

L'HÉMODYNAMIQUE DU CHOC SEPTIQUE : COMMENT DOIS-JE APPLIQUER LES RECOMMANDATIONS?

Olfa Hamzaoui (1), Jean-Louis Teboul (2,3)

(1) Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Hôpital Antoine Bécclère, Service de Réanimation Médicale, 157, rue de la Porte de Trivaux, 92141 Clamart.

(2) Hôpitaux Universitaires Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre, service de réanimation médicale, 78, rue du Général Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre. E-mail : jean-louis.teboul@bct.aphp.fr

(3) Université Paris-Sud, Faculté de médecine Paris-Sud, EA4533, 63, rue Gabriel Péri, 94270 Le Kremlin-Bicêtre.

INTRODUCTION

Le choc septique est une affection grave qui conduit le patient en réanimation avec un risque élevé de mortalité. Il y a une dizaine d'années, la communauté médicale internationale a développé une campagne visant à réduire la mortalité du choc septique. Cette campagne connue sous le nom de Surviving Sepsis Campaign (SSC) a, entre autres actions, édité des recommandations sur la prise en charge des patients présentant cette affection [1]. Ces recommandations concernent la prise en charge infectieuse, hémodynamique, respiratoire, métabolique, rénale, etc... [1]. Elles insistent avec raison sur l'importance de l'identification précoce des patients en sepsis sévère ou en choc septique qui doivent faire l'objet d'une prise en charge particulière rapide et agressive pour éviter le développement d'un syndrome de défaillance multiviscérale. Des progrès considérables ont été apportés grâce à la campagne de sensibilisation des médecins urgentistes et des réanimateurs sur l'identification précoce des patients à risque de choc septique. La mise en œuvre rapide d'une antibiothérapie probabiliste chez les patients identifiés précocement a résulté en une réduction marquée du taux de mortalité au cours des dix dernières années [2, 3]. Des analyses de cohortes portant sur des milliers de patients ont bien établi que plus tôt était administrée l'antibiothérapie, meilleur était le pronostic [4]. La mortalité d'ailleurs augmente linéairement avec chaque heure de retard à l'administration de l'antibiothérapie [4]. En dehors de l'antibiothérapie précoce et sans doute du contrôle de la source de l'infection, il est loin d'être certain que la stricte application des autres mesures recommandées par la SSC soit responsable de l'amélioration du pronostic. Une étude multicentrique a montré que parmi les mesures recommandées dans la réanimation initiale du sepsis sévère ou du

choc septique, seul l'administration d'antibiotiques était un facteur associé à la survie [5]. Par ailleurs, il faut rappeler que la mortalité des patients admis en réanimation pour une pathologie aiguë non septique a aussi considérablement diminué au cours de la dernière décade [3]. Ceci suggère fortement que la sommation des progrès thérapeutiques, même modestes, dans le domaine des supports d'organes est un élément majeur de l'amélioration pronostique générale. Ces progrès jouent donc aussi probablement un rôle fondamental dans l'amélioration du pronostic du sepsis sévère sans que nécessairement les recommandations de la SSC en soient directement responsables. Il est au demeurant cocasse de constater que l'amélioration considérable de la mortalité des patients de réanimation sur les dix dernières années s'est réalisée alors qu'aucune étude majeure n'a montré de bénéfice de telle ou telle thérapeutique sur la survie des patients.

Parmi les recommandations de la SSC, certaines sont pleines de bon sens, telles que l'administration précoce des antibiotiques, d'autres sont peu discutables telle que la ventilation protectrice. En revanche, les recommandations concernant la prise en charge hémodynamique peuvent être discutées, voire même remises en cause pour certaines.

L'objet de ce chapitre est d'analyser de façon critique les recommandations concernant la prise en charge hémodynamique initiale et ultérieure du choc septique.

