

Recommandations hémodynamiques de la *Surviving Sepsis Campaign* : où en sommes-nous aujourd'hui ?

Hemodynamic Guidelines from the Surviving Sepsis Campaign: Where Do we Stand Today?

P.-Y. Olivier · F. Beloncle · P. Asfar

Reçu le 29 octobre 2014; accepté le 30 janvier 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé *Introduction* : Deux ans après la parution des dernières recommandations de la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), voyons quelles sont les nouveautés sur les objectifs et les moyens de la prise en charge hémodynamique initiale. *Matériel et méthode* : Les objectifs hémodynamiques et les thérapeutiques recommandés par la SSC à la phase initiale du choc septique ont été repris et analysés au regard de la littérature récente.

Résultats : L'évaluation de l'état hémodynamique du patient au cours du remplissage nécessite probablement des ajustements, mais il n'existe actuellement pas d'étude suffisamment puissante pour les étayer. Le seuil de pression artérielle cible de 65 mmHg pour la population générale pourrait être ajusté à 80-85 mmHg chez les patients hypertendus. L'objectif transfusionnel proposé de 7 à 9 g/dL d'hémoglobine pourrait être ramené à 7 g/dL.

Conclusion : En dehors de quelques modifications mineures, la littérature des deux dernières années n'appelle pas une réécriture des recommandations de la SSC. L'impact réel de ces dernières reste cependant mal évalué.

Mots clés Choc septique · Recommandation · Revue · Mise à jour

Abstract *Introduction*: Two years after the last Surviving Sepsis Campaign (SSC) guidelines, we reviewed initial hemodynamic support in septic shock.

Material and methods: Last SSC guidelines for hemodynamic goals and initial treatment in septic shock were discussed in light of the latest publications.

Results: Hemodynamic status during volemic expansion could be better evaluated. However at this time, guideline modifications cannot be supported in the absence of sufficiently robust studies. A minimal mean arterial pressure tar-

get of 65 mmHg seems to be suitable for general population, but a higher threshold [80-85 mmHg] can be proposed for patients with chronic hypertension. Hemoglobin target for transfusion of 7 to 9 g/dL in the SSC guidelines, could be decreased to 7 g/dL.

Conclusion: Although some points could be updated, current data in the literature do not support important SSC guideline modifications. The real impact of these recommendations remains difficult to assess.

Keywords Septic shock · Guidelines · Review · Update

Introduction

Deux ans se sont écoulés depuis les dernières recommandations de la *Surviving Sepsis Campaign* (SSC). Cette dernière avait vu le jour en 2002 avec l'objectif ambitieux de réduire de 25 % la mortalité des patients atteints de choc septique, qui représentent 10 à 15 % des admissions en réanimation. Elle publiait en 2004 ses premières recommandations avec pour objectif la généralisation des stratégies de support hémodynamique initial très agressives et des objectifs chiffrés. S'il est difficile de quantifier précisément leur impact, ces recommandations ont sans doute contribué à l'amélioration du pronostic des patients [1].

En 2012 paraissait la troisième révision de ces recommandations [2]. Elles énonçaient cinq objectifs hémodynamiques dans les six premières heures :

- pression veineuse centrale entre 8 et 12 mmHg ;
- pression artérielle moyenne supérieure à 65 mmHg ;
- diurèse supérieure à 0,5 mL/Kg/h ;
- saturation veineuse en oxygène à 65 % (sur sang veineux mêlé, ou 70 % sur le sang de la veine cave supérieure) ;
- normalisation de la lactatémie.

En s'appuyant sur deux moyens principaux pour y parvenir : l'expansion volémique et les catécholamines, ainsi que

P.-Y. Olivier (✉) · F. Beloncle · P. Asfar
CHU d'Angers, département de réanimation médicale et médecine hyperbare, 4 rue Larrey, F-49100 Angers
e-mail : pyvesolivier@gmail.com

sur des thérapeutiques adjuvantes, telles que la transfusion de globules rouges et/ou les corticoïdes.

