

Campagne « Surviving Sepsis » (Survivre au sepsis) : Guide international pour la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique – 2012

R. Phillip Dellinger, MD¹; Mitchell M. Levy, MD²; Andrew Rhodes, MB BS³; Djillali Annane, MD⁴; Herwig Gerlach, MD, PhD⁵; Steven M. Opal, MD⁶; Jonathan E. Sevransky, MD⁷; Charles L. Sprung, MD⁸; Ivor S. Douglas, MD⁹; Roman Jaeschke, MD¹⁰; Tiffany M. Osborn, MD, MPH¹¹; Mark E. Nunnally, MD¹²; Sean R. Townsend, MD¹³; Konrad Reinhart, MD¹⁴; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS¹⁵; Derek C. Angus, MD, MPH¹⁶; Clifford S. Deutschman, MD, MS¹⁷; Flavia R. Machado, MD, PhD¹⁸; Gordon D. Rubenfeld, MD¹⁹; Steven A. Webb, MB BS, PhD²⁰; Richard J. Beale, MB BS²¹; Jean-Louis Vincent, MD, PhD²²; Rui Moreno, MD, PhD²³; and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup*

Objectif : Apporter une mise à jour au guide de la campagne « Surviving Sepsis » (Survivre au sepsis) pour la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique, publié pour la dernière fois en 2008.

Description : Un comité consensuel de 68 experts internationaux représentant 30 organisations internationales a été formé. Des groupes nominaux ont été réunis lors de rencontres internationales clés (pour les membres du comité ayant assisté à la conférence). Une politique formelle en matière de gestion des conflits d'intérêts avait été élaborée au début du processus et a depuis été mise en place. Le guide a été conçu d'une manière totalement indépendante, sans aucun financement d'investisseurs. Une réunion autonome s'est tenue, rassemblant les principaux représentants des sous-groupes, les coprésidents et les vice-présidents et certains particuliers. L'intégralité du guide a été conçue à partir des résultats des téléconférences et des discussions en ligne entre les sous-groupes et tous les membres du comité.

Méthodes : Les auteurs ont reçu pour consigne de suivre les grilles d'évaluation habituelles pour les recommandations, le développement et le diagnostic (GRADE) afin d'orienter la qualité de l'évaluation des preuves (du niveau élevé (A) au niveau très insuffisant (D)) et afin de déterminer si le degré de recommandation est fort (1) ou faible (2). Les inconvénients éventuels des recommandations fortes avec un nombre réduit d'éléments de preuve ont été soulignés. Certaines recommandations ont été Non-Classées (NC). Les recommandations ont été classées en trois groupes : 1) celles qui visent directement les sepsis sévères ; 2) celles qui visent les traitements plus généralisés pour des patients dans un état critique et considérés comme des cas prioritaires de sepsis sévère ; et 3) celles qui sont des considérations pédiatriques.

Résultats : Des recommandations et des suggestions clés, classées par catégorie, incluent : de nombreuses réanimations précoces du patient septique au cours des 6 heures suivant son

¹ Cooper University Hospital, Camden, New Jersey, États-Unis.

² Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island, États-Unis.

³ St. George's Hospital, Londres, Royaume-Uni.

⁴ Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France.

⁵ Vivantes-Klinikum Neukölln, Berlin, Allemagne.

⁶ Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island, États-Unis.

⁷ Emory University Hospital, Atlanta, Georgia, États-Unis.

⁸ Hadassah Hebrew University Medical Center, Jérusalem, Israël.

⁹ Denver Health Medical Center, Denver, Colorado, États-Unis.

¹⁰ McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

¹¹ Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri, États-Unis.

¹² University of Chicago Medical Center, Chicago, Illinois, États-Unis.

¹³ California Pacific Medical Center, San Francisco, Californie, États-Unis.

¹⁴ Friedrich Schiller University Jena, Jena, Allemagne.

¹⁵ Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, États-Unis.

¹⁶ University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvanie, États-Unis.

¹⁷ Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphie, Pennsylvanie, États-Unis.

¹⁸ Federal University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brésil.

¹⁹ Sunnybrook Health Sciences Center, Toronto, Ontario, Canada.

²⁰ Royal Perth Hospital, Perth, Western Australia, Australie.

²¹ Guy's and St. Thomas' Hospital Trust, Londres, Royaume-Uni.

²² Erasme University Hospital, Bruxelles, Belgique.

²³ UCINC, Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E., Lisbonne, Portugal.

* Les membres du comité du guide de la campagne SAS 2012 et du sous-groupe pédiatrique sont répertoriés en **Annexe A** à la fin de cet article.

Un contenu supplémentaire numérique est disponible pour cet article. Les URL citées se trouvent dans la version écrite en format HTML et PDF sur le journal du site Web (<http://journals.lww.com/ccmjjournal>).

Les informations concernant les auteurs et le comité sont répertoriées dans le **Contenu numérique supplémentaire 1** (<http://links.lww.com/CCM/A615>).

Cet article est publié simultanément dans *Critical Care Medicine* et *Intensive Care Medicine*.

Pour plus d'informations concernant cet article, veuillez contacter R.P. Dellinger (Dellinger-Phil@CooperHealth.edu).

Copyright © 2013 by Society of Critical Care Medicine et de European Society of Intensive Care Medicine

IOD : 10.1097/CCM.0b013e31827e83af

admission (1C) ; une hémoculture précédant l'antibiothérapie (1C) ; une analyse et une interprétation rapide des radiographies pour déterminer rapidement les causes possibles de l'infection (NC) ; l'administration d'un traitement antimicrobien à large spectre dans l'heure suivant le diagnostic du choc septique (1B) et du sepsis sévère sans choc septique (1C) comme objectif de traitement ; un suivi quotidien des dosages antimicrobiens pour permettre leur réduction quand cela est jugé approprié (1B) ; un contrôle de la source d'infection avec une attention particulière portée sur les risques et les avantages de la méthode thérapeutique choisie dans les 12 heures suivant le diagnostic (1C) ; une réanimation liquidienne avec cristalloïdes (1B) et le possible ajout d'albumine pour les patients ayant manifestement besoin d'une dose plus élevée de cristalloïdes pour maintenir une tension artérielle adéquate (2C) et afin d'éviter la formation d'hétamidon (1C) ; la réanimation par administration de fluides pour les patients souffrant de sepsis lié à une hypoperfusion et lorsqu'une hypovolémie est suspectée d'absorber au moins 30 ml/kg de cristalloïdes (une administration plus rapide et des quantités de fluides plus importantes peuvent être nécessaires pour certains patients (1C) ; la technique de stimulation par les fluides est maintenue jusqu'à une amélioration de l'hémodynamique en fonction de leurs variables statiques ou dynamiques (NC) ; le meilleur vasopresseur recommandé est la norépinéphrine afin de maintenir une tension artérielle normale ≥ 65 mmHg (1B) ; l'épinéphrine lorsqu'un produit supplémentaire est nécessaire pour maintenir la pression sanguine adéquate (2B) ; de la vasopressine (0,03 U/min) peut être ajoutée à la norépinéphrine pour faire remonter la tension artérielle au niveau voulu ou pour diminuer la dose de norépinéphrine mais ne doit pas être utilisée comme vasopresseur initial (NC) ; la dopamine n'est pas recommandée sauf dans des circonstances très particulières (2C) ; une perfusion de dobutamine administrée ou ajoutée au vasopresseur en cas de : a) dysfonctionnement du myocarde indiqué par une pression de remplissage élevée et un faible débit cardiaque ; b) de signes persistants d'hypoperfusion malgré des injections intraveineuses et une tension artérielle adéquate (1C) ; la non-utilisation de l'hydrocortisone par intraveineuse chez les patients adultes présentant un choc septique si la réanimation liquidienne adéquate et le traitement vasopresseur permettent de restaurer la stabilité hémodynamique (2C) ; l'objectif d'hémoglobine de 7 à 9 g/dl en l'absence d'hypoperfusion des tissus, de maladie coronarienne ischémique, ou d'hémorragie aiguë (1B) ; un volume respiratoire bas (1A) et une limite de la pression de plateau inspiratoire (1B) pour le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ; l'application d'au moins une quantité minimum de pression positive en fin d'expiration (PEEP) chez les patients souffrant du SDRA (1B) ; une PEEP plutôt élevée que basse pour les patients souffrant du SDRA modéré ou grave lié à un sepsis (2C) ; le recrutement de manipulateurs de patients avec sepsis hypoxémique réfractaire dû au SDRA (2C) ; le décubitus ventral pour les patients atteints du SDRA lié à un sepsis dont le ratio $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ est ≤ 100 mmHg dans les établissements familiaux à ces pratiques (2C) ; une tête de lit relevée pour les patients sous ventilation mécanique sauf contre-indication (1B) ; une stratégie

conservant les fluides pour les patients souffrant d'un SDRA avéré qui ne présentent pas de trace évidente d'une hypoperfusion tissulaire (1C) ; des protocoles de sevrage et de sédation (1A) ; une utilisation réduite de la sédation par une perfusion intermittente de bolus ou par une perfusion continue visant à obtenir des niveaux de nitration spécifiques et précis (1B) ; la non-utilisation (si possible) de bloqueurs neuromusculaires lorsque le patient atteint de sepsis ne souffre pas du SDRA (1C) ; un cours traitement ayant recours à des bloqueurs neuromusculaires (pas plus de 48 heures) pour les patients souffrant d'un SDRA précoce et un $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg (2C) ; une approche protocolaire pour la gestion de la glycémie en commençant par une dose d'insuline lorsque deux examens de glycémie consécutifs sont > 180 mg/dl, en visant un taux de glucose supérieur dans le sang ≤ 180 mg/dl (1A) ; l'équivalent d'une hémofiltration veino-veineuse ou une hémodialyse intermittente (2B) ; une prophylaxie en cas de thrombose veineuse profonde (1B) ; l'utilisation de la prophylaxie de l'ulcère lié au stress pour éviter une hémorragie gastro-intestinale supérieure chez les patients présentant des facteurs de risques hémorragiques (1B) ; une alimentation orale ou entérale (si nécessaire et selon la tolérance) plutôt qu'un jeûne total ou qu'une administration de glucose rapidement par voie intraveineuse dans les 48 heures suivant le diagnostic d'un sepsis sévère/d'un choc septique (2C) ; et la réalisation d'objectifs de soins comprenant des plans de traitements et d'accompagnement de fin de vie (le cas échéant) (1B), le plus tôt possible, mais dans les 72 heures suivant l'admission en soins intensifs (2C). Les recommandations spécifiques aux sepsis pédiatriques sévères incluent : l'administration d'oxygène par masque facial ou canule nasale à haut débit ou une PEEP nasopharyngée continue en cas de détresse respiratoire et d'hypoxémie (2C) , le recours à des examens physiques thérapeutiques précis tels que la repousse capillaire (2C) ; pour les chocs septiques associés à l'hypovolémie, l'utilisation de cristalloïdes ou d'albumine pour obtenir un bolus de 20 ml/kg de cristalloïdes (ou équivalent d'albumine) pendant 5 à 10 min (2C) ; l'utilisation plus courante d'inotropes et de vasodilatateurs pour les chocs septiques associés à un faible rythme cardiaque et avec une résistance vasculaire systémique élevée (2C) ; et l'utilisation d'hydrocortisone uniquement chez les enfants présentant une insuffisance surrénale « totale » suspectée ou avérée (2C).

