

État septique aigu (choc septique)

É. Wiel, O. Joulin, P. Pétillet, G. Lebuffe, B. Vallet

La mortalité du sepsis sévère ou sepsis grave ou état septique aigu (défini comme une dysfonction ou hypoperfusion d'organe induite par une infection) et du choc septique (hypotension artérielle réfractaire au remplissage, associée à une dysfonction ou hypoperfusion d'organe) reste élevée (de l'ordre de 45 %), alors qu'une augmentation de leur incidence (par augmentation du dépistage) est attendue dans les 25 prochaines années. Une baisse significative de mortalité a cependant pu être enregistrée récemment au cours de plusieurs essais thérapeutiques isolés fondés sur un monitoring tourné vers la prise en charge globale de l'oxygénation tissulaire ou utilisant de nouvelles voies thérapeutiques. Comme pour l'infarctus du myocarde, la combinaison de ces nouvelles mesures thérapeutiques doit se faire dans un contexte global d'optimisation précoce et rapide (de 6 à 24 heures), débutant dès le service d'accueil des urgences. Les nouvelles voies thérapeutiques concernent principalement : l'utilisation des corticoïdes à doses modérées ; la modulation de l'activation de la coagulation par la protéine C activée ; la mise en place systématique de référentiels de soins de réanimation. Ce nouveau schéma de prise en charge devrait garantir à l'avenir une baisse importante de la mortalité et de la morbidité du sepsis (réduction attendue de 25 % au cours des 5 à 10 prochaines années).

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Sepsis ; Oxygénation tissulaire ; Protéine C activée ; Corticoïdes ; Référentiels

Plan

■ Introduction	1
■ Épidémiologie	2
■ Physiopathologie	2
Sepsis et réaction inflammatoire	2
Modifications hémodynamiques précoces du choc septique	3
Anomalies de la perfusion régionale et de la microcirculation	4
Modifications du fonctionnement cellulaire	5
■ Clinique et monitoring	5
Mesure de la pression artérielle	5
Oxymétrie de pouls	6
Monitoring du CO ₂ téléexpiratoire	6
Échocardiographie	6
Pression veineuse centrale	6
Saturation veineuse centrale en oxygène	6
■ Traitement	6
Remplissage vasculaire	6
Traitement anti-infectieux	7
Catécholamines	7
Nouvelles pistes. Vasopressine et terlipressine	8
Glucocorticoïdes	8
Modulateurs de la coagulation : protéine C activée recombinée humaine	8
Utilisation des référentiels de soins en réanimation	9
■ Conclusion	9

■ Introduction

La conférence de consensus internationale de 1992, révisée en 2001, a permis de distinguer différents états septiques selon leur gravité. Le sepsis est caractérisé par la présence d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique à une infection. Le sepsis est qualifié de sévère ou grave (ou aigu) lorsqu'il associe une ou plusieurs défaillances d'organe. Le choc septique est l'association d'un sepsis et d'une défaillance cardiovasculaire (Tableau 1).

La mortalité du choc septique est élevée, de l'ordre de 40 %. Depuis 10 ans, une baisse progressive a pu être enregistrée grâce à une amélioration des connaissances physiopathologiques et plus récemment grâce à une approche innovante de la prise en charge thérapeutique [2-4].

La prise en charge initiale de l'état de choc septique est une urgence. Elle doit être globale, reposant sur la reconnaissance clinique et éventuellement biologique de l'état de choc et sur l'importance d'un monitoring adapté permettant la mise en route précoce d'un traitement optimal. Le concept global de protection de la perfusion et de l'oxygénation des organes dans les premières heures est aujourd'hui reconnu comme un élément clé du pronostic.

Le contexte d'urgence et de protection de la viabilité tissulaire rappelle clairement celui de l'infarctus du myocarde ou de l'accident vasculaire cérébral. De même, le souhait de cumuler et de coordonner simultanément plusieurs approches thérapeutiques dans un même effort d'optimisation rappelle la mise en route des recommandations pour la prise en charge de l'infarctus du myocarde à la fin des années 1960. Un groupe international d'experts a ainsi colligé des recommandations qui s'intègrent dans un projet international intitulé « Surviving Sepsis Campaign [5] » ou « Campagne pour la survie du sepsis »

Tableau 1.

Définitions du sepsis, du sepsis sévère et du choc septique. D'après la conférence de consensus Société française d'anesthésie et réanimation (SFAR), Société de réanimation de langue française (SFAR, SRLF) : prise en charge hémodynamique du sepsis sévère (nouveau-né exclu), Octobre 2003 [1].

Réponse inflammatoire systémique (au moins deux des critères suivants)	Température > 38,3 °C ou < 36 °C Pouls > 90 c/min Fréquence respiratoire > 20 c/min Glycémie > 7,7 mmol l ⁻¹ Leucocytes > 12 000/mm ³ ou < 4 000/mm ³ ou > 10 % de formes immatures Altération des fonctions supérieures Temps de recoloration capillaire > 2 s Lactatémie > 2 mmol l ⁻¹
Sepsis	Réponse inflammatoire systémique + infection présumée ou identifiée
Sepsis grave	Sepsis + lactatémie > 4 mmol/l ou hypotension artérielle avant remplissage ou dysfonction d'organe (une seule suffit) : - respiratoire : PaO ₂ /FiO ₂ < 300 - rénale : créatininémie > 176 µmol l ⁻¹ - coagulation : INR > 1,5 - hépatique : INR > 4, bilirubine > 78 µmol l ⁻¹ - thrombocytopénie : < 10 ⁵ /mm ³ - fonctions supérieures : score de coma de Glasgow < 13
Choc septique	Sepsis grave + hypotension artérielle malgré le remplissage vasculaire : 20-40 ml kg ⁻¹

PaO₂ : pression partielle en oxygène dans le sang artériel ; FiO₂ : concentration de l'oxygène dans l'air inspiré ; INR : *international normalized ratio*.

(référence pour la traduction en français : [6]). Les recommandations reprennent des innovations thérapeutiques basées sur un monitoring tourné vers la prise en charge globale de l'oxygénation tissulaire, l'utilisation des corticoïdes à doses modérées, la modulation de l'activation de la coagulation par la protéine C activée et la mise en place systématique de référentiels de soins en réanimation.

La « Campagne pour la survie du sepsis » favorisée par l'investissement des groupes industriels concernés a soulevé une certaine controverse quant aux choix des recommandations et au niveau de preuve retenu pour les caractériser [7]. Nous pouvons néanmoins considérer, comme cela a pu être rappelé par d'autres [8], que ces recommandations ont été établies par un *board* d'experts reconnus dans le domaine et souvent reprises au niveau national, en particulier en France [9].

La combinaison des thérapeutiques retenues doit se faire dans un contexte global d'optimisation précoce et rapide (au cours des premières 24 heures) appelé par les auteurs anglo-saxons « *early goal-directed therapy* » (EGDT) avec un accent tout particulier d'urgence pour les 6 premières heures [10].

■ Épidémiologie

L'incidence des états septiques graves à l'hôpital a été évaluée à 6 pour 1 000 admissions lors d'une étude publiée en 1996 [2]. Au cours de cette étude, la moitié des cas de sepsis grave était retrouvée en dehors des services de réanimation, indiquant une nécessaire réorganisation de l'ensemble des acteurs hospitaliers quant à la bonne prise en charge initiale de ces patients avant leur admission en secteur de soins intensifs ou de réanimation. En 2003, les états septiques graves représentaient 12 à 15 % des admissions en réanimation. L'infection en cause est le plus souvent respiratoire (50 %) ou intra-abdominale (25 %) [3]. L'incidence des états septiques graves semble en augmentation [2, 3]. Les causes de cette évolution pourraient être une meilleure identification, le vieillissement de la population, la fréquence d'utilisation de thérapeutiques immunosuppressives

et le recours aux procédures invasives. Le pronostic du sepsis grave semble en revanche en très légère amélioration avec une mortalité de 48,3 % en 1996 contre 44,7 % en 2004 [2, 3]. La mise en application et la mise en commun des différentes stratégies d'optimisation peuvent laisser penser que l'objectif de la *Surviving Sepsis Campaign* d'une réduction absolue de 25 % de la mortalité du sepsis grave au cours des 5 prochaines années est réalisable. La réduction de la mortalité de l'infarctus du myocarde de 30 % au début des années 1970 à moins de 10 % à la fin des années 1990 peut, de ce point de vue, servir d'exemple.

■ Physiopathologie

L'état de choc se définit comme une insuffisance respiratoire cellulaire aiguë secondaire à une insuffisance circulatoire aiguë entraînant une baisse de la délivrance effective en oxygène (O₂) aux tissus provoquant une véritable crise énergétique cellulaire. Cette situation, rapidement irréversible, appelée dysoxie, correspond au recours à la voie anaérobie [11]. Dans ce contexte, l'utilisation du lactate dans le but de synthèse d'adénosine triphosphate (ATP) est inefficace. Il existe une accumulation d'ions H⁺ et de lactate intracellulaire responsable de l'apparition d'une acidose métabolique et d'une hyperlactatémie.

La physiopathologie des états septiques graves reste imparfaitement comprise en raison de la complexité de la réaction inflammatoire induite par l'infection. Il suffit de considérer les résultats modestes ou même parfois défavorables de grands essais cliniques obtenus sur la base d'hypothèses insuffisantes pour mesurer la difficulté inhérente à la compréhension de cette physiopathologie [12-14]. Néanmoins, peu à peu, le modèle physiopathologique s'est précisé, récemment en raison des découvertes portant sur les modifications du système immunitaire, de la microcirculation et du fonctionnement mitochondrial.

