

GESTION DU CHOC SEPTIQUE DANS LES PREMIÈRES HEURES

Mathieu Jozwiak, Xavier Monnet, Jean-Louis Teboul
Hôpitaux universitaires Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre, service de réanimation médicale, Univ Paris-Sud, INSERM U999, 78, rue du Général Leclerc, Le Kremlin-Bicêtre, F-94270 France

INTRODUCTION

Le choc septique est un des motifs d'hospitalisation les plus fréquents en réanimation [1] et est associé à une mortalité importante, allant de 40 à 50 % et pouvant atteindre 80 % [2]. Le choc septique se caractérise par l'association d'une hypovolémie, d'une dysfonction vasculaire périphérique responsable d'une vasodilatation, d'anomalies microcirculatoires, d'une dysfonction cellulaire ainsi que d'une dysfonction cardiaque. Le profil hémodynamique des patients dépend de la présence et de l'importance respective de ces différentes anomalies. Ces altérations macrocirculatoires résultent en une inadéquation entre les apports en oxygène et les besoins cellulaires, conduisant au risque d'hypoxie tissulaire, comme en atteste l'apparition d'une hyperlactatémie. Parallèlement, le choc septique se caractérise dans certains cas par des troubles de l'extraction périphérique de l'oxygène par les cellules. Ces atteintes de la microcirculation sont responsables d'une altération de l'oxygénation tissulaire malgré la correction des anomalies macrocirculatoires. Quel que soit le profil macro ou microcirculatoire présenté par le patient, le pronostic du choc septique est intimement lié à la précocité de la prise en charge initiale, tant sur le plan hémodynamique que sur le plan infectieux.

1. PRISE EN CHARGE HÉMODYNAMIQUE

1.1. PRISE EN CHARGE MACROCIRCULATOIRE

L'état de choc se définit par l'association d'une hypotension artérielle et de signes d'hypoperfusion périphérique tels que les marbrures, l'augmentation du temps de recoloration cutané, l'oligurie ou l'altération des fonctions supérieures. L'hypotension artérielle se définit comme une pression artérielle systolique < 90 mmHg ou une pression artérielle moyenne (PAM) < 65 mmHg ou comme une diminution de la pression artérielle > 40 mmHg par rapport au niveau de base du patient [3]. L'état de choc est aussi caractérisé par l'apparition d'une dépendance entre le transport d'oxygène et la consommation d'oxygène. En d'autres termes,

toute diminution du transport d'oxygène en deçà d'un certain seuil se traduit par une diminution de la consommation d'oxygène des cellules avec apparition d'un métabolisme cellulaire anaérobie, comme en atteste l'augmentation de la lactatémie, marqueur de l'hypoxie tissulaire [4] et facteur pronostique important [5, 6]. Ainsi, le principal but de la prise en charge macrocirculatoire est de restaurer précocement un apport en oxygène aux cellules suffisant.

1.1.1. PARAMÈTRES CLINIQUES

Au cours des six premières heures de la prise en charge, la Surviving Sepsis Campaign recommande d'atteindre les objectifs macrocirculatoires suivants : une PAM ≥ 65 mmHg, une diurèse $\geq 0,5$ ml.kg⁻¹.h⁻¹ ainsi qu'une pression veineuse centrale (PVC) comprise entre 8 et 12 mmHg ou entre 12 et 15 mmHg si le patient est ventilé artificiellement [7]. La Surviving Sepsis Campaign explicite peu l'intérêt des données de l'examen clinique comme la présence de marbrures cutanées [8] ou l'allongement du temps de recoloration cutanée [9] qui sont pourtant des signes simples et très fidèles à cette phase initiale où la sémiologie clinique a du sens. Nous verrons plus loin comment se servir de ces données basiques que tout clinicien peut recueillir sans moyen sophistiqué.

1.1.1.1. La pression artérielle moyenne

La PAM correspond à la pression d'amont de perfusion des organes et représente donc à ce titre un objectif important de la prise en charge macrocirculatoire. Les dernières recommandations de la Surviving Sepsis Campaign préconisent de restaurer initialement un niveau de PAM ≥ 65 mmHg [7]. Néanmoins, chez les patients avec un antécédent d'hypertension artérielle, des niveaux de PAM plus élevés pourraient être associés à un moindre risque de dysfonction d'organes en particulier de ceux pour lesquels il y a un déplacement vers la droite de la courbe d'autorégulation (pression de perfusion/débit) tels que le rein ou le cerveau [10]. Un essai multicentrique et randomisé « SEPSISPAM » a récemment été mené afin de déterminer le niveau optimal de PAM à atteindre chez les patients en choc septique [11]. Dans cette étude, les patients étaient répartis en deux groupes : un groupe avec un objectif de PAM entre 65 et 70 mmHg et un groupe avec un objectif de PAM entre 80 et 85 mmHg. La mortalité à J₉₀ n'était pas différente entre les deux groupes mais les patients avec un objectif de PAM entre 80 et 85 mmHg recevaient plus de catécholamines et étaient plus sujets aux troubles du rythme cardiaque tels que l'arythmie complète par fibrillation auriculaire. Néanmoins, avoir un objectif de PAM entre 80 et 85 mmHg chez les patients avec un antécédent d'hypertension artérielle permettait de diminuer l'incidence de défaillance rénale et le recours à l'épuration extra-rénale chez ces patients [11]. Ainsi, le niveau de PAM devrait être individualisé selon les patients : un niveau de PAM de 65 à 70 mmHg est probablement suffisant chez la plupart des patients en choc septique alors qu'un niveau de PAM de 80 à 85 mmHg devrait être plutôt considéré chez les patients avec un antécédent d'hypertension artérielle [3]. Des niveaux supérieurs à 65-70 mmHg pourraient aussi être ciblés en cas d'hyperpression abdominale car la pression d'aval de perfusion des organes intra-abdominaux n'est alors plus négligeable, pouvant atteindre des valeurs ≥ 20 mmHg qui doivent être compensées par une élévation du même niveau de la pression d'amont donc de la PAM. Ce raisonnement peut s'appliquer également aux situations où la PVC est anormalement élevée car il peut être alors estimé que la pression d'aval de perfusion au niveau de chaque organe est anormalement élevée. Une pression de perfusion moyenne (PAM-PVC) trop

basse pendant trop longtemps est un facteur favorisant la survenue d'insuffisance rénale au cours de la phase initiale des états de choc [12].