Conclusions : De nombreux points de vue convergeaient parmi une large communauté d'experts internationaux pour ce qui concerne le niveau de recommandations 1 prônant le meilleur traitement possible pour les patients souffrant de sepsis sévère. Bien qu'un nombre significatif d'aspects de ces traitements soit relativement peu suivi, les recommandations fondées sur des données factuelles pour le traitement adéquat des sepsis ou des chocs septiques ont permis d'obtenir de meilleurs résultats pour cette importante proportion de patients gravement malades. (*Crit Care Med* 2013 ; 41:580–637)

Mots clés : médecine factuelle, niveau de recommandation conseillé, critères de développement et d'évaluation, directives, infection, sepsis, ensemble de sepsis, syndrome septique, choc septique, sepsis sévère, campagne « Surviving Sepsis » (Survivre au sepsis)

Organismes de sponsor : American Association of Critical-Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Emergency Physicians, American Thoracic Society, Asia Pacific Association of Critical Care Medicine, Australian and New Zealand Intensive Care Society, Brazilian Society of Critical Care, Canadian Critical Care Society, Chinese Society of Critical Care Medicine, Chinese Society of Critical Care Medicine—China Medical Association, Emirates Intensive Care Society, European Respiratory Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Intensive Care Medicine, European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care, Infectious Diseases Society of America, Indian Society of

Critical Care Medicine, International Pan Arabian Critical Care Medicine Society, Japanese Association for Acute Medicine, Japanese Society of Intensive Care Medicine, Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators, Society for Academic Emergency Medicine, Society of Critical Care Medicine, Society of Hospital Medicine, Surgical Infection Society, World Federation of Critical Care Nurses, World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies ; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Participation et soutien : La German Sepsis Society et le Latin American Sepsis Institute.

Le docteur Dellinger a été consultant pour Biotest (pour le concentré d'immunoglobuline disponible en Europe en vue d'un usage éventuel contre le sepsis) et pour AstraZeneca (composant anti-TNF non concluant lors des essais cliniques récents impliquant des cas de sepsis). Son institut a reçu une subvention de consultation de IKARIA pour le développement de nouveaux produits (IKARIA distribue l'oxyde nitrique inhalé en marque générique pour les patients souffrant du SDRA) et une subvention d'aide de Spectral Diagnostics Inc (essai clinique actuel du retrait de l'endotoxine), de Ferring (essai clinique en cours pour la vasopressine analogue). Il est également conférencier pour Eisai (essai clinique sur le composant anti-endotoxine prouvé comme étant inefficace).

Le docteur Levy a bénéficié d'une subvention de la part d'Eisai (Centre de coordination clinique de Ocean State pour financer les essais cliniques [500 000 \$]), il a reçu des honoraires d'Eli Lilly (conférences en Inde 8 000 \$), et s'est impliqué dans le guide de la campagne « Survivre au Sepsis » depuis son commencement.

Le docteur Rhodes a été consultant pour Eli Lilly contre une compensation financière pour lui-même et son institut (comité de pilotage pour l'essai PROWESS Shock) et LiDCO. Ses frais de voyage et de séjour lui ont été remboursés par Eli Lilly et LiDCO. Il a été rémunéré pour sa participation aux contrôles de données, aux analyses statistiques d'Orion, et pour Eli Lilly. Il est l'auteur de manuscrits décrivant les traitements guidés par des objectifs précoces et il croit au concept de contrôle hémodynamique invasif minimal.

Le docteur Annane a participé au conseil consultatif international de Fresenius Kabi (honoraires de 2 000 €). Ses activités non rémunérées incluent son rôle de chercheur principal pour un essai contrôlé randomisé multicentrique mené par des chercheurs sur les bienfaits de prévenir le risque la saturation en oxygène par NIRS. Il a été le chercheur principal d'une étude contrôlée et randomisée comparant l'épinéphrine à la noradrénaline (Étude CATS)–*Lancet* 2007 ; c'est aussi le chercheur principal d'une étude randomisée multinationale menée actuellement sur la comparaison entre les cristalloïdes et les colloïdes (Étude Crystal).

Le docteur Gerlach a déclaré qu'il n'avait pas de conflits d'intérêts. Il est l'auteur d'une revue traitant de l'utilisation de la protéine C activée pour les patients opérés (publiée dans le *New England Journal of Medicine*, 2009).

Le docteur Opal a été consultant pour Genzyme Transgenics (consultant sur l'antithrombine transgénique 1 000 \$), Pfizer (consultant sur le projet de l'inhibiteur TLR4 3 000 \$), British Therapeutics (consultant sur le projet des anticorps polyclonaux 1 000 \$), et Biotest A (consultant sur le projet d'immunoglobuline 2 000 \$). Son institution a reçu une subvention importante de Novartis (Centre de coordination clinique pour aider les patients impliqués dans la phase d'essai III avec l'utilisation de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire [TFPI] dans les cas de pneumonies aiguës communautaires [PAC] 30 000 \$ pour 2 ans), Eisai (30 000 \$ pour 3 ans), AstraZeneca (30 000 \$ pour 1 an), Aggenix (30 000 \$ pour 1 an), Inimex (10 000 \$), Eisai (10 000 \$), Atobio (10 000 \$), Wyeth (20 000 \$), Sirtris (recherche préclinique 50 000 \$), et Cellular Bioengineering Inc (500 \$). Il a reçu des honoraires de la part de Novartis (comité d'évaluation clinique de l'Étude TFPI pour les PAC 20 000 \$) et Eisai (25 000 \$). Ses frais de voyage et de séjour lui ont été remboursés par Sangart (comité de surveillance des données et de la sécurité 2 000 \$), Spectral Diagnostics (comité de surveillance des données et de la sécurité 2 000 \$), Takeda (comité de surveillance des données et de la sécurité 2 000 \$) et l'étude oseltamivir des groupes d'essais canadiens ROS II (comité de surveillance des données et de la sécurité, non rémunéré). Il fait aussi partie du Comité de surveillance des données et de la sécurité pour Tetraphase (il a reçu 600 \$ en 2012).

Le Dr Sevransky a reçu une subvention pour son institut de la part de Sirius Genomics Inc. Il a été consultant pour Idaho Technology (1 500 \$). C'est le codirecteur de recherche d'une étude multicentrique qui évalue l'association entre les facteurs organisationnels et structurels des soins intensifs incluant les protocoles et la mortalité des patients hospitalisés. Il affirme que les protocoles sont des aide-mémoires utiles aux praticiens débordés pour choisir certains traitements pour les patients atteints de sepsis ou autres maladies mortelles.

Le docteur Sprung a reçu des subventions pour son institut de la part d'Artisa Pharma (25 000 \$–50 000 \$), d'Eisai Corp (1 000 \$–5 000 \$ ACCESS), de Ferring Pharmaceuticals A/S (5 000 \$–10 000 \$), d'Hutchinson Technology Incorporated (1 000 \$–5 000 \$), de Novartis Corp (moins de 1 000 \$). Son institut reçoit une subvention d'Eisai Corporation pour les patients participant à des études cliniques (chercheur principal, patients participant à l'étude ACCESS 50 000 \$–100 000 \$), Takeda (chercheur principal, étude terminée avant l'engagement des patients). Il a reçu des subventions pour son institut et ses consultations de la part d'Artisan Pharma/Asahi Kasei Pharma America Corp (25 000 \$–50 000 \$). Il a été consultant pour Eli Lilly (bourse de consultation libre 10 000 \$–25 000 \$) et a reçu des honoraires d'Eli Lilly (conférence 1 000 \$–5 000 \$). Il est membre du groupe d'essais cliniques ANZICS (Australia and New Zealand Intensive Care Society) pour l'étude NICE-SUGAR (pas de rémunération). Il est aussi membre de l'International Sepsis Forum (depuis oct. 2010). Il a effectué d'intéressantes recherches d'une durée prolongée sur les stéroïdes en cas de sepsis, a été le chercheur principal de l'étude Corticus, a pris part aux décisions de fin de vie et a été le chercheur principal des études Ethicus, Ethicatt et Welpicus.

Le docteur Douglas a reçu des subventions pour son institut de la part d'Eli Lilly (site de PROWESS Shock), d'Eisai (site d'étude), des National Institutes of Health (Réseau SRDA), d'Accelr8 (diagnostics VAP), de CCTG (Étude Oscillate), et d'Hospira (ECR sur la dexmédétomidine dans le sevrage alcoolique). Son institut a reçu une subvention de la Society of Critical Care Medicine (Paragon ICU Improvement). Il a été consultant pour Eli Lilly (CP PROWESS Shock et Étude génomique du sepsis) conformément à la politique de son institut et a reçu des subventions pour son témoignage d'expert (Smith Leatherwood LLP). Ses frais de voyage et de son séjour lui ont été remboursés par Eli Lilly and Company (Comité directeur de PROWESS Shock) et par la Society of Critical Care Medicine (Hospital Quality Alliance, Washington DC, quatre fois par an entre 2009 et 2011). Il a reçu des honoraires de la part de Covidien (conférence non-EMC 2010, 500 \$) et du programme EMC du centre pour l'excellence en soins intensifs de l'Université du Minnesota (2009, 2010). Il a conçu un dispositif permettant de régler l'inclinaison du dossier d'un lit en attente de brevetage.

Le docteur Jaeschke a déclaré qu'il n'avait pas de conflits d'intérêts possibles.

Le docteur Osborn a été consultante pour Sui Generis Health (200 \$). Son institut reçoit une subvention des National Institutes of Health Research, du Health Technology Assessment Programme au Royaume-Uni (ECR lié au sepsis). Salaire perçu à travers une subvention gouvernementale financée par le RDPII (hors industrie). Subvention attribuée à la directrice de recherche de la part du CNARSI. Elle est chercheuse et clinicienne pour ProMISE.

Le docteur Nunnally a reçu une rémunération pour un chapitre traitant du diabète dit sucré. Il est l'auteur d'éditoriaux contestant le contrôle classique rigoureux du glucose.

Le docteur Townsend se bat pour l'amélioration de la qualité des soins médicaux.

Le docteur Reinhart a été consultant pour EISAI (membre du comité directeur-moins de 10 000 \$), pour BRAHMS Diagnostics (moins de 10 000 \$), pour le laboratoire SIRS-Lab Jena (membre fondateur, moins de 10 000 \$). Il a reçu des honoraires de la part de Biosyn en Allemagne pour des conférences au sein de l'équipe de conférenciers (moins de 10 000 €) et de la part de Braun Melsungen (moins de 10 000 €). Il a touché des droits d'auteur d'Edwards Life Sciences pour les ventes de cathéters veineux centraux en oxygène (~ 100 000 \$).

