

## Early goal-directed therapy et choc septique — 15 ans après la Rivers' study, ARISE, ProCESS et ProMISE

### Early Goal-Directed Therapy and Septic Shock — 15 Years after the Rivers' Study, ARISE, ProCESS and ProMISE

M. Jozwiak · X. Monnet · J-L. Teboul

Reçu le 16 novembre 2016 ; accepté le 4 janvier 2017  
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

**Résumé** Le choc septique est un des motifs d'hospitalisation en réanimation les plus fréquents et reste grevé d'une mortalité importante. Son pronostic est intimement lié à la précocité de la prise en charge tant infectieuse qu'hémodynamique, mais également à « l'agressivité » de la prise en charge hémodynamique initiale. Le but principal de la prise en charge hémodynamique initiale est de restaurer précocement un apport en oxygène suffisant aux cellules. Une prise en charge hémodynamique initiale, communément appelée « *early goal-directed therapy* » (EGDT) et initialement décrite par Rivers en 2001, consiste à cibler une saturation veineuse centrale en oxygène (SvcO<sub>2</sub>) supérieure ou égale à 70 % au cours des six premières heures de la prise en charge à l'aide d'un protocole thérapeutique incluant l'expansion volémique, la transfusion sanguine ainsi que l'administration de vasopresseurs et/ou de dobutamine. Cette attitude de prise en charge agressive a permis de réduire significativement la mortalité hospitalière en comparaison à une stratégie thérapeutique ne différant que par l'absence de cible de SvcO<sub>2</sub>. Dès lors, la Surviving Sepsis Campaign s'est inspirée de cette stratégie lors de ses recommandations internationales sur la prise en charge des patients en choc septique, recommandations résumées en un ensemble de points clés appelés *bundles*. L'intérêt de l'EGDT a récemment été fortement remis en cause par trois études multicentriques randomisées (ProCESS, ARISE et ProMISE), qui n'ont montré aucun bénéfice de la stratégie EGDT à la phase initiale du choc septique, que ce soit en termes de mortalité, de durée de

défaillance d'organes ou de durée de séjour en réanimation. Néanmoins, malgré la négativité apparente de ces études, il est important de ne pas négliger la signification d'une SvcO<sub>2</sub> basse (inférieure à 65–70 %) chez les patients en choc septique. Une stratégie de prise en charge hémodynamique visant à augmenter le transport en oxygène et à atteindre une SvcO<sub>2</sub> supérieure à 70 % chez les patients en choc septique avec une SvcO<sub>2</sub> inférieure à 70 % reste ainsi primordiale. Quoi qu'il en soit, la lecture interprétative de ses études incite fortement à individualiser la prise en charge hémodynamique plutôt que d'appliquer un schéma uniforme à tous les patients en choc septique.

**Mots clés** *Bundles* · Choc septique · *Early goal-directed therapy* · Expansion volémique · Surviving Sepsis Campaign · Vasopresseurs

**Abstract** Septic shock is one of the main causes of admission in critically ill patients and its mortality rate remains high. Its prognosis is closely related to the earliness of both hemodynamic management and antibiotic therapy. The main goal of the initial hemodynamic management is to restore an adequate oxygen delivery to the tissues. The hemodynamic management, first described by Rivers in 2001 and called "early goal-directed therapy" (EGDT), aims to target a central venous oxygen saturation (SvcO<sub>2</sub>) ≥ 70% within the first six hours of management. This is achieved by means of a therapeutic protocol including fluid administration, red blood cells transfusion, and infusion of vasoactive and/or inotropic agents. Compared to standard therapy, this aggressive management has been shown to significantly decrease in-hospital mortality. Thus, the Surviving Sepsis Campaign was inspired by the EGDT protocol when publishing the first international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. These guidelines are summarized in bundles. Recently, the value of EGDT has been challenged by three multicenter randomized studies (ProCESS, ARISE,

M. Jozwiak (✉) · X. Monnet · J-L. Teboul  
Service de réanimation et unité de surveillance continue médicales,  
hôpitaux universitaires Paris-Sud, hôpital de Bicêtre,  
78, rue du Général-Leclerc,  
F-94270 Le Kremlin-Bicêtre, France  
e-mail : mathieu.jozwiak@aphp.fr

Inserm UMR S\_999, université Paris-Sud,  
78, rue du Général-Leclerc,  
F-94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

and ProMISe), which showed that EGDT using ScvO<sub>2</sub> did not reduce all-cause mortality, duration of organ support, or in-hospital length of stay. Nevertheless, in spite of these apparently negative results, one should not neglect the importance of low ScvO<sub>2</sub> values (lower than 65–70%) in patients with septic shock. A hemodynamic strategy aiming at increasing oxygen delivery and at targeting ScvO<sub>2</sub> > 70% in septic shock patients with ScvO<sub>2</sub> < 70% remains of utmost importance. The interpretation of these latter studies strongly incites to individualize the hemodynamic management rather to apply the same therapeutic algorithm in all septic shock patients.

**Keywords** Bundles · Septic shock · Early goal-directed therapy · Fluid administration · Surviving Sepsis Campaign · Vasopressors

## Introduction

Le choc septique est l'une des principales causes d'admission des patients en réanimation et reste associé à une mortalité élevée [1]. Il associe des anomalies à l'étage macrocirculatoire (vasodilatation artérielle et veineuse, dysfonction cardiaque parfois), microcirculatoire (dysfonction microvasculaire conduisant à une réduction de l'extraction de l'oxygène par les tissus) et possiblement cellulaires (dysfonction mitochondriale). La vasodilatation artérielle entraîne une diminution de la pression de perfusion des organes. Le débit cardiaque peut être abaissé par la dysfonction cardiaque, qui est présente dans un tiers ou la moitié des cas. La vasodilatation veineuse diminue la précharge cardiaque, ce qui peut contribuer à abaisser le débit cardiaque. La baisse du débit cardiaque abaisse le transport artériel en oxygène, qui devient inadapté aux besoins en oxygène des tissus. En cas de trouble de l'extraction en oxygène, aucune compensation n'est possible, et toute baisse du transport en oxygène conduit à une baisse de la consommation en oxygène, qui s'accompagne de l'apparition d'un métabolisme anaérobie [2]. L'augmentation de la production de lactate qui l'accompagne est un facteur pronostique important [3,4].

Quel que soit le profil des anomalies macro- ou microcirculatoires présentées par le patient, le but principal de la prise en charge hémodynamique initiale est de restaurer le plus précocement possible une pression de perfusion des organes satisfaisante et un apport en oxygène aux cellules en adéquation avec leurs besoins.

