

Actualités dans la prise en charge du choc septique en réanimation — Campagne « Survivre au Sepsis » : qu'en est-il en 2011 ?

Latest developments in managing septic shock during intensive care —
“Surviving Sepsis” campaign, where are we in 2011?

F. Leclerc · A. Botte · M.-E. Lampin · S. Leteurtre

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Introduction

Le sepsis grave est une cause majeure de mortalité et de morbidité, tant chez l'adulte que chez l'enfant admis en réanimation [1,2]. Au Royaume-Uni, environ 1 000 enfants ayant un sepsis grave sont admis chaque année dans les unités de réanimation pédiatriques (URP), avec un taux de mortalité allant jusqu'à 20 % [3]. Lancée en 2002, avec l'objectif de diminuer la mortalité de 25 % en cinq ans, la campagne « Survivre au Sepsis » (SAS) s'est accompagnée de la publication de recommandations, les premières en 2004 et émanant de 11 sociétés professionnelles [4] et les secondes en 2008 impliquant 18 sociétés [5]. Ces recommandations sont déclinées en bouquets (définis comme un groupe d'interventions qui ont un effet bénéfique sur l'évolution meilleure lorsqu'elles sont implémentées ensemble plutôt qu'isolément : http://ssc.sccm.org/6hr_bundles) et sont fondées sur le traitement guidé par des objectifs précoces (*early goal directed therapy* : EGDT [6]) [7]. Ces recommandations comportent un versant pédiatrique [5] (pp 314–6), repris par la récente *task force* [8]. En France, un groupe de travail a été constitué en 2005 avec le but de promouvoir ces recommandations en produisant un texte consensuel, focalisé sur l'identification précoce des malades septiques, qu'il s'agisse d'adultes ou d'enfants, et l'organisation de la prise en charge initiale, et notamment l'articulation entre les services d'urgences (y compris préhospitaliers) et les services de réanimation [9,10]. Depuis 2002, de nombreuses études menées chez l'adulte ont montré les effets bénéfiques sur la mortalité de l'application des bouquets de recommandations (Tableau 1). Ainsi, dans l'étude d'Otero et al. regroupant les centres qui avaient mis en place un programme « sepsis » et totalisant 1 298 patients adultes, le taux moyen de mortalité avait baissé

de $44,8 \pm 7,8$ % (extrêmes : 29,3–55,0 %) avant l'implémentation à $24,5 \pm 5,5$ % (18,2–33,0 %) après l'implémentation [11]. De même, Jones et al. ont identifié neuf études randomisées publiées avant août 2007 (totalisant 1 021 adultes ayant un sepsis) et comparant un traitement selon un protocole de réanimation dite « quantitative » (visant des objectifs prédéfinis ou supraphysiologiques, comme par exemple l'EGDT) et le traitement standard : si le traitement « quantitatif » était associé à une baisse de la mortalité (OR : 0,64 ; IC 95 % : [0,43–0,96]), c'est lorsqu'il était appliqué précocement (dès l'identification du sepsis ou dans les 24 heures) que l'effet était net (OR : 0,50 ; IC 95 % : [0,37–0,69]), alors qu'appliqué tardivement (au-delà de 24 heures) le traitement « quantitatif » n'influait pas la mortalité (OR : 1,16 ; IC 95 % : [0,60–2,22]) [12]. Les études les plus récentes semblent confirmer l'effet bénéfique de l'application de ces recommandations. Ainsi, dans l'étude internationale incluant 165 unités et 15 022 adultes, la mortalité est passée de 37 % lors du premier trimestre à 30,8 % au bout de deux ans ($p = 0,001$) [7]. Pour Cardoso et al., le nombre de patients à traiter pour sauver une vie était de six [13], proche de ceux de 3 à 11 dans les études colligées par Otero et al. [11].

Que sait-on des bénéfices de l'application des recommandations de la campagne SAS chez l'enfant ?

Les données pédiatriques sont pauvres, et ne concernent souvent qu'un des éléments des « bouquets », même si plusieurs études apportent des informations importantes.