Sepsis et réaction inflammatoire

Le sepsis correspond à une dissémination à l'ensemble de l'organisme d'une réaction inflammatoire initiée au niveau du site infecté [15]. Une production massive de cytokines comme le *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) et l'interleukine (IL) 1 β provoque une réaction inflammatoire généralisée à l'origine des défaillances circulatoire, respiratoire, neurologique, hématologique, hépatique ou rénale qui caractérisent les états septiques graves. À ces effets « endocriniens » des cytokines vont s'ajouter ceux d'autres médiateurs clés de la réaction inflammatoire et de l'ischémie-reperfusion.

L'initiation de la réaction inflammatoire se fait principalement par deux voies. Celle du complément, d'une part, après interaction de polyosides de surface bactériens avec la *mannane binding lectin* ou de lipopolysaccharide (LPS) bactérien avec la fraction C3 ; et, d'autre part, par l'interaction directe des cellules de l'hôte avec des composés bactériens via l'activation de récepteurs *toll-like* (*toll like receptors* ou TLR). Par exemple, le LPS, composant de la paroi des bactéries à Gram négatif, se combine avec des protéines solubles pour interagir avec le TLR4.

Cette interaction va induire l'activation du facteur transcriptionnel nucléaire κ B (NF κ B) dont le rôle est central dans l'induction de la production des protéines de l'inflammation. Des systèmes similaires sont retrouvés pour d'autres structures ou types bactériens, en particulier avec l'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien pour le récepteur TLR9 [16].

Les cytokines, chémokines, les médiateurs lipidiques et les radicaux libres vont avoir des actions de signalisation intercellulaire, d'activation-inhibition cellulaire et des actions directes anti-infectieuses. Les cytokines sont des protéines de faible poids moléculaire ayant des actions paracrines et autocrines. Les cytokines pro-inflammatoires (IL1 et TNF- α) sont sécrétées précocement au cours de la réaction inflammatoire ; elles participent également à l'amplification de la réponse inflammatoire (Fig. 1) [15]. Les chémokines sont des cytokines de structures proches ayant également en commun leur activité

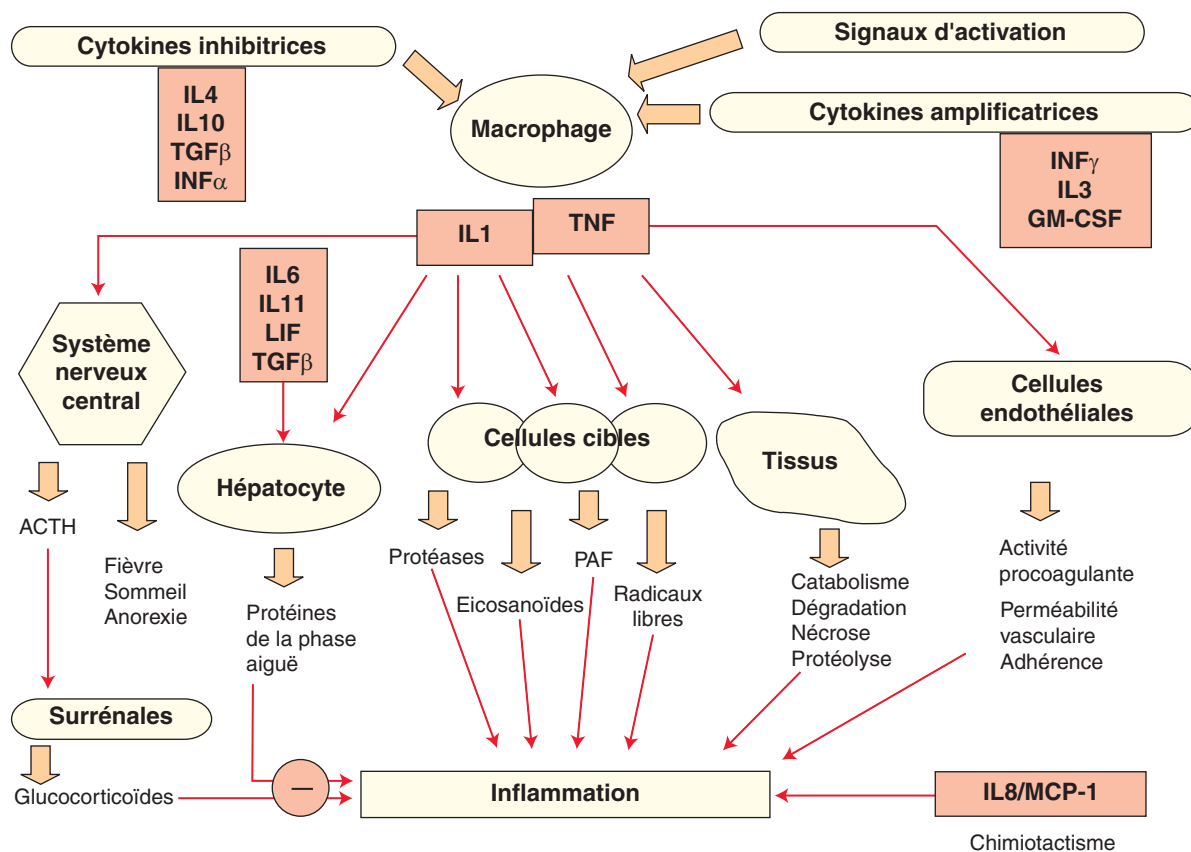


Figure 1. Réponse inflammatoire systémique. Adapté d'après [15]. IL : interleukine ; TNF : tumor necrosis factor ; TGF : transforming growth factor ; INF : interféron ; GM-CSF : granulocyte-macrophage colony stimulating factor ; ACTH : adrenocorticotrophic hormone ; PAF : platelet activating factor ; MCP : monocyte chemoattractant protein-1 ; LIF : leukemia inhibitory factor.

chimiotactique (IL8 pour les neutrophiles, *monocyte chemoattractant protein-1* [MCP-1] pour les monocytes). Elles participent au recrutement cellulaire au niveau du site infecté et à l'amplification de la réaction inflammatoire.

Des médiateurs lipidiques sont également impliqués dans l'inflammation. Les eicosanoïdes (leucotriènes, prostaglandines et thromboxanes) sont des dérivés de l'acide arachidonique. Produits sous l'influence du TNF- α et de l'IL1, ils ont des effets sur le tonus vasculaire, l'agrégation plaquettaire, la perméabilité vasculaire, le chimiotactisme et modulent la réponse inflammatoire. Le *platelet activating factor* (PAF) est également un médiateur lipidique. Produit sous l'action de l'histamine, la thrombine, le leucotriène C4, l'IL1 ou du TNF- α , il participe à l'agrégation plaquettaire, l'hypotension, l'hyper-réactivité bronchique et l'hypertension pulmonaire.

La réaction inflammatoire et les phénomènes locaux d'ischémie-reperfusion s'accompagnent d'une production de radicaux libres. L'anion superoxyde produit par les polynucléaires, les macrophages, les fibroblastes et les cellules endothéliales participe à l'activité antimicrobienne par un effet cytotoxique altérant les protéines et acides gras membranaires.

Le monoxyde d'azote (NO) est produit en grande quantité au cours du sepsis secondairement à la production et à l'activation de la NO synthétase (NOS) inducible [17, 18]. Il est responsable d'une vasodilatation artérielle et d'une résistance à l'action vasoconstrictrice des catécholamines et de l'angiotensine. Il se combine à l'anion superoxyde pour former du peroxy-nitrite, substance hautement oxydante qui participe aux lésions tissulaires.

La réaction inflammatoire favorise également l'activation de la cascade protéique de la coagulation par l'induction de l'expression du facteur tissulaire à la surface des cellules endothéliales et des monocytes et par l'inhibition de la fibrinolyse par activation de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène [19, 20]. Ces modifications initiées par les cytokines, en particulier l'IL6, par l'action procoagulante de la fraction C5 du complément favorisent la thrombose microvasculaire et l'altération de la perfusion tissulaire [21].

La réaction inflammatoire s'associe également à une modulation du système nerveux par l'action pro- ou anti-inflammatoire des neuromédiateurs (substance P, catécholamines, acétylcholine, bradykinine) et du système neuroendocrinien (augmentation de la production des glucocorticoïdes) [22].

Expérimentalement, les deux principaux modèles permettant l'exploration du sepsis et de la réaction inflammatoire qui l'accompagne sont l'induction d'une infection profonde chez l'animal (classiquement péritonite par ligature-ponction cæcale) ou l'induction d'un choc endotoxique par injection de LPS. Ces modèles qui miment le choc septique, tant sur le plan des modifications biologiques que cliniques [23], sont complémentaires. Ils illustrent parfaitement la dualité de la réaction inflammatoire : protectrice vis-à-vis du phénomène infectieux (production des cytokines qui permettent le recrutement et l'activation immunitaire) et délétère vis-à-vis du système cardiocirculatoire (réponse cytokinique systémique, vasoplégie, dépression myocardique, choc). Les souris C3H/HeJ sont ainsi protégées contre la réponse inflammatoire systémique et le choc induit par le LPS grâce à une mutation du récepteur TLR4 ; elles sont en revanche très susceptibles à l'infection [24].

Modifications hémodynamiques précoces du choc septique

La survenue d'une défaillance circulatoire au cours du sepsis est un événement de mauvais pronostic : la mortalité qui atteint 20 à 30 % dans le sepsis grave sans choc, passe de 40 à 70 % en cas de choc septique. À la phase aiguë, l'atteinte cardiovasculaire est la défaillance la plus fréquemment retrouvée [3].