1. LA RÉANIMATION HÉMODYNAMIQUE INITIALE

1.1. QUELLES SONT LES RECOMMANDATIONS DE LA SSC ?

La SSC recommande une prise en charge protocolisée et quantitative des patients ayant une hypoperfusion tissulaire, définie comme soit une hypotension persistante malgré une épreuve de remplissage initiale soit une concentration de lactate plasmatique ≥ 4 mmol.l⁻¹ [1]. La SSC recommande que ce protocole soit initié dès que l'hypoperfusion est reconnue et ne doit pas être retardé par le transfert en unité de réanimation. Au cours des six premières heures, les objectifs de la réanimation initiale doivent inclure tous les éléments suivants [1] :

- Pression veineuse centrale (PVC) entre 8 et 12 mmHg et entre 12 et 15 mmHg en cas de ventilation mécanique.
- Pression artérielle moyenne (PAM) ≥ 65 mmHg.
- Diurèse $\geq 0,5$ ml.kg⁻¹.h⁻¹
- Saturation du sang veineux central (SvcO₂) ≥ 70 %

Ce protocole de réanimation hémodynamique initiale est un « copier-coller » du protocole dit « early-goal directed therapy » (EGDT) dont Rivers et al. [6] ont montré la supériorité en termes de survie par rapport à un protocole standard de prise en charge des patients en sepsis sévère ou en choc septique définis selon les mêmes critères que ceux de la SSC. Cependant, dans ce travail monocentrique prospectif randomisé, les mêmes objectifs de PVC, PAM et diurèse apparaissaient aux deux bras de l'étude [6]. La différence entre les deux bras ne portait que sur la SvcO₂, mesurée en continu dans cette étude au moyen d'un cathéter veineux central muni d'une fibre optique, qui n'apparaissait que dans le bras EGDT (avec l'objectif d'atteindre au moins 70 %) [6]. C'est en se basant sur les résultats de cette étude qui montrait une réduction de mortalité avec le protocole EGDT (30,5 % vs. 46,5 % dans le groupe contrôle) [6] que la SSC a choisi de recommander son protocole de réanimation initiale.

2. LES PATIENTS DE L'ÉTUDE EGDT NE SONT PAS REPRÉSENTATIFS

Il faut être très prudent sur l'application des recommandations de la SSC qui sont basées sur l'étude de Rivers et al. [6] car les patients inclus dans cette étude sont loin d'être représentatifs de la population de patients en sepsis sévère ou en choc septique habituellement rencontrés. Tout d'abord, leur profil hémodynamique initial dans les deux bras (PVC basse, PAM autour de 75 mmHg, SvcO₂ autour de 49 %) est plus évocateur d'un choc hypovolémique que d'un choc vasoplégique. Au demeurant, le traitement administré dans les six premières heures était surtout celui d'une hypovolémie profonde puisque 3,5 litres de cristalloïdes dans le groupe contrôle et 5 litres de cristalloïdes dans le groupe EGDT ont été administrés alors que seulement 27 à 30 % des patients recevaient un vasopresseur. De surcroît, la réponse à ce traitement des six premières heures était aussi davantage évocatrice d'une réponse à un choc hypovolémique que d'une réponse à un état de choc vasoplégique. En effet, la PVC augmentait de 6 à 12 mmHg et de 5 à 14 mmHg, la PAM augmentait de 76 à 81 mmHg et de 74 à 95 mmHg et la SvcO₂ augmentait de 49 à 66 % et de 49 à 77 % dans les groupes contrôle et EGDT, respectivement.

Il est de plus curieux de constater que les valeurs très basses (49 %) de ScvO₂ observées initialement témoignent de capacités d'extraction d'oxygène conservées ce qui est loin d'être caractéristique des patients en choc septique chez qui des valeurs au-dessus de 70 % de SvcO₂ sont habituellement constatées même avant tout traitement hémodynamique [7-9].

Ainsi, il apparaît clairement que les patients de l'étude monocentrique de Rivers et al. [6] réalisée dans un hôpital d'un quartier défavorisé d'une ville américaine, sont peu représentatifs des patients en choc septique habituellement pris en charge. Ils étaient plus volontiers hypovolémiques avec des capacités d'extraction d'oxygène conservées. Pour autant, le taux de mortalité était élevé et on peut incriminer très probablement chez des patients ayant développé à domicile une infection avec hypovolémie :

- Une admission tardive en raison d'une certaine réticence pour une partie d'entre eux à être hospitalisés du fait d'un défaut de couverture d'assurance-maladie pour des raisons économiques.
- La présence fréquente de comorbidités sévères.