Dans cette mise au point, nous nous proposons de déterminer quelles sont, à l'heure actuelle, la place et la pertinence de l'*early goal-directed therapy* (EGDT) dans la prise en charge hémodynamique initiale des patients en choc septique.

## Avant ARISE, ProCESS et ProMISe

### *Early goal-directed therapy* selon Rivers et al.

Le concept d'EGDT découle directement de l'étude de Rivers et al. publiée en 2001 [5]. Devant le constat qu'une évaluation hémodynamique précoce fondée exclusivement sur l'examen clinique, la diurèse et les valeurs de pression veineuse centrale (PVC) ne permettait pas de détecter la persistance d'une inadéquation entre les apports en oxygène et les besoins cellulaires, Rivers et al. ont testé, dans une étude monocentrique, une nouvelle stratégie thérapeutique « précoce et fondée sur des cibles ». Les 262 patients de l'étude étaient randomisés à la phase initiale du choc septique, entre une prise en charge « contrôle » et une stratégie qui visait à atteindre une saturation veineuse centrale en oxygène (SvcO<sub>2</sub>) supérieure ou égale à 70 % au cours des six premières heures de la prise en charge. Cette cible était poursuivie à l'aide d'un protocole thérapeutique incluant l'expansion volémique, la transfusion sanguine ainsi que l'administration de vasopresseurs et/ou de dobutamine [5].

L'utilisation de la SvcO<sub>2</sub> comme cible thérapeutique dans l'étude était justifiée par le fait qu'elle est un reflet indirect de l'extraction périphérique en oxygène par les cellules, en partant de la double hypothèse que la SvcO<sub>2</sub> 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 [6–8]. 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 SvcO<sub>2</sub> indique l'adéquation entre le transport artériel et la consommation en oxygène des cellules. En présence d'une hypoxie tissulaire, la présence d'une SvcO<sub>2</sub> basse incite fortement à augmenter le transport artériel en oxygène soit en augmentant le débit cardiaque, soit en transfusant des globules rouges en cas d'anémie. C'est pourquoi, à la phase initiale du choc septique, où le transport artériel en oxygène est souvent réduit du fait d'une hypovolémie relative associée ou non à une dépression myocardique, une prise en charge hémodynamique agressive visant à normaliser la SvcO<sub>2</sub> devrait être théoriquement d'un grand intérêt.

La première étape de l'EGDT telle que définie par Rivers et al. consistait à administrer une expansion volémique pour atteindre des valeurs de PVC comprises entre 8 et 12 mmHg (ou entre 12 et 15 mmHg si le patient était ventilé artificiellement). Puis, les cliniciens devaient administrer des vasopresseurs pour atteindre un objectif de pression artérielle moyenne (PAM) compris entre 65 et 90 mmHg. La SvcO<sub>2</sub> était alors vérifiée, et si elle était inférieure à 70 % malgré les objectifs de PVC et de PAM atteints, les patients étaient

transfusés tant que l'hématocrite restait inférieur à 30 %. Enfin, il était recommandé de recourir à l'administration d'agents inotropes si la  $SvcO_2$  était toujours inférieure à 70 % [5]. Cette attitude de prise en charge « de type EGDТ » a permis de réduire significativement la mortalité hospitalière en comparaison à la stratégie thérapeutique témoin qui ne différait que par l'absence de cible de  $SvcO_2$  [5].

Il faut bien garder à l'esprit que si normaliser le transport artériel en oxygène et in fine la  $SvcO_2$  en cas de dépendance entre le transport artériel et la consommation en oxygène semble être bénéfique, il est important de noter que de vouloir augmenter le transport en oxygène à des seuils supraphysiologiques pour tenter de corriger la dette globale en oxygène est une stratégie inefficace, voire délétère en dehors du contexte périopératoire [9,10]. Deux études randomisées ont ainsi montré que vouloir augmenter l'index cardiaque à des seuils supraphysiologiques par l'administration de dobutamine chez les patients en état de choc ne s'accompagnait d'aucune amélioration de leur devenir, que ce soit en termes de mortalité ou de dysfonction d'organe [10], voire même s'accompagnait d'une surmortalité [9]. De surcroît, l'augmentation à des seuils supraphysiologiques de l'index cardiaque ne permettait pas d'atteindre, chez la plupart des patients, l'objectif de transport artériel en oxygène. De plus, l'analyse post-hoc du sous-groupe de patients en choc septique de l'étude de Hayes et al. a montré que les patients qui n'allaient pas survivre n'avaient pas la capacité d'augmenter leur consommation d'oxygène malgré l'augmentation du transport artériel en oxygène, traduisant un trouble de l'extraction périphérique en oxygène par les cellules [11].

### **Sepsis bundles**

En 2004, la Surviving Sepsis Campaign s'est inspirée de cette stratégie de prise en charge pour publier les premières recommandations internationales sur la prise en charge des patients en choc septique. Ces recommandations, qui avaient pour objectif de réduire de 25 % la mortalité des patients en choc septique à travers le monde en cinq ans [12,13], couvraient tous les aspects de la prise en charge des patients en choc septique : hémodynamique, respiratoire, métabolique, diagnostique et infectieuse. Elles ont été ensuite réactualisées tous les quatre ans. Ces recommandations exhaustives ont été résumées, toujours par la Surviving Sepsis Campaign, en un ensemble de points clés appelés *bundles*. Ces *bundles* sont supposés aider les cliniciens à uniformiser et améliorer la prise en charge des patients en choc septique avec le but ultime de réduire la mortalité.

De nombreuses études ont montré que l'application de ces *bundles* par les cliniciens permettait en effet de réduire la mortalité [14–25], de réduire la durée de séjour des patients en réanimation et à l'hôpital [18,23,25], de réduire

les coûts de la prise en charge [23] et d'améliorer la qualité de vie des patients survivants [23]. Les effets bénéfiques des *bundles* dépendent avant tout de la précocité de leur mise en œuvre [22,26] et sont étroitement liés à l'adhésion des cliniciens à leur utilisation [14,16,18,20–26]. À ce titre, une étude multicentrique récente conduite dans 218 unités de réanimation aux États-Unis, en Amérique du Sud et en Europe, entre janvier 2005 et juin 2012 et incluant 29 470 patients, a montré que la mortalité des patients était plus basse dans les unités de réanimation où l'adhésion des cliniciens aux *bundles* était la plus forte [25]. Ainsi, une augmentation de l'adhésion des cliniciens aux *bundles* était associée à une diminution du risque relatif de mortalité de 25 % [25].