1.1.1.2. La pression veineuse centrale et les indices de remplissage

Comme indiqué plus haut, la PVC était encore recommandée en 2012 par la Surviving Sepsis Campaign pour guider le remplissage vasculaire au cours de la phase initiale comme ultérieure du choc septique. Cette recommandation tirait son origine de l'étude de Rivers et al. [13] comparant deux attitudes thérapeutiques au cours de la phase initiale (six premières heures) du sepsis sévère et du choc septique. L'attitude dite « EGDT » (pour Early Goal-Directed Therapy) qui visait une saturation veineuse centrale en oxygène ($ScvO_2$) > 70 % s'était montrée bénéfique en termes de survie par rapport à l'attitude standard n'utilisant pas la $ScvO_2$ comme cible thérapeutique. Même si la PVC était présente avec les mêmes valeurs cibles dans les deux bras de l'étude, la Surviving Sepsis Campaign a adopté le protocole EGDT dans sa totalité et donc proposé la PVC comme guide du remplissage vasculaire [7]. Cette attitude surprenante de la part des experts de la Surviving Sepsis Campaign avait fait fi de la multitude d'études publiées et regroupées dans une méta-analyse montrant que la PVC n'était pas un paramètre fiable pour prédire la réponse au remplissage [14]. Les idées sont cependant en train d'évoluer car depuis 2012, trois études multicentriques randomisées (PROCESS, ARISE et PROMISE) n'ont montré aucun bénéfice à utiliser le protocole EGDT et par voie de conséquence la PVC, à la phase initiale du choc septique [15-17]. Il est fort à parier que la PVC ne sera plus considérée comme le gold standard du monitoring du remplissage vasculaire dans les prochaines recommandations de la Surviving Sepsis Campaign. La PVC est au mieux (quand parfaitement mesurée) un marqueur statique de précharge. Cependant, il est maintenant largement admis que la gestion du remplissage vasculaire est mieux guidée par des indices dynamiques de précharge-dépendance [18, 19] que par des indices statiques de précharge. Différents indices de précharge-dépendance sont disponibles au lit du patient. Certains, comme le lever de jambe passif [20, 21] ou le test d'occlusion télé-expiratoire [22] nécessitent soit l'utilisation de l'échocardiographie soit la mise en place d'un monitoring hémodynamique spécifique permettant la mesure en temps réel du débit cardiaque. D'autres, tels que la variation respiratoire de la pression artérielle pulsée ou du volume d'éjection systolique peuvent être obtenus à l'aide de la simple courbe de pression artérielle sanglante ou de manière non invasive à l'aide de la plethysmographie, de l'échographie cardiaque ou du doppler œsophagien. Néanmoins, ces indices nécessitent que le patient soit en rythme sinusal et placé sous ventilation mécanique invasive [23] et que des volumes courants pas trop bas soient utilisés [24]. Quels que soient les indices utilisés, il est important de noter que la présence d'une précharge-dépendance ne signifie pas nécessairement que le patient nécessite un remplissage vasculaire. La décision du remplissage vasculaire doit se baser sur trois éléments, tous absolument nécessaires :

- La présence de signes de choc ou d'hypoperfusion tissulaire cliniques ou biologiques (lactate).
- La présence d'une réserve de précharge ou précharge-dépendance.
- L'absence de risques majeurs d'œdème pulmonaire.

En pratique clinique, il faut distinguer deux situations à la phase aiguë du choc septique : le choc septique contracté en dehors de l'hôpital et le choc septique contracté à l'hôpital.

- Lorsque le choc septique est contracté à l'extérieur de l'hôpital (en pratique à domicile), une hypovolémie vraie et/ou relative profonde a pu s'installer avec le temps et il est logique d'entreprendre un remplissage vasculaire sans délai et surtout sans s'évertuer à mesurer la PVC ou à évaluer d'une façon ou d'une autre la réponse au remplissage. La première heure, un volume de 1000 ml de solutés (voir plus loin) semble raisonnable. Ce volume peut-être supérieur : (1) si la pression artérielle pulsée (systolique - diastolique) est basse (pression artérielle dite « pincée » témoignant d'un bas volume d'éjection systolique), (2) en cas de marbrures étendues ou d'un temps de recoloration cutanée allongé, (3) en cas de fièvre élevée, (4) en cas d'origine abdominale du sepsis. Ce volume peut être inférieur en cas d'apparition lors du remplissage de signes de mauvaise tolérance pulmonaire (dyspnée croissante, diminution de la saturation pulsée en oxygène). Au bout d'une heure, si le choc persiste, il devient nécessaire d'évaluer la réponse au remplissage vasculaire car on sait que dans ce type de situation la réponse au remplissage en termes de débit cardiaque n'est présente qu'une fois sur deux [25] et qu'un sur-remplissage expose à un risque de surmortalité [26, 27]. Ce délai d'une heure est souvent nécessaire pour amener un échocardiographe au lit du patient ou insérer un cathéter artériel permettant un monitoring du débit cardiaque et des indices de précharge-dépendance. La recherche d'une précharge-dépendance peut s'effectuer par la mesure de la variation respiratoire de la pression pulsée (deltaPP) chez un patient ventilé avec un volume courant de plus de 7 ml.kg⁻¹, adapté au ventilateur et sans arythmie cardiaque. De façon alternative, la variabilité du diamètre de la veine cave inférieure analysée par échographie peut être utilisée [28]. Dans les autres situations, il est possible de réaliser un test de lever de jambes passif [29] et de suivre les modifications hémodynamiques qu'il peut induire au moyen soit d'un échocardiographe (variation de l'intégrale-temps-vitesse sous aortique) soit d'un moniteur de débit cardiaque de type « pulse contour ». En cas de précharge-dépendance, on peut envisager de poursuivre le remplissage en cas de choc persistant s'il n'existe pas de signes de mauvaise tolérance pulmonaire. En cas de syndrome de détresse respiratoire associé, le clinicien saura s'aider de la mesure de l'eau pulmonaire extra-vasculaire et de l'index de perméabilité vasculaire pulmonaire, et ce même à ce stade précoce de la prise en charge (après la première heure). Il est des situations caricaturales où l'eau pulmonaire est élevée et où il existe pourtant une précharge-dépendance marquée. Dans une telle situation de conflit thérapeutique, la décision n'est pas simple et dépend de la présence et de la gravité respective des principales défaillances. Par exemple, une défaillance hémodynamique marquée avec défaillance rénale et/ou hépatique au premier plan peut faire pencher pour un remplissage vasculaire. *A contrario*, une hypoxémie majeure au premier plan peut faire pencher pour l'emploi préférentiel de traitements vaso-actifs. Dans tous les cas, il faut insister sur la nécessité d'individualiser la prise en charge et de ne pas suivre d'algorithmes prédéfinis de façon aveugle.
- Lorsque le choc septique est contracté à l'hôpital, il est peu probable que l'hypovolémie soit très marquée car le délai entre début du sepsis et diagnostic est par essence plus court mais aussi car le patient peut avoir déjà été réhydraté correctement pour l'affection pour laquelle il se trouve être hospitalisé. Au demeurant, chez ces patients déjà hospitalisés, il a été montré qu'un patient sur deux n'est plus répondeur au remplissage vasculaire [25]. Aussi et en raison des risques liés à un remplissage excessif, la démarche thérapeutique doit être

plus prudente. Il peut être recommandé de débiter un remplissage de 500 ml en 30 minutes et de décider au terme de cette période de la conduite ultérieure selon les mêmes modalités que celles définies ci-dessus. Le volume peut être plus ou moins supérieur à 500 ml selon les mêmes critères que ceux énoncés ci-dessus (pression artérielle pincée, marbrures, ...).

1.1.1.3. *L'index cardiaque*

La dépendance qui existe entre le transport d'oxygène et la consommation d'oxygène chez les patients en état de choc pourrait inciter les cliniciens à vouloir augmenter le transport d'oxygène à des seuils supra-physiologiques pour tenter de corriger la dette globale en oxygène. Cependant, le bien fondé d'une telle approche a été remis en question depuis la publication de deux études randomisées ayant montré l'absence de bénéfice à augmenter les paramètres hémodynamiques, en particulier l'index cardiaque à des seuils supra-physiologiques [30, 31]. La première étude, menée par Hayes et al. en 1994, consistait à évaluer l'intérêt d'augmenter l'index cardiaque à des seuils supra-physiologiques par l'administration de dobutamine chez les patients en état de choc chez qui les objectifs de transport et de consommation d'oxygène n'étaient pas atteints [30]. La mortalité était plus élevée chez les patients avec une prise en charge hémodynamique agressive visant à atteindre des valeurs supra-normales de transport d'oxygène [30]. Cette surmortalité a été surtout attribuée à l'administration de doses importantes de dobutamine chez des patients sans aucun signe de dysfonction cardiaque. Par ailleurs, il est important de noter que l'augmentation à des seuils supra-physiologiques de l'index cardiaque ne permettait pas d'atteindre chez la plupart des patients l'objectif de transport d'oxygène ($170 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^2$) [30]. Cette difficulté à atteindre des objectifs d'index cardiaque élevés malgré l'administration de fortes doses de dobutamine a été confirmée dans une seconde étude multicentrique [31]. De plus, l'atteinte d'objectifs supra-physiologiques d'index cardiaque ne s'était pas accompagnée d'une amélioration du devenir des patients, que ce soit en termes de mortalité ou de dysfonction d'organes [31]. L'analyse post-hoc du sous-groupe des patients en choc septique de l'étude de Hayes et al. a montré que les survivants avaient surtout la capacité d'augmenter leur transport et leur consommation d'oxygène quelle que fût la stratégie hémodynamique employée [32]. *A contrario*, les non-survivants n'avaient pas la capacité d'augmenter leur consommation d'oxygène malgré l'augmentation du transport d'oxygène, traduisant un trouble de l'extraction périphérique en oxygène par les cellules [32]. Enfin, la capacité à augmenter l'index cardiaque et le transport d'oxygène était significativement altérée chez les non-survivants, traduisant une diminution de la réserve contractile chez ces patients [32]. Ainsi, il n'est actuellement pas recommandé d'avoir comme objectif des seuils d'index cardiaque supra-physiologiques [3, 7].