L'objectif de cet article est donc de voir, point par point, si les objectifs hémodynamiques fixés par la SSC sont toujours pertinents deux ans après leur publication. Nous discuterons ensuite des moyens thérapeutiques recommandés pour les atteindre. Nous n'aborderons pas les traitements étiologiques ou de seconde ligne, pour nous concentrer sur la prise en charge hémodynamique initiale.

Prise en charge hémodynamique initiale du choc septique : quels objectifs ?

Pression veineuse centrale

Historiquement, ce critère est issu de l'étude de Rivers, publiée dans le NEJM en 2001 [3], montrant l'efficacité de l'utilisation précoce d'un arbre décisionnel pour la prise en charge hémodynamique des chocs septiques, dont la première étape est une expansion volémique pour les patients présentant une pression veineuse centrale (PVC) inférieure à 8 mmHg. Il s'appuyait alors sur des cohortes de patients [4,5] chez qui la présence d'une PVC inférieure à 8 mmHg était significativement associée à une meilleure réponse au remplissage.

Pendant, d'autres études ne retrouvent aucun lien entre PVC et réponse au remplissage [6,7]. Dans les années qui suivirent les premières recommandations de la SSC, plusieurs éditoriaux ont contesté l'utilisation de la PVC, puis deux méta-analyses de Marik en 2008 et en 2013 ont confirmé que la mesure de la PVC statique ne permettait pas de prédire la réponse au remplissage [8,9].

Si la PVC ne peut être utilisée pour estimer la réponse au remplissage, il est nécessaire d'identifier les patients qui peuvent bénéficier d'un remplissage vasculaire, afin d'éviter une hypovolémie latente ou un remplissage excessif, tous deux associés à une morbidité [10,11]. En effet, selon les études, seuls 40 à 70 % des patients en instabilité hémodynamique bénéficient d'une expansion volémique et les effets délétères d'un remplissage excessif sont connus [10].

La pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), qui présente les mêmes limites, ne doit pas être utilisée seule pour prédire la réponse au remplissage [12]. Toutefois, des valeurs basses de PVC ou de PAPO peuvent être utilisées pour guider la stratégie de remplissage.

Les méthodes de mesures dynamiques fondées sur l'interaction cœur/poumons peuvent être une alternative. La plus étudiée est la variation de pression pulsée, ou ΔPP , qui utilise les variations dans l'amplitude du tracé de pression artérielle sanglante induites par les variations respiratoires. Ce critère est bien évalué et a fait la preuve de son efficacité dans la prédiction de la réponse au remplissage [13]. D'autres mesu-

res fondées sur ces interactions, utilisant notamment des dispositifs peu ou pas invasifs (oxymètre de pouls, tensiomètre transcutané, échographie cardiaque...) ont aussi montré leur efficacité à prédire la réponse au remplissage [14-16]. Mais, à ce jour, aucune étude incontestable n'a prouvé la supériorité d'une stratégie de remplissage guidée par ces mesures dynamiques comparée à une prise en charge standard, telle que recommandée par la SSC. De plus, ces indicateurs comportent des limites : ils nécessitent un patient bien adapté au respirateur, un volume courant suffisant (volume courant > 7 mL/kg) [17], avec des poumons compliants (>30 mL/CmH₂O), une absence d'arythmie et sont, de plus, difficiles à interpréter pour les patients sous catécholamines à fortes doses [18]. Il en découle que ces indicateurs, si l'on s'en tient aux strictes conditions dans lesquelles ils ont été étudiés, ne sont applicables qu'à une faible proportion de patients de réanimation [19].

En dehors des mesures fondées sur l'interaction cœur/poumons, l'alternative est le lever de jambe passif. Ce dernier a fait la preuve de son efficacité dans la prédiction de la réponse au remplissage : elle est excellente avec un dispositif continu de mesure du débit cardiaque et acceptable avec d'autres indicateurs, notamment la PVC (qui, utilisée de cette façon, redevient pertinente) [20].