L'adhésion des cliniciens varie également selon les différentes régions du monde. Elle semble être plus élevée aux États-Unis qu'en Europe [25,27] et particulièrement faible en Amérique du Sud [25]. Quoi qu'il en soit, l'adhésion des cliniciens aux *bundles* de la Surviving Sepsis Campaign à l'heure actuelle reste faible, variant de 5 [17,22] à 15 % [16,20], mais semble pouvoir être améliorée par la mise en œuvre de programmes d'enseignements dédiés [15–18,20–26]. À l'heure actuelle, il est toujours difficile d'identifier quels sont, parmi les *bundles* concernant la prise en charge hémodynamique, ceux qui ont le plus d'impact sur la mortalité et le devenir des patients. Ainsi, Castellanos-Ortega et al. ont rapporté que la seule mesure permettant une amélioration du taux de survie était d'atteindre une  $SvcO_2$  supérieure ou égale à 70 % [18]. Levy et al. ont également confirmé que la mesure de la  $SvcO_2$  mais également de la PVC était indépendamment associée à une diminution de la mortalité [25]. Enfin, d'autres études ont montré que seule l'obtention d'une PAM supérieure à 65 mmHg et une bonne clairance du lactate [21], ou seule l'administration d'une expansion volémique et de vasopresseurs si nécessaires, combinée à l'administration d'une antibiothérapie à large spectre [23], permettaient d'améliorer la survie. Il est important de noter que, parmi les *bundles*, l'optimisation de la  $SvcO_2$  est toujours la moins suivie par les cliniciens dans les différentes études citées précédemment.

Les dernières recommandations et *bundles* ont été publiés par la Surviving Sepsis Campaign en 2012 [1]. Les *bundles* concernant la prise en charge hémodynamique initiale des patients en choc septique ont ainsi été divisés en deux parties : ceux qui concernent les trois premières heures et ceux qui concernent les six premières heures. Il est recommandé, au cours des trois premières heures de prise en charge, de mesurer la lactatémie et d'administrer 30 ml/kg de cristalloïdes en cas d'hypotension artérielle ou d'hyperlactatémie supérieure ou égale à 4 mmol/l. Au cours des six premières heures de prise en charge, il est recommandé d'administrer des vasopresseurs en cas d'hypotension artérielle ne répondant pas à l'expansion volémique initiale afin de maintenir un objectif de PAM supérieure ou égale à 65 mmHg, de

mesurer la PVC et la SvcO<sub>2</sub> en cas d'hypotension artérielle ne répondant pas à l'expansion volémique initiale ou en cas d'hyperlactatémie initiale supérieure ou égale à 4 mmol/l et enfin de remesurer la lactatémie en cas d'hyperlactatémie initiale. En d'autres termes, en 2012, les *bundles* reposent toujours sur l'EGDT telle que proposée en 2001 par Rivers et al. [5].

## Après ARISE, ProCESS et ProMISE

### Actualisation des *sepsis bundles* hémodynamiques

Depuis 2012, la stratégie thérapeutique « EGDT » est remise en cause, car trois études multicentriques randomisées (ProCESS, ARISE et ProMISE) n'ont montré aucun bénéfice de la stratégie EGDT à la phase initiale du choc septique, que ce soit en termes de mortalité, de durée de défaillance d'organes ou de durée de séjour en réanimation [28–30]. Cette absence de bénéfice de l'EGDT a été confirmée dans une méta-analyse récente [31]. Il faut néanmoins noter qu'une autre méta-analyse, incluant l'étude ProCESS, mais pas les études ARISE et ProMISE, a montré que la stratégie EGDT réduisait significativement la mortalité des patients en choc septique, et ce, d'autant plus que la prise en charge était précoce [32].

Contrairement à l'étude de Rivers et al. [5], la prise en charge hémodynamique dans le groupe contrôle dans les essais ProCESS, ARISE et ProMISE correspondait déjà à une prise en charge hémodynamique agressive incluant le recours à l'expansion volémique, à la transfusion sanguine et aux vasopresseurs, et pouvait de ce fait également être considérée comme une attitude thérapeutique proche de celle préconisée dans l'EGDT [33,34], comme en atteste une mortalité très basse dans le groupe témoin de ces trois études randomisées [28–30] comparée à la mortalité dans le groupe contrôle de l'étude de Rivers et al. [5]. Ainsi, les patients de ProCESS et ARISE avaient en moyenne des valeurs de SvcO<sub>2</sub> supérieures à 70 % avant toute randomisation, c'est-à-dire des valeurs de SvcO<sub>2</sub> déjà plus élevées que la valeur cible à atteindre chez les patients inclus dans le bras EGDT et des valeurs de SvcO<sub>2</sub> bien plus élevées que dans l'étude de Rivers et al. (71 % dans ProCESS et 73 % dans ARISE vs 49 % dans l'étude de Rivers et al.). Il est vraisemblable que dans l'étude ProMISE, la SvcO<sub>2</sub> était relativement élevée avant toute randomisation dans la mesure où les patients avaient déjà reçu une quantité substantielle de solutés de remplissage [30]. Dès lors, il était prévisible que les études ProCESS, ARISE et ProMISE seraient négatives.

Pourtant, il est important de ne pas négliger la signification d'une SvcO<sub>2</sub> basse (inférieure à 65–70 %). Les études ProCESS, ARISE et ProMISE ne prouvent en effet pas que lorsque la SvcO<sub>2</sub> est basse, tenter d'atteindre une SvcO<sub>2</sub> supérieure à 70 % n'améliore pas le pronostic. Aussi, la pré-

sence d'une SvcO<sub>2</sub> basse doit inciter à réfléchir sur l'origine d'un transport artériel en oxygène insuffisant (bas débit cardiaque, anémie ou hypoxémie) afin d'adopter un traitement visant à l'augmenter de façon appropriée. A contrario, la constatation d'une SvcO<sub>2</sub> très élevée (> 80 %) surtout en cas d'hyperlactatémie, où elle témoigne presque à coup sûr d'un défaut des capacités d'extraction d'oxygène, rend caduc tout espoir de réduction de la dette en oxygène par la simple élévation du transport artériel en oxygène. Dans certaines situations, la SvcO<sub>2</sub> 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 transport artériel en oxygène et en particulier du débit cardiaque. Dans ces cas de figure, il est alors licite de s'aider de variables supplémentaires, comme par exemple la différence veino-artérielle de la pression partielle en dioxyde de carbone (PCO<sub>2</sub>) pour décider d'augmenter le débit cardiaque.