1.1.2. PARAMÈTRES BIOLOGIQUES

1.1.2.1. *La lactatémie*

L'hyperlactatémie traduit le plus souvent l'apparition d'un métabolisme cellulaire anaérobie et en cela, représente un marqueur très utilisé d'une hypoxie tissulaire globale [4]. L'hyperlactatémie est un facteur pronostique important [5, 6] et la valeur de la lactatémie à la prise en charge du patient en choc septique est associée à la mortalité, que le patient présente ou non des signes d'hypoperfusion périphérique [33]. De plus, la diminution rapide de l'hyperlactatémie est associée à une moindre mortalité [34]. Ainsi, plusieurs études se sont intéressées à des protocoles de

prise en charge hémodynamique basés sur la lactatémie et son évolution [35, 36]. Jones et al. ont comparé, chez des patients en choc septique avec des objectifs de PAM > 65 mmHg et de PVC compris entre 8 et 12 mmHg, une prise en charge hémodynamique dans les six premières heures basée soit sur l'obtention d'une $ScvO_2 > 70 \%$, soit sur l'obtention d'une diminution de la lactatémie > 10 % [35]. Aucune des deux prises en charge n'a permis d'améliorer la mortalité des patients [35]. *A contrario*, Jansen et al. ont démontré qu'une prise en charge hémodynamique dans les huit premières heures après l'admission en réanimation basée sur une diminution de la lactatémie $\geq 20 \%$ toutes les deux heures chez des patients en choc septique avec une hyperlactatémie initiale $\geq 3 \text{ mmol.l}^{-1}$ permettait de réduire la mortalité hospitalière après ajustement pour des facteurs de risque prédéfinis. Cette attitude permettait aussi de réduire la survenue de défaillances d'organes, la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation [36]. Ainsi, il est actuellement recommandé de monitorer la lactatémie tant à visée pronostique que pour guider la prise en charge initiale [3]. Il faut se souvenir cependant que la lactatémie peut aussi s'élever en cas d'hypermétabolisme ou de stimulation adrénergique (stimulation des récepteurs β_2 agonistes) par augmentation de la production aérobie de pyruvate et *in fine* de lactate [37] ou par diminution de sa clairance hépatique [38], tous phénomènes qui participent à l'hyperlactatémie au cours du choc septique en addition des processus anaérobiques.

1.1.2.2 La saturation veineuse centrale en oxygène

La $ScvO_2$ est un reflet indirect de l'extraction périphérique en oxygène par les cellules, en partant de la double hypothèse que la $ScvO_2$ reflète la saturation en oxygène du sang veineux mêlé et que la saturation artérielle en oxygène est proche de 1. La première hypothèse est controversée car des résultats contradictoires ont été publiés [39-41]. La seconde est le plus souvent vérifiée en dehors des rares situations cliniques où une profonde hypoxémie est associée à une hypercapnie et/ou une acidose respiratoire. Ainsi, dans le meilleur des cas, la $ScvO_2$ représente une estimation de l'adéquation entre le transport et la consommation d'oxygène des cellules. En présence d'une hyperlactatémie, où les besoins en oxygène sont supposés être supérieurs à la consommation réelle en oxygène, la présence d'une $ScvO_2$ basse indique fortement qu'une des pistes pour réduire la dette globale théorique en oxygène (besoins - consommation réelle) est de viser une augmentation du transport d'oxygène au travers soit d'une augmentation du débit cardiaque soit d'une élévation de la concentration artérielle d'hémoglobine. C'est pourquoi, à la phase initiale du choc septique, lorsque le transport d'oxygène est souvent réduit du fait d'une hypovolémie associée ou non à une dépression myocardique, une prise en charge hémodynamique agressive visant à normaliser le transport d'oxygène et *in fine* la $ScvO_2$ devrait être de grand intérêt. Comme indiqué plus haut, cette stratégie portant le nom d' « EGDT » a été évaluée dans quatre grandes études [13, 15-17]. Dans l'étude princeps, Rivers et al. ont démontré chez 263 patients en choc septique que tenter d'obtenir une $ScvO_2 > 70 \%$ dans les six premières heures de la prise en charge à l'aide d'un protocole thérapeutique incluant le remplissage vasculaire, la transfusion sanguine ainsi que l'utilisation de vasopresseurs et/ou de dobutamine permettait de réduire significativement la mortalité hospitalière en comparaison à un protocole ne différant que par l'absence de cible de $ScvO_2$ [13]. Néanmoins, ces résultats n'ont pu être confirmés dans trois grandes études internationales et multicentriques récentes [15-17]. Les trois essais PROCESS, ARISE et PROMISE n'ont montré aucun bénéfice de la stratégie

EGDT, que ce soit en termes de mortalité, de durée de défaillance d'organes ou de durée de séjour en réanimation [15-17]. Contrairement à l'étude de Rivers et al. [13], la prise en charge hémodynamique dans le groupe contrôle dans les essais PROCESS et ARISE correspondait déjà à une prise en charge hémodynamique agressive incluant le recours au remplissage vasculaire, à la transfusion sanguine et aux vasopresseurs. De plus et surtout, les patients de PROCESS et ARISE avaient des valeurs de $ScvO_2$ avant toute randomisation, bien plus élevées que dans l'étude de Rivers (71 % dans PROCESS et 73 % dans ARISE vs. 49 %). A partir de là, il était absolument prévisible que les études PROCESS et ARISE seraient négatives. Malgré la négativité apparente de ces dernières études, il est important pourtant de ne pas négliger la signification d'une $ScvO_2$ basse (inférieure à 65-70 %). Sa présence doit inciter à réfléchir sur l'origine d'un transport d'oxygène insuffisant (bas débit cardiaque ou anémie) afin d'adopter un traitement visant à l'augmenter de façon appropriée. *A contrario*, la constatation d'une $ScvO_2$ élevée (> 80 %) surtout en cas d'hyperlactatémie, où elle témoigne à coup sûr d'un défaut des capacités d'extraction d'oxygène, rend caduque tout espoir de réduction de la dette en oxygène par la simple élévation du transport d'oxygène. Il existe aussi des situations où la $ScvO_2$ se situe dans une zone grise entre 70 % et 80 % où il est difficile de prédire si un bénéfice peut être tiré d'une élévation du débit cardiaque. On peut s'aider ici de variables supplémentaires comme la différence veino-artérielle de la pression partielle en dioxyde de carbone (PCO_2) (cf. infra).

1.1.2.3. La différence veino-artérielle de PCO_2

La différence veino-artérielle de PCO_2 est définie comme la différence entre la pression partielle veineuse et la pression partielle artérielle de PCO_2 . La valeur physiologique de ce paramètre ne vaut sur le plan théorique que lorsque la pression veineuse est mesurée à partir du sang veineux mêlé prélevé au niveau d'une artère pulmonaire au moyen d'un cathéter artériel pulmonaire. Schématiquement alors, ce paramètre est inversement proportionnel au débit cardiaque et ainsi, permet lorsqu'il est anormalement élevé (> 6 mmHg) d'identifier les patients chez qui le débit cardiaque n'est pas adapté aux besoins métaboliques de l'organisme, et ce quelle que soit la valeur de la $ScvO_2$. Il est évident qu'à la phase tout initiale du choc septique, la mise en place d'un cathéter pulmonaire est exceptionnelle et au demeurant non recommandée [3]. Aussi, on insiste actuellement sur l'intérêt de substituer la pression veineuse centrale de PCO_2 à la pression veineuse mêlée de PCO_2 dans le calcul de la différence veino-artérielle de PCO_2 pour juger de l'adéquation du débit cardiaque [42, 43].