Enfin, le « fluid challenge » est sans doute l'alternative la plus pragmatique, bien que la grande disparité des pratiques, tant dans les volumes administrés que dans les critères de jugement, n'ait pas permis à ce jour une évaluation précise. Certains auteurs commencent à proposer des volumes réduits et des procédures plus standardisées [21].

Mais aussi convaincantes que soient les nombreuses publications [13-21] exposant la pertinence de ces outils de guidage du remplissage, il s'agit d'études physiologiques, et/ou portant sur de petites séries. Seules de grandes études randomisées contrôlées pourraient nous apporter une réponse sur leur efficacité réelle, en comparant, par exemple, les trois stratégies de remplissage guidé : « classique », telle que définie dans l'étude de Rivers, « dynamique », avec le ΔPP ou l'une de ses déclinaisons, et « pragmatique », avec le lever de jambe ou le « fluid challenge ».

Au total : Au vu de la littérature récente, il ne semble pas justifié de continuer à utiliser la pression veineuse centrale isolée, préconisée par la SSC, pour guider le remplissage. En effet, elle semble supplantée en précision par des mesures dynamiques, et en faisabilité par des méthodes plus pragmatiques, mais ces alternatives n'ont toutefois pas fait la preuve de leur efficacité thérapeutique dans des essais contrôlés randomisés.

Quelle pression artérielle cible ?

Tout l'enjeu de la pression artérielle cible est de trouver le juste équilibre entre une pression de perfusion trop basse, qui

peut favoriser l'hypoperfusion des organes, et une vasoconstriction excessive, elle-même délétère [22]. La SSC retient le seuil de 65 mmHg. Ce chiffre peut avoir deux origines. D'une part, il correspond au chiffre de pression artérielle de l'équipe de Rivers [3]. D'autre part, il correspond au seuil d'autorégulation, au-delà duquel les organes seraient capables de maintenir une perfusion constante, mais ce seuil reste théorique et extrêmement variable. Une étude ancienne [23] avait tenté de déterminer expérimentalement chez 44 patients le seuil de pression artérielle moyenne (PAM) critique et les résultats variaient entre 23 et 114 mmHg. Deux facteurs étaient significativement associés à des valeurs plus élevées : l'âge et la présence d'une hypertension artérielle chronique.

Le seuil de 65mmHg est-il le bon ? Il est très probable que ce seuil soit inutilement élevé pour certains patients, mais les études de cohortes rétrospectives [24,25] montrent une nette association entre le temps passé en dessous du seuil de 65 mmHg et la mortalité chez les patients en choc septique. Selon ces données, le seuil minimal de 65 mmHg semble pertinent. Notons cependant que dans l'étude de Rivers, les patients du groupe dans lequel était appliquée la stratégie de réanimation agressive avaient, au cours des six premières heures, des PAM nettement plus élevées que l'objectif fixé de 65 mmHg (81 à 88 mmHg). Le bénéfice significatif sur la morbidité comparé au groupe contrôle a donc été obtenu avec des PAM bien au-dessus des valeurs recommandées par la SSC. De nombreuses études ont depuis tenté, sur des petites cohortes, de comparer différentes PAM cible, sans apporter de réponse précise, certaines suggérant l'intérêt d'une PAM plus haute pour le rein [26-28].

Les résultats de SEPSISPAM [29] nous apportent une réponse plus claire. Cette étude de plus grande ampleur, randomisée et comparant spécifiquement deux niveaux de pression artérielle (65-70 mmHg vs 80-85 mmHg) conclut qu'une PAM cible plus élevée que les recommandations n'améliore pas la survie et est associée à une consommation plus importante de catécholamine et à la survenue de complications cardiaques rythmiques (fibrillation auriculaire). Cette étude avait stratifié l'inclusion en fonction de la présence ou non d'antécédent d'hypertension artérielle (HTA) chronique, et dans ce sous-groupe des patients hypertendus, un objectif plus élevé de PAM, entre 80 et 85 mmHg, a permis une réduction de la survenue des insuffisances rénales aiguës.