À la lumière des résultats des études ProCESS, ARISE et ProMISE, la Surviving Sepsis Campaign a réactualisé ses *bundles* en 2015 (Tableau 1). Si ceux concernant la prise en charge hémodynamique au cours des trois premières heures sont inchangés par rapport à ceux de 2012, les *bundles* concernant la prise en charge au cours des six premières heures ont été modifiés. Ainsi, la recommandation de « *mesurer la PVC et la SvcO<sub>2</sub> en cas d'hypotension artérielle ne répondant pas à l'expansion volémique initiale ou en cas d'hyperlactatémie initiale supérieure ou égale à 4 mmol/l* » a été actualisée pour « *en cas d'hypotension artérielle persistante*

**Tableau 1** *Bundles* hémodynamiques actuels

**- *Bundles* concernant les 3 premières heures de prise en charge**

Mesurer la lactatémie

Administer 30 ml/kg de cristalloïdes en cas d'hypotension artérielle ou d'hyperlactatémie  $\geq 4$  mmol/l

**- *Bundles* concernant les 6 premières heures de prise en charge**

Administer des vasopresseurs (en cas d'hypotension artérielle ne répondant pas à l'expansion volémique initiale) pour maintenir une PAM  $\geq 65$  mmHg

En cas d'hypotension artérielle persistante après expansion volémique (PAM < 65 mmHg) ou d'hyperlactatémie initiale  $\geq 4$  mmol/l, réévaluer la volémie et la perfusion tissulaire (examen clinique répété, mesure de la PVC ou de la SvcO<sub>2</sub>, évaluation échocardiographique au lit du patient, évaluation de la réponse à l'expansion volémique)

Remesurer la lactatémie en cas d'hyperlactatémie initiale

PAM : pression artérielle moyenne ; PVC : pression veineuse centrale ; SvcO<sub>2</sub> : saturation veineuse centrale en oxygène

après expansion volémique (PAM < 65 mmHg) ou d'hyperlactatémie initiale supérieure ou égale à 4 mmol/l, réévaluer le statut volémique et la perfusion tissulaire. Pour ce faire, répéter l'examen clinique (paramètres vitaux, marbrures, temps de recoloration cutanée) ou recourir à deux tests parmi les quatre suivants : mesure de la PVC, mesure de la SvcO<sub>2</sub>, évaluation échocardiographique du patient, évaluation de la précharge-dépendance du patient à l'aide du lever de jambes passif (LJP) ou tester la réponse à l'expansion volémique avec un test de remplissage » (<http://www.survivingsepsis.org/Bundles>).

## Limites des nouveaux sepsis bundles hémodynamiques

À l'instar des *bundles* proposés en 2012 [35,36], ceux de 2015 conservent certaines limites (Tableau 2). Tout d'abord, la mesure de la SvcO<sub>2</sub> n'est plus un objectif thérapeutique de première intention. Comme indiqué plus haut, il est fondamental de bien comprendre que les résultats des trois études multicentriques randomisées (ProCESS, ARISE et ProMISE) [28–30] et de la méta-analyse de Angus et al. [31] ne remettent pas en cause une stratégie de prise en charge hémodynamique visant à augmenter le transport en oxygène et à atteindre une SvcO<sub>2</sub> supérieure ou égale à 70 % chez les patients avec une SvcO<sub>2</sub> inférieure à 70 %, ce qui était le cas chez la majorité des patients inclus dans l'étude *princeps* de Rivers et al. [5] et ce qui est le cas chez un certain nombre de patients rencontrés dans nos unités [37]. De plus, les nouveaux *bundles* n'indiquent aucune valeur cible de SvcO<sub>2</sub>. Aussi, les *bundles* de 2015 préconisent toujours de mesurer la PVC pour évaluer le besoin en expansion volémique. Il est pourtant aujourd'hui très largement démontré que la PVC ne prédit pas la réponse à l'expansion volémique et qu'elle représente au mieux un marqueur statique de précharge [38]. Il est maintenant largement admis que la gestion de l'expansion volémique est mieux guidée par les indices dynamiques de précharge-dépendance, au premier rang desquels, le test de LJP [38–40], comme proposé par les *bundles* de 2015.

Les nouveaux *bundles* indiquent qu'il faut administrer 30 ml/kg de solutés cristalloïdes en cas d'hypotension arté-

rielle ou d'hyperlactatémie supérieure ou égale à 4 mmol/l au cours des trois premières heures de prise en charge des patients en choc septique. Néanmoins, il est aujourd'hui clairement démontré qu'une balance hydrique positive est un facteur pronostique péjoratif indépendant chez les patients de réanimation [41–43]. Une alternative raisonnable serait d'administrer seulement 10 ml/kg de cristalloïdes au cours de la première heure de prise en charge et de réévaluer au décours la pertinence qu'il y a à poursuivre l'expansion volémique (cf. infra et Fig. 1). Cette stratégie permet d'individualiser la prise en charge thérapeutique en fonction des conditions spécifiques du patient.