2.1. LES OBJECTIFS HÉMODYNAMIQUES DE LA SSC SONT DISCUTABLES MÉTHODOLOGIQUEMENT ET PHYSIOLOGIQUEMENT

2.1.1. L'UTILISATION DE LA PVC COMME GUIDE DU REMPLISSAGE EST TRÈS DISCUTABLE

Le fait de préconiser la PVC et les valeurs cibles de 8 à 12 mmHg pour guider le remplissage vasculaire initial provient de l'étude pivot de Rivers et al. [6]. Mais dans cette étude, les mêmes valeurs cibles de PVC étaient présentes dans les deux bras de sorte que ni ce paramètre ni ces valeurs arbitraires ne peuvent être responsables du bénéfice en termes de survie en faveur du bras EGDT.

Par ailleurs, la PVC pose de sérieux problèmes de mesure. Tout d'abord, la position du capteur externe est cruciale pour la validité des mesures. Le niveau supposé de l'oreillette droite où doit être placé le capteur n'est pas facile à repérer. Une étude illustre bien cette difficulté, en ayant mis en exergue des

différences de position du capteur entre opérateurs expérimentés, pouvant aller jusqu'à 17 cm chez un patient en position horizontale, voire même 40 cm chez un patient en position demi-assise [10]. En transposant en mmHg, ceci signifie qu'un opérateur peut mesurer une PVC à 0 mmHg alors qu'un autre peut la mesurer à 30 mmHg chez un même patient. Même si cet exemple est caricatural, il faut convenir que des différences de position du capteur de 7 à 8 cm et donc de 5 mmHg de PVC, entre opérateurs sont hélas très fréquentes. La bonne position du capteur ne garantit pas une mesure valide de PVC. Celle-ci, comme toute pression à l'intérieur d'une structure intrathoracique, doit être mesurée en fin d'expiration pour s'affranchir au maximum de l'influence de la pression intrathoracique qui est minimale en fin d'expiration. Cependant, la fin d'expiration est parfois difficile à identifier chez les patients en ventilation spontanée. De surcroît, même en fin d'expiration, la valeur mesurée peut surestimer la pression qu'il faudrait normalement prendre en compte pour refléter la pression transmurale de l'oreillette droite et donc la pression de remplissage du ventricule droit. Une de ces situations est représentée par l'expiration active où plusieurs mmHg devraient normalement être retranchées de la valeur de PVC mesurée en fin d'expiration. Il est certes proposé de mesurer la pression abdominale et de retrancher sa valeur télé-expiratoire de la mesure de PVC [11], mais ceci est en pratique peu réalisable dans le cadre de la prise en charge du choc septique en urgence. Une autre situation est l'existence d'une pression positive de fin d'expiration (PEP) ou d'une PEP intrinsèque. Une valeur parfois non négligeable de la pression intrathoracique télé-expiratoire transmise par la PEP ou l'auto-PEP [12] devrait être retranchée de la PVC télé-expiratoire.

Hélas, rien n'est recommandé par la SSC concernant les différents problèmes de mesure de PVC. Ceci est d'autant plus regrettable que des décisions aussi lourdes que l'administration de solutés de remplissage, peuvent se prendre à 1 à 2 mmHg près si on suit à la lettre les recommandations de la SSC.

Un autre problème est représenté par la valeur cible de la PVC recommandée en cas de ventilation mécanique (12 à 15 mmHg). Il nous semble que la valeur de 15 mmHg est beaucoup trop élevée. Tout d'abord, en raison de la compliance anormalement augmentée du système veineux au cours du sepsis, des volumes considérables de solutés de remplissage devraient être administrés pour que la PVC puisse atteindre la valeur de 15 mmHg. D'ailleurs, dans l'étude de Rivers et al. [6], où des objectifs de PVC entre 8 et 12 mmHg étaient fixés aux réanimateurs, 13 litres de cristalloïdes ont été administrés au cours des trois premiers jours dans les deux groupes ! D'autre part, une PVC de 15 mmHg correspond en moyenne à une pression pulmonaire artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) d'environ 18 mmHg et à une pression capillaire pulmonaire d'environ 21 mmHg. Administrer des solutés de remplissage jusqu'à ce que la pression capillaire pulmonaire atteigne un tel niveau est à fort risque de développement ou d'aggravation d'un œdème pulmonaire, surtout en présence d'une altération de la perméabilité de la barrière alvéolo-capillaire. Il y a également un fort risque de dysfonction d'autres organes en raison de l'hyperpression produite à leur pôle veineux empêchant ou ralentissant leur perfusion. A cet égard, il a été montré que plus élevée était la PVC, plus élevé était le risque de développement ou d'aggravation d'une insuffisance rénale chez des patients de réanimation [13]. Il a été aussi montré que le débit microcirculatoire sublingual au cours du sepsis était significativement plus faible dans les situations où la PVC est > 12 mmHg