Au total : la pression artérielle moyenne cible de 65 mmHg recommandée par la SSC reste pertinente dans la population générale. En prenant en compte les données les plus récentes, un seuil de 80 à 85 mmHg pourrait être proposé chez les patients porteurs d'une HTA. Il n'existe actuellement pas de données sur les patients porteurs d'autres comorbidités cardiovasculaires et, plus généralement,

sur l'objectif de PAM individuel à atteindre pour un patient donné.

Fonction rénale et diurèse

La littérature est très limitée sur la diurèse dans le choc septique. Le seuil de 0,5 mL/kg/h dans l'étude de Rivers ou dans les recommandations de la SSC correspond probablement à la définition de l'oligurie et n'est pas sous-tendu par un rationnel fort. Les études épidémiologiques ont permis de souligner que l'oligurie est significativement associée à une mortalité plus importante chez les patients présentant un sepsis et une insuffisance rénale, indépendamment des autres données hémodynamiques [30]. Par ailleurs, dans les premières heures de la prise en charge, la diurèse associée aux variations de créatinine est plus sensible pour dépister les patients à risque d'insuffisance rénale aiguë que les seules variations de créatinine [31]. Aucune étude n'a proposé un objectif de diurèse au-dessus du seuil arbitraire de 0,5 mL/kg/h. Faute d'évaluation, il n'y a donc pas d'élément pour discuter ce critère. Cependant, au-delà du chiffre, la variation de la diurèse et de la créatininémie sont une approche pragmatique acceptable.

Au total : il n'y a pas d'éléments probants pour suggérer une modification des recommandations de la SSC. Cependant, le maintien d'une diurèse associée à une stabilisation (ou une amélioration) de la fonction rénale semble plus pertinente que la stricte application d'une diurèse supérieure à 0,5 mL/kg/h.

Saturation veineuse en oxygène et lactates

Il est certain que la saturation veineuse centrale en oxygène est un marqueur pronostique important dans le choc septique. L'étude de Pope [32] montre clairement qu'une saturation veineuse basse, reflétant une inadéquation entre apport et consommation périphérique de l'oxygène, est associée à une surmortalité. À l'opposé, une « sur-optimisation » du transport en oxygène avec des saturations veineuses centrales supérieures à 90 % semble, elle aussi, délétère, probablement en raison des effets indésirables des catécholamines nécessaires pour parvenir à de tels chiffres [32-34].

Cependant si la cible thérapeutique est définie, l'utilisation de la saturation veineuse centrale en oxygène (SvcO₂) comme objectif prioritaire de la réanimation précoce du choc septique n'a pas fait la preuve de son efficacité. Dans l'étude ProCESS [35], les patients du groupe « SvcO₂>70 % » n'avaient pas un meilleur pronostic que ceux dont le protocole utilisait les critères standard de Rivers ou l'index cardiaque comme objectif hémodynamique. La principale explication tient sans doute au fait qu'au final, les patients des trois groupes ont bénéficié de prises en charge très similaires. La saturation veineuse en oxygène peut être

considérée davantage comme un marqueur d'optimisation hémodynamique satisfaisante que comme un objectif thérapeutique à part entière, même si certains auteurs suggèrent que l'utilisation de critères combinés, incluant la $SvcO_2$, les PA et $PvCO_2$, pourrait constituer de meilleurs objectifs [36].

De la même manière, la lactatémie donne un reflet indirect de l'adéquation entre apports et besoins tissulaires en oxygène. L'efficacité de son utilisation comme objectif thérapeutique pour réduire la morbidité des patients en choc septique n'a pas été comparée à d'autres objectifs, comme l'a été celle de la $SvcO_2$ dans l'étude PROCESS. Cependant, elle semble équivalente à celle de la $SvcO_2$ [37] et pourrait par ailleurs permettre une amélioration de la survie lorsque son utilisation est associée à des algorithmes incluant l'usage de vasodilatateurs [38].