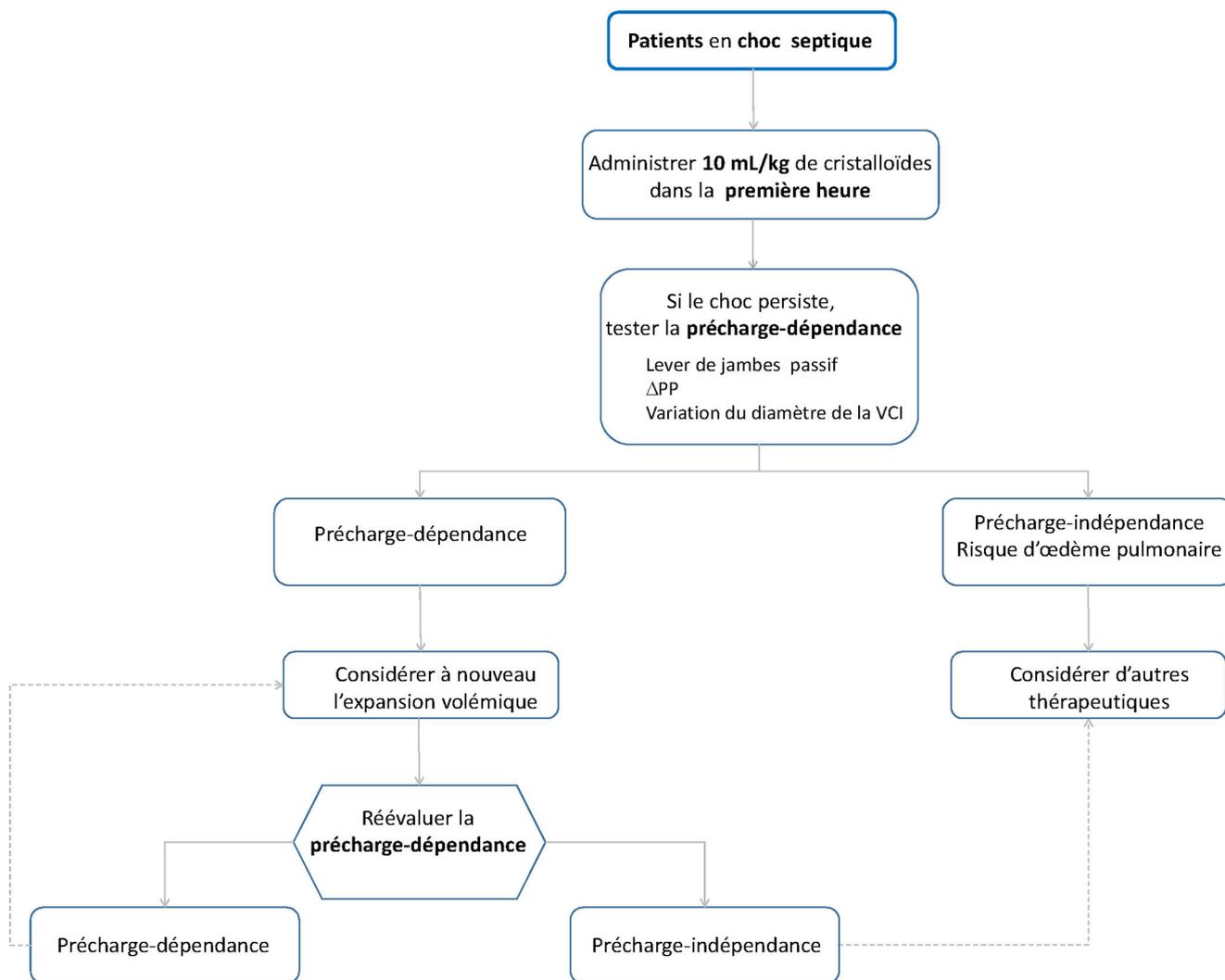
Les *bundles* de 2015 incitent, comme les précédents, à n'administrer, au cours des six premières heures, des vasopresseurs que si la PAM reste inférieure à 65 mmHg malgré l'expansion volémique initiale. Cette attitude risque d'aboutir à une administration tardive des vasopresseurs. À cet égard, une étude récente a montré que le pronostic des patients en choc septique était intimement lié au délai d'administration des vasopresseurs, toute administration retardée augmentant la mortalité [44]. Les survivants à J28 de choc septique avaient reçu de la noradrénaline plus précocement et moins longtemps que les non-survivants. Il y avait également une relation directe entre le délai d'administration de la noradrénaline et la mortalité : au cours des six premières heures de prise en charge, chaque heure de délai dans l'administration de la noradrénaline était grevée d'une augmentation de mortalité de 5,3 % [44].

Ces résultats semblent logiques. En effet, l'administration retardée de vasopresseurs risque d'aboutir à la prolongation de l'hypotension artérielle. En effet, dans ce contexte de vasoplégie sévère, l'expansion volémique seule ne peut pas suffire à restaurer une pression artérielle normale. Il a été clairement rapporté que non seulement la profondeur, mais également la durée de l'hypotension artérielle, est associée à une augmentation de la mortalité [45,46].

L'administration précoce de noradrénaline pourrait avoir d'autres effets bénéfiques. Tout d'abord, en augmentant le retour veineux systémique et la précharge cardiaque, la noradrénaline permet d'augmenter le débit cardiaque chez les patients précharge-dépendants [47,48]. Cette augmentation du débit cardiaque résulte de l'augmentation de la pression systémique moyenne [49,50] due à l'augmentation du volume sanguin contraint aux dépens du volume sanguin non contraint, suite à la vasoconstriction du compartiment veineux par la noradrénaline. Aussi, l'administration précoce de noradrénaline s'accompagne d'une amélioration de la microcirculation, comme en atteste l'amélioration de l'oxygénation tissulaire et de la réserve microcirculatoire évaluée au niveau de l'éminence thénar par spectrophotométrie infrarouge, chez les patients en choc septique ayant une hypotension artérielle marquée [51]. Ces effets bénéfiques sur la microcirculation pourraient être liés à l'augmentation du débit cardiaque

**Tableau 2** Limites des *bundles* hémodynamiques actuels

La mesure de la ScvO <sub>2</sub> n'est plus un objectif thérapeutique de première intention
Mesurer la pression veineuse centrale pour évaluer la volémie
Administrer de grande quantité de cristalloïdes
Administration tardive des vasopresseurs
ScvO <sub>2</sub> : saturation veineuse centrale en oxygène



**Fig. 1** Proposition d'un algorithme pour la gestion de l'expansion volémique à la phase initiale du choc septique.  $\Delta$ PP : variation respiratoire de la pression artérielle pulsée ; VCI : veine cave inférieure

décrite précédemment et/ou à l'augmentation de la PAM, qui permet une augmentation de la pression de perfusion et une amélioration de la microcirculation dans les lits vasculaires pression-dépendants. À ce titre, il a été montré qu'il existait une corrélation entre les indices de perfusion de la microcirculation sublinguale et la PAM au cours des six premières heures de prise en charge des patients en choc septique [52].

Enfin, l'administration précoce de vasopresseurs permet de limiter l'augmentation de la balance hydrique. À cet effet, il a été montré, tant dans un modèle murin de choc endotoxique [53] que chez les patients en choc septique [44], que l'administration précoce de noradrénaline permettait de diminuer le volume de solutés administrés. En particulier, les patients en choc septique chez qui la noradrénaline était administrée au cours des deux premières heures de prise en charge recevaient moins de solutés de remplissage que les patients chez qui la noradrénaline avait été administrée plus tardivement [44].

## Quelle prise en charge hémodynamique raisonnable du choc septique peut-on proposer dans les premières heures ?

### Gestion de l'expansion volémique

Il paraît raisonnable de préférer une prise en charge individualisée des patients à l'application aveugle d'algorithmes qui se veulent universels. En pratique clinique, il faut probablement distinguer deux situations selon le contexte extra-ou intrahospitalier.