par rapport aux situations où elle est < 12 mmHg [14]. Il n'est donc pas étonnant que des données de la littérature fassent état d'une surmortalité lorsque la PVC est > 12 mmHg par rapport à lorsqu'elle est < 8 mmHg dans les 12 heures après le début de la réanimation du choc septique [15]. Au demeurant, la même étude montre un lien entre surmortalité et balance hydrique positive à 12 heures ou à 4 jours [15], lien qui a été déjà rapporté précédemment [16]. Sur la base de ces résultats publiés en 2011 [15], il paraît étonnant que la SSC n'ait pas jugé bon de modifier en 2012 ses recommandations concernant la PVC et ses valeurs cibles.

Enfin, il faut rappeler que la PVC est un indice statique de précharge cardiaque droite et comme tout indice statique de précharge, elle ne permet pas de prédire la réponse au remplissage vasculaire [17]. Ainsi des patients avec une PVC < 8 mmHg, peuvent ne pas répondre au remplissage vasculaire alors que d'autres avec une PVC > 12 mmHg peuvent être répondeurs [18]. Une méta-analyse récente confirme non seulement que la PVC ne permet pas de prédire la réponse au remplissage mais qu'elle est de piètre utilité pour toute décision concernant le remplissage vasculaire [19]. Au vu de cette méta-analyse [19] qui confirme une précédente publiée en 2009 [20], il est difficile de comprendre pourquoi la SSC persiste-elle à proposer la PVC comme guide du remplissage vasculaire chez un patient en choc septique.

2.2.2. L'OBJECTIF DE PAM PEUT ÊTRE DISCUTÉ

La SSC recommande d'atteindre initialement un objectif de PAM d'au moins 65 mmHg. Même s'il n'a jamais été réellement montré que la cible 65 mmHg était plus judicieuse qu'une cible à 55 ou 60 mmHg, cet objectif paraît raisonnable au vu des résultats d'une étude rétrospective portant sur 111 patients en choc septique et chez qui un lien fort a été retrouvé entre mortalité et PAM au-dessous de 65 mmHg sur les 48 premières heures [21]. Il existe toutefois une incertitude sur le niveau cible de PAM au-dessus de 65 mmHg. Certaines études ont montré qu'augmenter la PAM de 65 mmHg à 75 mmHg puis à 85 mmHg n'avait pas d'influence sur des paramètres indicateurs de la perfusion d'organes tels que le rein [22], la peau [22], la muqueuse gastrique [22] ou la langue [23]. D'autres études ont montré que les niveaux de PAM cibles de 75 mmHg [24] ou 85 mmHg [25] étaient associés à une meilleure perfusion rénale [24], cutanée ou sublinguale [25]. Il est curieux d'observer que la PAM obtenue après six heures de réanimation initiale dans le groupe EGDT de l'étude de Rivers et al. [6], était de 95 mmHg, soit 30 mmHg supérieur au niveau cible initialement programmé. Dans le groupe contrôle, la PAM à six heures était significativement plus basse (81 mmHg) et l'hypothèse que cette différence soit en partie responsable d'une différence de survie en faveur du groupe EGDT, ne peut pas être formellement écartée. Dans cette étude, deux tiers des patients avaient des antécédents d'hypertension artérielle (HTA) et on sait qu'en cas d'HTA, la relation pression de perfusion/débit de perfusion d'un organe est déplacée vers la droite, comme cela a été démontré pour la circulation cérébrale [26]. Ainsi une valeur de 65 mmHg qui peut se trouver sur le plateau de la relation (zone autorégulée) en l'absence d'HTA préalable, peut se trouver sur la partie ascendante (non autorégulée) en cas d'HTA préalable. Dans ce cas, une valeur cible supérieure de PAM doit donc être visée. Une étude multicentrique randomisée récemment publiée a comparé chez les patients en choc septique deux niveaux de PAM cibles : 65-70 mmHg et 80-85 mmHg [27]. Il n'y avait pas de différence de mortalité entre les deux groupes, suggérant qu'aucun de ces niveaux n'était dangereux [27]. Une analyse