Le docteur Kleinpell a reçu une compensation financière pour ses conseils d'experte (quatre dépositions et un essai au cours de l'année dernière). Son institut reçoit des subventions de la part de l'Agency for Healthcare Research and Quality et de la Prince Foundation (subvention R01 de quatre ans, chercheur principal et subvention de la fondation de trois ans, cochercheur). Elle a reçu des honoraires de la Cleveland Clinic et de l'American Association of Critical Care Nurses pour ses allocutions lors de conférences. Elle a perçu des droits d'auteur de la part de McGraw Hill (coéditeur du livre d'examen des soins intensifs). Ses frais de voyage et de séjour lui ont été remboursés par l'American Academy of Nurse Practitioners, par la Society of Critical Care Medicine et par l'American Association of Critical Care Nurses (remboursement d'une nuit d'hôtel lors de la conférence nationale).

Le docteur Deutschman ne perçoit pas de rémunération pour son rôle de coauteur du guide sur le contrôle de la glycémie de la Society of Critical Care Medicine.

Le docteur Machado confirme avoir reçu une subvention illimitée versée à son institut pour la mise en œuvre de la campagne « Survivre au Sepsis » au Brésil (Eli Lilly do Brasil) ; c'est la chercheuse principale d'une étude actuelle portant sur les vasopresseurs.

Le docteur Rubinfeld a reçu une subvention de la part d'associations à but non lucratif ou de fondations telles que les National Institutes of Health (10 millions \$), la Fondation Robert Wood Johnson (500 000 \$) et les IRSC (200 000 \$). Son institut a reçu des subventions de la part d'associations à but non lucratif comme Advanced Lifeline System (150 000 \$), Siemens (50 000 \$), Bayer (10 000 \$), Byk Gulden (15 000 \$), AstraZeneca (10 000 \$), Faron Pharmaceuticals (5 000 \$), et Cerus Corporation (11 000 \$). Il a reçu des honoraires en tant que consultant, pour des droits d'édition, des droits d'auteur et ses frais d'admission en tant que membre du Data and Safety Monitoring Board ont été payés par Bayer (500 \$), DHD (1 000 \$), Eli Lilly (5 000 \$), Oxford University Press (10 000 \$), Hospira (15 000 \$), Cerner (5 000 \$), Pfizer (1 000 \$), KCI (7 500 \$), l'American Association for Respiratory Care (10 000 \$), l'American Thoracic Society (7 500 \$), BioMed Central (1 000 \$), les National Institutes of Health (1 500 \$), et l'Alberta Heritage Foundation for Medical Research (250 \$). Il a accès aux bases de données ou autre ressource intellectuelle (non pécuniaire) de Cerner.

Le docteur Webb a été consultant pour AstraZeneca (agents anti-infectieux 1 000 \$ – 5 000 \$) et Jansen-Cilag (agents anti-infectieux 1 000 \$ – 5 000 \$). Il a reçu une subvention pour un projet de NHMRC (ARISE RECT de EGDT), pour le projet NHMRC et des fonds illimités de Fresenius (ECR CHEST comparant voluven et saline). Il a participé à l'ECR comparant les stéroïdes aux placébos lors d'un choc septique, au projet NHMRC (étude BLISS sur la détection des bactéries par PCR en cas de choc septique), à un projet de l'Intensive Care

Foundation-ANZ (ECR pilote BLING sur l'administration du bêta-lactamase par perfusion), à un programme d'Hospira (programme de recherche sur le délire lié aux sédatifs SPICE). Il a reçu une bourse des centres d'excellence dans la recherche du NHMRC (études d'observation sur la microbiologie des maladies graves) et a reçu des fonds illimités de la part d'Hospira (ECR DAHlia sur la dexmédétomidine en cas de délire aigu). Ses frais de voyage et de séjour lui ont été remboursés par Jansen-Cilag (5 000 \$ – 10 000 \$) et AstraZeneca (1 000 \$ - 5 000 \$). Il détient un brevet pour un vaccin méningococcique. Il est président du groupe d'essais cliniques ANZICS et participe aux recherches sur les essais de soins d'urgence et de traitement de choc pour déterminer le taux de bactéries et les stéroïdes dans les essais sur les chocs septiques.

Le docteur Beale a reçu une compensation financière pour sa participation en tant que membre du comité d'Eisai Inc, Applied Physiology, bioMérieux, Covidien, SIRS-Lab, et Novartis. Son institut a reçu une subvention pour son activité de consultant pour PriceSpective Ltd, Easton Associates (la guanilate cyclase soluble pour les syndromes de détresse respiratoire aigus/les lésions pulmonaires aiguës associées en tant que thérapie auxiliaire aux soins de soutien et aux stratégies de ventilation), pour Eisai (eritoran) et Phillips (Respironics). Il a apporté ses conseils d'expert à Eli Lilly and Company (honoraires payés à son institut). Son institut a également reçu des honoraires par son intermédiaire de la part d'Applied Physiology (Applied Physiology PL SAB, Applied Physiology SAB, Bruxelles, Satellite Symposium du ISICEM, Bruxelles), de bioMérieux (GeneXpert Focus Group, France), de SIRS-Lab (SIRS-LAB SAB Forum, Bruxelles et SIRS-LAB SAB, Lisbonne), d'Eli Lilly (CHMP Hearing), d'Eisai (projet principal sur l'eritoran à Bruxelles), d'Eli Lilly (Lunchtime Symposium, Vienne), de Covidien (réunion du comité consultatif sur le contrôle des adultes, Francfort), du comité consultatif international de Covidien (Global Advisory Board CNIBP Boulder USA), d'Eli Lilly and Company (développement de présentations pédagogiques incluant des interventions de conférenciers (école de soins intensifs invitée dans des services). Ses frais de voyage et de séjour lui ont été remboursés : bioMerieux

(GeneXpert Focus Group, France), LiDCO (participation à la conférence sur l'anesthésie et les soins intensifs « Winter Anaesthetic and Critical Care Review Conference »), Campagne « Survivre au Sepsis » (participation aux rencontres de publication et de direction « Publications Meeting », New York, « Care Bundles Conference », Manchester, « SSC Publication Committee Meeting », « SSC Executive Committee Meeting », Nashville, « SSC Meeting », Manchester), Novartis (participation au comité consultatif « Advisory Board Meeting », Zurich), Institute of Biomedical Engineering et Philips (participation à des réunions de lancement « Hospital of the Future Grand Challenge Kick-Off Meeting », « Hospital of the Future Grand Challenge Interviews EPSRC Headquarters », Swindon, « Kick-Off Meeting », Boeblingen, Allemagne et « MET Conference », Copenhague), Covidien (Adult Monitoring Advisory Board Meeting, Francfort), Eisai (participation aux réunions de chercheurs « ACCESS Investigators Meeting », Barcelone). Parmi ses activités non lucratives, il est l'auteur d'un exposé sur la réanimation liquidienne dans le groupe de travail sur les colloïdes (qui n'est pas encore finalisé) de la Société européenne de la médecine des soins intensifs.

Le docteur Vincent rapporte qu'une indemnité a été versée à son institut par Astellas, AstraZeneca, Curacyste, Eli Lilly, Eisai, Ferring, GlaxoSmithKline, Merck et Pfizer. Son institut a reçu des honoraires en son nom de la part d'Astellas, AstraZeneca, Curacyste, Eli Lilly, Eisai, Ferring, Merck, et Pfizer. Son institut a reçu une subvention de la part d'Astellas, Curacyste, Eli Lilly, Eisai, Ferring, et Pfizer. Son institut a reçu des fonds pour des présentations pédagogiques de la part d'Astellas, AstraZeneca, Curacyste, Eli Lilly, Eisai, Ferring, Merck et Pfizer.

Le docteur Moreno a été consultant pour bioMérieux (réunion d'experts). Il est coauteur d'un article sur les corticostéroïdes chez les patients souffrant d'un choc septique. Il est l'auteur de plusieurs manuscrits qui définissent le sepsis et la stratification du patient atteint de sepsis. Il est aussi l'auteur de plusieurs manuscrits contestant l'utilité des groupes de sepsis.

Le sepsis est une réponse systémique et délétère de l'organisme à une inflammation pouvant évoluer vers un sepsis sévère (défaillance univiscérale aiguë survenant après une infection avérée ou soupçonnée) et un choc septique (un sepsis sévère avec une hypotension non inversée par une réanimation liquidienne). Le sepsis sévère et le choc septique sont des problèmes de santé majeurs qui affectent des millions de personnes dans le monde chaque année, tuant une personne sur quatre (et souvent davantage) et survenant à une fréquence de plus en plus importante (1–5). Similaire au polytraumatisme, à un infarctus aigu du myocarde ou à un accident vasculaire cérébral, la rapidité et l'efficacité des soins administrés dans les premières heures suivant la propagation du sepsis sévère sont des facteurs susceptibles d'influencer l'issue de l'infection.

Les recommandations de ce document ont pour but d'apporter des lignes directrices aux cliniciens ayant à leur charge un patient atteint de sepsis sévère ou de choc septique. Les recommandations de ce guide ne peuvent en aucun cas remplacer les critères décisionnels des cliniciens lorsqu'ils ou elles sont confronté(e)s à un patient présentant un ensemble unique de variables cliniques. La plupart de ces recommandations sont appropriées pour les patients atteints de sepsis sévère admis en soins intensifs ou dans une autre unité. En fait, le comité pense que les plus grands progrès peuvent être accomplis grâce à la formation et au changement des procédures pour les professionnels en charge de patients atteints de sepsis sévère dans des unités autres que les soins intensifs et dans tout le panel des services d'urgence. Il arrive que le peu de moyens de certains instituts et certains pays empêche les praticiens d'accomplir certaines recommandations. Ainsi, ces recommandations se veulent être des pratiques exemplaires (le comité considère cela comme un objectif de pratiques cliniques) et ne sont pas créées pour représenter des soins standards. Le comité du guide de la campagne « Survivre au Sepsis » (SAS) espère qu'avec le temps, en particulier grâce à des programmes de formation, des audits officiels et des remarques ultérieures visant à améliorer les performances, les lignes directrices pourront influencer le comportement des praticiens qui réduiront ainsi le nombre de cas de sepsis à travers le monde.

MÉTHODOLOGIE

Définitions

Le sepsis se définit par la présence (soupçonnée ou avérée) d'une infection allant de pair avec des manifestations systémiques de l'organisme. Le sepsis sévère est un sepsis ayant provoqué une défaillance viscérale ou une hypoperfusion tissulaire (Tableaux 1 et 2) (6). Tout au long de cet article et des protocoles par « groupes » d'amélioration des performances, ci-inclus, une distinction est faite entre les définitions et les objectifs thérapeutiques ou les seuils. L'hypotension provoquée par un sepsis est définie par une tension artérielle systolique < 90 mmHg, une tension artérielle moyenne < 70 mmHg, une baisse de la Tension artérielle systolique > 40 mmHg ou moins de deux déviations standards en dessous de la normale pour l'âge du patient en l'absence d'autres causes d'hypotension. Un exemple d'objectif thérapeutique ou de seuil typique pour inverser l'hypotension est vu dans les études de cas ou « groupes » de sepsis pour l'utilisation de vasopresseurs. Dans les « groupes », le seuil de tension artérielle moyenne est ≥ 65 mmHg. L'utilisation de la *définition par comparaison au seuil* sera évidente tout au long de cet article. Le choc septique est défini comme un sepsis provoqué par une hypotension persistante malgré une réanimation liquidienne adéquate. Le sepsis lié à une hypoperfusion tissulaire est défini comme une hypotension, un taux élevé de lactate ou une oligurie lié(e) à une infection.

