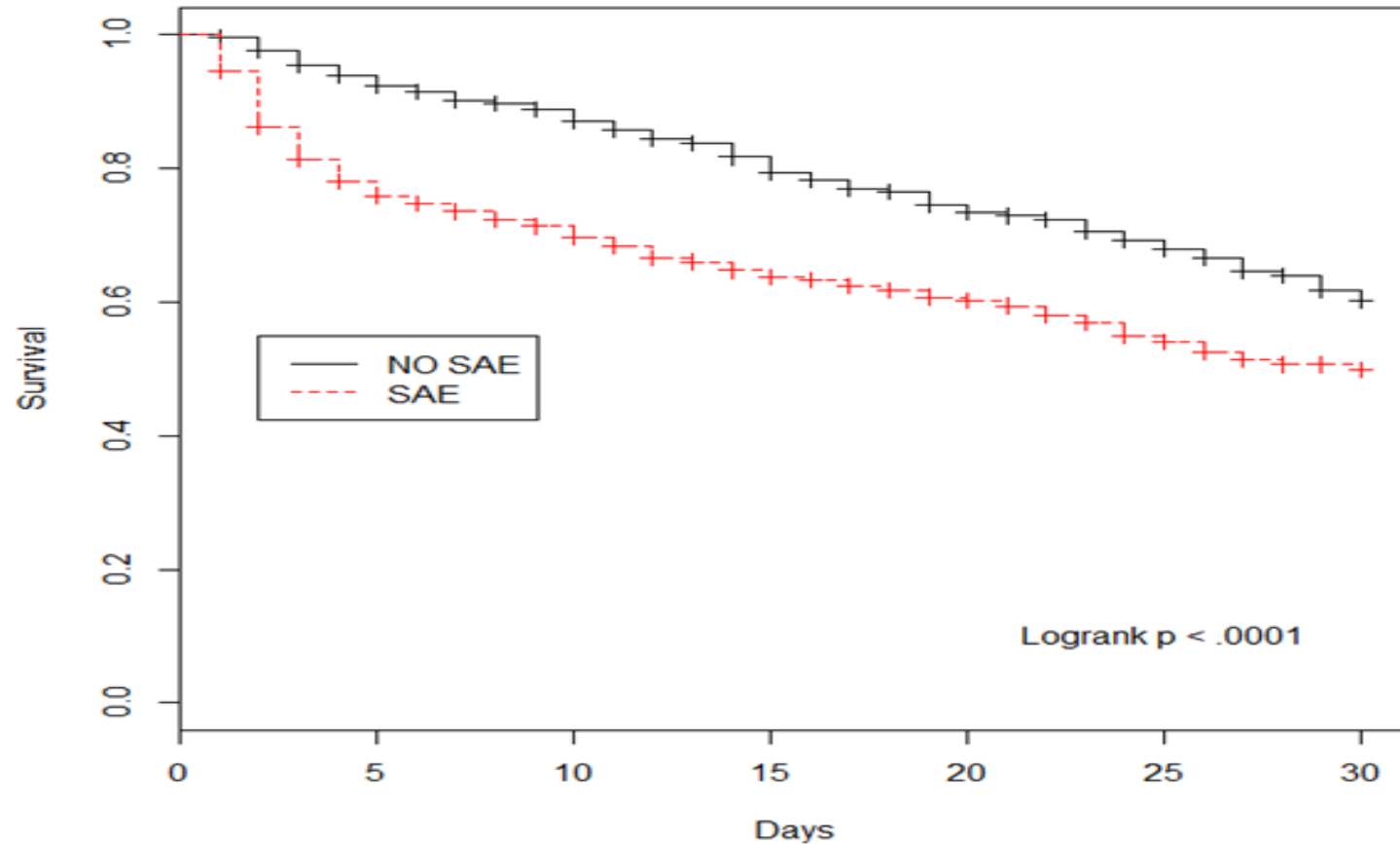
# PRONOSTIC

---

Variables	SAE- n=1121	SAE+ n=1237	p
SOFA ,J1 médian (IQR)	5[3;8]	8 [5;11]	<0,01
SAPS II à l'admission médian (IQR)	42[32;53]	60[46;78]	<0,01
Durée de séjour en réa (IQR)	5 [3;11]	7 [3;15]	<0,01
Mortalité (J30)	197(17,5%)	437 (35,3%)	<0,01