en fonction de l'existence d'une HTA chronique a montré que chez les patients aux antécédents d'HTA, le niveau cible de 80-85 mmHg était associé à un moindre pourcentage de doublement de la créatinine et à un moindre recours à l'épuration extra-rénale [27]. Ces résultats sont donc cohérents avec la physiologie et encouragent à viser une PAM plus élevée que 65 mmHg chez les patients en choc septique avec antécédents d'HTA.

Il existe deux autres situations où une PAM cible supérieure à 65 mmHg doit être visée : lorsque la PVC est élevée et en présence d'une hyperpression abdominale. En cas de PVC élevée, la pression au pôle veineux des organes a toute chance d'être élevée et donc la pression motrice de perfusion doit être de facto plus élevée pour que la perfusion des organes ne soit pas réduite. Ainsi, si cibler une PAM à 65 mmHg en présence d'une PVC à 3 mmHg (valeur habituelle chez le sujet sain) paraît raisonnable (en l'absence d'HTA chronique), cibler la même PAM en présence d'une PVC à 15 mmHg est sans doute insuffisant. Comme les recommandations de la SSC sont de viser une PVC à 15 mmHg en cas de ventilation mécanique, on mesure un certain degré d'incohérence à recommander dans le même temps une PAM cible de seulement 65 mmHg. Enfin, en présence d'une hyperpression abdominale, la pression de sortie des organes est fortement influencée par la forte pression abdominale de sorte que la pression d'entrée (apparentée à la PAM) doit être nécessairement plus élevée.

2.2.3. LE NIVEAU CIBLE DE 70 % DE SvcO₂ PEUT ÊTRE DISCUTÉ

La SvcO₂ est souvent déjà au-dessus de 70 % à la phase initiale du choc septique en raison de l'altération des capacités d'extraction de l'oxygène [28]. Est-ce dire qu'il n'y a plus de place pour un traitement hémodynamique à ce stade initial dès lors que la SvcO₂ est au-dessus de 70 % ? La réponse est probablement négative. A cet égard, une étude récente chez des patients en choc septique a montré que le remplissage vasculaire pouvait encore augmenter la consommation d'oxygène, le débit cardiaque et la pression artérielle et diminuer la lactatémie alors que la SvcO₂ de départ était déjà aux alentours de 70 % [29]. Ainsi, tenter un traitement hémodynamique en présence d'un état de choc septique, même si la SvcO₂ est au-dessus de 70 %, est une option qui pourrait être recommandée. Toutefois, il est difficile d'être certain qu'un traitement visant à augmenter le débit cardiaque est encore utile si la SvcO₂ est supérieure à 80 %.

Ainsi, il semble difficile d'adopter in extenso les recommandations de la SSC concernant la prise en charge initiale des patients en sepsis sévère ou en choc septique. Ces recommandations qui sont méthodologiquement et physiologiquement discutables, s'appuient essentiellement sur le travail monocentrique de Rivers et al. [6], travail lui aussi discutable quant à l'interprétation et la transposition de ses résultats. Une autre étude multicentrique randomisée portant sur environ 1300 patients en sepsis sévère ou en choc septique a comparé trois prises en charge thérapeutiques [30] :

- Le protocole EGDT.
- Une prise en charge basée sur un protocole mais ne nécessitant pas la pose d'un cathéter veineux central ni la mesure de la SvcO₂.
- Une prise en charge usuelle où aucune consigne n'était donnée aux prescripteurs. Globalement, la mortalité était bien plus basse (18 %) que celle de l'étude de Rivers et al. [6], ce qui traduit les progrès de la prise en charge de ces patients observée au cours de la dernière décade [2, 3]. Fait fondamental,

aucune différence de mortalité n'était observée entre les trois groupes [30], ce qui devrait enterrer définitivement le protocole EGDT pour la prise en charge initiale de ce type de patients.

3. LA RÉANIMATION HÉMODYNAMIQUE ULTÉRIEURE

Les mêmes objectifs thérapeutiques en termes de PVC, PAM et SvcO₂ sont recommandés pour la réanimation hémodynamique, une fois passée la phase initiale.