Dans le contexte extrahospitalier, une hypovolémie vraie et/ou relative profonde a pu s'installer avec le temps. Il est logique d'entreprendre une expansion volémique sans délai, sans s'évertuer à mesurer la PVC ou à rechercher une précharge-dépendance. Au cours de la première heure, un

volume de 10 ml/kg de solutés cristalloïdes semble raisonnable (Fig. 1). Ce volume peut être augmenté :

- si la pression artérielle pulsée (systolique–diastolique) est basse, témoignant d'un bas volume d'éjection systolique ;
- en cas de marbrures étendues ou d'un temps de recoloration cutanée allongé ;
- en cas de fièvre élevée ;
- en cas de sepsis à point de départ abdominal et en présence de pertes liquidiennes évidentes.

Ce volume peut être inférieur si apparaissent au cours de l'expansion volémique des signes d'œdème pulmonaire hydrostatique (dyspnée croissante, diminution de la saturation pulsée en oxygène).

En cas de persistance de l'état de choc après une heure de prise en charge, il devient nécessaire d'évaluer la précharge-dépendance avant d'administrer à nouveau des solutés cristalloïdes, car on sait que, dans ce type de situation, seule la moitié des patients augmentent leur débit cardiaque en réponse à une expansion volémique [54] et qu'une balance hydrique fortement positive est un facteur indépendant de mortalité chez les patients en choc septique [41–43]. Ce délai d'une heure est souvent nécessaire pour réaliser une échocardiographie, pour insérer un cathéter artériel et un système de monitoring hémodynamique. La recherche d'une précharge-dépendance peut s'effectuer par la mesure de la variation respiratoire de la pression pulsée chez un patient ventilé avec un volume courant de plus de 7 ml/kg, adapté au ventilateur et sans arythmie cardiaque. De façon alternative, la variabilité respiratoire du diamètre de la veine cave inférieure analysée par échographie peut être utilisée [55]. Il est aussi possible de réaliser un LJP [39] et de suivre la réponse hémodynamique au moyen soit d'un échocardiographe (évolution de l'intégrale temps-vitesse du flux sous-aortique), soit d'un moniteur de débit cardiaque de type « analyse du contour de l'onde de pouls » (Fig. 1). Quels que soient les indices utilisés, il est important de souligner que la présence d'une précharge-dépendance ne signifie pas nécessairement que le patient nécessite une expansion volémique. La décision de poursuivre l'expansion volémique doit se fonder sur la présence simultanée de trois éléments :

- la persistance de signes d'hypoperfusion tissulaire cliniques ou biologiques ;
- la présence d'une précharge-dépendance ;
- l'absence de risques majeurs d'œdème pulmonaire.

En cas de risques majeurs d'œdème pulmonaire ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë associés, le clinicien saura s'aider de la mesure par thermodilution transpulmonaire de l'eau pulmonaire extravasculaire et de l'index de perméabilité vasculaire pulmonaire, et ce, même à ce stade précoce de la prise en charge. Il peut exister des situations associant une eau pulmonaire élevée et 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 une expansion volémique. A contrario, une hypoxémie majeure au premier plan peut faire privilégier l'administration de vasopresseurs malgré la persistance de la précharge-dépendance.

En cas de choc septique intrahospitalier, il est peu probable que l'hypovolémie soit très marquée, car le délai entre le début du sepsis et le diagnostic est par nature 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, il a été montré chez les patients déjà hospitalisés que seule la moitié d'entre eux augmentent leur débit cardiaque en réponse à une expansion volémique [54]. Aussi et en raison des risques liés à un remplissage vasculaire excessif, la démarche thérapeutique doit être plus prudente. Il peut être recommandé de débiter une expansion volémique par 500 ml de cristalloïdes 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 à administrer peut être plus ou moins supérieur à 500 ml selon les mêmes critères que ceux énoncés ci-dessus.

### Objectifs de pression artérielle moyenne

La PAM correspond à la pression d'amont de perfusion des organes et représente donc un objectif important de la prise en charge hémodynamique initiale des patients en choc septique. Les dernières recommandations préconisent de restaurer au minimum une PAM supérieure ou égale à 65 mmHg. Néanmoins, chez les patients en choc septique avec un antécédent d'hypertension artérielle, avoir un objectif de PAM plus élevé entre 80 et 85 mmHg plutôt que 65–70 mmHg permet de diminuer l'incidence de la défaillance rénale et le recours à l'épuration extrarénale [56]. Il faut néanmoins souligner que les patients traités en fonction d'un objectif de PAM entre 80 et 85 mmHg recevront de facto plus de catécholamines et seront plus sujets aux troubles du rythme cardiaque tels que l'arythmie complète par fibrillation auriculaire que les patients traités avec un objectif de PAM entre 65 et 70 mmHg, sans attendre pour autant une différence de mortalité entre les deux groupes [56]. 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 [57]. 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 supérieures ou égales à 20 mmHg qui doivent être compensées par une élévation du même niveau de la pression d'amont, donc de la PAM, en l'absence de possibilité de réduction rapide de la pression intra-abdominale. 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 [58].

## Place des inotropes

La fonction cardiaque est fréquemment altérée dans le choc septique même si le débit cardiaque apparaît conservé, voire augmenté [59]. Ainsi, près de 60 % des patients en choc septique présentent dans les 72 premières heures une dysfonction cardiaque [60]. Néanmoins, l'administration de dobutamine, inotrope de référence [1], à seule fin d'augmenter le débit cardiaque à des seuils supraphysiologiques et in fine de maximaliser le transport artériel en oxygène peut s'avérer délétère (cf. supra) [9]. De plus, la dobutamine 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  $\beta_2$  vasculaires. Ainsi, il est logique de ne débiter le traitement inotrope d'une dysfonction contractile lors du choc septique que si :

- le diagnostic de dysfonction systolique ventriculaire gauche est certain (par exemple fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 45 %, alors que la pression artérielle est restaurée) ;
- le débit cardiaque est insuffisant pour satisfaire les besoins en oxygène des tissus, comme suggéré par une valeur de  $SvcO_2$  abaissée et/ou une différence veino-artérielle de  $PCO_2$  élevée dans un contexte d'hyperlactatémie ;
- la volémie du patient a pu être déjà optimisée et une éventuelle anémie corrigée [57].