1.1.2.4. La différence veino-artérielle de PCO_2 /différence artério-veineuse du contenu en oxygène

Le rapport entre la différence veino-artérielle de PCO_2 et la différence artério-veineuse du contenu en oxygène, que les mesures veineuses soit obtenues au niveau d'une artère pulmonaire [44] ou d'une veine centrale [45], représente un bon marqueur du métabolisme anaérobie et de l'hypoxie tissulaire. Contrairement à la $ScvO_2$, ce paramètre permet de prédire chez les patients en choc septique si un remplissage vasculaire s'accompagnera d'une augmentation de la consommation d'oxygène [45] et pourrait donc être utilisé pour guider la prise en charge hémodynamique initiale des patients en choc septique.

Malgré les soubresauts provoqués par la publication d'études randomisées hélas mal dessinées, la philosophie actuelle est toujours de porter une attention

particulière à une prise en charge hémodynamique précoce visant à rapidement corriger la dette en oxygène tissulaire pour réduire la durée et la profondeur du choc et à éviter le développement de défaillances d'organes qui une fois installées, évoluent volontiers pour leur propre compte. Plutôt que d'élever de façon aveugle et délibérée le transport d'oxygène [30], on insistera sur la nécessité d'une prise en charge individualisée, guidée sur des paramètres cliniques de grande valeur à la phase initiale (marbrures, diurèse, pression pulsée, PAM) mais aussi sur des paramètres paracliniques simples ayant une valeur physiologique forte (indices dynamiques de précharge-dépendance, lactatémie, ScvO₂ ou différence veino-artérielle de PCO₂). Une réanimation hémodynamique simple et de bon sens peut alors être effectuée sans pour autant être confinée à l'application aveugle et naïve d'algorithmes étiés et souvent dénués de tout bon sens clinique et physiologique.

1.1.3. LES THÉRAPEUTIQUES DISPONIBLES

Dans le choc septique, la restauration d'une perfusion tissulaire et d'une PAM adéquates nécessite la plupart du temps d'avoir recours au remplissage vasculaire et aux vasopresseurs.

1.1.3.1. Le remplissage vasculaire

• Les cristalloïdes et les colloïdes

Des données récentes de la littérature ont démontré que l'utilisation de colloïdes est grevée d'une certaine morbi-mortalité tant chez les patients de réanimation [46] que chez les patients en choc septique [47]. Dans des populations hétérogènes de patients de réanimation, l'utilisation de colloïdes ne semble pas associée à une augmentation de la mortalité [46, 48], mais entraîne une augmentation des défaillances rénales, un plus grand recours à l'épuration extra-rénale et des effets secondaires plus nombreux [46]. Chez les patients en choc septique, l'utilisation des colloïdes s'accompagne d'une augmentation de la mortalité à J₉₀ et d'une augmentation du recours à l'épuration extra-rénale [47]. Seule l'étude CRYSTMAS n'a pas retrouvé de surmortalité ou d'augmentation des défaillances rénales après remplissage vasculaire par des colloïdes chez les patients en choc septique [49]. Néanmoins, cette dernière étude n'avait pas été conçue pour détecter une différence de mortalité. Ainsi, il est actuellement recommandé d'utiliser les cristalloïdes et non plus les colloïdes pour le remplissage vasculaire des patients en choc septique [7].

• L'albumine

L'utilisation de l'albumine est séduisante chez les patients en choc septique tant pour son pouvoir d'expansion volémique que pour ses propriétés anti-oxydantes et modulatrices de l'inflammation [50]. Son utilisation comme soluté de remplissage vasculaire chez les patients de réanimation, y compris chez les patients en choc septique, semble dénuée d'effets secondaires majeurs [51]. Néanmoins, deux études récentes semblent remettre en cause l'intérêt de l'albumine chez les patients en choc septique [52, 53]. Dans l'étude ALBIOS, Caironi et al. ont démontré que l'adjonction d'albumine pendant 28 jours afin de maintenir une albuminémie > 30 g.l⁻¹ ne permettait pas de réduire la mortalité à J₂₈ et J₉₀ même si les patients avaient une amélioration des paramètres hémodynamiques et des bilans entrée-sortie moindres [52]. Dans l'étude EARSS, Mira et al. ont comparé l'administration de 20 grammes d'albumine toutes les huit heures pendant trois jours à l'administration de sérum physiologique. Les résultats préliminaires montrent que l'administration d'albumine est associée à une diminution non significative de la mortalité à J₂₈ [53]. Actuellement, la place de l'albumine dans le remplissage vasculaire au cours du

choc septique se situe chez les patients ayant déjà reçu des quantités substantielles de cristalloïdes et nécessitant la poursuite du remplissage vasculaire [7].

1.1.3.2. Les vasopresseurs

Les vasopresseurs sont d'un intérêt majeur dans la prise en charge hémodynamique initiale des patients en choc septique afin de maintenir une PAM au-dessus d'une valeur seuil permettant le maintien de l'autorégulation de la perfusion des organes. Il est en effet reconnu universellement que la réduction du tonus vasculaire est une caractéristique majeure du choc septique. L'activation de nombreux médiateurs de la réaction inflammatoire ayant des propriétés vasodilatatrices est en grande partie responsable de la vasoplégie et de la réduction de la réponse vasoconstrictrice aux agents adrénérgiques. Un des moyens cliniques simples d'identifier une forte baisse du tonus vasculaire nécessitant le recours aux agents vasopresseurs est la constatation d'une pression artérielle diastolique basse. Même si aucune valeur seuil ne peut être définie de façon absolue, une pression artérielle diastolique < 40 mmHg [54] doit inciter à considérer l'emploi précoce de vasopresseurs même si l'hypovolémie n'a pas été complètement corrigée [7]. Il est à noter qu'une publication récente montre qu'une administration précoce de vasopresseurs est un facteur indépendant de survie au cours du choc septique [55]. La noradrénaline est actuellement le vasopresseur à utiliser en première intention [7]. En effet, chez les patients en état de choc, l'utilisation de la dopamine en première intention est associée à plus d'effets secondaires à type d'arythmie cardiaque [56]. De plus, une méta-analyse récente a montré que l'utilisation de la noradrénaline plutôt que de la dopamine chez les patients en choc septique était associée à une moindre mortalité et à une diminution de l'incidence des arythmies cardiaques [57].

1.1.3.3. Les inotropes

La fonction cardiaque est fréquemment altérée dans le choc septique même si le débit cardiaque apparaît conservé voire augmenté [58]. Par ailleurs, près de 60 % des patients en choc septique présentent dans les 72 premières heures une dysfonction cardiaque liée au sepsis [59]. Chez 40 % des patients, cette dysfonction cardiaque est présente dès l'admission tandis que chez 20 % des patients, elle n'apparaît que secondairement, après l'introduction de la noradrénaline [59]. Néanmoins, il est nécessaire de rappeler que l'administration de dobutamine à seule fin d'augmenter l'index cardiaque à des seuils supra-physiologiques et *in fine* de maximaliser le transport d'oxygène peut s'avérer délétère pour le patient de réanimation [30] et est de surcroît un objectif difficile à atteindre chez la plupart des patients [30, 31]. De plus, Il faut aussi garder à l'esprit que la dobutamine, inotrope de référence, induit de nombreux effets secondaires, dont des arythmies cardiaques graves, une augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde et même une hypotension artérielle par effet vasodilatateur médié par les récepteurs β_2 vasculaires. Ainsi, il est logique de débiter le traitement inotrope d'une dysfonction contractile lors du choc septique si :

- Le diagnostic de dysfonction systolique ventriculaire gauche est certain (par exemple fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 45 % avec une pression artérielle restaurée).
- Le débit cardiaque est insuffisant pour satisfaire les besoins en oxygène des tissus, comme suggéré par une valeur de ScvO₂ abaissée et/ou une différence veino-artérielle de PCO₂ élevée dans un contexte d'hyperlactatémie.