Les solutés de remplissage recommandés par la SSC sont les cristalloïdes en première intention puis l'albumine lorsque des volumes importants de cristalloïdes ont déjà été administrés [1]. La SSC recommande fortement de ne pas utiliser les hydroxy-éthyl amidons (HEA) [1]. Cette recommandation est fondée sur la publication d'études multicentriques randomisées ayant montré chez des patients septiques une surmortalité, une augmentation du recours à l'épuration extra-rénale et du risque hémorragique [31, 32] ou dans la population générale de réanimation une augmentation du recours à l'épuration extra-rénale [33]. Une méta-analyse récente fait état d'un risque de surmortalité et d'insuffisance rénale chez les patients de réanimation [34].

L'agent vasopresseur recommandé en première intention est désormais la noradrénaline. Une étude multicentrique randomisée a comparé la noradrénaline et la dopamine comme agents de première intention dans le cadre du choc septique [1]. Il n'y avait certes pas de différence de mortalité entre noradrénaline mais une augmentation du risque de troubles du rythme avec la dopamine [35]. Une méta-analyse a montré un bénéfice sur la survie avec la noradrénaline en comparaison avec la dopamine [36]. En cas d'hypotension réfractaire à la noradrénaline, la SSC recommande le recours à la vasopressine ou à l'adrénaline [1]. Cette recommandation peut être discutée car elle ne s'appuie pas sur un ensemble de preuves suffisantes et des questions sont encore sans réponse : quand peut-on parler d'hypotension réfractaire ? Y a-t-il une dose de noradrénaline au-dessus de laquelle, on peut considérer que le risque est supérieur au bénéfice ? Dans la mesure où la réponse vasculaire aux agents adrénérgiques est fortement diminuée au cours du sepsis, il nous paraît plus logique d'augmenter les doses de noradrénaline jusqu'à l'obtention d'un effet sur la PAM.

Enfin l'administration d'un traitement inotrope est recommandée par la SSC selon des indications discutables. En effet, la SSC recommande un test de dobutamine jusqu'à la dose maximale de 20 µg.kg⁻¹.min⁻¹ en cas de :

- Dysfonction myocardique suggérée par un débit cardiaque abaissé et des pressions de remplissage cardiaque élevées. Mais, rien n'est précisé sur les valeurs de débit et de pression à prendre en compte.
- Signes persistants d'hypoperfusion périphérique en dépit d'un remplissage vasculaire et d'une PAM jugés adéquats. Il est cependant bien difficile d'avoir la certitude que le remplissage est adéquat lorsque la PVC est utilisée pour le guider.

Enfin et surtout, il est difficile d'être d'accord sur l'administration d'un agent inotrope tel que la dobutamine sans aucune évaluation échocardiographique. En raison des risques de tachycardie, de troubles du rythme ou d'hypotension artérielle par vasodilatation β₂-dépendante, l'administration de dobutamine n'est pas anodine et ne devrait être réservée qu'aux cas où la responsabilité d'une

baisse de l'inotropisme est fortement engagée dans le tableau de choc septique. Une fraction d'éjection ventriculaire basse et une SvcO_2 basse peuvent aider à prendre la décision d'un traitement inotrope.

CONCLUSION

Plutôt que de suivre aveuglément un protocole discutable, il nous semble important d'individualiser la prise en charge des patients en sepsis sévère. Au cours de la phase initiale, il est plus important de prendre en compte les signes cliniques (peau marbrée et froide, urines foncées, pression artérielle pincée, hypotension orthostatique, etc...), souvent présents à ce stade plutôt que des chiffres discutables ou équivoques de PVC ou de SvcO_2 . En cas de doute, il est important d'utiliser l'échocardiographie et la réponse aux tests dynamiques tels que le lever de jambes passif. Au cours des phases ultérieures, quand la clinique est moins parlante, il est important d'utiliser les tests dynamiques de précharge-dépendance (variabilité de la pression pulsée, lever de jambes passif) plutôt que des indices statiques de précharge tels que la PVC, la PAPO ou la surface télédiastolique du ventricule gauche à l'échocardiographie. En plus de la SvcO_2 , il est important de prendre en compte le gradient veino-artériel de PCO_2 qui donne une bonne idée de l'adéquation du débit cardiaque aux conditions métaboliques. Enfin, ainsi que le recommande fort justement la SSC, il est important de suivre l'évolution sous traitement du lactate plasmatique [9].