Dans leur étude rétrospective incluant 91 enfants en choc septique transférés d'un hôpital général vers un centre universitaire, Han et al., avant même la publication des premières recommandations de la campagne SAS en 2004, observaient que la réanimation initiale (dans l'hôpital général) était en accord avec les recommandations de l'American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support (ACCM/PALS) [14] dans seulement 30 % des cas (survie dans ce cas : 93 %) ; la mortalité était moindre quand

F. Leclerc (✉) · A. Botte · M.-E. Lampin · S. Leteurtre
Service de réanimation pédiatrique,
CHU de Lille, université de Lille-II, Lille, France
e-mail : francis.leclerc@chru-lille.fr

Tableau 1 Bouquets (adaptés à l'enfant) devant être complétés dans les six et les 24 premières heures

<p>OBJECTIFS POUR LES SIX PREMIÈRES HEURES</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) MESURER le lactate sérique 2) PRÉLEVER des hémocultures avant l'administration des antibiotiques 3) PRESCRIRE dans l'heure (2008) une antibiothérapie probabiliste à large spectre 4) En cas d'hypotension (ou signes d'hypoperfusion) ou lactate > 4 mmol/L, DÉBUTER une expansion volémique avec 20-40ml par kg de poids corporel estimé, UTILISER des vasopresseurs pour traiter l'hypotension pendant et après l'expansion volémique initiale 5) En cas d'hypotension ou lactate > 4 mmol/L persistants, MESURER la PVC et la ScvO₂, ou la SvO₂ et 6) MAINTENIR la PVC entre 8 et 12 mmHg, ENVISAGER un traitement inotrope positif (et/ou transfusion par concentrés globulaires si hémocrite < 30%) si ScvO₂ < 70% ou SvO₂ < 65%, et PVC > 8mmHg. <p>OBJECTIFS POUR LES PREMIÈRES 24 HEURES</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) MAINTENIR la glycémie < 8,3 mmol/L (<i>ADULTE</i>) 2) PRESCRIPTION de drotrecogine en fonction des recommandations du service (<i>ADULTE</i>) 3) ADMINISTRER de faibles doses de corticoïdes en cas de choc septique nécessitant l'utilisation de vasopresseurs pendant plus de 6 heures 4) UTILISER une stratégie de ventilation protectrice, avec une pression de plateau < 30 cmH₂O chez les patients ventilés mécaniquement
<p>PVC: pression veineuse centrale; SvO₂: saturation veineuse en oxygène; ScvO₂: saturation en oxygène du sang veineux cave supérieur</p>

la pratique suivait ces recommandations (8 vs 38 % ; $p < 0,001$) [15]. Dans l'étude rétrospective des dossiers de 90 enfants ayant un sepsis grave ($n = 15$) ou un choc septique ($n = 75$), Oliveira et al. rapportaient que les enfants en choc septique qui recevaient moins de 20 ml/kg de remplissage dans la première heure de traitement avaient un taux de mortalité de 73 contre 33 % chez ceux qui recevaient plus de 40 ml/kg ; $p < 0,05$. Les enfants traités moins de 30 minutes après le diagnostic de sepsis grave avaient une mortalité moindre (40 %) que ceux traités plus de 60 minutes après le diagnostic (73 %) p inférieur à 0,05 [16]. Ainsi, un traitement « agressif » précoce a des effets bénéfiques sur le pronostic.