Histoire du guide

Ce guide clinique est la mise à jour de celui de la Campagne SAS de 2008 pour la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique (7). Le guide SAS original a été publié en 2004 (8) et contenait les résultats obtenus jusqu'à la fin de 2003. Le guide de 2008 analysait les résultats disponibles à la fin de 2007. Les répétitions les plus courantes proviennent des sources documentaires mises à jour et ajoutées au manuscrit à l'automne 2012.

Sélection et organisation des membres du comité

La sélection des membres du comité est fondée sur leur intérêt et sur leur degré d'expertise sur des aspects précis du sepsis. Les membres de la direction et les coprésidents ont été nommés par des organismes gouvernementaux tels que la Society of Critical Care Medicine (Société de la Médecine des Soins Intensifs) et la European Society of Intensive Care Medicine (Société européenne de la Médecine des soins intensifs). Chaque organisme de parrainage a désigné un représentant expert en sepsis. Les membres supplémentaires du comité ont été désignés par les coprésidents et le comité de direction afin de maintenir une continuité avec les premiers membres ainsi que pour répondre aux besoins du développement du processus. Quatre cliniciens expérimentés dans la procédure de GRADE (décrits dans ce document comme le groupe GRADE ou la médecine factuelle) se sont associés à l'élaboration du guide.

L'élaboration du guide a commencé par la désignation de dirigeants des groupes avec les tâches données par les membres du comité à des groupes en fonction de la spécificité de leur expertise. Chaque groupe devait effectuer la mise à jour de l'édition de 2008 dans la spécialité qui lui incombait (en ajoutant les éléments d'information majeurs supplémentaires aux manuscrits de la fin 2011 et du début 2012).

Avec la contribution du groupe EBM, une première réunion de groupe a été organisée afin d'établir des procédures d'analyse documentaire et de développement de tableaux de données pour l'analyse des preuves. Les comités et leurs sous-groupes ont continué à travailler par téléphone et sur Internet. De nombreuses réunions ultérieures entre sous-groupes et individus clés ont eu lieu lors de rencontres internationales importantes (groupes nominaux). Le travail a continué sous forme de téléconférences et de discussions en ligne entre les sous-groupes et tous les membres du comité. Finalement, une réunion de tous les chefs de groupes, des membres du comité exécutif et d'autres membres importants du comité a été organisée pour finaliser le projet avant de l'envoyer aux examinateurs.

Techniques de recherche

Une recherche documentaire indépendante a été effectuée pour chacune des questions clairement définies. Les présidents du comité ont travaillé avec les chefs des sous-groupes pour identifier des termes de recherche pertinents et qui devaient inclure au moins : *septicémie*, *septicémie grave*, *choc septique* et *syndrome septicémique* croisés avec le thème général du sous-groupe, ainsi que les mots-clés appropriés de la question particulière posée. Toutes les questions utilisées dans les directives précédemment publiées ont été recherchées de même que de nouvelles questions pertinentes générées par des recherches sur des thèmes généraux ou des essais récents. Les auteurs ont été invités à rechercher les méta-analyses existantes liées à leur sujet et de faire des recherches auprès d'une base de données générale au minimum (c-à-d. MEDLINE, EMBASE) et de la Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews [CDSR] et Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness [DARE]). D'autres bases de données étaient facultatives (ACP Journal Club, *Evidence-Based Medicine Journal*, Cochrane Registry of Controlled Clinical Trials, International Standard Randomized Controlled Trial Registry [<http://www.controlled-trials.com/isrctn/>] or *metaRegister of Controlled Trials* [<http://www.controlled-trials.com/mrct/>]). Le cas échéant, les preuves disponibles ont été résumées sous forme de tableaux de preuves.

Classement des recommandations

Nous avons recommandé aux auteurs d'appliquer les principes du système d'évaluation, d'estimation et de développement des recommandations (GRADE) pour évaluer la qualité des preuves d'un niveau élevé (A) à très faible (D) et pour déterminer la puissance des recommandations (**Tableaux 3 et 4**). (9–11). Le comité directeur de la campagne SAS et des auteurs indépendants ont collaboré avec des représentants du système GRADE pour appliquer le système durant le processus de révision des directives SAS. Les membres du groupe GRADE étaient directement impliqués, personnellement ou par courrier électronique, dans toutes les discussions et les délibérations entre les membres du comité pour les directives afin de prendre des décisions quant au classement.

Le système GRADE se fonde sur une évaluation séquentielle de la qualité de la preuve, suivie de l'évaluation de l'équilibre entre les avantages et les risques, de la charge et des coûts, ce qui conduit au développement et au classement d'une recommandation sur la gestion. Maintenir le classement de la qualité des preuves et de la puissance des recommandations explicitement séparées est une caractéristique cruciale et déterminante de l'approche GRADE. Ce système classe la qualité de la preuve comme élevée (classe A), modérée (classe B), faible (classe C), ou très faible (classe D). Les essais cliniques randomisés commencent avec un niveau élevé de preuves mais la qualité peut être diminuée en raison de limitations dans l'implantation, d'incohérences ou d'imprécision des résultats, de preuves indirectes et de possibles erreurs de rapports (Tableau 3). Des exemples de preuves indirectes incluent les populations étudiées, les interventions réalisées, les conclusions tirées et comment celles-ci sont liées à la problématique à analyser. Les études d'observation (non randomisées) bien réalisées commencent avec des preuves faibles, mais le niveau de la qualité peut être amélioré par un grand nombre d'effets. La qualité des preuves pour l'administration précoce d'antibiotiques est un exemple de ce phénomène. Des références aux annexes du contenu numérique supplémentaire du tableau de données probantes récapitulatif GRADEpro se trouvent dans ce document.

Le système GRADE classe les recommandations comme forte (classe 1) ou faible (classe 2). Les facteurs qui influencent cette détermination sont présentés dans le Tableau 4. Le classement comme *fort* ou *faible* est considéré comme étant d'une importance clinique supérieure à n'importe quel niveau de qualité de preuve. Le comité a évalué si les effets souhaitables de l'adhérence pourraient être plus importants que les effets indésirables et la puissance d'une recommandation reflète le niveau de confiance du groupe dans cette évaluation. Ainsi, une recommandation forte en faveur d'une intervention reflète l'opinion du panel selon laquelle les effets souhaités motivant l'utilisation d'une recommandation (résultats bénéfiques pour la santé, moins de pression sur les employés et sur les patients et baisse des coûts) sont nettement plus importants que les effets indésirables (effets nocifs sur la santé, plus de pression sur les employés et les patients et coûts plus élevés). Les inconvénients possibles de recommandations fortes en présence d'un niveau de preuve insuffisant ont été pris en considération. Une recommandation faible en faveur d'une intervention indique que les effets souhaitables motivant l'utilisation d'une recommandation seront probablement plus importants que les effets indésirables, mais que le panel n'a pas une confiance absolue dans ces différentes options—parce la qualité de certaines preuves est faible

TABEAU 1. Critères De Diagnostic Du Sepsis**Infection, connue ou soupçonnée, et certains des éléments suivants :**

Variables générales

- Fièvre ($> 38,3$ °C)
- Hypothermie (température de base < 36 °C)
- Fréquence cardiaque $> 90/\text{min}^{-1}$ ou plus de deux déviations standard au-dessus de la valeur normale par rapport à l'âge
- Tachypnée
- Altération de l'état mental
- Oedème important ou équilibre électrolytique positif (> 20 ml/kg, sur 24 h)
- Hyperglycémie (glycémie plasmatique > 140 mg/dl ou $7,7$ mmol/l) en l'absence de diabète

Variables inflammatoires

- Leucocytose (nombre de leucocytes $> 12\,000 \mu\text{l}^{-1}$)
- Leucopénie (nombre de leucocytes $< 4\,000 \mu\text{l}^{-1}$)
- Nombre normal de leucocytes avec une valeur supérieure à 10 % des formes immatures
- Protéine C-réactive plasmatique plus de deux déviations standard au-dessus de la valeur normale
- Procalcitonine plasmatique plus de deux déviations standard au-dessus de la valeur normale

Variables hémodynamiques

- Hypotension artérielle (TAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg ou une baisse de la TAS > 40 mmHg chez les adultes ou moins de deux déviations standard en dessous de la normale pour l'âge)

Variables de défaillance viscérale

- Hypoxémie artérielle ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- Oligurie aiguë (diurèse $< 0,5$ ml/kg/h pour au moins 2 h malgré une réanimation liquidienne adéquate)
- Augmentation de la créatinine $> 0,5$ mg/dl ou $44,2 \mu\text{mol/l}$
- Anomalies de la coagulation (RIN $> 1,5$ ou temps de thromboplastique partielle activée > 60 s)
- Iléus (bruits intestinaux absents)
- Thrombocytopénie (nombre de plaquettes $< 100\,000 \mu\text{l}^{-1}$)
- Hyperbilirubinémie (bilirubine totale plasmatique > 4 mg/dl ou $70 \mu\text{mol/l}$)

Variables d'irrigation des tissus

- Hyperlactatémie (> 1 mmol/l)
- Diminution de remplissage capillaire ou marbrures

TAS = tension artérielle systolique ; PAM = pression artérielle moyenne ; RIN = rapport international normalisé .

Les critères de diagnostic du sepsis dans la population pédiatrique sont des signes et des symptômes d'une inflammation et d'une infection avec hyper- ou hypothermie (température rectale $> 38,5$ ° ou < 35 °C), tachycardie (peut être absente chez des patients souffrant d'hypothermie) et au moins une des indications suivantes du fonctionnement d'organe altéré : état mental altéré, hypoxémie, augmentation du niveau sérique de lactate ou pouls capricant.

Adapté de Levy MM, Fink MP, Marshall JC et autres : 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.

(et qu'il demeure donc une incertitude quant aux avantages et aux risques) ou parce que les bienfaits et méfaits sont pratiquement au même niveau. Une recommandation forte est formulée par « nous recommandons » et une recommandation faible par « nous suggérons. »

Dans le document se trouvent des affirmations qui suivent des recommandations classées ou qui sont répertoriées comme des affirmations numérotées autonomes avec la mention « non classé » entre parenthèses (NC). Selon le comité, ces recommandations ne vont pas dans le sens du système GRADE.