# RESULTATS:MORTALITE



Cible : décès hop censuré à 30 jours

Parameter	DF	Estimate	Std	HR	95% CI	P-value
SAE	1	0.62177	0.08752	1.862	1.569 2.211	<.0001
SOFA_J1_ss_neuro	1	0.10539	0.01080	1.111	1.088 1.135	<.0001

# RESULTATS: FACTEURS DE RISQUE INDEPENDANTS

## ➤ Facteurs de risque: comorbidités

Variable	OR	OR inf	OR sup	p
age	1,02	1,01	1,21	<0,0001
Admission médicale	1,68	1,36	2,07	<0,03
hépatopathie chronique	2,47	1,11	5,50	<0,0001
alcoolisme	2,95	1,74	5,00	<0,0001
démence	2,90	1,10	4,74	<0,03
psychotropes	1,36	1,09	1,70	<0,006
Antécédents neuro	1,51	1,14	2,00	<0,005
HTA				ns
statines				ns

# RESULTATS: FACTEURS DE RISQUE INDEPENDANTS

---

➤ Facteurs de risque: troubles métaboliques

Variable	OR	OR inf	OR sup	p
Hyperglycemie J1	1,30	1,03	1,65	<0,03
Hypoglycemie J1	2,70	1,23	5,92	<0,02
Hypercapnie J1	1,98	1,57	2,48	<0,0001
Hypernatremie J1	2,402	1,53	3,77	<0,0001

# RESULTATS: FACTEURS DE RISQUE INDEPENDANTS

---

➤ Facteurs de risque: bactérie

Variable	OR	OR inf	OR sup	p
Staphylococcus aureus	1,51	1,012	2,25	<0,05

# CONCLUSION

---

- SAE est présent fréquemment à l' admission en réanimation et est associé à un mauvais pronostic
- Notre analyse a identifié de potentiels facteurs modifiables associés au SAE notamment les troubles métaboliques.

# Centres ayant participé à la base de donnée



CH St Joseph- Paris, réanimation médico-chirurgicale- Dr Garrouste, Misset

CHU Hôpital Bécclère – Clamart – Réa chir Dr Dumenil

CHU Hôpital Avicenne – Bobigny – Réa Poly - Drs Cohen, Clec’h

---

CHU Saint Louis – Paris – Réa Med – Pr Azoulay, Drs Lemiale, Mariotte

CHG – Hyeres: Réa polyvalente – Dr Cheval

CHU Tenon – Paris - Réa nephro: Drs Costa, Vincent

CHG delafontaine St Denis– Réa Poly – Drs Adrie, Thuong, Fraisse

CHU Bichat – Réa Med – Drs Wolff, Mourvillier, Bouadma, Sonnevillie, Mariotte, Timsit

CHG – Gonesse Réanimation polyvalente - Dr Toledano

CH – Dourdan, Réanimation polyvalente – Dr Jamali

CHU Grenoble – Rea med – Drs Timsit, Schwebel, Tabah

CHU Lyon University hospital edouard Heriot – Surgical ICU – Dr Marcotte

CHU Clermont-Ferrand – Medical ICU – Pr Souweine, Dr Lautrette

CHG A Mignot Versailles – Drs Bedos, Laurent, Planquette, Gros

CHU St Etienne Réanimation Médicale – Pr Darmon

Hospices civil de Lyon – Hôpital sud – Réanimation – Pr Bohé, Allaouchiche

Hospices civil de Lyon – Hôpital Edouard Heriot – Réanimation médicale– Pr Argaud

CH de Cayenne – Réanimation polyvalente – Cayenne – Dr Kallel  
Caroline Tournegros, Loic Ferrand, Nadira Kaddour, Boris Berthe, Samir Bekkhouche, Sylvain Anselme, Kaouttar Mellouk,  
Stephanie Bagur, Mireille Adda, Veronique Deiler, Sophie Letrou, Vincent Gobert, Igor Théodose, Julien Fournier.

CHU de Caen – Réanimation de chirurgie cardiaque – Dr Haouache

CH d’Orleans – Réanimation polyvalente – Orléans – Dr Barbier  
Stéphane Ruckly, Aurélien Vesin, Adrien Français, Muriel Tafflet, Cécile Pommier, Marion Perrin