De Oliveira et al. ont récemment comparé, de façon prospective, deux groupes d'enfants ayant un sepsis grave, traités selon les recommandations de l'ACCM/PALS, l'un (51 enfants) chez qui le traitement était guidé par la saturation en oxygène du sang veineux cave supérieur (ScvO₂), et

l'autre (51 enfants) chez qui la ScvO₂ n'était pas utilisée. Dans le groupe ScvO₂, la mortalité à 28 jours était moindre (11,8 vs 39,2 % ; $p = 0,002$) et moins de nouvelles défaillances d'organe étaient observées ($p = 0,03$) ; le remplissage par cristalloïdes était plus important (28 [20–40] vs 5 ml/kg [0–20] ; $p < 0,0001$), le pourcentage de transfusés plus élevé (45,1 vs 15,7 % ; $p = 0,002$) de même que le pourcentage d'enfants recevant un traitement inotrope dans les six premières heures (29,4 vs 7,8 % ; $p = 0,01$) [17]. Une donnée de cette étude est surprenante : la lactatémie initiale était plus basse (1,2 mmol/l [0,8–2,3] dans le groupe témoin ; 1,1 mmol/l [0,7–2,5] dans le groupe intervention) que celle rapportée chez l'adulte : $7,4 \pm 4,6$ mmol/l chez les patients de Nguyen et al. [18]. Quoiqu'il en soit, cette étude semble confirmer que l'EGDT, avec l'objectif d'avoir une ScvO₂ supérieure ou égale à 70 %, a un effet bénéfique sur le devenir des enfants ayant un sepsis grave.

Quelles sont les barrières à l'implémentation des recommandations de la campagne SAS ?

Carlbotom et al., à partir d'une enquête téléphonique auprès des responsables médicaux et des cadres supérieurs de soins de 100 services d'accueil des urgences nord-américains pour adultes (53 % de taux de réponse) ont dressé la liste des barrières principales : le « top 3 » de celles-ci comportait en premier le personnel infirmier nécessaire, puis le monitoring de la pression veineuse centrale (PVC) et, enfin, l'identification des malades septiques. À noter que 23 % des services n'avaient pas de protocole « sepsis » ou n'avaient pas prévu d'en faire un, et que 16 % des médecins étaient en désaccord avec l'EGDT [19]. Dans l'étude par questionnaire menée en 2007 auprès de médecins d'adultes de Grande-Bretagne, des États-Unis, d'Australie et de Nouvelle-Zélande, les barrières à l'implémentation du bouquet des six premières heures les plus fréquemment mentionnées étaient le manque de temps (aux urgences) et l'absence de preuve d'efficacité de l'EGDT (en réanimation) ; 20 % des médecins des urgences disaient n'avoir pas connaissance de l'EGDT [20]. Dans notre enquête menée en 2008 auprès des 37 unités et services de réanimation pédiatrique français (trois de centres hospitaliers généraux et 34 de centres hospitaliers universitaires) figurant dans l'annuaire du GFRUP, 83 % des réanimateurs pédiatres et 91 % des pédiatres de Smur utilisaient un protocole écrit de traitement du sepsis ; les barrières à l'implémentation des recommandations de la campagne SAS les plus souvent mentionnées étaient, pour les réanimateurs pédiatres, le monitoring de la ScvO₂ (76 % des répondants), puis la collaboration entre les équipes des urgences et de réanimation (27 %) et l'accès à un protocole de traitement du sepsis grave (24 %), et pour les pédiatres de Smur le monitoring de la ScvO₂ (89 %), puis l'insertion d'un cathéter veineux central et le

monitorage de la PVC (33 %) [21]. Malheureusement, nous ne disposons pas, dans cette étude, de données concernant les unités d'accueil des urgences pédiatriques. En effet, en France, l'organisation des soins est différente de celle des États-Unis et la prise en charge du sepsis grave aux urgences durant les six premières heures (et incluant la pose d'un cathéter sous clavier ou jugulaire interne et la surveillance de la PVC et de la ScvO₂), est difficile, voire impossible, notamment en raison du manque de moyens techniques et humains des structures d'urgences. Des barrières proches avaient été rapportées par le groupe de Pittsburgh, dès 2003 (sepsis grave et choc septique difficile à reconnaître précocement, insuffisance de formation et d'entraînement aux gestes techniques tels que l'intubation et la mise en place de cathéters veineux centraux) [15]. Plus récemment, les mêmes barrières à l'application des recommandations de l'ACCM/PALS ont été identifiées par l'étude brésilienne de Oliveira et al. (absence d'accès vasculaire adéquat, non-reconnaissance précoce du choc, absence de personnel, d'objectifs et de protocole de traitement) [16] et par l'audit fait par la société de réanimation pédiatrique du Royaume-Uni auprès de 17 services de réanimation pédiatrique et deux systèmes de transport (retard diagnostique et thérapeutique, délai de mise en place du cathéter veineux central) [3]. En bref, ces études ont identifié de nombreuses et importantes barrières à la réanimation optimale des patients ayant un sepsis grave.