La phase précoce de l'état de choc septique est caractérisée avant tout remplissage vasculaire par un état hypokinétique associant une diminution rapide du débit cardiaque, par diminution du retour veineux secondaire au produit veineux (notamment splanchnique) et une diminution de la pression artérielle (PA). Une réduction progressive des résistances vasculaires va ensuite aggraver cette baisse de la PA. Cette baisse

du débit aboutit à une réduction rapide et brutale de la délivrance en O_2 au niveau tissulaire dont témoignent la diminution de la saturation veineuse centrale en oxygène ($SvcO_2$) et l'augmentation du lactate sanguin. Une défaillance myocardique participe et aggrave l'altération hémodynamique et la défaillance circulatoire. L'hypovolémie initiale des patients fixe clairement le pronostic lorsqu'elle n'est pas rapidement corrigée [10]. Elle présente deux composantes : une réduction du tonus vasculaire à l'origine d'une hypovolémie relative (dilatation du contenant) et une hypovolémie vraie par fuite capillaire et pertes insensibles (diminution du contenu).

L'hypovolémie absolue retrouvée au cours du choc septique peut être expliquée par la majoration de pertes liquidiennes (fièvre, pertes digestives...) mais également par un transfert liquidien vers le secteur interstitiel. La perméabilité vasculaire est augmentée au cours du choc septique sous l'effet du thromboxane A_2 mais également par une altération endothéliale directe. En effet, on retrouve au cours du choc septique une véritable « lésion endothéliale » dont une des causes pourrait être une toxicité directe par les cytokines ou les produits microbiens tels que le LPS. Ce dernier peut rapidement induire l'apparition de zones de désendothélialisation, qui persistent ensuite dans le temps [25]. La perméabilité endothéliale touche à la fois la circulation systémique et la circulation pulmonaire comme cela a été démontré dans plusieurs modèles animaux de sepsis, notamment dans le modèle de ligature-ponction caecale [26].

Dans les premières heures d'évolution du choc septique, la composante prédominante de la défaillance circulatoire est donc l'hypovolémie, tant relative qu'absolue. Bien que la relaxation vasculaire dépendante de l'endothélium et du flux de perfusion soit diminuée au cours du sepsis par une diminution de la production et de l'activité de la NOS endothéliale constitutive (NOSec) [17], l'activation de la NOS inducible (NOSi) va secondairement entraîner une production massive et continue de NO à l'origine d'une vasoplégie et d'une diminution de la réponse vasculaire aux catécholamines. En effet, l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse du NO tel que le N^G -monométhyl-L-arginine (L-NMMA) au cours du choc septique entraîne une correction de la diminution des résistances vasculaires et de la PA. Néanmoins, l'utilisation de L-NMMA dans un essai thérapeutique clinique étude de phase III a dû être interrompue en raison d'une surmortalité dans le groupe traité [14]. Cette surmortalité pourrait être attribuée à l'hypoperfusion secondaire à une vasoconstriction dépassant son objectif dans la mesure où le L-NMMA inhibe la NOSi mais aussi l'activité résiduelle de la NOSec déjà compromise par le sepsis [17]. Les résultats favorables de l'utilisation de l'hydrocortisone dans le choc septique, notamment sur la diminution de réponse aux vasoconstricteurs, pourraient ainsi être en partie expliqués par une modulation de la synthèse ou de l'expression de la NOSi [27].

Parallèlement à la défaillance vasculaire, une défaillance myocardique au cours du choc septique impose un traitement inotrope chez 10 à 20 % des patients [10]. Elle apparaît très précocement et régresse habituellement en 5 à 7 jours. Elle est caractérisée par une modification de la sensibilité des protéines contractiles au calcium [28] et de relaxation du myocarde. Cliniquement, la diminution de la force contractile du myocarde et la dilatation ventriculaire en réponse au remplissage ont été retrouvées par plusieurs auteurs, l'absence de dilatation semblant de mauvais pronostic [29-32]. Les modifications myocardiques ne semblent pas liées à une ischémie myocardique par altération de la perfusion tissulaire puisque le débit coronaire est maintenu au cours du choc septique et que l'extraction et la production de lactate myocardique restent normales. Des anomalies microcirculatoires ne peuvent pas être formellement exclues. Plusieurs types de modifications des myocytes participant à l'altération de leurs propriétés mécaniques ont été retrouvés :

- une altération de la réponse β -adrénergique a été évoquée ; elle semble apparaître tardivement, plusieurs heures après l'apparition du choc [30] ;

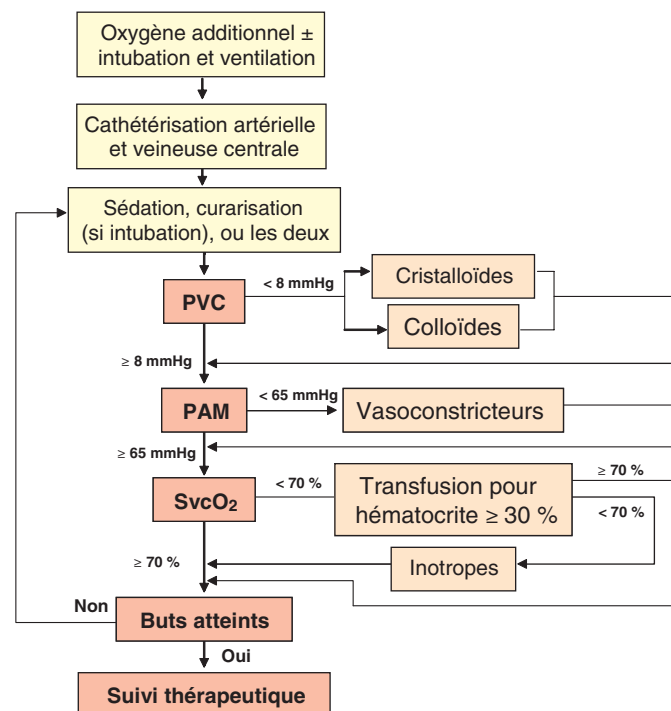


Figure 2. Prise en charge hémodynamique initiale du sepsis sévère telle que proposée par Rivers et al. [10]. PVC : pression veineuse centrale ; PAM : pression artérielle moyenne ; $SvcO_2$: saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang veineux en veine cave supérieure.

- l'hyperproduction de NO au cours du sepsis peut participer à la défaillance myocardique par le biais de la production de peroxy-nitrites qui ont des effets cytotoxiques (membranes, protéines, ADN, mitochondries) ;
- une altération de l'homéostasie calcique est également retrouvée au cours du choc septique. Des modifications du courant calcique transmembranaire sont retrouvées. Une diminution de la sensibilité des myofilaments au calcium liée à des phosphorylations des protéines semble déterminante [28, 33]. Une étude récente montre que la force contractile du myocarde des patients en choc septique peut effectivement être améliorée par l'utilisation du levosimendan, un médicament qui améliore la sensibilité des myofilaments au calcium [34]. De plus, cette désensibilisation des myofilaments pourrait être à la base de la dilatation ventriculaire aiguë en réponse au remplissage. D'autres anomalies pourraient intervenir dans la défaillance myocardique. La respiration mitochondriale pourrait être altérée et l'activation des voies de l'apoptose participerait également à la défaillance contractile [35].

La défaillance vasculaire et la dysfonction myocardique représentent les éléments déterminants de l'altération de la perfusion tissulaire à la phase précoce du choc septique. Ils sont à l'origine de l'insuffisance circulatoire avec diminution de la saturation veineuse en oxygène (SvO_2) et hyperlactatémie. Rivers et al. [10] ont établi un protocole (Fig. 2) dont la mise en pratique a permis la correction rapide des paramètres macrocirculatoires (PA moyenne [PAM], pression veineuse centrale [PVC] et $SvcO_2$) et l'amélioration du pronostic (diminution de mortalité de 16 % à j28) des patients en choc septique. La correction des objectifs thérapeutiques permet la correction de l'hypovolémie, de la diminution du tonus vasculaire et de l'insuffisance des apports tissulaires en oxygène (par bas débit ou hémodilution).

Anomalies de la perfusion régionale et de la microcirculation

La correction de la défaillance hémodynamique est un élément majeur du pronostic mais ne permet pas la correction

de l'ensemble des défaillances d'organes. Il persiste une altération de la perfusion tissulaire par altération de la distribution régionale de l'oxygène et du fonctionnement microcirculatoire.

Au cours du choc septique, plusieurs études ont montré que les organes ne vont pas présenter le même profil de redistribution microvasculaire [18, 36]. Le muscle et l'intestin présentent par exemple une fragilité différente dans un modèle de choc endotoxinique. Au niveau musculaire, il n'existe au cours du choc qu'une discrète et transitoire diminution de la perfusion tissulaire sans apparition d'hétérogénéité microcirculatoire ou de shunt fonctionnel. Au niveau de la séreuse digestive, la diminution de perfusion est hétérogène mais récupère progressivement lors de la correction du choc. En revanche, la muqueuse présente une importante et persistante diminution du flux local, insensible au remplissage corrigeant l'hémodynamique systémique. Des shunts fonctionnels sont observés et s'accompagnent d'hypoxie et d'acidose tissulaire. Ainsi, au cours du traitement du choc, malgré la restitution d'un débit sanguin normal global, il peut persister des anomalies microcirculatoires substantielles et des zones d'hypoperfusion et d'hypoxie tissulaire contribuant à l'émergence de la dysfonction d'organe : l'altération endothéliale, l'œdème pariétal vasculaire et l'activation de la coagulation, les anomalies cellulaires induites par l'agression bactérienne expliquent sans doute en partie la persistance de ces désordres qui ne sont pas retrouvés dans les suites d'un choc d'origine hémorragique, d'intensité et de durée comparables [36, 37].