- La volémie du patient a pu être déjà optimisée et une éventuelle anémie corrigée [3].

La dobutamine est le traitement de première intention de la dysfonction cardiaque liée au sepsis [7]. Cependant, il faut savoir que lors du sepsis la réponse des récepteurs β_1 aux agents β_1 -adrénergiques peut être réduite [60] ne garantissant pas une pleine efficacité de cet agent. L'adrénaline est un agent inotrope et vasopresseur, qui pourrait être utilisé comme alternative à l'association noradrénaline plus dobutamine. Bien qu'aussi efficace que l'association noradrénaline plus dobutamine [61], l'adrénaline n'est pas recommandée en première intention dans le traitement de la dysfonction cardiaque liée au sepsis [7]. En effet, outre son caractère tachycardisant et arythmogène, l'adrénaline peut induire une élévation de la lactatémie ainsi qu'une altération significative de la microcirculation splanchnique et de la perfusion de la muqueuse gastrique [62]. Enfin, une méta-analyse récente a démontré que chez les patients en choc septique, l'utilisation de la noradrénaline et non de l'adrénaline était associée à une réduction de la mortalité [63]. Quelle que soit la thérapeutique utilisée, il est nécessaire d'en évaluer l'efficacité et d'en adapter la dose, en se fondant en particulier sur les indices d'oxygénation tissulaire (normalisation de la $ScvO_2$ et diminution de la lactatémie).

1.2. PRISE EN CHARGE MICROCIRCULATOIRE

Un des objectifs principaux de la prise en charge du choc septique à la phase initiale est de restaurer une perfusion tissulaire et un métabolisme cellulaire satisfaisants. Cependant, des anomalies de la microcirculation sont fréquemment retrouvées à la phase initiale du choc septique et sont des facteurs pronostiques indépendants [64]. S'il semble y avoir une dissociation entre les paramètres macro et microcirculatoires [65], il a été démontré, à la phase initiale de la prise en charge du choc septique, une corrélation significative entre certains paramètres microcirculatoires, la PAM et la $ScvO_2$ [66]. De plus, une amélioration de la microcirculation sublinguale a été rapportée après une amélioration de la macrocirculation à la phase initiale de la prise en charge du choc septique [67, 68] et l'amélioration de la microcirculation en réponse à une attitude de type EGDT était associée à une diminution des défaillances d'organes [69]. Ainsi, il semble important de monitorer la microcirculation dès la prise en charge initiale des patients en choc septique et il pourrait être intéressant de guider la prise en charge macrocirculatoire à partir de paramètres microcirculatoires. Néanmoins, les thérapeutiques ciblant spécifiquement la microcirculation telle que le monoxyde d'azote inhalé ou les donneurs de monoxyde d'azote n'ont pour le moment pas démontré leur efficacité [70, 71]. Ainsi, le monitoring de la microcirculation et la prise en charge des anomalies microcirculatoires ne relèvent à l'heure actuelle que de la recherche clinique.

1.3. LE MONITORAGE HÉMODYNAMIQUE

1.3.1. MONITORAGE HÉMODYNAMIQUE GLOBAL

Chez les patients en état de choc, l'intérêt du monitoring hémodynamique est triple : identifier le type de choc, guider la thérapeutique et évaluer l'efficacité de la thérapeutique entreprise. Actuellement, l'échographie cardiaque est la technique d'évaluation hémodynamique de première intention à la phase initiale des états de choc [72]. L'échographie cardiaque a l'inconvénient pratique de ne pas permettre un monitoring hémodynamique en temps réel. Néanmoins, il n'est pas recommandé de recourir à un monitoring hémodynamique avancé chez les patients s'améliorant

rapidement après la mise en route des thérapeutiques initiales [3]. *A contrario*, chez les patients en état de choc sévère et/ou cumulant une défaillance hémodynamique et respiratoire, il semble licite de recourir à un monitoring hémodynamique avancé, que ce soit le cathéter artériel pulmonaire ou la thermodilution transpulmonaire selon les habitudes locales [3].

1.3.2. MONITORAGE DE LA FONCTION CARDIAQUE

La dysfonction cardiaque liée au sepsis est une complication fréquente et précoce du choc septique. De nombreux outils peuvent être utilisés pour la détecter et l'affirmation de son diagnostic repose sur l'échographie *via* la mesure de la FEVG. Il est important de noter que la FEVG dépend de la postcharge ventriculaire gauche, en d'autres termes du niveau de pression artérielle systolique et doit donc être interprétée en regard de la valeur de la pression artérielle systolique. Ainsi, une FEVG mesurée à 50 % alors que la pression artérielle systolique est basse correspond en fait à une altération caractérisée de la contractilité ventriculaire gauche. La fonction cardiaque peut être indirectement monitorée à l'aide de techniques plus invasives telles que le cathéter artériel pulmonaire ou la thermodilution transpulmonaire (système PICCO, Pulsion/Maquet et système VolumeView/EV1000, Edwards Life Sciences). Néanmoins, il n'est plus recommandé de mettre en place un cathéter artériel pulmonaire dans le seul but d'évaluer la fonction cardiaque chez les patients en état de choc au vu du caractère très invasif de cette technique, à l'exception des patients présentant un état de choc associé à une dysfonction cardiaque droite [3]. A ce titre, les techniques de thermodilution transpulmonaire, reconnues moins invasives que le cathéter artériel pulmonaire sont actuellement suggérées pour monitorer la fonction cardiaque chez les patients en état de choc [3], ce d'autant que la thermodilution transpulmonaire fournit de nombreuses données hémodynamiques et qu'il existe chez les patients en choc septique une bonne corrélation entre l'indice de fonction cardiaque mesuré par cette technique et la FEVG mesurée à l'échographie [73]. Actuellement, les autres techniques non invasives (doppler œsophagien, bioréactance) ou moins invasives (estimation du débit cardiaque à partir du contour de l'onde de pouls) ne sont pas recommandées pour la mesure de la fonction cardiaque des patients en choc septique au vu des limitations inhérentes à chacune [3].

2. PRISE EN CHARGE NON HÉMODYNAMIQUE

Parallèlement à l'optimisation hémodynamique des patients, la prise en charge initiale du choc septique comporte un volet non-hémodynamique primordial dont l'élément clé est l'antibiothérapie et le contrôle de la porte d'entrée de l'infection.