L'EGDT et les recommandations de la campagne SAS sont-ils largement appliqués ou contestés, neuf ans après la publication de Rivers et al. ?

Application des recommandations chez l'adulte

Une étude par questionnaire menée en 2007 auprès de médecins de Grande-Bretagne, des États-Unis, d'Australie et de Nouvelle-Zélande (2 461 réponses soit un taux de 21 %) a montré que les éléments du bouquet des six premières heures étaient appliqués de façon très variable selon les pays et la spécialité des médecins (urgences ou réanimation) : lactate initialement dosé par 30 à 78 % des médecins, remplissage pour obtenir une PVC de 8–12 mHg par 15 à 60 %, transfusion si ScvO₂ inférieur à 70 % et hémocrite inférieur à 30 % par 15 à 70 %, mise en place d'un cathéter artériel par 20 à 89 % et d'un cathéter de PVC par 44 à 83 % ; le bouquet n'était appliqué totalement que par 0,1 % des médecins ayant répondu à l'enquête. [20]. L'analyse de huit études dans lesquelles les bouquets de la campagne SAS ont été utilisés entre 1980 et 2008 (une étude randomisée, sept comparaisons historiques) a donné les résultats suivants : l'utilisation des bouquets était associée à une meilleure survie (OR : 1,91 ; IC 95 % : 1,49–2,45) et à une plus large

utilisation des antibiotiques. Par contre, les autres éléments des bouquets étaient très diversement appliqués et leur impact sur la survie incertain [22]. L'étude prospective australienne (ARISE), incluant 324 adultes ayant un sepsis grave ou un choc septique, a évalué comment étaient appliqués les éléments du bouquet des six premières heures de la campagne SAS : un cathéter artériel était mis en place chez 44 % des patients, un cathéter de PVC chez 37 %, un cathéter de ScvO₂ chez 0 % ; 32 % recevaient un vasopresseur, 7,5 % une transfusion de culot globulaire, 2,5 % de la dobutamine et 18,5 % étaient ventilés mécaniquement. Même sans la mesure de la ScvO₂ la mortalité en réanimation et hospitalière était respectivement de 18,8 et 23,1 %, plus basse que dans de nombreuses autres études utilisant la ScvO₂ [23]. Dans l'étude prospective portugaise incluant 778 adultes ayant un sepsis sévère ou un choc septique, le bouquet des six premières heures était ainsi appliqué : mesure du lactate chez 62 % des patients, remplissage vasculaire chez 69 %, prélèvement bactériologique avant l'antibiothérapie chez 77 %, hémoculture chez 48 %, antibiotiques prescrits dans l'heure suivant le diagnostic chez 52 %, vasopresseurs chez 78 %, mesure de la PVC chez 56 %, monitoring de la ScvO₂ chez 17 % et dobutamine chez 52 % ; le bouquet initial complet était appliqué chez 12 % des patients [13], chiffre comparable au 10,7 % de la dernière étude française [24] et au 11,2 % de l'étude espagnole [25], mais plus faible que les 31,3 % de l'étude internationale [7].