La libération massive de NO par la NOSi est à l'origine d'une relaxation diffuse des artéoles empêchant le maintien de la pression de perfusion. Le traitement par corticoïdes a montré son efficacité sur la diminution de la NOSi et sur la restauration de la réponse pressive aux catécholamines. Les altérations endothéliales induites par le sepsis sont à l'origine d'un défaut d'adaptation du débit régional habituellement régulé par la NOsec qui est inhibée au cours du sepsis. On observe ainsi une augmentation du nombre de capillaires non perfusés et donc une augmentation de la distance entre le tissu et le capillaire perfusé le plus proche. Combiné avec l'œdème interstitiel, il en résulte une diminution de la pression partielle locale en O₂ [38].

Parallèlement à ces anomalies rhéologiques, d'autres éléments vont altérer la perfusion régionale. L'activation de la coagulation par l'altération endothéliale et la libération de facteur tissulaire sont à l'origine d'une coagulation intravasculaire disséminée [20]. L'agrégation plaquettaire et l'adhésion leucocytaire sont exacerbées par la réaction inflammatoire. Enfin, la déformabilité des globules rouges est diminuée par le NO. Ces éléments vont accentuer l'altération de la perfusion régionale et ainsi participer aux anomalies de distribution de l'oxygène.

Modifications du fonctionnement cellulaire

Un nouveau champ d'exploration est actuellement l'altération du fonctionnement cellulaire induite par le sepsis. L'activation de la réaction inflammatoire peut être à l'origine d'une activation des voies de l'apoptose, induisant la mort cellulaire indépendamment d'un déficit d'apport en O₂ [39]. Le sepsis peut également être à l'origine d'altération de l'utilisation de l'O₂. Même après restauration de la perfusion tissulaire, il peut donc persister une déviation du métabolisme cellulaire vers un métabolisme dit anaérobie avec production de lactate. Cette anomalie semble le fait d'une altération du fonctionnement mitochondrial se trouvant dans l'incapacité d'assurer la phosphorylation oxydative, principal élément de la production d'ATP [40]. Cette altération mitochondriale pourrait être liée à l'action de dérivés du NO et à l'activation des voies métaboliques intracellulaires de l'apoptose.

■ Clinique et monitoring

La difficulté de la démarche initiale est d'ordre diagnostique. La prédominance de signes fonctionnels respiratoires (polypnée ou tachypnée pour lutter contre l'hypoxémie et l'acidose) ou neurologiques (agitation, convulsions, obnubilation, coma) peut orienter le diagnostic vers une autre cause qu'une défaillance

circulatoire comme, par exemple, une détresse respiratoire ou neurologique aiguë. Un examen clinique complet du patient permet d'orienter le diagnostic vers un état de choc par le recueil des premières constantes.

Outre les premiers signes respiratoires et neurologiques, l'inspection pourra mettre en évidence des sueurs froides, une cyanose ou une pâleur, une augmentation du temps de recoloration capillaire (> 3 s) ou des marbrures apparaissant au niveau des genoux et des coudes et s'étendant ensuite sur l'abdomen et le thorax traduisant une vasoconstriction capillaire cutanée. Les données du monitoring standard initial (mesures de la PA, de la fréquence cardiaque [Fc], de l'oxymétrie de pouls [SpO₂]) permettent de mettre en évidence une hypotension artérielle (baisse de la PA systolique [PAS]) associée à une tachycardie secondaire à l'hyperactivité sympathique. La sensibilité et la spécificité des marbrures et de la tachycardie sont mauvaises [41].

Mesure de la pression artérielle

Un des objectifs de la réanimation de l'état de choc septique est de maintenir une PAM supérieure à 65 mmHg. La PA est monitorée de façon non invasive discontinue par une méthode oscillométrique de mesure intermittente automatique de la PAM (*device for indirect noninvasive automatic mean arterial pressure* ou Dinamap®). Elle est basée sur la détection, par le ballonnet du brassard progressivement dégonflé, des oscillations de la paroi artérielle dont l'amplitude maximale correspond à la PAM. Avec ce dispositif, les PAS et PA diastolique (PAD) sont calculées et les mesures restent plus fiables que la méthode manuelle [42]. La connaissance de la valeur de la PAD et de la PA différentielle (PADiff) est importante à prendre en considération. Dans le cadre du choc septique, une PAD basse, associée à la chute de la PAS maintenant la PADiff, signe l'existence d'une vasoplégie. La baisse de la PAD est liée, comme pour la PAS, à une diminution des résistances artérielles systémiques. Le Dinamap® offre de nombreux avantages comme la possibilité d'alarmes, d'un monitoring avec mémorisation des chiffres tensionnels et la mesure simultanée de la Fc. Cependant, les mesures ne sont plus fiables en cas d'hypotension artérielle importante ou d'arythmies.

D'autres moyens de mesure de la PA existent comme le doppler (sonde crayon de 8 MHz) positionné au niveau de l'artère humérale et associé au brassard manuel qui a montré son efficacité avec une mesure plus précise de la PA [43]. La mesure invasive de la PA à l'aide d'un cathéter artériel (radial ou fémoral) est la méthode de référence. Elle permet le monitoring en continu de la PA facilitant le suivi au cours de la réanimation. L'analyse de la courbe de PA invasive peut donner des renseignements sur la réponse ou non à un remplissage vasculaire de manière plus fiable que les paramètres statiques tels que la PVC, la pression pulmonaire d'occlusion (PAPO) et la mesure échocardiographique de la surface télédiastolique du ventricule gauche. Chez le patient intubé, ventilé, sédaté et en rythme sinusal, la mesure des variations de la PAS induites par la ventilation contrôlée, et plus particulièrement de sa composante négative (*delta-down*, la différence entre la valeur de pression systolique mesurée au cours d'une pause téléexpiratoire et la valeur minimale de la PAS) prédit la réponse du débit cardiaque au remplissage vasculaire [32]. Le débit maximal serait obtenu pour des valeurs de *delta-down* inférieures à 6 mmHg. Les variations respiratoires de la PA pulsée (définie comme la différence entre la PAS et la PAD) ou ΔPP, définies par la relation : $\Delta PP = (PP \text{ max} - PP \text{ min}) / [(PP \text{ max} - PP \text{ min}) / 2] \times 100$, autre paramètre dérivé de l'interaction cœur-poumon, prédisent de façon aussi fiable l'efficacité du remplissage vasculaire [44].

Le test du lever de jambes passif (45°) de plus de 4 minutes a prouvé sa pertinence. Il est également utilisable chez les patients en ventilation spontanée. Il constitue un test dynamique de la réponse au remplissage. L'augmentation prédictible de la PAS en réponse au remplissage est proportionnelle à la réponse obtenue lors de cette épreuve [45].

L'efficacité du remplissage est appréciée par l'amélioration des signes d'hypoperfusion tissulaire et la restauration d'une PAM supérieure à 65 mmHg.

Oxymétrie de pouls

Elle a pris une place essentielle dans le monitoring de l'oxygénation. Elle mesure la SpO₂ qui est une valeur approchée de la saturation en O₂ de l'hémoglobine (Hb) du sang artériel (SaO₂). Les limites d'utilisation sont la perte de la détection du pouls comme celle rencontrée au cours des états d'hypoperfusion périphérique (état de choc, utilisation de catécholamines) ou d'hypothermie sévère (< 33 °C). Dans ces situations où la surveillance de l'oxygénation est essentielle, la mesure de la SpO₂ ne peut pas se faire correctement. Cependant, si son intérêt est faible à la phase initiale du choc (absence de détection du pouls), il devient manifeste après la mise en route d'un traitement (remplissage et/ou catécholamines) où la récupération d'un pouls permet d'obtenir une mesure de la SpO₂ et de suivre la tendance évolutive de l'oxygénation des patients traités. Ainsi, une valeur basse peut signifier un défaut d'oxygénation ou de perfusion. Une SpO₂ supérieure à 94 % est plutôt rassurante.

Enfin, le monitoring de la SpO₂ permet une approche non invasive de ΔPP [46]. Par ailleurs, l'oxymètre de pouls permet de détecter des épisodes d'hypoxémie précocement chez des patients en ventilation spontanée avant l'apparition de signes cliniques d'hypoxie [47]. Il en est de même chez les patients ventilés où une chute brutale de la SpO₂ peut signifier une intubation sélective ou un débranchement du ventilateur en gardant à l'esprit que les temps de réponse restent relativement longs. Dans ces derniers cas, le monitoring de CO₂ télé-expiratoire (EtCO₂) semble plus approprié.

Monitoring du CO₂ télé-expiratoire

Ce monitoring prend toute son importance chez des patients nécessitant d'être intubés : patients choqués présentant une détresse respiratoire aiguë ou une altération de la vigilance.

Comme l'oxymètre de pouls, l'EtCO₂ est un monitoring à la fois respiratoire mais aussi circulatoire. L'analyse du capnogramme permet une analyse diagnostique plus fine que les données numériques d'un oxymètre de pouls. Cependant, dans un contexte d'altération hémodynamique et respiratoire comme celle rencontrée au cours du choc septique, l'EtCO₂ seul ne permet pas d'apprécier la capnie. En effet, la pression partielle en gaz carbonique dans le sang artériel (PaCO₂) ne peut être déduite directement de l'EtCO₂ en cas d'atteinte sévère hémodynamique et respiratoire. Le gradient alvéoloartériel en CO₂ et ses variations ne sont ni constants ni prévisibles. Par ailleurs, l'EtCO₂ ne permet pas non plus à lui seul le réglage du respirateur. Ce dernier doit se baser sur une intégration des données propres au patient (âge, antécédents pulmonaires), de l'évolution au cours du temps et de la réponse au traitement des différents paramètres hémodynamiques monitorés. Plus que la valeur de l'EtCO₂, c'est son évolution qui est importante lorsque la situation hémodynamique a été stabilisée.