Définir une recommandation comme étant forte implique que la plupart des patients bien informés accepteront cette intervention et que la plupart des cliniciens devront y avoir recours dans la plupart des cas. Dans certaines circonstances, il se peut qu'une recommandation forte ne soit ou ne puisse être suivie par un individu en raison des choix du patient ou des caractéristiques cliniques qui rendent l'application de la recommandation plus difficile. Une recommandation forte n'implique pas automatiquement la norme en matière de soins. Par exemple, la recommandation forte de prendre les mesures suivantes :

TABLEAU 2. Sepsis Sévère

Définition de sepsis sévère = défaillance tissulaire ou défaillance viscérale liée à un sepsis (les symptômes ci-après sont suspectés d'être provoqués par l'infection)

Hypotension liée au sepsis

Lactate au-dessus de la limite supérieure normale en laboratoire

Diurèse < 0,5 ml/kg/h pendant plus de 2 h malgré une réanimation liquidienne adéquate

Lésion pulmonaire aiguë avec $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 250$ en l'absence de pneumonie comme source d'infection

Lésion pulmonaire aiguë avec $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200$, en présence de pneumonie comme source d'infection

Créatinine > 2 mg/dl (176,8 μ mol/l)

Bilirubine > 2 mg/dl (34,2 μ mol/l)

Numération plaquettaire < 100 000 μ l

Coagulopathie (rapport international normalisé > 1,5)

Adapté à partir de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et autres : 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.

prendre des antibiotiques dans l'heure qui suit le diagnostic d'un sepsis sévère, parvenir à une pression veineuse centrale (PVC) de 8 mmHg et obtenir une saturation veineuse centrale en oxygène de 70 % au cours des six premières heures de réanimation suite à une hypoperfusion tissulaire liée à un sepsis, même si elles sont jugées nécessaires, ne constitue pas encore la norme en matière de soins comme l'ont prouvé les données pratiques.

La formation solide des membres du comité sur l'approche GRADE est basée sur le processus réalisé en 2008. Plusieurs membres du comité ont été formés à l'utilisation du logiciel GRADEpro, permettant une utilisation plus formelle du système GRADE (12). Les règles ont été communiquées au sujet de l'évaluation de l'ensemble des preuves et les représentants du système GRADE étaient disponibles pour fournir des conseils

pendant le processus. Les sous-groupes se sont mis d'accord par voie électronique sur les projets de propositions qui ont été alors présentés en vue d'une discussion générale entre les chefs des sous-groupes, le comité directeur de la campagne SAS (deux coprésidents, deux vice coprésidents, et un membre extraordinaire du comité) et plusieurs membres importants sélectionnés du comité qui se sont rencontrés en juillet 2011 à Chicago. Les résultats de cette discussion ont été intégrés à la prochaine version des recommandations et ont ensuite fait l'objet de discussions avec l'ensemble du groupe à travers des échanges de courriers électroniques. L'ébauche des recommandations a été distribuée à l'ensemble du comité et finalisée au cours d'une réunion supplémentaire de groupe nominal à Berlin en octobre 2011. Les délibérations et les décisions ont alors à

TABLEAU 3. Détermination De La Qualité Des Preuves

Méthodologie sous-jacente

A (élevé) ECR

B (moyen) ECR déclassés ou études d'observation surclassées

C (insuffisant) Études d'observation correctement réalisées avec ECR de contrôle

D (très insuffisant) Études contrôlées déclassées ou opinion d'expert fondée sur d'autres éléments de preuve

Facteurs qui peuvent amoindrir la solidité des preuves

1. Mauvaise qualité de la planification et de la mise en œuvre des ECR disponibles, semblant indiquer une probabilité élevée de partialité
2. Incohérence des résultats avec problèmes relatifs aux analyses de sous-groupes
3. Caractère indirect des preuves (population divergente, intervention, contrôle, résultats, comparaison)
4. Imprécision des résultats
5. Probabilité élevée de partialité dans les rapports

Principaux facteurs susceptibles de renforcer la solidité des preuves

1. Vaste ampleur de l'effet (preuves directes, risque relatif > 2 sans facteur de confusion plausible)
2. Très vaste ampleur de l'effet avec un risque relatif > 5 et sans obstacle à la validité (à deux niveaux)
3. Gradient dose-réponse

ECR = essai contrôlé randomisé

TABEAU 4. Facteurs Distinguants Les Fortes Recommandations Des Faibles

Ce qui devrait être pris en compte	Processus recommandé
Preuves fortes ou modérées (<i>Existe-t-il des preuves dont la qualité est élevée ou moyenne ?</i>)	Plus la qualité des preuves est bonne, plus la recommandation risque d'être forte.
Certitude quant au poids équilibré des bienfaits par rapport à celui des méfaits et des implications (<i>est-ce une certitude ?</i>)	Plus la différence entre les conséquences désirables/indésirables et la certitude entourant cette différence est grande, plus la recommandation risque d'être forte. Plus le bénéfice net est mince et plus la certitude est faible concernant ce bénéfice, plus la recommandation risque d'être faible.
Certitude concernant les valeurs ou des valeurs similaires (<i>s'agit-il d'une certitude ou d'une similitude ?</i>)	Plus la certitude ou la similarité en termes de valeurs et de préférences est grande, plus la recommandation risque d'être forte.
Ressources nécessaires (<i>Les ressources valent-elles les bénéfices escomptés ?</i>)	Plus le coût d'une intervention est faible par rapport à une autre et aux autres coûts liés à la décision (c.-à-d. consommation moins importante de ressources), plus la recommandation risque d'être forte.

nouveau circulé au sein de tout le comité pour approbation. À la discrétion des présidents et suite aux discussions, des propositions concurrentes pour formuler des recommandations ou pour attribuer des niveaux de preuves ont été résolues par un vote officiel au sein des sous-groupes et dans les réunions de groupe nominal. Le manuscrit a été révisé sur le plan du style et de la forme par le comité de rédaction avec l'approbation finale des chefs des sous-groupes puis de l'ensemble du comité. Afin de répondre aux critères de l'examen par les pairs lors des dernières étapes de l'approbation du manuscrit en vue de sa publication, plusieurs recommandations ont été révisées avec l'approbation du chef de groupe du comité exécutif de la campagne SAS pour cette recommandation et par les membres dirigeants de l'EBM.

Politique de conflit d'intérêts

Depuis la création des directives SAS en 2004, aucun membre du comité ne représentait le secteur ; il n'y avait aucune influence du secteur sur l'élaboration des directives et aucun représentant du secteur n'était présent à une des réunions. Les connaissances des spécialistes du secteur ou leurs commentaires sur les recommandations n'étaient pas autorisés. Aucun membre du comité pour les directives n'a perçu d'honoraire pour son rôle dans l'élaboration des directives en 2004, 2008 ou 2012.

Une description détaillée du processus de divulgation et toutes les divulgations des auteurs se trouvent dans le contenu numérique supplémentaire 1.1 (<http://links.lww.com/CCM/A615>) dans les documents annexes de cet article. **L'annexe B** comporte un schéma du processus de divulgation des conflits d'intérêts. Les membres du comité pouvant avoir des intérêts concurrents financiers, non financiers ou académiques ont été exclus lors de la séance de discussion et de vote à huit clos sur ce sujet. Une divulgation et une transparence complètes concernant tous les éventuels conflits d'intérêts des membres du comité ont été recherchées.

Lors d'un examen initial, 68 divulgations de conflits d'intérêts financiers et 54 divulgations de conflit d'intérêts non financiers ont été soumises par les membres du comité. Les déclarations des divulgations de conflits d'intérêts de 19 membres ont été jugées par le sous-comité des conflits d'intérêts comme ne s'appliquant pas au processus de contenu des directives. Neuf membres jugés comme ayant un conflit d'intérêts (financier et non-financier) ont été réaffectés dans un autre groupe afin de

se conformer à la politique de conflit d'intérêts de la campagne SAS concernant les discussions ou les votes lors des réunions du comité traitant de contenus en rapport avec leurs conflits d'intérêts. Neuf membres ont été considérés comme présentant des conflits d'intérêts ne pouvant être résolus par une simple réaffectation. L'un d'entre eux a été invité à se retirer du comité. Les huit autres ont été réaffectés dans les groupes où ils avaient le moins de conflits d'intérêts possible. Ils ont dû travailler au sein de leur groupe avec une transparence totale lorsqu'un sujet avec lequel ils avaient un conflit d'intérêts était traité et ils n'étaient pas autorisés à être chefs de groupes. Au moment de l'approbation finale du document, une mise à jour de la déclaration sur les conflits d'intérêts a été requise. Aucun autre conflit d'intérêts nécessitant une autre décision n'a été rapporté.

PRISE EN CHARGE DU SEPSIS SÉVÈRE

Réanimation initiale et problèmes d'infections (Tableau 5)

A. Réanimation initiale

1. Nous recommandons la réanimation protocolisée et quantitative pour les patients atteints d'une hypoperfusion des tissus liée à un sepsis (définie dans ce document comme une hypotension persistante après la réanimation liquidienne initiale ou une concentration de lactate dans le sang ≥ 4 mmol/l). Ce protocole doit être commencé dès que l'hypoperfusion est détectée et ne doit pas être retardé jusqu'à l'admission du patient en soins intensifs. Pendant les 6 premières heures de réanimation, les objectifs de la réanimation initiale de l'hypoperfusion liée à un sepsis doivent inclure toutes les étapes suivantes dans le cadre d'un protocole de traitement (classe 1C) :
 - a) PVC 8–12 mmHg
 - b) PAM ≥ 65 mm Hg
 - c) Diurèse $\geq 0,5$ ml·kg·h
 - d) Saturation veineuse centrale en oxygène ou saturation en oxygène du sang veineux mêlé de 70 % ou 65 %, respectivement.
2. Nous suggérons de cibler la réanimation pour normaliser le taux de lactate chez les patients ayant des taux de lactate élevés comme un marqueur de l'hypoperfusion des tissus (classe 2C).

Principe de base. Dans le cadre d'une étude randomisée, contrôlée, unicentrique, la réanimation quantitative précoce a permis d'augmenter les chances de survie aux urgences pour les patients souffrant d'un choc septique (13). La réanimation ciblant les objectifs physiologiques indiqués dans la recommandation 1 (ci-dessus) pour la première période de 6 h était associée à une réduction absolue de 15,9 % du taux de mortalité à 28 jours. Cette stratégie, appelée *traitement guidé par des objectifs précoces*, a été évaluée au cours d'un essai multicentrique sur 314 patients atteints de sepsis sévère dans huit centres chinois (14). Cet essai a fait état d'une réduction absolue de 17,7 % du taux de mortalité sur 28 jours (taux de survie 75,2 % contre 57,5 %, $p = 0,001$). Un grand nombre d'autres études d'observation utilisant des formes similaires de réanimation quantitative précoce sur des populations de patients similaires a montré une réduction importante de la mortalité par rapport aux témoins historiques des institutions (**Contenu numérique supplémentaire 2**, <http://links.lww.com/CCM/A615>). Dans le cadre

de la phase III des activités de la campagne SAS, le programme international d'amélioration des performances, a montré que la mortalité des malades souffrant de sepsis présentant à la fois de l'hypotension et une concentration de lactate ≥ 4 mmol/l était de 46,1 %, de façon similaire au taux de mortalité de 46,6 % dans le premier essai cité ci-dessus (15). Dans le cadre des programmes d'amélioration des performances, certains hôpitaux ont réduit le seuil de lactate pour déclencher une réanimation quantitative chez les patients atteints de sepsis sévère mais ces seuils n'ont pas été soumis à des essais randomisés.