Applications des recommandations chez l'enfant

Au Royaume-Uni un audit réalisé en 2007 (durant six mois) dans 17 unités de réanimation pédiatrique et deux services de transport pédiatrique a montré que les recommandations 2002 de l'ACCM-PALS n'étaient appliquées que chez 8 % (38 % si on ne tient pas compte de la recommandation d'administrer des corticoïdes) des 107 enfants développant un choc septique en réanimation ou ne le corrigeant pas (mortalité 26 %) [3]. De façon similaire, une étude française concernant 21 enfants décédés d'infection bactérienne sévère rapportait que le traitement n'était pas optimal dans 76 % des cas ; les erreurs identifiées étaient le retard de l'appel du médecin par les parents (33 %), la sous-estimation de la gravité (38 %), le retard d'administration des antibiotiques en cas de purpura (38 %) et un remplissage initial insuffisant ou non répété (24 %) [26]. Ces données indiquent qu'il reste beaucoup à faire pour que les recommandations de l'ACCM/PALS soient largement appliquées.

Critiques de l'EGDT et des bouquets de la campagne SAS

Elles sont nombreuses et vives [11,27,28]. En effet, deux éléments, l'antibiothérapie précoce et le remplissage initial

rapide [8], reposent sur des preuves contrairement aux autres éléments des bouquets. À la suite de la publication de Kumar et al. [29], une étude rétrospective a confirmé l'impact de l'antibiothérapie précoce sur le pronostic : sur un collectif de 261 adultes traités dans un service des urgences pour un sepsis sévère ou un choc septique (mortalité hospitalière 31 %), Gaieski et al. ont montré que le délai entre l'admission et l'antibiothérapie appropriée (OR de décès : 0,30 IC 95 % : [0,11–0,83] pour une valeur seuil < 1 heure) et le délai entre la « qualification » pour l'EGDT et l'antibiothérapie appropriée (OR de décès : 0,50 IC 95 % : [0,27–0,92] pour une valeur seuil \leq à 1 heure) influençaient la mortalité (les délais jusqu'à l'antibiothérapie, appropriée ou non, n'étaient pas déterminants) [30]. À l'inverse, le choix de la PVC pour guider le remplissage et l'utilisation de la ScvO₂ comme objectif de la réanimation, de même que les moyens pour la normaliser (transfusion, inotropes), sont très controversés [27]. Les principales questions que soulève l'algorithme de l'EGDT sont résumées dans la Figure 1 inspirée de l'article de Mathonnet et al. [28]. Concernant la ScvO₂, l'incidence de valeurs basses chez les adultes en choc septique n'est que de 16 % dans l'étude de van Beest et al. [31] ; dans l'étude pédiatrique de de Oliveira et al. cette incidence était de 41 % dans le groupe témoin et de 31 % dans le groupe intervention [17]. De plus, des valeurs de ScvO₂ anormalement élevées (90 à 100 %) peuvent être associées à une mortalité augmentée [32].

Impact sur la mortalité

À l'heure actuelle, il est difficile de préciser si la baisse de la mortalité observée dans de nombreuses études [11] est liée à l'ensemble des éléments des bouquets ou à quelques-uns d'entre eux, voire à d'autres facteurs [7]. Ainsi, ont été rapportés comme ayant un effet bénéfique sur la survie les éléments suivants : la réalisation d'hémoculture et l'administration de vasopresseurs [13], l'obtention d'une ScvO₂ supérieure ou égale à 70 % [25], l'antibiothérapie précoce et l'administration de drotrecogine alpha [33], et dans l'étude internationale l'administration d'antibiotiques, l'obtention d'hémocultures et le contrôle glycémique [7]. Il en résulte que certaines recommandations de l'EGDT et de la campagne SAS sont rarement adoptées. Ainsi, dans l'étude australienne citée plus haut, aucun monitoring de la ScvO₂ n'était réalisé ; pourtant, la mortalité hospitalière était comparable, voire plus faible que celle d'autres études récentes ayant appliqué l'EGDT [23]. La mesure de la ScvO₂ étant une barrière fréquemment citée, Jones et al. ont récemment comparé de façon randomisée deux protocoles chez 300 adultes admis pour sepsis grave ou choc septique ; l'un utilisait la clairance du lactate et l'autre la ScvO₂ comme objectif pour la réanimation initiale. La mortalité hospitalière n'était pas différente entre les deux groupes (23 % dans le groupe ScvO₂ vs 17 % dans le groupe lactate) [34].