Au total : la saturation veineuse ou le lactate plasmatique sont de bons marqueurs pronostiques, mais leur utilisation comme objectif thérapeutique n'a pas fait la preuve de son efficacité pour réduire la morbidité du choc septique. Cependant, une diminution de la $SvcO_2$ ou une augmentation des lactates doit faire évoquer une inadéquation entre apports et besoins périphériques en oxygène, justifiant une analyse hémodynamique au cas par cas.

Les moyens à notre disposition

Expansion volémique

Colloïdes artificiels

Dans ses recommandations de 2012, la SSC écarte les colloïdes en se basant sur plusieurs études [39-41]. En l'absence de nouvelles données, il n'y a pas lieu de suggérer une modification sur ce point.

Colloïdes naturels : albumine

L'albumine a fait la preuve de son innocuité, mais son efficacité limitée et son coût élevé font discuter son utilisation [42].

L'étude Albios [43], comparant un remplissage par cristalloïdes seuls à une association cristalloïdes + albumine 20 % avec un objectif d'albuminémie d'au moins 30 g/L, n'a pas montré de bénéfice sur la survie. Cependant, les patients du groupe albumine étaient sevrés plus rapidement en catécholamines et avaient une balance hydrique plus faible. Une analyse post-hoc dans le groupe des patients les plus sévères a montré une réduction de la mortalité associée à la supplémentation en albumine.

Cristalloïdes

Le soluté salé isotonique (SSI) reste à ce jour le soluté le plus utilisé, mais son innocuité est discutée en raison de ses concentrations en chlorure supraphysiologiques ([154 mmol/L]). Les études animales ont montré que les perfusions massives de solutés chlorés sont responsables d'une acidose métabolique hyperchlorémique, ainsi que de perturbations hémodynamiques rénales conduisant à la baisse du débit de filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal [44,45]. Des solutions alternatives plus proches des concentrations plasmatiques de chlorure, dites « balancées », ont donc été proposées, tel que le Ringer Lactate[®] et plus récemment le Plasmalyte[®]. Mais si l'acidose et l'hyperchlorémie sont décrites de longue date [46] chez les patients ayant reçu d'importants volumes de chlorure de sodium, les effets délétères rénaux n'avaient jusque-là pas été constatés.

Deux études récentes, bien que discutables sur le plan méthodologique (l'une rétrospective [46], et l'autre de type avant après/avant [47]), suggèrent une augmentation des épisodes d'insuffisance rénale et du recours à la dialyse chez les patients recevant du SSI comparés à ceux qui ont reçu du Plasmalyte[®].

Ces résultats sont insuffisants, actuellement, pour suggérer une modification des recommandations, mais il semble nécessaire que des essais contrôlés bien conduits soient menés afin d'évaluer précisément les effets rénaux du SSI d'une part, et l'efficacité hémodynamique du Plasmalyte[®] d'autre part chez des patients en choc septique.

Mais faut-il vraiment remplir ?

Si les stratégies hémodynamiques « agressives » dans le choc septique ont sans doute influencé la réduction de la mortalité, l'impact spécifique du remplissage vasculaire important qu'elles sous-tendent est mal évalué. Ainsi, dans l'étude de Maitland [48], chez des enfants présentant un sepsis sévère de même gravité et recevant par ailleurs la même prise en charge, la mortalité était clairement supérieure chez ceux recevant un bolus systématique de SSI ou d'albumine, comparé au groupe contrôle sans remplissage. Bien entendu cette étude ne s'adresse absolument pas à la même population et ses résultats ne sont pas extrapolables aux patients visés par les recommandations de la SSC, mais ces données doivent nous interpeller. La question future qui se pose aux investigateurs est donc de savoir comment remplir à bon escient dans la phase initiale les patients en choc septique afin de limiter l'inflation hydrosodée et ses effets délétères [10] dans la phase secondaire.

Au total : en l'absence de nouvelles données, il n'y a pas lieu à ce jour de suggérer une modification des recommandations de la SSC.