Échocardiographie

L'échocardiographie présente un intérêt indéniable pour l'évaluation hémodynamique des patients en choc septique et présentant un antécédent de cardiopathie, mais nécessite alors un échographiste expérimenté, capable de faire le diagnostic de la pathologie préexistante et d'en évaluer l'évolution dans le contexte de choc septique.

Même en dehors de cette situation, l'échocardiographie trouve ici une indication de choix. Elle permet une évaluation du remplissage à l'aide de critères statiques (diamètre et compliance de la veine cave inférieure, dimensions ventriculaires) et dynamiques (variabilité du flux aortique...), de la fonction pompe du cœur (fraction d'éjection de ventricule gauche) et des anomalies annexes (épanchement pleural, péricardique). Elle permet en outre le diagnostic d'une défaillance cardiaque droite.

À la phase aiguë du choc septique, un tableau d'hypovolémie sévère est fréquemment retrouvé. Le diagnostic est alors facile à réaliser en mode bidimensionnel, qui visualise alors de petites cavités hyperkinétiques, avec parfois un collapsus systolique complet de la cavité ventriculaire gauche. Une diminution des surfaces ventriculaires gauches télésystolique et télédiastolique est objectivée. Une réduction isolée de surface télédiastolique peut être le fait d'une diminution de la postcharge ou d'une augmentation de contractilité sans réduction de la précharge [48].

En dehors de cette situation caricaturale, le diagnostic d'hypovolémie est plus difficile à affirmer et repose sur la conjonction de plusieurs paramètres statiques (dimensions des cavités ventriculaires, évaluation des pressions auriculaires droites par la mesure du diamètre de la veine cave inférieure et l'évaluation des pressions de remplissage ventriculaire gauche par l'analyse doppler) et dynamiques prenant en compte l'interaction cœur-poumon. La mesure des variations du diamètre de la veine cave et du flux doppler aortique (évaluant le volume d'éjection systolique) au cours du cycle respiratoire permet, chez les patients en ventilation mécanique, de rechercher une précharge-dépendance.

Il est fréquent de retrouver, chez le patient en état de choc septique et suffisamment rempli, une dilatation ventriculaire et une réduction de contractilité [32]. La constatation de cette altération contractile peut être un argument pour l'utilisation d'une thérapeutique inotrope si la correction de l'anémie, de l'hypovolémie et de la vasoplégie par les vasoconstricteurs n'a pas permis l'amélioration hémodynamique.

L'échocardiographie est donc un outil de choix pour le diagnostic mais n'est pas un outil de monitoring puisque les mesures qu'elle autorise ne peuvent pas être effectuées en continu. La répétition de l'examen sait cependant informer sur l'évolution du patient et sur l'effet des thérapeutiques administrées.

Pression veineuse centrale

La mise en place d'un cathéter veineux central permet une meilleure administration des traitements en intraveineux. Ce cathéter peut également servir d'instrument de surveillance hémodynamique. La valeur de la PVC n'est le plus souvent pas prédictive de la réponse au remplissage, en particulier chez le patient en ventilation mécanique, du fait de la pression intrathoracique positive. Cependant, une valeur de PVC très basse (inférieure à 5 mmHg) en ventilation mécanique est un bon signe prédictif de la réponse au remplissage. Au-delà de 5 mmHg, la seule mesure de la PVC est insuffisante pour évaluer les besoins en remplissage d'un patient ventilé [49].

Saturation veineuse centrale en oxygène

Elle consiste en la mesure de la saturation en oxygène du sang veineux au niveau d'un cathéter veineux central. Sa valeur et surtout les variations de sa valeur sont assez bien corrélées à celles de la saturation du sang veineux mêlé prélevé au niveau de l'artère pulmonaire (SvO₂). C'est un monitoring pertinent de l'adéquation des apports en oxygène au niveau périphérique. Rivers et al. [10] ont démontré que le monitoring de la SvcO₂ permet d'adapter la réanimation hémodynamique précoce du patient en choc septique.

■ Traitement

Remplissage vasculaire

Il n'admet aucun retard et constitue une urgence dans sa mise en route avant tout autre traitement dès le diagnostic de sepsis sévère ou d'état de choc posé (Fig. 2). Il doit viser à maximaliser le débit cardiaque. Les objectifs d'optimisation

hémodynamique au cours des 6 premières heures de réanimation repris par les recommandations de la Campagne pour la survie du sepsis [5, 6] et les Sociétés françaises d'anesthésie et de réanimation ont été définis sur les données de l'étude de Rivers et al. [10].

Dans cette étude randomisée, l'optimisation thérapeutique visait, par un protocole de remplissage de transfusion de globules rouges (pour maintenir un hémocrite supérieur ou égal à 30 %), de perfusion de dobutamine (entre 5 et 20 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$), et/ou par l'administration d'agents vasoactifs, le maintien chez tous les patients d'une PAM supérieure à 65 mmHg, d'une PVC entre 8 et 12 mmHg, d'une diurèse horaire de plus de 0,5 ml $\text{kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ et chez la moitié des patients (groupe bénéficiant du protocole d'optimisation guidé par la SvcO_2) d'une SvcO_2 supérieure à 70 % (groupe « Early Goal-Directed Therapy » [EGDT]). Cette étude a montré une amélioration de la survie des patients bénéficiant de ce monitoring après leur admission en service d'urgence et présentant un état de choc septique. En effet, la mortalité hospitalière était de 30,5 % chez les patients SvcO_2 et de 46,5 % chez les patients traités conventionnellement ($p = 0,009$). Entre la 7^e et la 72^e heure, la valeur moyenne de la SvcO_2 était significativement plus élevée chez les patients EGDT ($70,6 \pm 10,7$ % versus $65,3 \pm 11,4$ % ; $p = 0,02$). Le pH artériel moyen était également plus élevé ($7,40 \pm 0,12$ versus $7,36 \pm 0,12$; $p = 0,02$) et était associé à des valeurs plus basses de lactate plasmatique ($3,0 \pm 4,4$ mmol l^{-1} versus $3,9 \pm 4,4$ mmol l^{-1} ; $p = 0,02$) et en excès de base ($2 \pm 6,6$ mmol l^{-1} versus $5,1 \pm 6,7$ mmol l^{-1} ; $p = 0,02$). Le score de défaillances viscérales était significativement plus élevé dans le groupe traité conventionnellement que dans le groupe utilisant la SvcO_2 . L'étude a également précisé l'objectif de PVC chez le patient intubé-ventilé : celui-ci doit être de 12 à 15 mmHg pour tenir compte de l'augmentation de la pression intrathoracique.

Une diminution de la tachycardie est un bon indice d'efficacité du remplissage, même si son étiopathogénie est multifactorielle. Si une SvcO_2 de 70 % ne peut pas être atteinte au cours des 6 premières heures de réanimation, malgré un remplissage bien conduit (c'est-à-dire obtention d'une PVC de 8 à 12 mmHg), une prescription de concentrés globulaires afin d'obtenir un hémocrite supérieur ou égal à 30 % et/ou de dobutamine (jusqu'à un maximum de 20 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$) doit être envisagée.

Au cours de cette étude [10], la stratégie concernant l'utilisation du remplissage et des vasopresseurs a été notablement différente entre les deux groupes. Les patients ayant bénéficié du monitoring de la SvcO_2 ont reçu un remplissage plus important sur les 6 premières heures ($5,0 \pm 3,0$ l versus $3,5 \pm 2,5$ l ; $p < 0,05$). En revanche, au cours des 6 premières heures de prise en charge aux urgences, le nombre de patients traités par vasopresseurs était moins important dans ce groupe (27,4 versus 30,3 % ; $p = 0,62$) et cette tendance se confirmait au cours des heures suivantes pour devenir significative à la 72^e heure (36,8 versus 51,3 %). À 72 heures, les deux groupes ont reçu une quantité de produits de remplissage vasculaire équivalente ($13,5 \pm 6,4$ l pour le groupe EGDT versus $13,5 \pm 7,7$ l pour les contrôles ; non significatif [NS]). La précocité de l'administration du remplissage vasculaire, limitant le recours aux vasopresseurs, semble être un élément pronostique important puisque, nous le rappelons, la mortalité dans le groupe optimisé EGDT était plus faible que dans le groupe de patients ayant bénéficié d'un traitement conventionnel.

Le choix du produit de remplissage peut porter sur un cristalloïde ou un colloïde. Aucune supériorité de l'un ou de l'autre n'a été démontrée dans les différentes méta-analyses publiées. L'utilisation de l'albumine pourrait trouver une indication privilégiée dans ce contexte comme l'indiquait une analyse rétrospective de l'étude SAFE [50]. L'administration de concentrés globulaires, une fois résolue l'hypoperfusion tissulaire, est indiquée lorsque le taux d'Hb est inférieur à 8 g dl^{-1} , en dehors de toute pathologie coronaire, d'hémorragie aiguë ou

d'acidose lactique (signant la persistance d'une hypoperfusion tissulaire), dans le but d'obtenir, au minimum, un taux d'Hb compris entre 8 et 9 g dl^{-1} , au mieux une valeur guidée par le suivi de la SvcO_2 .

Même si les résultats d'études expérimentales semblent prometteurs, l'utilisation de sérum salé hypertonique dans l'état de choc septique nécessite la réalisation d'études multicentriques.