2.1. L'ANTIBIOTHÉRAPIE ET LE CONTRÔLE DE LA PORTE D'ENTRÉE DE L'INFECTION

Toute antibiothérapie doit être précédée de prélèvements infectieux, avec au minimum une paire d'hémocultures (aérobie et anaérobie) périphériques et sur dispositifs intravasculaires si ces derniers sont en place depuis plus de 48 heures. La précocité d'administration de l'antibiothérapie est un facteur primordial de la prise en charge des patients en choc septique et est intimement liée au devenir des patients [74, 75]. Ainsi, l'administration de l'antibiothérapie dans l'heure qui suit le diagnostic de choc septique s'accompagne d'un taux de survie de près de 80 % [74]. A l'inverse, au cours des six premières de prise en charge du choc sep-

tique, toute heure de retard dans l'administration de l'antibiothérapie s'accompagne d'une diminution des chances de survie de 8 % [74]. De plus, chez les patients en choc septique avec une prise en charge hémodynamique agressive au cours des six premières heures de type « EGDT », un délai de plus d'une heure entre le début de la réanimation cardio-vasculaire et l'initiation de l'antibiothérapie [76], voire l'administration de l'antibiothérapie après le diagnostic de choc septique [77] sont associés à une surmortalité. Enfin, la prescription du traitement anti-infectieux probabiliste (antibiotique, antiviral ou antifongique) doit être adaptée aux germes suspectés [78], tenir compte de l'écologie locale et du patient et doit être raisonnée [79]. Ainsi, il est actuellement recommandé d'administrer dans l'heure qui suit le diagnostic de choc septique une antibiothérapie probabiliste adaptée aux germes suspectés [7]. Les dernières recommandations concernant l'antibiothérapie probabiliste des états septiques graves datent de 2004 et une réactualisation de l'antibiothérapie des infections intra-abdominales est actuellement en cours sous l'égide de la SFAR. Parallèlement à l'instauration d'une antibiothérapie, il est important de souligner que le contrôle de la porte d'entrée de l'infection fait partie intégrante de la prise en charge infectieuse du choc septique [80].

2.2. LA CORTICOTHÉRAPIE

Des insuffisances surrénaliennes et/ou corticotropes ont pu être mises en évidence chez certains patients en choc septique, justifiant le recours à une corticothérapie. Néanmoins, les effets de la corticothérapie sur la mortalité sont contradictoires [81-84]. Ainsi, seule l'étude multicentrique française incluant exclusivement des patients en choc septique non-répondeurs au remplissage vasculaire et aux vasopresseurs a mis en évidence une diminution de la mortalité [81]. Néanmoins, toutes les études ont démontré que la corticothérapie permettait d'accélérer la résolution du choc septique [81-84]. A ce titre, il n'est actuellement pas recommandé d'avoir recours à une opothérapie substitutive chez les patients en choc septique répondant favorablement au remplissage vasculaire et à l'administration de vasopresseurs [7]. De plus, il n'est pas recommandé de réaliser un test de stimulation à l'ACTH pour déterminer chez quels patients débiter une opothérapie substitutive [7]. Enfin, il est important de noter que la corticothérapie devrait être administrée en continue et non pas en bolus itératifs, au vu des effets secondaires métaboliques tels que l'hyperglycémie et l'hypermnatrémie que cette thérapeutique peut engendrer.

2.3. LA TRANSFUSION SANGUINE

La transfusion sanguine fait partie intégrante de la prise en charge initiale du choc septique. Cette thérapeutique, qui a pour but d'optimiser le transport d'oxygène, est une étape importante des différentes stratégies hémodynamiques agressives visant à normaliser la $ScvO_2$, à savoir les stratégies de type EGDT. Le seuil transfusionnel communément retenu dans les différents algorithmes thérapeutiques proposés était un hémocrite < 30 % [13, 15-17] par analogie avec le protocole princeps proposé par Rivers et al. [13]. Les dernières recommandations de la Surviving Sepsis Campaign recommandent comme seuil transfusionnel une hémoglobine < 7 g.dl⁻¹ et un objectif d'hémoglobine compris entre 7 et 9 g.dl⁻¹ [7]. Récemment, une étude multicentrique portant sur près de 1000 patients en choc septique a comparé un seul transfusionnel bas de 7 g.dl⁻¹ et un seuil transfusionnel élevé de 9 g.dl⁻¹ [85]. Le critère de jugement principal était la mortalité à J_{90} . Les patients inclus dans le groupe « seuil transfusionnel bas » recevaient significativement

moins de culots globulaires, ce qui était anticipable. La mortalité à J_{90} , y compris en analyse de sous-groupes, ainsi que l'incidence des événements ischémiques (ischémie cérébrale, myocardique, digestive) et le nombre de jours sans recours aux vasopresseurs, à la ventilation mécanique et à l'épuration extra-rénale étaient similaires dans les deux groupes [85]. De surcroît, une étude rétrospective a mis en évidence que les patients en choc septique non-survivants malgré une antibiothérapie adaptée étaient significativement plus transfusés que les survivants, sans que la transfusion sanguine ne soit un facteur pronostique indépendant [86]. Toutes ces données confortent ainsi les dernières recommandations de la Surviving Sepsis Campaign et le maintien d'une stratégie transfusionnelle restrictive avec un seuil transfusionnel bas $< 7 \text{ g.dl}^{-1}$ [7].

CONCLUSION

Le choc septique est un motif fréquent d'admission en réanimation et reste grevé d'une forte morbi-mortalité. La prise en charge initiale comporte deux volets. Tout d'abord, une prise en charge hémodynamique agressive, reposant principalement sur le remplissage vasculaire et l'administration de vasopresseurs, qui vise à optimiser (et non maximaliser) le transport d'oxygène et la perfusion des organes. Le deuxième volet consiste principalement en l'instauration d'une antibiothérapie probabiliste précoce et adaptée aux germes suspectés. Le devenir des patients dépend considérablement de la qualité de cette prise en charge hémodynamique et anti-infectieuse à la phase très précoce (golden hour).

Conflicts d'intérêts: J-LT et XM sont membres du Medical Advisory Board de Pulsion/Maquet. MJ n'a aucun conflit d'intérêt à déclarer.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Quenot J. P., Binquet C., Kara F., Martinet O., Ganster F., Navellou J. C., Castelain V., Barraud D., Cousson J., Louis G., Perez P., Kuteifan K., Noirot A., Badie J., Mezher C., Lessire H. and Pavon A. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care*. 2013;17:R65.
- [2] Jawad I., Luksic I. and Rafnsson S. B. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Glob Health*. 2012;2:010404.
- [3] Cecconi M., De Backer D., Antonelli M., Beale R., Bakker J., Hofer C., Jaeschke R., Mebazaa A., Pinsky M. R., Teboul J. L., Vincent J. L. and Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40:1795-815.
- [4] Vincent J. L., Roman A., De Backer D. and Kahn R. J. Oxygen uptake/supply dependency. Effects of short-term dobutamine infusion. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:2-7.
- [5] Howell M. D., Donnino M., Clardy P., Talmor D. and Shapiro N. I. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med*. 2007;33:1892-9.
- [6] Jansen T. C., van Bommel J., Mulder P. G., Rommes J. H., Schievelde S. J. and Bakker J. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Crit Care*. 2008;12:R160.
- [7] Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S. M., Sevransky J. E., Sprung C. L., Douglas I. S., Jaeschke R., Osborn T. M., Nunnally M. E., Townsend S. R., Reinhart K., Kleinpell R. M., Angus D. C., Deutschman C. S., Machado F. R., Rubenfeld G. D., Webb S., Beale R. J., Vincent J. L., Moreno R. and Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric S. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165-228.