Les catécholamines

La SSC recommande l'usage des traitements vasopresseurs lorsque l'expansion volémique initiale n'est pas suffisante pour maintenir une PAM supérieure à 65 mmHg. Les traitements vasoactifs recommandés sont, en premier lieu, la noradrénaline et, en complément, lorsque cette dernière est insuffisante, l'adrénaline et/ou la vasopressine.

La dobutamine ne sera administrée que chez les patients présentant une dysfonction myocardique symptomatique et chez qui le rétablissement d'une PAM au-dessus de 65 mmHg ne permet pas une perfusion satisfaisante des organes.

En l'absence de nouvelles données probantes, nous ne nous étendons pas davantage sur ce sujet, qui a fait l'objet d'une récente mise au point dans *Réanimation* [49]

Au total : en l'absence de nouvelles données, il n'y a, à ce jour, pas lieu de suggérer une modification des recommandations de la SSC.

Les transfusions

L'étude de Hébert en 1999 [50] avait démontré que des objectifs d'hémoglobine au-delà de 10g/dL entraînaient une surmortalité. Une revue systématique suggérait même une association entre mortalité et transfusion chez les patients dans les unités de soins intensifs [51].

Cependant, ces études, qui ont été, pour la plupart, réalisées avant la mise en place des stratégies inspirées par Rivers (« Early Goal »), étaient peu précises quant au délai de la réalisation des transfusions (précoces ou tardives) et utilisaient des culots érythrocytaires non déleucocytés.

Une récente étude rétrospective montre que chez des patients en choc septique recevant une prise en charge protocolisée conforme aux recommandations de la SSC, la transfusion de globules rouges est indépendamment associée à une diminution de la mortalité intrahospitalière [52], en particulier chez les patients avec une hémoglobine inférieure à 10 g/dL.

Dans un essai prospectif plus ciblé [53], la transfusion protocolisée a permis une amélioration de la SvcO₂ chez les patients transfusés, sans différence significative sur la mortalité intrahospitalière. Les résultats de l'étude TRISS, publiée très récemment et qui a comparé dans un large essai randomisé multicentrique les objectifs transfusionnels de 7 et 9 g/dL chez des patients en choc septique, ne montrent aucun bénéfice en termes de morbidité, à un seuil transfusionnel plus élevé [54], tout en entraînant une consommation plus importante de produits sanguins.

Au total : la SSC recommande de limiter les transfusions de culots érythrocytaires au maintien d'une hémoglobine 7 et 9 g/dL. Il est maintenant possible de réduire encore le

seuil transfusionnel à 7 g/dL au vu des résultats de l'étude TRISS.

Corticoïdes et choc septique

Abordons enfin un point un peu à la marge de l'hémodynamique : les corticoïdes. Il est aujourd'hui clair que les corticoïdes à forte dose (≥ 1 mg/kg/jour d'équivalent prednisone ou ≥ 300 mg/j d'hydrocortisone), au mieux n'apportent pas de bénéfice, voire sont délétères, dans le choc septique [55,56].

L'efficacité de l'hydrocortisone en traitement adjuvant reste discutée. La co-administration d'hydrocortisone et de catécholamines permet de réduire les quantités de catécholamines administrées. De plus faibles doses ont été proposées pour corriger l'insuffisance surrénalienne des patients en choc septique, et même si certaines études sont convaincantes, la littérature reste inconstante sur le sujet [57-59]. La SSC avait donc dû rester imprécise sur ce point (en recommandant l'usage d'hydrocortisone en cas de choc réfractaire, sans pour autant définir réellement ce terme) et les données les plus récentes ne permettent pas de suggérer une amélioration des recommandations. Les résultats de l'étude ADRENAL pourraient prochainement nous apporter une réponse plus claire [60], tout en gardant à l'esprit que les mécanismes régissant le métabolisme des corticoïdes au cours du choc septique restent largement incompris [61].