Le groupe de concertation a estimé que l'utilisation de PVC et de saturation veineuse centrale en oxygène cibles était des cibles physiologiques recommandées pour la réanimation. Bien qu'il existe des limitations concernant la PVC en tant que marqueur de l'état du volume intravasculaire et de la réponse aux fluides, une PVC faible indique en général une réponse positive à l'injection des fluides. Des mesures de la saturation en oxygène intermittentes ou continues ont été jugées acceptables.

TABLEAU 5. Recommandations : Réanimation Initiale Et Problèmes D'Infections

A. Réanimation initiale

- Réanimation protocolisée, quantitative pour les patients atteints d'un sepsis provoqué par une hypoperfusion tissulaire (définie dans ce document comme une hypotension persistante après l'épreuve de remplissage initiale ou une concentration de lactate dans le sang ≥ 4 mmol/l). Objectifs au cours des six premières heures de réanimation :
 - Pression veineuse centrale 8 à 12 mmHg
 - Pression artérielle moyenne (PAM) ≥ 65 mmHg
 - Diurèse $\geq 0,5$ ml/kg/h
 - Saturation en oxygène dans le système veineux central (veine cave supérieure) ou dans le sang veineux mêlé respectivement de 70 ou 65 % (classe 1C).
- Chez les patients présentant des taux de lactate élevés chez qui la réanimation vise à normaliser le taux de lactate (classe 2C).

B. Dépistage du sepsis et amélioration des performances

- Dépistage systématique des patients gravement malades potentiellement infectés par un sepsis sévère afin de pouvoir commencer plus tôt le traitement (classe 1C).
- Efforts d'amélioration des performances en milieu hospitalier concernant le sepsis sévère (NC).

C. Diagnostic

- Cultures appropriées d'un point de vue clinique avant traitement antimicrobien en l'absence de retard important (> 45 min) dans la prise du ou des antimicrobien(s) (classe 1C). Réaliser au moins deux séries d'hémocultures (flacons aérobie et anaérobie) avant le traitement antimicrobien avec au minimum un prélèvement par voie percutanée et un prélèvement dans chaque dispositif d'accès vasculaire, sauf si ce dernier a été introduit récemment (< 48 h avant) (classe 1C).
- Recours au test bêta (1-3) D glucane (classe 2B), aux dosages d'antigènes mannanes et d'anticorps anti-mannanes (2C), s'ils sont disponibles et lorsqu'une candidose invasive est définie comme cause de l'infection lors du diagnostic différentiel.
- Examens radiologiques effectués rapidement afin de confirmer une source potentielle d'infection (NC).

D. Traitement antimicrobien

- L'administration d'agents antimicrobiens efficaces par voie intraveineuse au cours de la première heure suivant le diagnostic de choc septique (classe 1B) et de sepsis sévère sans choc septique (classe 1C) doit être l'objectif du traitement.
- Traitement initial empirique anti-infectieux comprenant un ou plusieurs médicaments efficaces contre tous les pathogènes possibles (bactériens et/ou fongiques ou viraux) pénétrant dans les tissus supposés être la source du sepsis à des concentrations suffisantes (classe 1B).
 - Le traitement antimicrobien doit faire l'objet d'une nouvelle évaluation au quotidien pour pouvoir réduire progressivement la dose (classe 1B).

(suite)

TABLEAU 5. (Suite) Recommandations : Réanimation Initiale Et Problèmes D'Infections

3. Utilisation de faibles taux de procalcitonine ou de biomarqueurs similaires pour aider le clinicien à interrompre le traitement à base d'antibiotiques empiriques pour les patients qui semblaient atteints de sepsis, mais ne présentent pas de nouveaux symptômes d'infections (classe 2C).
- 4a. Polythérapie empirique pour les patients neutropéniques atteints d'un sepsis sévère (classe 2B) et pour les patients chez qui les pathogènes bactériens sont difficiles à traiter et offrent une multirésistance aux médicaments tels que des espèces d'*Acinetobacter* et de *Pseudomonas* (classe 2B). Pour les patients atteints d'infections graves associées à une insuffisance respiratoire et un choc septique, la polythérapie avec un spectre étendu de bêta-lactamines et d'un aminoglycoside ou d'une fluoroquinolone est recommandée pour la bactériémie à *P. aeruginosa* (classe 2B). Association d'une bêta-lactamine et d'un macrolide pour les patients atteints de choc septique dû à des infections bactériémiques à *Streptococcus pneumoniae* (classe 2B).
- 4b. La polythérapie empirique ne doit pas être administrée pendant plus de trois à cinq jours. La réduction progressive de la dose jusqu'à l'obtention du traitement unique le plus approprié doit intervenir dès que le profil de sensibilité est connu (classe 2B).
5. Durée habituelle du traitement comprise entre 7 et 10 jours ; des traitements plus longs peuvent être adaptés aux patients dont la réaction clinique est lente, dont les foyers d'infection ne peuvent pas être drainés, ayant une bactériémie à *S. aureus*, des infections fongiques et virales ou présentant des déficiences immunologiques, notamment une neutropénie (classe 2C).
6. Le traitement antiviral doit être administré le plus tôt possible chez les patients atteints de sepsis sévère ou d'un choc septique d'origine virale (classe 2C).
7. Des agents antimicrobiens ne doivent pas être utilisés chez les patients souffrant d'inflammations graves qui ne sont pas d'origine infectieuse (NC).

E. Contrôle de la source

1. Diagnostic anatomique précis d'infection nécessitant que la source de contrôle émergente soit recherchée et diagnostiquée ou exclue aussi vite que possible et qu'une intervention soit réalisée afin de contrôler la source dans les 12 premières heures après l'établissement du diagnostic, si possible (classe 1C).
2. Lorsqu'une nécrose péripancréatique infectée est identifiée comme source potentielle d'infection, il est mieux de retarder l'intervention définitive jusqu'à ce que la démarcation adéquate des tissus viables et non viables ait été réalisée (classe 2B).
3. Lorsque le contrôle de la source est nécessaire chez un patient atteint de sepsis sévère, il faut réaliser une intervention efficace associée à l'agression physiologique la plus faible (p. ex. drainage percutané plutôt que chirurgical d'un abcès) (NC).
4. Si les dispositifs d'accès intravasculaire représentent une éventuelle source de sepsis sévère ou de choc septique, leur retrait doit être rapide une fois un autre accès vasculaire trouvé (NC).

F. Prévention des infections

- 1a. La décontamination orale et digestive sélective doit être utilisée et analysée comme méthode visant à réduire l'incidence de la pneumonie sous ventilation assistée. Cette mesure de prévention des infections peut ensuite être instaurée dans des établissements de soins et des régions dans lesquels cette méthode s'avère efficace (classe 2B).
- 1b. Le gluconate de chlorhexidine par voie orale doit être utilisé comme forme de décontamination oropharyngée pour réduire le risque de pneumonie sous ventilation assistée chez les patients atteints de sepsis sévère en soins intensifs (classe 2B).

Lors des six premières heures de réanimation, si la saturation veineuse centrale en oxygène est inférieure à 70 % ou si la saturation veineuse en oxygène équivalente à moins de 65 % persiste avec ce qui est considéré comme une déplétion du volume intravasculaire adéquat en la présence persistante d'une hypoperfusion tissulaire, alors une injection de dobutamine (jusqu'à un maximum de 20 µg/kg/min) ou une transfusion d'une poche de globules rouges pour atteindre un hémocrite supérieur ou égal à 30 % afin de parvenir aux objectifs de saturation veineuse centrale en oxygène ou de saturation veineuse en oxygène sont des options. La forte recommandation consistant à prendre des mesures pour parvenir à une PVC de 8 mmHg et une saturation veineuse centrale en oxygène de 70 % dans les six premières heures suivant la réanimation d'un patient atteint d'une hypoperfusion liée à un sepsis, même si jugée souhaitable, ne constitue pas la norme en matière de soins, comme le démontrent les résultats des données pratiques. La publication des premiers résultats du programme international d'amélioration des performances de la campagne SAS a montré

que le respect des valeurs cibles de PVC et de saturation veineuse centrale en oxygène pour la réanimation précoce était faible (15).

Pour les patients sous ventilation artificielle ou pour ceux dont la défaillance ventriculaire est connue, un taux supérieur de PVC de 12 à 15 mmHg devrait être obtenu pour prendre en compte les obstacles de remplissage (16). Des considérations similaires devraient être suivies en cas d'augmentation de la pression abdominale (17). Une PVC élevée peut aussi être détectée en cas d'antécédents cliniques d'hypertension artérielle pulmonaire importante, rendant cette variable non recevable pour juger de l'état du volume intravasculaire. Bien que la cause de la tachycardie des patients atteints de sepsis puisse être liée à plusieurs facteurs, une chute du pouls normalement élevé avec une réanimation liquidienne est souvent le témoin utile d'une amélioration du remplissage intravasculaire. Les études d'observation publiées ont démontré un lien entre de bons résultats cliniques pour le traitement du choc septique et une PAM ≥ 65 mmHg ainsi qu'une saturation veineuse centrale en oxygène ≥ 70 % (mesurée dans la veine cave supérieure, par intermittence

ou en continu [18]). De nombreuses études montrent l'utilité d'une réanimation protocolaire précoce en cas de sepsis sévère et d'hypoperfusion tissulaire liée à un sepsis (19–24). Les études portant sur des patients avec choc indiquent que la saturation veineuse en oxygène passe de 5 % à 7 % en dessous de la saturation veineuse centrale en oxygène (25). Alors que le comitè a admis la controverse autour des objectifs de réanimation, le recours à une réanimation précoce protocolisée et quantitative utilisant la PVC et les gaz du sang veineux peuvent être appliqués directement aux urgences et en soins intensifs (26). Il existe des limites reconnues aux estimations du remplissage ventriculaire statique en tant que substituts de la réanimation liquidienne (27, 28), mais la mesure de la PVC est actuellement l'objectif le plus facile à atteindre rapidement lors de la réanimation liquidienne. Viser des mesures dynamiques de réponse aux liquides durant la réanimation, y compris le débit et éventuellement les indices volumétriques et les changements microcirculatoires, peut présenter des avantages (29–32). Les technologies disponibles actuellement permettent de mesurer le débit d'écoulement au chevet des patients (33, 34). Cependant, l'efficacité de ces techniques de surveillance, servant à influencer les résultats cliniques après une réanimation précoce de sepsis, reste insatisfaisante et demande des études supplémentaires avant que ces techniques puissent être autorisées.