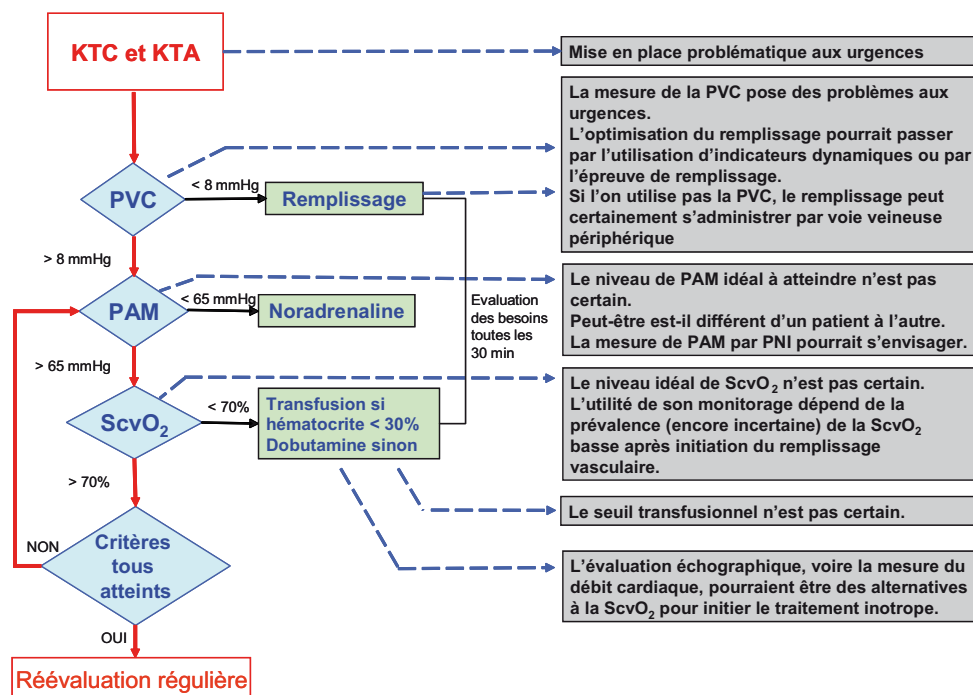


Fig. 1 Interrogations soulevées par l'algorithme *early goal-directed therapy* [28] KTC : cathéter veineux central ; KTA : cathéter artériel ; PVC : pression veineuse centrale ; PAM : pression artérielle moyenne (la valeur de 65 mmHg s'applique à l'adulte) ; PNI : pression artérielle non invasive ; ScvO₂ : saturation en O₂ du sang veineux cave supérieur.