Au total : l'hydrocortisone en traitement adjuvant des catécholamines permet une réduction de leur consommation, mais les données de la littérature ne permettent pas de trancher sur l'intérêt d'une administration systématique (visant à traiter une éventuelle insuffisance surrénalienne). Dans l'attente de données plus probantes, il semble licite de continuer à l'administrer systématiquement chez les patients les plus sévères.

Conclusion

Depuis la publication, fin 2012, des dernières recommandations de la SSC, les études publiées ne peuvent suggérer que des modifications mineures de stratégie, telles que la cible de pression artérielle moyenne ou le seuil transfusionnel.

L'une des raisons à l'absence d'avancées marquantes est sans doute qu'il est maintenant extrêmement difficile de remettre en cause les stratégies inspirées du modèle « Early Goal Directed Therapy », tant ces dernières sont ancrées dans la pratique courante, comme nous le montre le bras « contrôle » de PROCESS [34]. Or, elles induisent très probablement un « sur-traitement » chez beaucoup de patients, comme le suggèrent les récents résultats de l'étude ARISE [62].

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- 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. *Crit Care Med* 38:367-74
- Dellinger RP, Levy mm, Rhodes A, et al (2013). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 41:580-637
- 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
- Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld AB, et al (1988) Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J* 116:103-12
- Staudinger T, Locker GJ, Laczika K, et al (1998) Diagnostic validity of pulmonary artery catheterization for residents at an intensive care unit. *J Trauma* 44: 902-6
- Reuse C, Vincent JL, Pinsky MR (1990) Measurements of right ventricular volumes during fluid challenge. *Chest* 98:1450-4
- Michard F, Teboul JL (2002) Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 121:2000-8
- Marik P, Cavallazzi R, Vasu T, et al (2009) Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 37:2642-7
- Marik P, Cavallazzi R (2013) Does the Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? An Updated Meta-Analysis and a Plea for Some Common Sense. *Crit Care Med* 41:1774-81
- Boyd JH, Forbes J, Nakada TA (2011) Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 39:259-65
- Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, et al (2010) Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care* 14:R142
- Osman D, Ridel C, Ray P, et al (2007) Cardiac filling pressure are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 35:64-8
- Marik P, Cavalozzi R, Vasu T, et al (2009) Dynamic change in arterial waveform derived variable and fluid responsiveness in mechanically ventilated a systemati creview of literature. *Crit Care Med* 37:2642-7
- Monnet X, Teboul JL (2012) Prediction of fluid responsiveness by a continuous noninvasive assessment of arterial pressure in critically ill patients comparison with four other dynamic indicator. *Brit J Anesth* 109:330-8
- Sandroni C, Antonelli (2012) Accuracy of plathysmographie indices as predictors of fluid responsiveness in mechanically ventilated adults a systematic review and meta-analysis. *Intens Care Med* 38:1429-37
- Feissel M, Michar F, Faller JP, et al (2004) Respiratory variation in inferior venacava diameter as a guide to fluid therapy. *Intens Care Med* 30:1834-7
- De Backer, D Vincent JL (2005) Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidel volume. *Intens Care Med* 31:517-23
- Ball M, Cottenceau V, Petit L (2011) Impact of norepinephrine on relationship between pleth variability index and pulse pressure variations in ICU patients. *Crit Care* 15:R168
- Mahjoub Y, Lejeune V, Muller L, et al (2014) Evaluation of pulse pressure variation validity criteria in critically ill patients: a prospective observational multicentre point-prevalence study. *Br J Anaesth* 112:681-5
- Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, et al (2010) Diagnostic accuracy of leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intens Care Med* 36:1475-83
- Muller L, Toumi M, Bousquet PJ, et al (2011) An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study. *Anesthesiology* 115:541-7
- Dünser MW, Ruokonen E, Pettilä V, et al (2009) Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care* 13:R181
- Finnerty FA, Witkin L, Fazekas JF (1954) Cerebral hemodynamics during ischemia induced by hypotension. *J Clin Invest* 33:1227-32
- Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al (2005) Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intens Care Med* 31:1066-71
- Dünser MW, Takala J, Ulmer H, et al (2009) Arterial blood pressure in early sepsis and outcome. *Intensive Care Med* 35:1225-33
- LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28:2729-32
- Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al (2005) Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33:780-6
- Redfors B, Bragadottir G, Sellgren J, et al (2011) Effects of norepinephrine on renal perfusion, filtration and oxygenation in vasodilatory shock and acute kidney injury. *Intensive Care Med* 37:60-7
- Asfar P, Teboul JL, Radermacher P, et al (2014) High versus low blood-pressure target in septic shock. *N Engl J Med* 371:283-4
- Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, et al (1996) Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicentre study. The French Study Group on Acute Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 11:293-9
- Badin J, Boulain T, Ehrmann S, et al (2011) Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Crit Care* 15: R135
- 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* 55:40-6
- Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, et al (2006) Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 129:225-32
- Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al (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* 35:1105-12
- Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 370: 1683-93
- Du W, Liu DW, Wang XT, et al (2013) Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. *J Crit Care* 28:1110