La prédominance générale des patients atteints de sepsis sévère présentant une hypotension avec une concentration de lactate ≥ 4 mmol/l, une hypotension seule ou une concentration de lactate ≥ 4 mmol/l seul, représente 16,6 %, 49,5 % et 5,4 %, respectivement (15). Le taux de mortalité est élevé chez les patients septiques avec une hypotension et une concentration de lactate ≥ 4 mmol/l (46,1 %) (15), et il augmente aussi chez les patients atteints de sepsis sévère avec une hypotension seule (36,7 %) et une concentration de lactate ≥ 4 mmol/l seul (30 %) (15). Si la saturation veineuse centrale en oxygène n'est pas disponible, la normalisation de la concentration de lactate peut être une option chez le patient atteint d'hypoperfusion tissulaire liée à un sepsis sévère. La saturation veineuse centrale en oxygène et la normalisation de la concentration de lactate peuvent aussi être utilisées comme une évaluation combinée lorsque les deux sont disponibles. Deux essais cliniques randomisés multicentriques ont étudié une stratégie de réanimation incluant la réduction de la concentration de lactate comme unique objectif ou comme objectif combiné avec la normalisation de la saturation veineuse centrale en oxygène (35, 36). Le premier essai a montré que la réanimation liquidienne précoce basée sur la suppression du lactate (diminution d'au moins 10 %) était non inférieure à la réanimation précoce quantitative visant l'obtention d'une saturation veineuse centrale en oxygène de 70 % ou plus (35). Le groupe de patients de l'essai suivant le principe de vouloir traiter comptait 300 individus, mais en réalité le nombre de patients nécessitant une normalisation de la saturation veineuse centrale en oxygène ou une suppression du lactate était faible ($n = 30$). Le second essai incluait 348 patients avec des niveaux de lactate ≥ 3 mmol/l (36). La stratégie de cet essai était fondée sur une diminution des niveaux de lactate supérieure ou égale à 20 % toutes les deux heures au cours des huit premières heures, en plus d'une saturation veineuse centrale en oxygène cible, et était associée à une réduction complète du taux de mortalité de 9,6 % ($p = 0,067$; risque instantané, 0,61; IC à 95 %, 0,43–0,87; $p = 0,006$).

B. Dépistage du sepsis et amélioration des performances

1. Nous recommandons un test de dépistage systématique du sepsis sévère chez les patients gravement malades afin d'identifier le sepsis le plus tôt possible et de permettre la mise en route d'un traitement précoce du sepsis (classe 1C).

Principe de base. Les études préalables ont montré que l'identification précoce du sepsis et la mise en place d'un traitement fondé sur des preuves factuelles améliorent les résultats et permettent de diminuer le taux de mortalité lié au sepsis (15). La réduction du délai menant au diagnostic d'un sepsis sévère est considérée comme un facteur déterminant dans la diminution de la mortalité due à une défaillance multiviscérale liée à un sepsis (35). La difficulté liée à une identification rapide reste un obstacle majeur au démarrage d'un traitement adapté au sepsis. Les outils de dépistage du sepsis ont été développés avec des patients surveillés en soins intensifs (37–41), et leur mise en place a été synonyme d'une baisse de mortalité liée au sepsis (15).

2. Des efforts pour l'amélioration des performances pour traiter le sepsis sévère devraient être fournis pour améliorer les résultats cliniques des patients (NG).

Principe de base. L'amélioration des performances de traitement du sepsis a donné lieu à de meilleurs résultats chez les patients (19, 42–46). L'amélioration des soins par une application de plus en plus conforme aux indicateurs de niveau de sepsis est l'objectif du programme d'amélioration des performances de traitement du sepsis sévère (47). La prise en charge du sepsis implique la présence d'équipes pluridisciplinaires (médecins, infirmiers, pharmaciens, inhalothérapeutes, diététiciens et personnel administratif) et une collaboration multidisciplinaire (médecine, chirurgie et services d'urgences) afin d'optimiser les chances de succès. L'évaluation du changement de procédé nécessite une formation solide, le développement et la mise en œuvre du protocole, la collecte des données, la lecture des indicateurs de mesures et des commentaires ultérieurs pour faciliter l'amélioration constante des performances. Des sessions de formation continue apportent des commentaires ultérieurs indiquant l'observance des indicateurs et peuvent aider à savoir où des efforts supplémentaires peuvent encore être fournis. En plus des traditionnels efforts de formations médicales pour présenter des guides à appliquer aux pratiques cliniques, des efforts ont été déployés récemment pour le partage des connaissances comme un moyen de promouvoir le recours à des preuves de haut niveau pour changer les comportements (48). La mise en œuvre du protocole associé à la formation et aux commentaires de performance a modifié le comportement des cliniciens et a permis d'améliorer les résultats cliniques et d'optimiser les coûts des traitements de sepsis sévères (19, 23, 24, 49). En partenariat avec l'Institute for Healthcare Improvement, la phase III de la campagne SAS visait la mise en œuvre d'un procédé central (« ensemble ») de recommandations en milieu hospitalier où des changements de comportement ainsi qu'un impact clinique ont été mesurés (50). Le guide de la campagne SAS et les ensembles peuvent être utilisés comme base pour un programme d'amélioration des performances dans le traitement du sepsis.

L'application des ensembles de traitement du sepsis de la campagne SAS a conduit à une amélioration soutenue et continue des soins du sepsis et a permis de réduire la mortalité (15). L'analyse des données d'environ 32 000 dossiers de patient

recueillis auprès de 239 hôpitaux dans 17 pays tout au long du mois de septembre 2011 dans le cadre de la phase III de la campagne a indiqué la révision des ensembles en parallèle avec les directives de 2012. Il en résulte, pour la version 2012, que la gestion des ensembles a été écartée et que l'ensemble de réanimation a été divisé en deux parties et modifié comme le montre le schéma 1. Pour les indicateurs d'amélioration de la qualité de performance, les seuils cibles de la réanimation ne sont pas pris en considération. Cependant des objectifs recommandés tirés des directives sont inclus avec les ensembles pour référence.

PAQUETS DE LA CAMPAGNE SURVIVRE À LA SEPSIS

À EFFECTUER DANS LES 3 HEURES :

- 1) Mesurer le taux de lactate ;
- 2) Effectuer une hémoculture avant d'administrer des antibiotiques ;
- 3) Administrer des antibiotiques à spectre large ;
- 4) Administrer 30 ml/kg de cristalloïde pour l'hypotension ou un taux de lactate de ≥ 4 mmol/l.

À EFFECTUER DANS LES 6 HEURES :

- 5) Appliquer des vasopresseurs (dans les cas d'hypotension ne répondant pas à la réanimation liquidienne initiale) pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) ≥ 65 mm Hg ;
- 6) En cas d'hypotension artérielle persistante malgré la compensation des pertes liquidiennes (choc septique) ou de lactate initial à 4 mmol/l (36 mg/dl) :
 - Mesurer la pression veineuse centrale (PVC)*
 - Mesurer la saturation veineuse centrale en oxygène (ScvO₂)*
- 7) Mesurer à nouveau le taux de lactate si le taux initial était élevé*

*Les objectifs de la réanimation quantitative inclus dans ces directives sont les suivants : une PVC de ≥ 8 mmHg, une saturation veineuse centrale en oxygène de ≥ 70 % et une concentration de lactate normale.

Schéma 1. Groupes de soins de la campagne Survivre au Sepsis.

C. Diagnostic

1. Nous recommandons l'obtention des cultures appropriées avant de commencer le traitement antimicrobien si ces cultures ne sont pas trop longues à obtenir (> 45 minutes) au début de l'administration des agents antimicrobiens (classe 1C). Pour optimiser l'identification des organismes à l'origine de l'infection, nous recommandons d'obtenir au moins deux ensembles d'hémocultures (les deux dans des flacons aérobie et anaérobie) avant le traitement antimicrobien, avec au moins un échantillon percutané et un échantillon extrait de chaque appareil d'accès vasculaire, à moins que l'appareil ait été inséré récemment (< 48 heures). Ces hémocultures peuvent être prélevées en même temps si elles sont obtenues à partir d'endroits différents. Les cultures obtenues à partir d'autres endroits (de préférence en grande quantité le cas échéant), comme l'urine, le liquide céphalo-rachidien, les blessures, les sécrétions respiratoires ou tout autre fluide corporel pouvant être à l'origine de l'infection, peuvent aussi être recueillies avant le traitement antimicrobien si cela ne provoque pas un retard dans la prescription des antibiotiques (classe 1C).

Principe de base. Bien que les échantillons ne doivent pas retarder l'administration des agents antimicrobiens aux patients souffrant d'un sepsis sévère (p. ex. ponction lombaire en cas de méningite soupçonnée), l'obtention des cultures appropriées avant d'administrer les antimicrobiens est essentielle pour confirmer l'infection et les agents pathogènes responsables et pour permettre une diminution progressive du traitement antimicrobien après réception de la sensibilité du profil. Les échantillons peuvent être réfrigérés ou congelés si le procédé ne peut

être engagé dans l'immédiat. En raison de la stérilisation rapide des hémocultures qui peut survenir au bout de quelques heures seulement après la première dose d'antimicrobiens, l'obtention des hémocultures avant le début du traitement est essentielle si l'organisme causant l'infection doit être identifié. Deux hémocultures ou plus sont recommandées (51). Pour les patients avec une sonde à demeure (durant plus de 48 heures), au moins une hémoculture doit être prélevée à partir de chaque appareil d'accès vasculaire (si cela est faisable, en particulier pour les appareils vasculaires montrant des signes d'inflammation, de

dysfonctionnement de cathéters ou des indicateurs montrant une formation de thrombus). L'obtention des hémocultures à la périphérie et par les appareils d'accès vasculaire est une stratégie importante. Si le même organisme est retrouvé dans les deux hémocultures, la probabilité qu'il soit la cause de l'infection à l'origine du sepsis sévère est renforcée.

De plus, si on a des volumes équivalents de sang prélevés pour une hémoculture et que l'appareil d'accès vasculaire est positif bien avant les hémocultures périphériques (c'est à dire plus de 2 h avant), les données montrent que c'est l'appareil d'accès vasculaire qui est la cause de l'infection (36,

51, 52). La quantité des hémocultures provenant du cathéter et les prélèvements périphériques de sang peuvent aussi être utiles pour déterminer si le cathéter est la source de l'infection. Le volume de sang prélevé dans le tube à essai doit être ≥ 10 ml (53). Les cultures quantitatives (ou semi-quantitatives) des sécrétions des voies respiratoires sont souvent recommandées pour diagnostiquer les pneumonies liées au ventilateur (54), mais la valeur de leur diagnostic reste confuse (55).