Conclusion

Il ne fait pas de doute que l'amélioration du pronostic du sepsis grave et du choc septique passe par leur identification et leur traitement précoce (la phase des six premières heures — *golden hours* — est cruciale). L'administration d'une antibiothérapie appropriée et le remplissage précoce sont des éléments clés qui ne sont pas discutés. À l'inverse, d'autres éléments de l'EGDT, particulièrement l'utilisation de la PVC et de la ScvO₂, comme objectifs de traitement sont très critiqués. Quoiqu'il en soit, les documents de la campagne SAS sont des outils très utiles pour démarrer la mise en place d'un protocole tenant compte des ressources locales. En France, la mise en place d'un cathéter veineux central est difficile dans les structures d'urgences et les enfants ayant un sepsis grave sont rapidement transférés en réanimation. Notre protocole actuel comporte la mesure de la lactatémie comme marqueur de sévérité et de réponse au traitement, la noradrénaline en cas de choc ne répondant pas au remplissage, la réalisation précoce et répétée de l'échographie-Doppler (en utilisant les indices dynamiques de réponse au remplissage), associés à la mesure de la PVC et de la ScvO₂ [10,35]. Les études en cours (dites "pragmatiques"), chez les adultes (ProCESS aux États-Unis, ARISE en Australie et en Nouvelle-Zélande, et PRoMiSe au Royaume-Uni) devraient préciser l'impact de l'EGDT sur le pronostic et la place de chaque élément des bouquets, tout particulièrement de la ScvO₂.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL (2007) Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 119:487–94
- Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al (2003) The epidemiology of severe sepsis in children in the united states. *Am J Respir Crit Care Med* 167:695–701
- Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, Nadel S (2009) Emergency management of children with severe sepsis in the united kingdom: the results of the paediatric intensive care society sepsis audit. *Arch Dis Child* 94:348–53
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al (2004) Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858–73
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al (2008) Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36:296–327
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–77
- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al (2010) The surviving sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 36:222–31
- Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al (2009) Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American college of critical care medicine. *Crit Care Med* 37:666–88
- Groupe, transversal, sepsis (2007) Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. *Réanimation* 16 (Suppl 1):S1–S21
- Martin C, Brun-Buisson C (2007) Initial management of severe sepsis in adults and children. *Ann Fr Anesth Reanim* 26:53–73
- Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, et al (2006) Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest* 130:1579–95
- Jones AE, Brown MD, Trzeciak S, Shapiro NI, et al (2008) The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med* 36:2734–9
- Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, et al (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
- Carcillo JA, Fields AI (2002) Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 30:1365–78
- Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al (2003) Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 112:793–9
- Oliveira CF, Nogueira de Sa FR, Oliveira DS, et al (2008) Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: barriers to the implementation of the American college of critical care medicine/pediatric advanced life support guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care* 24:810–5
- de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, et al (2008) Accm/pals haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 34:1065–75
- Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, et al (2010) Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *J Inflamm (Lond)* 7:6
- Carlbom DJ, Rubenfeld GD et al (2007) Barriers to implementing protocol-based sepsis resuscitation in the emergency department—results of a national survey. *Crit Care Med* 35:2525–32
- Reade MC, Huang DT, Bell D, et al (2010) Variability in management of early severe sepsis. *Emerg Med J* 27:110–5
- Leclerc F, Bentaoui S, Leteurte S, et al (2009) Campagne « Survivre au Sepsis ». Les recommandations sont-elles connues des pédiatres des services mobiles d'urgences et de réanimation et des services ou unités d'accueil des urgences et de réanimation pédiatrique ? 37^e congrès de la SRLF Elsevier Masson SAS, Paris
- Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al (2010) Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 38:668–78
- Peake SL, Bailey M, Bellomo R, et al (2009) Australasian resuscitation of sepsis evaluation (arise): a multi-centre, prospective, inception cohort study. *Resuscitation* 80:811–8
- Lefrant JY, Muller L, Raillard A, et al (2010) Reduction of the severe sepsis or septic shock associated mortality by reinforcement of the recommendations bundle: a multicenter study. *Ann Fr Anesth Reanim* 29:621–8
- Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, et al (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* 38:1036–43

26. Launay E, Gras-Le Guen C, Martinot A, et al (2010) Suboptimal care in the initial management of children who died from severe bacterial infection: a population-based confidential inquiry. *Pediatr Crit Care Med* 11:469–74
27. Marik PE, Varon J (2010) Early goal-directed therapy: on terminal life support? *Am J Emerg Med* 28:243–5
28. Mathonnet A, Runge I, Boulain T (2010) Nine years after the early goal-directed therapy. *Reanimation* 19:154–62
29. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589–96
30. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al (2010) Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 38:1045–53
31. van Beest PA, Hofstra JJ, Schultz MJ, et al (2008) The incidence of low venous oxygen saturation on admission to the intensive care unit: a multicenter observational study in the netherlands. *Crit Care* 12:R33
32. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, et al (2010) Multicenter study of central venous oxygen saturation ScvO₂ as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med* 55:40–46.e41
33. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al (2009) Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 180:861–6
34. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al (2010) Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 303:739–46
35. Leclerc F, Botte A, Binoche A, et al (2010) Choc septique : définitions, physiopathologie, circonstances de survenue et perspectives thérapeutiques In *Réanimation pédiatrique 2e édition et après* Paris: pp 239-57. Ed Doin, Paris