Traitement anti-infectieux

Le traitement antibiotique doit être débuté dans la première heure après le diagnostic de sepsis posé, après avoir réalisé des prélèvements guidés selon la clinique et comprenant au moins deux hémocultures [5, 51] dont au moins une obtenue par ponction percutanée et une obtenue sur chaque accès veineux de plus de 48 heures. Avant l'obtention des résultats des cultures, le choix de l'antibiothérapie reste empirique et basé sur la probabilité d'occurrence de tel ou tel germe en fonction du contexte clinique (anamnèse, antécédents du patient, sémiologie clinique) et de l'écologie bactérienne. Il a été démontré que l'incapacité de débiter rapidement un traitement approprié (c'est-à-dire actif contre le pathogène responsable des symptômes) avait des conséquences sur le pronostic [52]. La gravité de l'état de choc septique justifie de débiter le traitement par une antibiothérapie à large spectre qui sera adaptée dès réception des résultats des cultures. Ce traitement devra être réévalué toutes les 48-72 heures afin de réduire les risques de résistance, de toxicité et de coût. Quand un pathogène est identifié, une monothérapie peut être envisagée, sauf si le germe est *Pseudomonas* ou chez le patient neutropénique. Sa durée est d'environ 7 à 10 jours et guidée par l'évolution clinique et le type d'infection.

L'éradication chirurgicale d'un foyer infectieux ne doit être envisagée qu'après les premières mesures de réanimation mises en place. Si l'origine de l'infection n'est pas déterminée, il semble souhaitable de retirer et changer tous les accès intravasculaires.

Catécholamines

L'altération conjointe de la fonction cardiaque (diminution de la contractilité myocardique) et circulatoire (diminution du tonus vasoconstricteur) se traduit cliniquement par une hypotension réfractaire au remplissage et péjorative sur un plan pronostique. Il faut aussi tenir compte de l'hétérogénéité de la diminution de la réponse vasculaire périphérique aux agonistes α -adrénergiques qui, associée à l'hétérogénéité locorégionale du tonus vasculaire, entraîne une anomalie de la redistribution du débit sanguin aux dépens du territoire splanchnique. Au cours du choc septique, le remplissage doit être rapidement accompagné d'une administration de drogues vasoactives [1, 53]. La mise en route d'un tel traitement est recommandée d'emblée en cas de PAD inférieure à 40 mmHg ou après l'absence d'efficacité de deux épreuves de remplissage successives, chacune sur 20 minutes, par des colloïdes (2 fois 500 ml) ou des cristalloïdes (2 fois 1 l). L'agent de première intention est la noradrénaline. Elle augmente la PAM par un effet vasoconstricteur avec une faible répercussion sur la Fc et moins d'augmentation du volume d'éjection systolique comparée à la dopamine. La noradrénaline est préférée à la dopamine car même si cette dernière est intéressante lorsque la fonction systolique est altérée, elle entraîne plus de tachycardie et est reconnue plus arythmogène que la noradrénaline [54]. L'adrénaline n'est pas recommandée en première intention car elle accroît la demande en oxygène et compromet le débit sanguin splanchnique.

L'utilisation de la dobutamine est recommandée après le remplissage et la mise en route du traitement vasoconstricteur lorsque l'index cardiaque est inférieur à 2,5 $\text{l min}^{-1} \text{m}^{-2}$ et lorsque la SvcO_2 est inférieure à 70 % malgré un remplissage bien conduit. À la différence de la dopamine, de la noradrénaline et de l'adrénaline, la dobutamine est la seule amine à diminuer la pression capillaire d'occlusion.

Nouvelles pistes. Vasopressine et terlipressine

À un stade précoce du choc septique, les taux de vasopressine sont élevés mais au cours de la progression du choc, ils se normalisent, entraînant un état de déficience relative en vasopressine. L'utilisation de la vasopressine peut être considérée chez les patients présentant un choc septique réfractaire malgré un remplissage bien conduit et de hautes doses d'amines vasopressives. Elle ne doit pas être proposée en première intention à ce jour, étant donné l'absence d'étude randomisée. À la différence de la dopamine et de la noradrénaline, la vasopressine possède un effet vasoconstricteur direct sur le muscle lisse vasculaire et est dénuée de tout effet inotrope et chronotrope. Dans toutes les études menées sur l'utilisation de cet agent au cours du sepsis, il a été montré une augmentation de la PAM et une discordance des résultats sur le débit cardiaque qui doit rendre prudente sa prescription en cas de dysfonction myocardique [55]. Cet effet semble en relation avec des doses élevées. Il est recommandé de ne pas dépasser une dose de 0,04 U min⁻¹. La place de la vasopressine dans le traitement du choc septique reste à déterminer. N'étant disponible en France que sous forme d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU), l'utilisation de la terlipressine à la posologie de 1 à 2 mg en intraveineuse directe (i.v.D) (50-70 kg), 1,5 mg i.v.D (70-90 kg), 2 mg i.v.D (> 90 kg) a été proposée, en remplacement de la vasopressine. Sa prescription dans le choc septique reste à préciser.

Glucocorticoïdes

Au cours du choc septique, il existe fréquemment une insuffisance surrénalienne, le plus souvent relative (incidence de 6 à 75 %), dont le mécanisme physiopathologique n'est pas univoque. Cet état semble se compliquer d'une résistance périphérique aux corticostéroïdes. Il a également été montré qu'une synergie d'action existe entre les corticoïdes et les amines vasoconstrictrices, les corticoïdes potentialisant les effets hémodynamiques des catécholamines. Au cours du choc septique, la réponse vasculaire aux catécholamines endogènes est diminuée alors que leur concentration sérique est élevée. Une désensibilisation des récepteurs α et β , la production excessive de NO ainsi qu'une hyperperméabilité capillaire pourraient en être la cause. Il a été montré expérimentalement que les corticostéroïdes augmentaient le nombre d'adrénorécepteurs α et β , et restauraient leur sensibilité aux catécholamines. L'insuffisance surrénalienne relative est définie par un taux de cortisol dans le sang inférieur à 15 $\mu\text{g dl}^{-1}$ ou entre 15 et 34 $\mu\text{g dl}^{-1}$ avec une augmentation de la cortisolémie inférieure à 9 $\mu\text{g dl}^{-1}$ après le test de stimulation à l'adrenocorticotrophique hormone (ACTH).

Ainsi, l'administration de corticoïdes est recommandée au cours du choc septique résistant au traitement par catécholamines [5, 56] (Tableau 2). L'amélioration hémodynamique semble plus le fait d'un effet vasculaire que d'un effet modulateur de la réponse inflammatoire, quoique cet effet ait été par ailleurs démontré. La prescription de corticoïdes doit se faire, sauf urgence absolue (purpura fulminans), après avoir réalisé (mais sans en attendre les résultats) un prélèvement pour dosage de la cortisolémie juste avant et 1 heure après un test au Synacthène® (test de stimulation par 250 $\mu\text{g d'ACTH}$). Il a été montré qu'une augmentation de la cortisolémie de plus de 9 $\mu\text{g dl}^{-1}$ après le test de stimulation à l'ACTH permet d'identifier les patients dits « répondeurs » (ne nécessitant pas de traitement substitutif) ; ils ont un meilleur pronostic [27]. Chez les patients non répondeurs, la dose d'hémisuccinate d'hydrocortisone actuellement recommandée est de 200 à 300 mg j⁻¹. La durée de traitement est de 5 à 11 jours [57]. Les patients souffrant d'un état de choc réfractaire associé à une insuffisance surrénalienne doivent bénéficier d'une supplémentation en fludrocortisone à la dose de [27] 50 $\mu\text{g j}^{-1}$. De telles mesures appliquées récemment

Tableau 2.

« Sepsis bundles » ou bouquets d'objectifs thérapeutiques essentiels à prendre au cours du sepsis sévère.

Objectifs pour les 6 premières heures

- Mesurer le lactate sérique
- Prélever des hémocultures avant l'administration des antibiotiques
- Prescrire dans les 3 h une antibiothérapie probabiliste à large spectre
- En cas d'hypotension (PAS < 90 mmHg ou PAM < 70 mmHg) ou de lactate > 4 mmol l⁻¹, débiter une expansion volémique avec 20-40 ml de cristalloïde (ou l'équivalent de colloïde) par kg de poids corporel estimé
- Utiliser des vasoconstricteurs pour traiter l'hypotension pendant et après l'expansion volémique initiale
- En cas de choc septique, ou de lactate > 4 mmol l⁻¹, mesurer la PVC et la SvcO₂ ou la SvO₂
- En cas de choc septique ou de lactate > 4 mmol l⁻¹, maintenir la PVC entre 8 et 12 mmHg
- Envisager un traitement inotrope positif (et/ou une transfusion par concentrés globulaires si l'hématocrite est $\leq 30\%$) si la SvcO₂ est < 70 %, ou la SvO₂ < 65 %, et la PVC ≥ 8 mmHg

Objectifs pour les 24 premières heures

- Maintenir la glycémie < 8,3 mmol l⁻¹ ou < 1,50 g l⁻¹
- Prescription de Xigris® en fonction des recommandations du service
- Administrer de faibles doses de corticoïdes en cas de choc septique nécessitant l'utilisation de vasopresseurs pendant plus de 6 h
- Utiliser une stratégie de ventilation protectrice, avec une pression de plateau ≤ 30 cmH₂O chez les patients ventilés mécaniquement

PAS : pression artérielle systolique ; PAM : pression artérielle moyenne ; PVC : pression veineuse centrale ; SvcO₂ : saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang veineux en veine cave supérieure ; SvO₂ : saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang veineux mêlé.

dans l'essai clinique Ger-Inf 05 d'Annane et al. [27] ont permis d'enregistrer une réduction absolue de la mortalité à 28 jours de 10 % chez des patients non répondeurs au test à l'ACTH et présentant un choc septique réfractaire aux catécholamines.