37. 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. *J Am Med Assoc* 303:739–46
38. Jansen TC, Van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al (2010) Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182:752–61
39. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al (2012) Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 16: R94
40. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al (2012) Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 367:1901–11
41. Perel P, Roberts I (2011) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD000567
42. Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al (2014) Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *Brit Med J* 349:4561
43. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al (2014) Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 370:1412–21
44. Doberer D, Funk GC, Kirchner K, et al (2009) A Critique of Stewart's Approach: The Chemical Mechanism of Dilutional Acidosis. *Intensive Care Med* 35:2173–80
45. Wilcox, C S. (1983) Regulation of Renal Blood Flow by Plasma Chloride. *J Clin Invest* 71:726–35
46. Shaw, Andrew D, Bagshaw SM, et al (2012) Major Complications, Mortality, and Resource Utilization After Open Abdominal Surgery: 0.9 % Saline Compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 255:821–9
47. Yunos NM, Bellomo R, Bailey M, et al (2012) Association Between a Chloride-liberal Vs Chloride-restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults. *J Am Med Assoc* 308:1566–72
48. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al (2011) Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364:2483–95
49. Muller T, Boullain G (2014) Vasopresseurs et choc septique. *Réanimation* 23:135–47
50. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al (1999) A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340:409–17.
51. Marik PE, Corwin HL (2008) Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 36:2667–74
52. Mark DG, Morehouse JW, Hung YY, et al (2014) Inhospital mortality following treatment with red blood cell transfusion or inotropic therapy during early goal-directed therapy for septic shock: a retrospective propensity-adjusted analysis. *Crit Care* 18:R496
53. Sadaka F, Trottier S, Tannehill D, et al (2014) Transfusion of red blood cells is associated with improved central venous oxygen saturation but not mortality in septic shock patients. *J Clin Med Res* 6:422–8
54. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al (2014) Lower vs higher hemoglobin transfusion. *N Engl J Med* 371:1381–91
55. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al (1995) Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 23:1430–9
56. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al (2004) Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Brit Med J* 329:480
57. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:111–24
58. Wang C, Sun J, Zheng J, et al (2014) Low-dose hydrocortisone therapy attenuates septic shock in adult patients but does not reduce 28-day mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 118:346–57
59. Katsenos CS, Antonopoulou AN, Apostolidou EN, et al (2014) Early administration of hydrocortisone replacement after the advent of septic shock: impact on survival and immune response. *Crit Care Med* 42:1651–7
60. Venkatesh B, Myburgh J, Finfer S, et al (2013) The ADRENAL study protocol: adjunctive corticosteroid treatment in critically ill patients with septic shock. *Crit Care Resusc* 15:83–8
61. Boonen E1, Vervenne H, Meersseman P, et al (2013) Reduced cortisol metabolism during critical illness. *N Engl J Med* 368:1477–88
62. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al (2014) Goal-directed resuscitation for patient with early septic shock. *N Engl J Med* 371:1496–506