- [8] Ait-Oufella H., Lemoine S., Boelle P. Y., Galbois A., Baudel J. L., Lemant J., Joffre J., Margetis D., Guidet B., Maury E. and Offenstadt G. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med.* 2011;37:801-7.
- [9] Ait-Oufella H., Bige N., Boelle P. Y., Pichereau C., Alves M., Bertinchamp R., Baudel J. L., Galbois A., Maury E. and Guidet B. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40:958-64.
- [10] Strandgaard S., Olesen J., Skinhoj E. and Lassen N. A. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J.* 1973;1:507-10.
- [11] Asfar P., Meziani F., Hamel J. F., Grelon F., Megarbane B., Anguel N., Mira J. P., Dequin P. F., Gergaud S., Weiss N., Legay F., Le Tulzo Y., Conrad M., Robert R., Gonzalez F., Guittion C., Tamion F., Tonnelier J. M., Guezennec P., Van Der Linden T., Viillard-Baron A., Mariotte E., Pradel G., Lesieur O., Ricard J. D., Herve F., du Cheyron D., Guerin C., Mercat A., Teboul J. L., Rademacher P. and Investigators S. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1583-93.
- [12] Panwar R., Lanyon N., Davies A. R., Bailey M., Pilcher D. and Bellomo R. Mean perfusion pressure deficit during the initial management of shock--an observational cohort study. *J Crit Care.* 2013;28:816-24.
- [13] Rivers E., Nguyen B., Havstad S., Ressler J., Muzzin A., Knoblich B., Peterson E., Tomlanovich M. and Early Goal-Directed Therapy Collaborative G. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
- [14] Marik P. E. and Cavallazzi R. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med.* 2013;41:1774-81.
- [15] Investigators P., Yealy D. M., Kellum J. A., Huang D. T., Barnato A. E., Weissfeld L. A., Pike F., Terndrup T., Wang H. E., Hou P. C., LoVecchio F., Filbin M. R., Shapiro N. I. and Angus D. C. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1683-93.
- [16] Investigators A., Group A. C. T., Peake S. L., Delaney A., Bailey M., Bellomo R., Cameron P. A., Cooper D. J., Higgins A. M., Holdgate A., Howe B. D., Webb S. A. and Williams P. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1496-506.
- [17] Mouncey P. R., Osborn T. M., Power G. S., Harrison D. A., Sadique M. Z., Grieve R. D., Jahan R., Harvey S. E., Bell D., Bion J. F., Coats T. J., Singer M., Young J. D., Rowan K. M. and Pro M. T. I. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med.* 2015;372:1301-11.
- [18] Osman D., Ridet C., Ray P., Monnet X., Anguel N., Richard C. and Teboul J. L. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med.* 2007;35:64-8.
- [19] Marik P. E., Monnet X. and Teboul J. L. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2011;1:1.
- [20] Boulain T., Achard J. M., Teboul J. L., Richard C., Perrotin D. and Ginies G. Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest.* 2002;121:1245-52.
- [21] Monnet X., Rienzo M., Osman D., Anguel N., Richard C., Pinsky M. R. and Teboul J. L. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med.* 2006;34:1402-7.
- [22] Monnet X., Osman D., Ridet C., Lamia B., Richard C. and Teboul J. L. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2009;37:951-6.
- [23] Michard F., Boussat S., Chemla D., Anguel N., Mercat A., Lecarpentier Y., Richard C., Pinsky M. R. and Teboul J. L. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:134-8.
- [24] De Backer D., Heenen S., Piagnerelli M., Koch M. and Vincent J. L. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med.* 2005;31:517-23.
- [25] Michard F. and Teboul J. L. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest.* 2002;121:2000-8.
- [26] Vincent J. L., Sakr Y., Sprung C. L., Ranieri V. M., Reinhart K., Gerlach H., Moreno R., Carlet J., Le Gall J. R., Payen D. and Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients I. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006;34:344-53.

- [27] Boyd J. H., Forbes J., Nakada T. A., Walley K. R. and Russell J. A. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39:259-65.
- [28] Feissel M., Michard F., Faller J. P. and Teboul J. L. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med.* 2004;30:1834-7.
- [29] Monnet X. and Teboul J. L. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care.* 2015;19:18.
- [30] Hayes M. A., Timmins A. C., Yau E. H., Palazzo M., Hinds C. J. and Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994;330:1717-22.
- [31] Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P., Latini R., Tognoni G., Pesenti A. and Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;333:1025-32.
- [32] Hayes M. A., Timmins A. C., Yau E. H., Palazzo M., Watson D. and Hinds C. J. Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome. *Crit Care Med.* 1997;25:926-36.
- [33] Mikkelsen M. E., Miliades A. N., Gaieski D. F., Goyal M., Fuchs B. D., Shah C. V., Bellamy S. L. and Christie J. D. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009;37:1670-7.
- [34] Nguyen H. B., Rivers E. P., Knoblich B. P., Jacobsen G., Muzzin A., Ressler J. A. and Tomlanovich M. C. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1637-42.
- [35] Jones A. E., Shapiro N. I., Trzeciak S., Arnold R. C., Claremont H. A., Kline J. A. and Emergency Medicine Shock Research Network I. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303:739-46.
- [36] Jansen T. C., van Bommel J., Schoonderbeek F. J., Sleswijk Visser S. J., van der Klooster J. M., Lima A. P., Willemsen S. P., Bakker J. and group L. s. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:752-61.
- [37] Levy B., Gibot S., Franck P., Cravoisy A. and Bollaert P. E. Relation between muscle Na⁺+K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet.* 2005;365:871-5.
- [38] Levraut J., Ciebiera J. P., Chave S., Rabary O., Jambou P., Carles M. and Grimaud D. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:1021-6.
- [39] Reinhart K., Kuhn H. J., Hartog C. and Bredle D. L. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30:1572-8.
- [40] Varpula M., Karlsson S., Ruokonen E. and Pettila V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006;32:1336-43.
- [41] van Beest P. A., van Ingen J., Boerma E. C., Holman N. D., Groen H., Koopmans M., Spronk P. E. and Kuiper M. A. No agreement of mixed venous and central venous saturation in sepsis, independent of sepsis origin. *Crit Care.* 2010;14:R219.
- [42] Vallee F., Vallet B., Mathe O., Parraguet J., Mari A., Silva S., Samii K., Fourcade O. and Genestal M. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med.* 2008;34:2218-25.
- [43] Vallet B., Pinsky M. R. and Cecconi M. Resuscitation of patients with septic shock: please "mind the gap"! *Intensive Care Med.* 2013;39:1653-5.
- [44] Mekontso-Dessap A., Castelain V., Anguel N., Bahloul M., Schaulvliege F., Richard C. and Teboul J. L. Combination of venoarterial PCO₂ difference with arteriovenous O₂ content difference to detect anaerobic metabolism in patients. *Intensive Care Med.* 2002;28:272-7.
- [45] Monnet X., Julien F., Ait-Hamou N., Lequoy M., Gosset C., Jozwiak M., Persichini R., Anguel N., Richard C. and Teboul J. L. Lactate and venoarterial carbon dioxide difference/arterial-venous oxygen difference ratio, but not central venous oxygen saturation, predict increase in oxygen consumption in fluid responders. *Crit Care Med.* 2013;41:1412-20.
- [46] Myburgh J. A., Finfer S., Bellomo R., Billot L., Cass A., Gattas D., Glass P., Lipman J., Liu B., McArthur C., McGuinness S., Rajbhandari D., Taylor C. B., Webb S. A., Investigators C., Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367:1901-11.