Modulateurs de la coagulation : protéine C activée recombinée humaine (Fig. 3)

La protéine C, synthétisée par le foie et interagissant avec l'endothélium, joue un rôle central dans la modulation de la coagulation. Les médiateurs de l'inflammation et l'endotoxine sont responsables d'une diminution de l'expression du récepteur endothélial de la protéine C et de la thrombomoduline, et donc d'une diminution de l'activation de la protéine C et de son rôle de modulateur [58]. L'utilisation de la protéine C activée recombinée humaine (rhAPC) ou drotrécogine alpha ou Xigris® a donné des résultats positifs dans le traitement du sepsis sévère (étude PROWESS), marqués par une réduction significative de la mortalité [59]. Les nombres de patients décédés à 28 jours étaient de 259 sur 840 (30,8 %) dans le groupe placebo et de 210 sur 850 dans le groupe traité par rhAPC, soit une réduction absolue de 6,1 % et relative de 19,4 % de la mortalité ($p = 0,005$ avec ou sans stratification). L'utilisation de la rhAPC est recommandée chez les patients à haut risque de mortalité (score APACHE II ≥ 25 , syndrome de défaillance multiviscérale, choc septique ou syndrome de détresse respiratoire aiguë) et n'ayant pas d'hémorragie active ni de risque hémorragique élevé. Le traitement doit être administré en service de réanimation. Les posologies recommandées sont de 24 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ en perfusion intraveineuse continue pendant une durée totale de 96 heures. Son efficacité est basée sur ses propriétés anti-inflammatoire, anticoagulante et profibrinolytique.

On rappelle ici l'intérêt de la mesure du taux de prothrombine (TP) ou de l'*international normalized ratio* (INR), sur laquelle la protéine C activée a des effets mineurs, pour suivre la coagulopathie liée au sepsis, et l'intérêt du temps de céphaline activé (TCA) pour suivre l'effet de la protéine C activée qui, elle, influe sur la mesure de ce paramètre en l'allongeant. Si les tests

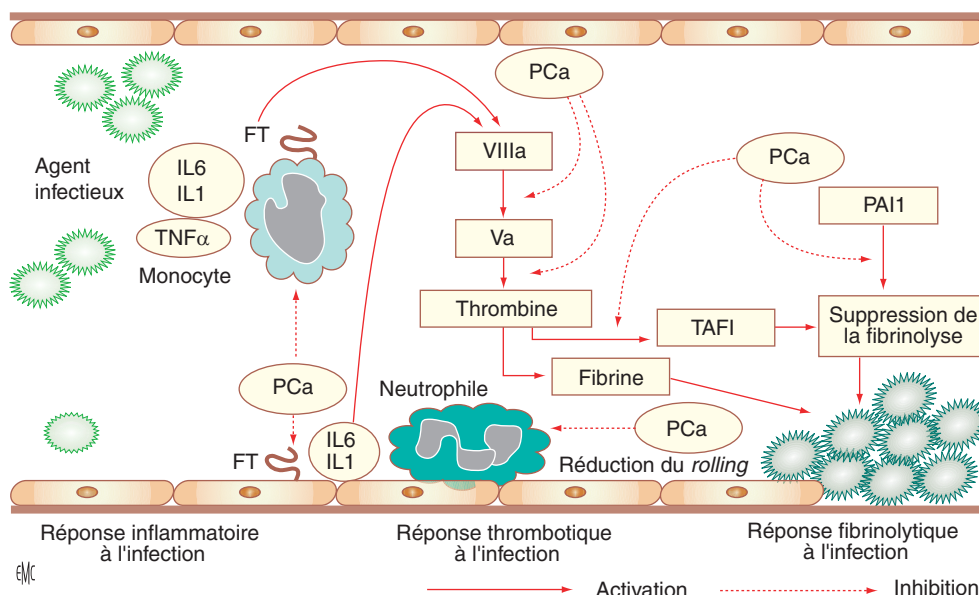


Figure 3. Mode d'action de la protéine C activée (PCa). La PCa exerce un effet antithrombotique en limitant la génération de thrombine réduisant ainsi la réponse inflammatoire, procoagulante et antifibrinolytique. Elle inhibe la production monocyttaire de cytokines inflammatoires ainsi que les actions profibrinolytiques de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et de l'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI). IL : interleukine ; TNF α : tumor necrosis factor alpha ; FT : facteur tissulaire.

successifs d'hémostase indiquent un état de coagulopathie non contrôlé ou en voie d'aggravation, augmentant significativement le risque hémorragique, les bénéfices de la poursuite de la perfusion doivent être évalués au regard du risque potentiel accru d'hémorragie pour ce patient.

L'utilisation de la rhAPC est recommandée en France chez les patients à haut risque de mortalité et n'ayant pas d'hémorragie active ni de risque hémorragique élevé [6]. Son usage est réservé aux services de réanimation. Si un geste invasif ou chirurgical doit être réalisé, la perfusion doit être arrêtée 2 heures avant et reprise 6 heures (geste peu invasif) à 12 heures (geste invasif majeur ou chirurgical) après, selon les difficultés des procédures. L'existence d'un saignement inhabituel ou abondant, d'une numération plaquettaire $< 50\,000\text{ mm}^{-3}$ doivent conduire à discuter l'interruption thérapeutique et sa durée en fonction du jugement clinique. L'utilisation d'héparine à doses préventives ne contre-indique pas l'utilisation de Xigris®, mais ils ne doivent pas être utilisés conjointement.

Utilisation des référentiels de soins en réanimation

Ces référentiels concernent aujourd'hui différents aspects de la prise en charge thérapeutique du patient de réanimation : sédation, ventilation, contrôle de la glycémie, épuration extrarénale, traitement de l'acidose, prophylaxie de la thrombose veineuse et de l'ulcère. Quoique n'ayant pas été obtenus strictement chez des patients de réanimation en sepsis sévère, des résultats notables en termes de réduction de mortalité ont pu être observés pour certains de ces référentiels au cours d'essais randomisés, chez des patients de réanimation en général, notamment pour le contrôle strict de la glycémie [60] à moins de $8,3\text{ mmol l}^{-1}$ ou $1,50\text{ g l}^{-1}$ et pour l'utilisation d'une stratégie de ventilation protectrice, avec une pression de plateau inférieure ou égale à $30\text{ cmH}_2\text{O}$ chez les patients ventilés mécaniquement [61] (Tableau 2). Il convient de rester prudent à l'heure actuelle sur le contrôle glycémique. En effet, une étude récente réalisée en réanimation médicale a montré que le contrôle strict de la glycémie permettait de réduire la morbidité sans réduire la mortalité chez les patients dont la durée de séjour est courte [62], ces résultats allant à l'encontre de ceux des études menées en réanimation chirurgicale qui ont montré une baisse significative de la mortalité. D'autres investigations sont en cours afin d'éclaircir ce point.

Conclusion

À côté d'une prise en charge globale initiale rapide (moins de 6 h), étiologique et symptomatique (antibiothérapie précoce et adaptée, réanimation volémique initiale précoce et intense ; réduction absolue de la mortalité à 28 jours de 16 %), d'autres approches plus spécifiques (en moins de 24 h), telles que l'utilisation de la rhAPC (réduction absolue de la mortalité à 28 jours de 6 %), chez les patients ayant au moins deux défaillances d'organe [59], ou l'utilisation des corticoïdes [27] chez les patients présentant une insuffisance surrénalienne relative (réduction absolue de la mortalité à 28 jours de 10 %), ont également contribué à modifier la survie des patients en sepsis sévère.

L'application de bonnes pratiques cliniques concernant le contrôle du volume courant en ventilation mécanique et le contrôle plus strict de la glycémie [60, 61] pourra certainement également contribuer à l'amélioration générale du pronostic des patients en sepsis sévère.

La mise en application et la mise en commun de ces différentes stratégies peuvent laisser penser que l'objectif de la Surviving Sepsis Campaign d'une réduction absolue de 25 % de la mortalité du sepsis sévère au cours des 5 prochaines années est réalisable. Ce but, quoique ambitieux, ne semble pas totalement irréaliste lorsque le cumul des réductions absolues de mortalité des essais précédemment cités est envisagé. La réduction de la mortalité de l'infarctus du myocarde ces 30 dernières années peut servir d'exemple (25-30 % au cours des années 1960 contre 2,7 %-9,6 % en 2002).

L'application des recommandations de la Surviving Sepsis Campaign [5] devra être associée à une reconsidération de l'organisation hospitalière de la filière « sepsis », en assurant notamment la précocité de la prise en charge, mais aussi l'organisation générale des soins dans différents secteurs pré-et intrahospitaliers, qu'il s'agisse des secteurs d'hébergement, de l'urgence ou de la réanimation, et aussi la gestion et la prise en compte des risques infectieux intrahospitaliers. La capacité à mettre en place et faire respecter ces recommandations semble donner aujourd'hui les premiers résultats de diminution de mortalité (23 versus 49 % dans une étude récente [63]). La discussion concerne au premier chef le secteur d'accueil des urgences [64].

“ Points forts

- La mortalité des états septiques aigus en France reste élevée (40 %).
- Des recommandations visant à améliorer les chances de survie de patients atteints de sepsis sévère (ou grave) s'intègrent dans le projet Surviving Sepsis Campaign.
- La difficulté de la démarche initiale est d'ordre diagnostique.
- Le monitoring standard comporte initialement les mesures de la PA, de la Fc, de la SpO₂ et de l'EtCO₂. Il sera complété d'une mesure invasive de la PA, d'une échocardiographie et du monitoring de la SvcO₂ qui doit être maintenue ≥ 70 %.
- L'objectif du traitement par vasopresseur est d'atteindre une PA moyenne ≥ 65 mmHg pour permettre la perfusion des organes.
- Le remplissage n'admet aucun retard et constitue une urgence dans sa mise en route avant tout autre traitement dès le diagnostic de sepsis grave ou d'état de choc posé.
- Le traitement antibiotique doit être débuté dans la première heure qui suit le diagnostic de sepsis.
- La noradrénaline est la catécholamine vasopressive de choix. La dobutamine est recommandée lorsque l'index cardiaque est inférieur à 2,5 l min⁻¹ m⁻² et/ou la SvcO₂ reste inférieure à 70 % malgré un remplissage bien conduit.
- La prescription de corticoïdes est justifiée quand le traitement vasopresseur reste inefficace ; le traitement doit se faire après avoir réalisé un prélèvement pour dosage de la cortisolémie juste avant et 1 heure après un test au Synacthène®.
- La protéine C activée (drotrecogine alpha ou Xigris®) peut être discutée (en l'absence de contre-indication) chez les patients à haut risque de mortalité (présence d'au moins deux défaillances viscérales liées à l'infection depuis 48 h maximum, ou d'un choc septique accompagnant une défaillance viscérale).