Il faut néanmoins garder à l'esprit que lors du sepsis, la réponse des récepteurs  $\beta_1$  aux agents  $\beta_1$ -adrénergiques peut être réduite [61] ne garantissant pas une pleine efficacité de ces agents.

## Prise en charge microcirculatoire

Des anomalies de la microcirculation sont fréquemment retrouvées à la phase initiale du choc septique et sont des facteurs pronostiques indépendants [62]. S'il semble y avoir

une dissociation entre les paramètres macro- et microcirculatoires [63,64], cette dissociation est probablement moins marquée au stade initial du sepsis [65]. À cet égard, il existe à la phase initiale de la prise en charge du choc septique une corrélation significative entre certains paramètres microcirculatoires, la PAM et la  $SvcO_2$  [65]. De même, une amélioration de la microcirculation sublinguale a été rapportée après correction des anomalies de la macrocirculation [66,67], et il a été montré que l'amélioration de la microcirculation en réponse à une attitude de type EGDT était associée à une diminution des défaillances d'organes [68]. Ainsi, il pourrait être intéressant de monitorer la microcirculation dès la prise en charge initiale des patients en choc septique et de guider la prise en charge macrocirculatoire à partir de paramètres microcirculatoires. Néanmoins, les thérapeutiques ciblant spécifiquement la microcirculation, telles que le monoxyde d'azote inhalé ou les donneurs de monoxyde d'azote, n'ont pour le moment pas démontré leur efficacité [69,70].

## Monitoring hémodynamique

Actuellement, l'échographie cardiaque est la technique d'évaluation hémodynamique de première intention à la phase initiale des états de choc [71,72]. L'échographie cardiaque a l'inconvénient de ne pas permettre un monitoring hémodynamique facile et continu. 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 [57,72]. 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 la thermodilution transpulmonaire ou le cathéter artériel pulmonaire. Ce dernier doit être préféré en cas de dysfonction ventriculaire droite suspectée ou diagnostiquée par échocardiographie [57,72].

## Conclusion

Le pronostic du choc septique est intimement lié à la précocité et à l'agressivité de la prise en charge hémodynamique initiale, qui repose à l'heure actuelle toujours sur l'EGDT telle que décrite par Rivers et al. Si l'intérêt de l'EGDT a récemment été remis en cause, une stratégie de prise en charge hémodynamique visant à augmenter le transport en oxygène et à atteindre une  $SvcO_2$  supérieure ou égale à 70 % chez les patients en choc septique avec une  $SvcO_2$  basse reste néanmoins primordiale. Enfin, plus que d'appliquer aveuglément des protocoles prédéfinis, il est préférable

d'individualiser la prise en charge hémodynamique des patients en choc septique.

**Liens d'intérêts :** J-L. Teboul et X. Monnet sont membres du Medical Advisory Board de Pulsion Medical Systems. M. Jozwiak déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

- 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, (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39: 165–228
- Vincent JL, Roman A, De Backer D, Kahn RJ, (1990) Oxygen uptake/supply dependency. Effects of short-term dobutamine infusion. *Am Rev Respir Dis* 142: 2–7
- Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI, (2007) Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 33: 1892–1899
- Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, Rommes JH, Schieveld SJ, Bakker J, (2008) The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Crit Care* 12: R160
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group, (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368–1377
- Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL, (2004) Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 30: 1572–1578
- Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, Pettila V, (2006) Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med* 32: 1336–1343
- van Beest PA, van Ingen J, Boerma EC, Holman ND, Groen H, Koopmans M, Spronk PE, Kuiper MA, (2010) No agreement of mixed venous and central venous saturation in sepsis, independent of sepsis origin. *Crit Care* 14: R219
- Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D, (1994) Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 330: 1717–1722
- Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R, (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO<sub>2</sub> Collaborative Group. *N Engl J Med* 333: 1025–1032
- Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Watson D, Hinds CJ, (1997) Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome. *Crit Care Med* 25: 926–936
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM, Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee, (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32: 858–873
- Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP, Townsend S, Resar RK, Clemmer TP, Ramsay G, (2004) Sepsis change bundles: converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med* 32: S595–S597
- Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S, (2005) The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 9: R764–R770
- Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, Edwards J, Cho TW, Wittlake WA, (2007) Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 35: 1105–1112
- Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J, Ibanez J, Palencia E, Quintana M, de la Torre-Prados MV, Edusepsis Study Group, (2008) Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 299: 2294–2303
- Girardi M, Rinaldi L, Donno L, Marietta M, Codeluppi M, Marchegiano P, Venturelli C, Sopravvivera alla Sepsis Group of the Modena-University Hospital, (2009) Effects on management and outcome of severe sepsis and septic shock patients admitted to the intensive care unit after implementation of a sepsis program: a pilot study. *Crit Care* 13: R143
- Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, Delgado-Rodriguez M, (2010) Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 38: 1036–1043
- Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A, (2010) Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study, (SACiUCI study). *Crit Care* 14: R83
- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC, (2010) The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 36: 222–231
- Nguyen HB, Kuan WS, Batech M, Shrikhande P, Mahadevan M, Li CH, Ray S, Dengel A, ATLAS Investigators, (2011) Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item: a multi-national evaluation. *Crit Care* 15: R229
- Miller RR, 3rd, Dong L, Nelson NC, Brown SM, Kuttler KG, Probst DR, Allen TL, Clemmer TP, Intermountain Healthcare Intensive Medicine Clinical Program, (2013) Multicenter implementation of a severe sepsis and septic shock treatment bundle. *Am J Respir Crit Care Med* 188: 77–82
- Noritomi DT, Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM, Santos SR, Leibel F, Machado FR, (2014) Implementation of a multifaceted sepsis education program in an emerging country setting: clinical outcomes and cost-effectiveness in a long-term follow-up study. *Intensive Care Med* 40: 182–191
- van Zanten AR, Brinkman S, Arbous MS, Abu-Hanna A, Levy MM, de Keizer NF, Netherlands Patient Safety Agency Sepsis Expert Group, (2014) Guideline bundles adherence and mortality in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 42: 1890–1898
- Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, Osborn T, Lemeshow S, Chiche JD, Artigas A, Dellinger RP, (2015) Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* 43: 3–12