- [47] Perner A., Haase N., Guttormsen A. B., Tenhunen J., Klemenzson G., Aneman A., Madsen K. R., Moller M. H., Elkjaer J. M., Poulsen L. M., Bendtsen A., Winding R., Steensen M., Berezowicz P., Soe-Jensen P., Bestle M., Strand K., Wiis J., White J. O., Thornberg K. J., Quist L., Nielsen J., Andersen L. H., Holst L. B., Thormar K., Kjaeldgaard A. L., Fabritius M. L., Mondrup F., Pott F. C., Moller T. P., Winkel P., Wetterslev J., Group S. T. and Scandinavian Critical Care Trials G. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124-34.
- [48] Annane D., Siami S., Jaber S., Martin C., Elatrous S., Declere A. D., Preiser J. C., Outin H., Troche G., Charpentier C., Trouillet J. L., Kimmoun A., Forceville X., Darmon M., Lesur O., Reignier J., Abroug F., Berger P., Clec'h C., Cousson J., Thibault L., Chevret S. and Investigators C. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA.* 2013;310:1809-17.
- [49] Guidet B., Martinet O., Boulain T., Philippart F., Poussel J. F., Maizel J., Forceville X., Feissel M., Hasselmann M., Heiningier A. and Van Aken H. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care.* 2012;16:R94.
- [50] Taverna M., Marie A. L., Mira J. P. and Guidet B. Specific antioxidant properties of human serum albumin. *Ann Intensive Care.* 2013;3:4.
- [51] Finfer S., Bellomo R., Boyce N., French J., Myburgh J., Norton R. and Investigators S. S. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350:2247-56.
- [52] Caironi P., Tognoni G., Masson S., Fumagalli R., Pesenti A., Romero M., Fanizza C., Caspani L., Faenza S., Grasselli G., Iapichino G., Antonelli M., Parrini V., Fiore G., Latini R., Gattinoni L. and Investigators A. S. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370:1412-21.
- [53] Mira J. P. Facts or myths : Early albumin resuscitation during septic shock (EARSS trial). ESICM Annual Congress, Berlin. 2011.
- [54] Pottecher T., Calvat S., Dupont H., Durand-Gasselien J., Gerbeaux P. and workgroup S. S. Haemodynamic management of severe sepsis: recommendations of the French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF) Consensus Conference, 13 October 2005, Paris, France. *Crit Care.* 2006;10:311.
- [55] Bai X., Yu W., Ji W., Lin Z., Tan S., Duan K., Dong Y., Xu L. and Li N. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care.* 2014;18:532.
- [56] De Backer D., Biston P., Devriendt J., Madl C., Chochrad D., Aldecoa C., Brasseur A., Defrance P., Gottignies P., Vincent J. L. and Investigators S. I. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010;362:779-89.
- [57] De Backer D., Aldecoa C., Njimi H. and Vincent J. L. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2012;40:725-30.
- [58] Vieillard-Baron A., Prin S., Chergui K., Dubourg O. and Jardin F. Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1270-6.
- [59] Vieillard-Baron A., Caille V., Charron C., Belliard G., Page B. and Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med.* 2008;36:1701-6.
- [60] Silverman H. J., Penaranda R., Orens J. B. and Lee N. H. Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med.* 1993;21:31-9.
- [61] Annane D., Vignon P., Renault A., Bollaert P. E., Charpentier C., Martin C., Troche G., Ricard J. D., Nitenberg G., Papazian L., Azoulay E., Bellissant E. and Group C. S. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet.* 2007;370:676-84.
- [62] Levy B., Mansart A., Bollaert P. E., Franck P. and Mallie J. P. Effects of epinephrine and norepinephrine on hemodynamics, oxidative metabolism, and organ energetics in endotoxemic rats. *Intensive Care Med.* 2003;29:292-300.
- [63] Oba Y. and Lone N. A. Mortality benefit of vasopressor and inotropic agents in septic shock: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2014;29:706-10.
- [64] De Backer D., Donadello K., Sakr Y., Ospina-Tascon G., Salgado D., Scolletta S. and Vincent J. L. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med.* 2013;41:791-9.

- [65] De Backer D., Creteur J., Preiser J. C., Dubois M. J. and Vincent J. L. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:98-104.
- [66] Teboul J. L. and Duranteau J. Alteration of microcirculation in sepsis: a reality but how to go further? *Crit Care Med.* 2012;40:1653-4.
- [67] Pottecher J., Deruddre S., Teboul J. L., Georger J. F., Laplace C., Benhamou D., Vicaut E. and Duranteau J. Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med.* 2010;36:1867-74.
- [68] Ospina-Tascon G., Neves A. P., Occhipinti G., Donadello K., Buchele G., Simion D., Chiarego M. L., Silva T. O., Fonseca A., Vincent J. L. and De Backer D. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36:949-55.
- [69] Trzeciak S., McCoy J. V., Phillip Dellinger R., Arnold R. C., Rizzuto M., Abate N. L., Shapiro N. I., Parrillo J. E., Hollenberg S. M., Microcirculatory Alterations in R. and Shock i. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2008;34:2210-7.
- [70] Boerma E. C., Koopmans M., Konijn A., Kaiferova K., Bakker A. J., van Roon E. N., Buter H., Bruins N., Egbers P. H., Gerritsen R. T., Koetsier P. M., Kingma W. P., Kuiper M. A. and Ince C. Effects of nitroglycerin on sublingual microcirculatory blood flow in patients with severe sepsis/septic shock after a strict resuscitation protocol: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Crit Care Med.* 2010;38:93-100.
- [71] Trzeciak S., Glaspey L. J., Dellinger R. P., Durlinger P., Anderson K., Dezfalian C., Roberts B. W., Chansky M. E., Parrillo J. E. and Hollenberg S. M. Randomized controlled trial of inhaled nitric oxide for the treatment of microcirculatory dysfunction in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2014;42:2482-92.
- [72] Vincent J. L. and De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013;369:1726-34.
- [73] Jabot J., Monnet X., Bouchra L., Chemla D., Richard C. and Teboul J. L. Cardiac function index provided by transpulmonary thermodilution behaves as an indicator of left ventricular systolic function. *Crit Care Med.* 2009;37:2913-8.
- [74] Kumar A., Roberts D., Wood K. E., Light B., Parrillo J. E., Sharma S., Suppes R., Feinstein D., Zanotti S., Taiberg L., Gurka D., Kumar A. and Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.
- [75] Ferrer R., Martin-Loeches I., Phillips G., Osborn T. M., Townsend S., Dellinger R. P., Artigas A., Schorr C. and Levy M. M. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42:1749-55.
- [76] Gaieski D. F., Mikkelsen M. E., Band R. A., Pines J. M., Massone R., Furia F. F., Shofer F. S. and Goyal M. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med.* 2010;38:1045-53.
- [77] Puskarich M. A., Trzeciak S., Shapiro N. I., Arnold R. C., Horton J. M., Studnek J. R., Kline J. A., Jones A. E. and Emergency Medicine Shock Research N. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med.* 2011;39:2066-71.
- [78] Kumar A., Ellis P., Arabi Y., Roberts D., Light B., Parrillo J. E., Dodek P., Wood G., Kumar A., Simon D., Peters C., Ahsan M., Chateau D. and Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research G. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009;136:1237-48.
- [79] Bedos J. P. Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). *Réanimation.* 2014:558-82.
- [80] Jimenez M. F., Marshall J. C. and International Sepsis F. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27 Suppl 1:S49-62.
- [81] Annane D., Sebille V., Charpentier C., Bollaert P. E., Francois B., Korach J. M., Capellier G., Cohen Y., Azoulay E., Troche G., Chaumet-Riffaud P. and Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002;288:862-71.

- [82] Sprung C. L., Annane D., Keh D., Moreno R., Singer M., Freivogel K., Weiss Y. G., Benbenishty J., Kalenka A., Forst H., Laterre P. F., Reinhart K., Cuthbertson B. H., Payen D., Briegel J. and Group C. S. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358:111-24.
- [83] Annane D., Bellissant E., Bollaert P. E., Briegel J., Confalonieri M., De Gaudio R., Keh D., Kupfer Y., Opper M. and Meduri G. U. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA.* 2009;301:2362-75.
- [84] Sligl W. I., Milner D. A., Jr, Sundar S., Mphatswe W. and Majumdar S. R. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2009;49:93-101.
- [85] Holst L. B., Haase N., Wetterslev J., Wernerman J., Guttormsen A. B., Karlsson S., Johansson P. I., Aneman A., Vang M. L., Winding R., Nebrich L., Nibro H. L., Rasmussen B. S., Lauridsen J. R., Nielsen J. S., Oldner A., Pettila V., Cronhjort M. B., Andersen L. H., Pedersen U. G., Reiter N., Wiis J., White J. O., Russell L., Thornberg K. J., Hjortrup P. B., Muller R. G., Moller M. H., Steensen M., Tjader I., Kilsand K., Odeberg-Wernerman S., Sjobo B., Bundgaard H., Thyo M. A., Lodahl D., Maerkedahl R., Albeck C., Illum D., Kruse M., Winkel P., Perner A., Group T. T. and Scandinavian Critical Care Trials G. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1381-91.
- [86] Labelle A., Juang P., Reichley R., Micek S., Hoffmann J., Hoban A., Hampton N. and Kollef M. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment. *Crit Care Med.* 2012;40:2016-21.