■ Références

- [1] Pottecher T, Calvat S, Dupont H, Durand-Gasselín J, Gerbeaux P. SFAR/SRLF workgroup. Haemodynamic management of severe sepsis: recommendations of the French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF) Consensus Conference, 13 October 2005, Paris, France. *Crit Care* 2006;**10**:311.
- [2] Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J. Bacteriemia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**154**:617-24.
- [3] Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;**30**:580-8.
- [4] Harrison D, Welch C, Eddleston J. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006;**10**:R42.
- [5] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;**30**:536-55.
- [6] Martin C, Garnier F, Vallet B. Recommendations for management of severe sepsis and septic shock. Surviving Sepsis Campaign. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;**24**:440-3.
- [7] Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL. Surviving sepsis--practice guidelines, marketing campaigns, and Eli Lilly. *N Engl J Med* 2006;**355**:1640-2.
- [8] Marshall JC. The surviving sepsis campaign. *Crit Care Resusc* 2006;**8**:181-2.
- [9] Leone M, Vallet B, Martin C. Surviving sepsis: where we are today. *Presse Med* 2006;**35**:541-6.
- [10] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;**345**:1368-77.
- [11] Vallet B, Wiel E, Lebuffé G. Resuscitation from circulatory shock. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM, editors. *Textbook of critical care*. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. p. 905-10.
- [12] Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. *Lancet* 1998;**351**:929-33.
- [13] Opal SM, Fisher Jr. CJ, Dhainaut JF, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1997;**25**:1115-24.
- [14] Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;**32**:21-30.
- [15] Cavaillon JM. Inflammation locale et générale. In: Mira JP, Vallet B, editors. « Sepsis ». Paris: Masson; 2004. p. 45-73.
- [16] Cornélis S, Wiel E, Lund N, Lebuffé G, Vendeville C, Riveau G, et al. Cytosine-phosphate-guanine (CpG) motifs are sensitizing agents for lipopolysaccharide in toxic shock model. *Intensive Care Med* 2002;**28**:1340-7.
- [17] Vallet B. Vascular nitric oxide during sepsis: from deficiency to overproduction. *Adv Sepsis* 2001;**1**:52-7.
- [18] Sharpe RM, Ellis CG. Bench-to bedside review: microvascular dysfunction in sepsis--hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care* 2003;**7**:359-73.
- [19] Franco RF, de Jonge E, Dekkers PE, Timmerman JJ, Spek CA, van Deventer SJ, et al. The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia: relationship with activation of coagulation. *Blood* 2000;**96**:554-9.
- [20] Wiel E, Vallet B, ten Cate H. The endothelium in intensive care. *Crit Care Clin* 2005;**21**:403-16.
- [21] Laudes IJ, Chu JC, Sikrath S, Huber-Lang M, Guo RF, Riedemann N, et al. Anti-c5a ameliorates coagulation/fibrinolytic protein changes in a rat model of sepsis. *Am J Pathol* 2002;**160**:1867-75.
- [22] Annane D, Cavaillon JM. Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? *Shock* 2003;**20**:197-207.
- [23] Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989;**321**:280-7.
- [24] Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, et al. Defective LPS signalling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr Mice: mutations in Tlr4 Gene. *Science* 1998;**282**:2085-8.
- [25] Leclerc J, Pu Q, Corseaux D, Haddad E, Decoene C, Bordet R, et al. A single endotoxin injection in the rabbit causes prolonged blood vessel dysfunction and a procoagulant state. *Crit Care Med* 2000;**28**:3672-8.
- [26] Dormehl IC, Hugo N, Pretorius JP, Redelinguys IF. In vivo assessment of regional microvascular albumin leakage during *E. coli* septic shock in the baboon model. *Circ Shock* 1992;**38**:9-13.
- [27] Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PA, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;**288**:862-71.
- [28] Tavernier B, Garrigue D, Boule C, Vallet B, Adnet P. Myofilament calcium sensitivity is decreased in skinned cardiac fibres of endotoxin-treated rabbits. *Cardiovasc Res* 1998;**38**:472-9.
- [29] Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;**100**:483-90.
- [30] Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH. Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med* 1993;**21**:31-9.
- [31] Jardin F, Fourme T, Page B, Loubieres Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 1999;**116**:1354-9.
- [32] Tavernier B, Makhotine O, Lebuffé G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998;**89**:1313-21.
- [33] Tavernier B, Li JM, El-Omar MM, Lanone S, Yang ZK, Trayer IP, et al. Cardiac contractile impairment associated with increased phosphorylation of troponin I in endotoxemic rats. *FASEB J* 2001;**15**:294-6.

- [34] Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, Conti G, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005;**31**:638-44.
- [35] Lancel S, Joulin O, Favory R, Goossens JF, Kluza J, Chopin C, et al. Ventricular myocyte caspases are directly responsible for endotoxin-induced cardiac dysfunction. *Circulation* 2005;**111**:2596-604.
- [36] Vallet B, Lund N, Curtis SE, Kelly D, Cain SM. Gut and muscle tissue PO₂ in endotoxemic dogs during shock and resuscitation. *J Appl Physiol* 1994;**76**:793-800.
- [37] Curtis S, Cain S. Systemic and regional O₂ delivery and uptake in bled dogs given hypertonic saline, whole blood, or dextran. *Am J Physiol* 1992;**262**:H778-H786.
- [38] Vallet B. Vascular reactivity and tissue oxygenation. *Intensive Care Med* 1998;**24**:3-11.
- [39] Neviere R, Fauvel H, Chopin C, Formstecher P, Marchetti P. Caspase inhibition prevents cardiac dysfunction and heart apoptosis in a rat model of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:218-25.
- [40] Fink M. Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia. *Crit Care* 2002;**6**:491-9.
- [41] Bossink AW, Groeneveld AB, Hack CE, Thijs LG. The clinical host response to microbial infection in medical patients with fever. *Chest* 1999;**116**:380-90.
- [42] Davis RF. Clinical comparison of automated auscultatory and oscillometric and catheter-transducer measurements of arterial pressure. *J Clin Monit* 1985;**1**:114-9.
- [43] Payen D, Levy B. Utilisation de l'effet Doppler pour la mesure des débits artériels : application aux situations aiguës. In: *Réanimation-Urgence*. Paris: Expansion Scientifique Française; 1986. p. 282-94.
- [44] Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2005;**103**:419-28.
- [45] Boulain T, Achard JM, Teboul JL, Richard C, Perrotin D, Ginies G. Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest* 2002;**121**:1245-52.
- [46] Solus-Biguenet H, Fleyfel M, Tavernier B, Kipnis E, Onimus J, Robin E, et al. Non-invasive prediction of fluid responsiveness during major hepatic surgery. *Br J Anaesth* 2006;**97**:808-16.
- [47] Bota G, Rowe B. Continuous monitoring of oxygen saturation in prehospital patients with severe illness: the problem of unrecognized hypoxemia. *J Emerg Med* 1995;**13**:305-11.
- [48] Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**168**:1270-6.
- [49] Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling pressure, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004;**32**:691-9.
- [50] The SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;**350**:2247-56.
- [51] Weinstein MP, Reller LP, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983;**5**:35-53.
- [52] Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;**118**:146-55.
- [53] Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;**28**:2758-65.
- [54] Teboul JL, Monnet X, Richard C. Inotropic therapy in the critically ill. In: Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM, editors. *Textbook of critical care*. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005. p. 911-8.
- [55] O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002;**359**:1209-10.
- [56] Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Belissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;**283**:1038-45.
- [57] Allary J, Annane D. Glucocorticoids and sepsis. *Minerva Anestesiol* 2005;**71**:759-68.
- [58] Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2001;**29**(suppl7):S99-S106.
- [59] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;**344**:699-709.
- [60] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;**345**:1359-67.
- [61] Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;**342**:1301-8.
- [62] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;**354**:449-61.
- [63] Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. 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* 2005;**9**:R764-R770.
- [64] Nee PA. Critical care in the emergency department: severe sepsis and septic shock. *Emerg Med J* 2006;**23**:713-7.

Pour en savoir plus

http://www.sfar.org/s/article.php3?id_article=289.

É. Wiel, Praticien hospitalier, anesthésiste-réanimateur.
Samu régional de Lille, 5, avenue Oscar-Lambret, 59000 Lille, France.

O. Joulin, Chef de clinique des Universités, assistant des Hôpitaux, anesthésiste-réanimateur.

P. Pétillet, Praticien hospitalier, anesthésiste-réanimateur.

G. Lebuffe, Professeur des Universités, praticien hospitalier, anesthésiste-réanimateur.

B. Vallet, Professeur des Universités, praticien hospitalier, anesthésiste-réanimateur (bvallet@chru-lille.fr).

Pôle d'anesthésie-réanimation, Hôpital Claude Huriez, rue Michel-Polonovski, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Wiel É., Joulin O., Pétillet P., Lebuffe G., Vallet B. État septique aigu (choc septique). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-090-A-10, 2007.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