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup*. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
- [2] Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med* 2013 [Epub ahead of print].
- [3] Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014;311:1308-16.
- [4] Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM. 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 [Epub ahead of print].
- [5] Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, Pérez XL, Sirvent JM; Edu-sepsis Study Group. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:861-6.
- [6] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
- [7] Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Multicenter study of central venous oxygen saturation ($\text{ScvO}(2)$) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med* 2010;55:40-46.

- [8] van Beest PA, Hofstra JJ, Schultz MJ, Boerma EC, Spronk PE, Kuiper MA. The incidence of low venous oxygen saturation on admission to the intensive care unit: a multi-center observational study in The Netherlands. *Crit Care* 2008;12:R33
- [9] Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J; LACTATE study group. 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.
- [10] Figg KK, Nemergut EC. Error in central venous pressure measurement. *Anesth Analg* 2009;108:1209-11.
- [11] Qureshi AS, Shapiro RS, Leatherman JW. Use of bladder pressure to correct for the effect of expiratory muscle activity on central venous pressure. *Intensive Care Med* 2007;33:1907-12.
- [12] Teboul JL, Pinsky MR, Mercat A, Anguel N, Bernardin G, Achard JM, Boulain T, Richard C. Estimating cardiac filling pressure in mechanically ventilated patients with hyperinflation. *Crit Care Med*. 2000;28:3631-6.
- [13] Legrand M, Dupuis C, Simon C, Gayat E, Mateo J, Lukaszewicz AC, Payen D. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 2013;17:R278.
- [14] Vellinga NA, Ince C, Boerma EC. Elevated central venous pressure is associated with impairment of microcirculatory blood flow in sepsis: a hypothesis generating post hoc analysis. *BMC Anesthesiol* 2013;13:17.
- [15] Boyd J, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA. 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.
- [16] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
- [17] Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011;1:1
- [18] Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, Teboul JL. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007;35:64-68.
- [19] Marik PE, 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.
- [20] Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008;134:172-8.
- [21] Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005;31:1066-71
- [22] LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2729-32.
- [23] Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, Pálizas F Jr, Murias G, Moseinco MC, Kanoore Edul VS, Pálizas F, Estenssoro E, Ince C. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care* 2009;13:R92.
- [24] Deruddre S, Cheisson G, Mazoit JX, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med* 2007;33:1557-1562.
- [25] Thooft A, Favory R, Salgado DR, Taccone FS, Donadello K, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care* 2011;15:R222.
- [26] Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J* 1973;1(5852):507-10.
- [27] Asfar P, Soizic Gergaud S, Weiss N, Legay F, Le Tulzo Y, Conrad M, Robert R, Gonzalez F, Guitton C, Tamion F, Tonnelier JM, Guezennec P, Van Der Linden T, Vieillard-Baron A, Mariotte A, Pradel G, Lesieur O, Ricard JD, Hervé F, Du Cheyron D, Guerin C, Mercat A, Teboul JL, Radermacher P for the SEPSISPAM Investigators. High versus low target blood pressure in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1583-1593.
- [28] Teboul JL, Hamzaoui O, Monnet X. SvO₂ to monitor resuscitation of septic patients: let's just understand the basic physiology. *Crit Care* 2011;15:1005.

- [29] Monnet X, Julien F, Ait-Hamou N, Lequoy M, Gosset C, Jozwiak M, Persichini R, Anguel N, Richard C, Teboul JL. 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.
- [30] The ProCESS Investigators. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med* 2014 [Epub ahead of print].
- [31] Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, Møller MH, Elkjær JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Søre-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjældgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Møller TP, Winkel P, Wetterslev J, 6S Trial Group, Scandinavian Critical Care Trials Group: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-134.
- [32] Haase N, Wetterslev J, Winkel P, Perner A. Bleeding and risk of death with hydroxyethyl starch in severe sepsis: post hoc analyses of a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2013;39:2126-34.
- [33] Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-1911.
- [34] Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, Fergusson DA. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:678-88.
- [35] De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362:779-89.
- [36] De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis*. *Crit Care Med*. 2012;40:725-30.