26. Damiani E, Donati A, Serafini G, Rinaldi L, Adrario E, Pelaia P, Busani S, Girardis M, (2015) Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 10: e0125827
27. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, Vincent JL, Townsend S, Lemeshow S, Dellinger RP, (2012) Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 12: 919–924
28. Investigators A, Group ACT, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P, (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371: 1496–1506
29. Investigators P, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC, (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370: 1683–1693
30. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM, ProMISe Trial Investigators, (2015) Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 372: 1301–1311
31. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ, Davies A, Delaney A, Harrison DA, Holdgate A, Howe B, Huang DT, Iwashyna T, Kellum JA, Peake SL, Pike F, Reade MC, Rowan KM, Singer M, Webb SA, Weissfeld LA, Yealy DM, Young JD, (2015) A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med* 41: 1549–1560
32. Gu WJ, Wang F, Bakker J, Tang L, Liu JC, (2014) The effect of goal-directed therapy on mortality in patients with sepsis — earlier is better: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 18: 570
33. Levy MM, (2014) Early goal-directed therapy: what do we do now? *Crit Care* 18: 705
34. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S, Yataco AC, Tatem G, Salem D, Moore S, Boka K, Gill JK, Gardner-Gray J, Pflaum J, Domecq JP, Hurst G, Belsky JB, Fowkes R, Elkin RB, Simpson SQ, Falk JL, Singer DJ, Rivers EP, (2016) Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Crit Care* 20: 160
35. Moreno R, Rhodes A, (2010) Evidence should not be viewed in isolation. *Crit Care Med* 38: S528–S533
36. Marik PE, (2011) Surviving sepsis: going beyond the guidelines. *Ann Intensive Care* 1: 17
37. Boulain T, Garot D, Vignon P, Lascarrou JB, Desachy A, Botoc V, Follin A, Frat JP, Bellec F, Quenot JP, Mathonnet A, Dequin PF, Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Group, (2014) Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: a prospective multicentre study. *Crit Care* 18: 609
38. Monnet X, Marik PE, Teboul JL, (2016) Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care* 6: 111
39. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL, (2006) Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med* 34: 1402–1407
40. Monnet X, Teboul JL, (2015) Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care* 19: 18
41. 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, (2006) Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 34: 344–353
42. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA, (2011) Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 39: 259–265
43. Acheampong A, Vincent JL, (2015) A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 19: 251
44. Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, Tan S, Duan K, Dong Y, Xu L, Li N, (2014) Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care* 18: 532
45. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettila V, (2005) Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 31: 1066–1071
46. Dunser MW, Takala J, Ulmer H, Mayr VD, Luckner G, Jochberger S, Daudel F, Lepper P, Hasibeder WR, Jakob SM, (2009) Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med* 35: 1225–1233
47. Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, Teboul JL, (2010) Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care* 14: R142
48. Monnet X, Jabot J, Maizel J, Richard C, Teboul JL, (2011) Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. *Crit Care Med* 39: 689–694
49. Persichini R, Silva S, Teboul JL, Jozwiak M, Chemla D, Richard C, Monnet X, (2012) Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Crit Care Med* 40: 3146–3153
50. Maas JJ, Pinsky MR, de Wilde RB, de Jonge E, Jansen JR, (2013) Cardiac output response to norepinephrine in postoperative cardiac surgery patients: interpretation with venous return and cardiac function curves. *Crit Care Med* 41: 143–150
51. Georger JF, Hamzaoui O, Chaari A, Maizel J, Richard C, Teboul JL, (2010) Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive Care Med* 36: 1882–1889
52. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, Arnold RC, Colilla S, Zanotti S, Hollenberg SM, Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock Investigators, (2007) Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 49: 88–98, 98.e1–98.e2
53. Sennoun N, Montemont C, Gibot S, Lacolley P, Levy B, (2007) Comparative effects of early versus delayed use of norepinephrine in resuscitated endotoxic shock. *Crit Care Med* 35: 1736–1740
54. Michard F, Teboul JL, (2002) Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 121: 2000–2008
55. Feissel M, Michard F, Faller JP, Teboul JL, (2004) The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 30: 1834–1837
56. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Dequin PF, 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 E, Pradel G, Lesieur O, Ricard JD, Herve F, du Cheyron D, Guerin C, Mercat A, Teboul JL, Radermacher P, SEPSISPAM Investigators, (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370: 1583–1593
57. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL,

- Rhodes A, (2014) Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 40: 1795–1815
58. Panwar R, Lanyon N, Davies AR, Bailey M, Pilcher D, Bellomo R, (2013) Mean perfusion pressure deficit during the initial management of shock — an observational cohort study. *J Crit Care* 28: 816–824
59. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F, (2003) Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 1270–1276
60. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F, (2008) Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 36: 1701–1706
61. Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH, (1993) Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med* 21: 31–39
62. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, Vincent JL, (2013) Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med* 41: 791–799
63. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL, (2002) Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 98–104
64. Hernandez G, Teboul JL, (2016) Is the macrocirculation really dissociated from the microcirculation in septic shock? *Intensive Care Med* 42: 1621–1624
65. Teboul JL, Duranteau J, (2012) Alteration of microcirculation in sepsis: a reality but how to go further? *Crit Care Med* 40: 1653–1654
66. Pottecher J, Deruddre S, Teboul JL, Georger JF, Laplace C, Benhamou D, Vicaut E, Duranteau J, (2010) Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med* 36: 1867–1874
67. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Buchele G, Simion D, Chierago ML, Silva TO, Fonseca A, Vincent JL, De Backer D, (2010) Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 36: 949–955
68. Trzeciak S, McCoy JV, Phillip Dellinger R, Arnold RC, Rizzuto M, Abate NL, Shapiro NI, Parrillo JE, Hollenberg SM, Microcirculatory Alterations in Resuscitation and Shock (MARS) Investigators, (2008) 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* 34: 2210–2217
69. Boerma EC, Koopmans M, Konijn A, Kaiferova K, Bakker AJ, van Roon EN, Buter H, Bruins N, Egbers PH, Gerritsen RT, Koetsier PM, Kingma WP, Kuiper MA, Ince C, (2010) 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* 38: 93–100
70. Trzeciak S, Glaspey LJ, Dellinger RP, Durflinger P, Anderson K, Dezfulian C, Roberts BW, Chansky ME, Parrillo JE, Hollenberg SM, (2014) Randomized controlled trial of inhaled nitric oxide for the treatment of microcirculatory dysfunction in patients with sepsis. *Crit Care Med* 42: 2482–2492
71. Vincent JL, De Backer D, (2013) Circulatory shock. *N Engl J Med* 369: 1726–1734
72. Teboul JL, Saugel B, Cecconi M, De Backer D, Hofer CK, Monnet X, Perel A, Pinsky MR, Reuter DA, Rhodes A, Squara P, Vincent JL, Scheeren TW, (2016) Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Med* 42: 1350–1359