La coloration de Gram peut être utile, en particulier pour les échantillons prélevés dans les voies respiratoires, pour déterminer si des cellules inflammatoires sont présentes (plus de cinq leucocytes polymorphonucléaires/champ à grande puissance et moins de dix cellules squameuses/champ à faible puissance) et si les résultats des cultures apportent des informations sur les pathogènes des voies respiratoires inférieures. Un test rapide de dépistage des antigènes contre la grippe est également recommandé au cours des périodes d'activité accrue dans la communauté. Un historique précis peut apporter des informations vitales sur les risques potentiels d'infections et les pathogènes possibles sur des sites tissulaires spécifiques. Le rôle potentiel des biomarqueurs pour diagnostiquer une infection chez des patients atteints d'un sepsis sévère reste indéfini. L'utilité des taux de procalcitonine ou d'autres biomarqueurs (comme la protéine C-réactive) pour distinguer le modèle d'inflammation aiguë du sepsis d'autres causes d'inflammation généralisée (p. ex. post-opératoire, autres formes de choc) n'a pas été démontrée. Aucune recommandation ne peut être donnée quant à l'utilisation de ces marqueurs pour distinguer une infection grave d'autres inflammations aiguës (56–58).

Dans un avenir proche, des méthodes de diagnostics rapides, non fondées sur les cultures (réaction en chaîne de la polymérase,

spectrométrie de masse, technologie des biopuces) pourraient être utiles pour une identification plus rapide des pathogènes et des principaux facteurs de résistance antimicrobienne (59). Ces méthodologies pourraient être en particulier utiles pour les pathogènes dont la culture est difficile ou dans des situations cliniques dans lesquels les agents antimicrobiens empiriques ont été administrés avant que la culture des échantillons ait été réalisée. Les expériences cliniques demeurent limitées. Des études cliniques supplémentaires sont nécessaires avant de pouvoir recommander le remplacement des méthodes standards d'hémoculture par ces méthodes moléculaires sans culture (60, 61).

2. Nous suggérons le recours au test bêta (1-3) D glucane (classe 2B), aux dosages d'antigènes mannanes et d'anticorps anti-mannanes (2C) lorsqu'une candidose invasive est détectée lors du diagnostic différentiel de l'infection.

Principe de base. Il peut être difficile de diagnostiquer une infection fongique systémique (généralement une candidose) chez des patients dans un état critique. Des méthodologies de diagnostic rapide, telles que les tests de dépistage des antigènes et des anticorps peuvent être utiles pour dépister une candidose chez un patient soigné en soins intensifs. Les tests proposés ont donné des résultats positifs beaucoup plus tôt que les méthodes de culture standards (62–67), mais des réactions faussement positives peuvent se produire avec la colonisation seule. Des études complémentaires doivent être menées pour définir leur utilité d'un point de vue diagnostique dans le cadre de la prise en charge d'une infection fongique en soins intensifs (65).

3. Nous recommandons d'effectuer rapidement des examens radiologiques pour tenter de confirmer la source d'infection possible. Les sources d'infection possibles doivent être échantillonnées au fur et à mesure de leur identification et en prenant en compte les risques associés au transport du patient et aux interventions invasives (p. ex. coordination méticuleuse et surveillance étroite si la décision est prise de transporter le patient pour pratiquer une ponction sous contrôle tomographique). Des examens en chambre, tels qu'une échographie, peuvent éviter de transporter le patient.

Principe de base. Des études diagnostiques peuvent identifier la source d'infection nécessitant le retrait d'un corps étranger ou un drainage afin d'optimiser les chances d'obtenir une réponse favorable au traitement. Même dans les centres de santé les plus organisés et dotés du personnel le plus expérimenté, le transport des patients peut s'avérer dangereux, comme peut l'être aussi le fait de placer le patient dans des appareils d'imagerie externes dont l'accès et la surveillance sont difficiles. Il est donc impératif d'évaluer les risques et les avantages dans ce type de situation.

D. Traitement antimicrobien

1. L'administration d'agents antimicrobiens efficaces par voie intraveineuse au cours de la première heure suivant le diagnostic de choc septique (classe 1B) et de sepsis sévère sans choc septique (classe 1C) doit être l'objectif du traitement.

Remarque : même si des éléments de preuve probants plaident en faveur de l'administration rapide d'antibiotiques après l'identification d'un sepsis sévère et d'un choc septique, les conditions dans lesquelles les cliniciens peuvent atteindre cet idéal n'ont pas encore fait l'objet d'analyses scientifiques.

Principe de base. Créer un accès vasculaire et pratiquer une réanimation liquidienne agressive constituent des priorités lors

de la prise en charge de patients atteints d'un sepsis sévère ou d'un choc septique. L'administration d'agents antimicrobiens par perfusion doit aussi être une priorité et peut nécessiter des orifices d'accès vasculaires supplémentaires (68, 69). Plusieurs études montrent qu'en cas de choc septique, chaque heure de retard dans l'administration d'antibiotiques efficaces est associée à un taux de mortalité mesurable (15, 68, 70–72). De manière générale, l'importance des données accrédite l'administration d'antibiotiques dès que possible aux patients atteints de sepsis sévère avec ou sans choc septique (15, 68, 70–77). Administration d'agents antimicrobiens avec un spectre d'activité susceptible de traiter le ou les pathogène(s) responsable(s) de façon efficace dans un délai d'une heure après le diagnostic de sepsis sévère et de choc septique. Des raisons pratiques, par exemple, l'identification précoce difficile des patients par les cliniciens ou les complications opérationnelles associées à la chaîne de distribution des médicaments, constituent des données variables non étudiées qui peuvent entraver la réalisation de l'objectif. De futurs essais devront s'efforcer d'apporter des données tangibles sur ces questions. Cela doit être l'objectif à atteindre lors de la prise en charge de patients atteints d'un choc septique, qu'ils soient dans un service d'hospitalisation, aux urgences ou en soins intensifs. Il est fortement recommandé d'administrer des antibiotiques dans l'heure suivant l'établissement du diagnostic de sepsis sévère et de choc septique. Toutefois, même si cela est jugé souhaitable, il ne s'agit pas encore du traitement standard comme le montrent les données pratiques publiées (15).

Si des agents antimicrobiens ne peuvent pas être préparés et fournis rapidement par le pharmacien, constituer une réserve d'antibiotiques préparés au préalable pour ce type de situations urgentes est une stratégie appropriée pour garantir leur administration rapide. De nombreux antibiotiques ne resteront pas stables s'ils sont mélangés au préalable dans une solution. Ce risque doit être pris en considération dans les établissements qui ont recours à des solutions mélangées au préalable pour administrer rapidement des antibiotiques. Lors du choix du traitement antimicrobien, les cliniciens doivent prendre garde au fait que certains agents antimicrobiens présentent l'avantage de pouvoir être administrés en bolus, alors que d'autres nécessitent une perfusion lente. Ainsi, si l'accès vasculaire est limité et que de nombreux agents différents doivent être perfusés, les médicaments en bolus peuvent présenter un avantage.

2a. Nous recommandons que le traitement initial empirique anti-infectieux comprenne un ou plusieurs médicaments efficaces contre tous les pathogènes possibles (bactériens et/ou fongiques ou viraux) pénétrant dans les tissus supposés être la source du sepsis à des concentrations suffisantes (classe 1B).

Principe de base. Le choix d'un traitement antimicrobien empirique dépend de problèmes complexes liés aux antécédents du patient, notamment : intolérance aux médicaments, prescriptions récentes d'antibiotiques (dans les trois mois précédents), maladie sous-jacente, syndrome clinique et profil de sensibilité aux pathogènes dans sa communauté et à l'hôpital, et ceux qui ont déjà colonisé ou infecté le patient. Les pathogènes les plus courants à l'origine d'un choc septique sont les bactéries à Gram positif, Gram négatif et des microorganismes bactériens mixtes. La candidose, les syndromes de chocs toxiques, et toute une gamme de pathogènes peu courants doivent être pris en compte chez certains patients. Les patients neutropéniques

peuvent être infectés par un éventail particulièrement large de pathogènes potentiels. Il faut en général éviter la prise d'agents anti-infectieux récemment administrés. Lors du choix d'un traitement empirique, les cliniciens doivent être conscients de la virulence et de la prévalence croissante de *Staphylococcus aureus*, résistants à l'oxacilline (méthicilline) et de la résistance aux bêta-lactamines à large spectre et au carbapénème des bacilles à Gram négatif dans certaines communautés et certains centres de soins. Dans les régions dans lesquelles la prévalence de tels organismes pharmacorésistants est élevée, un traitement empirique adéquat est justifié pour lutter contre ces pathogènes.

Les médecins doivent aussi déterminer si la candidémie peut être pathogène au moment du choix du traitement initial. Lorsque cela est jugé nécessaire, un traitement empirique antifongique (composé par exemple d'échinocandine, de triazoles comme le fluconazole ou d'une formulation d'amphotéricine B) doit être adapté au profil local des espèces de *Candida* ayant la prévalence la plus élevée et toute prise récente d'antifongiques doit être prise en compte (78). Le guide Recent Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommande à la fois l'usage de fluconazole ou d'échinocandine. L'utilisation empirique d'échinocandine est privilégiée chez la plupart des patients gravement malades, en particulier chez les patients ayant récemment pris des agents antifongiques ou si des données recueillies à partir d'une culture antérieure laissent soupçonner une infection par *Candida glabrata*. La connaissance des profils de résistance locaux aux agents antifongiques doit guider le choix du traitement jusqu'à ce que les résultats des tests de sensibilité fongique, lorsque ceux-ci sont disponibles, soient connus. Les facteurs de risque de candidémie, tels que les états d'immunodépression ou neutropéniques, préalables à un traitement antibiotique lourd ou à une colonisation sur des sites multiples doivent aussi être pris en compte au moment du choix du traitement initial.

Le choix initial du traitement antimicrobien doit être suffisamment large pour couvrir tous les pathogènes possibles car la marge d'erreur est faible pour les patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique. Les choix relatifs aux antibiotiques doivent s'appuyer sur les profils de prévalence locaux des bactéries pathogènes et sur les données de sensibilité. De nombreuses preuves démontrent que l'absence de traitement approprié (c.-à-d. de traitement efficace contre le pathogène identifié par la suite comme l'agent à l'origine de l'infection) est associée à une morbidité et une mortalité élevées chez les patients atteints d'un sepsis sévère ou d'un choc septique (68, 71, 79, 80). L'exposition récente à des antimicrobiens (au cours des trois mois précédents) doit être prise en compte lors du choix d'un traitement antibactérien empirique. Les patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique justifient un traitement à large spectre jusqu'à ce que l'organisme en cause et ses sensibilités antimicrobiennes soient définis. Bien qu'une réduction globale des antibiotiques constitue une stratégie importante pour réduire le développement de la résistance antimicrobienne et abaisser les coûts, ce n'est pas la stratégie la plus appropriée lors du traitement initial pour cette population de patients. Cependant, une fois le pathogène en cause identifié, il faut réduire progressivement la dose en sélectionnant l'agent antimicrobien le plus adapté pour vaincre le pathogène. L'agent doit être sans danger et économique. La collaboration avec des programmes de gestion antimicrobienne, lorsqu'ils existent, est encouragée pour garantir que les choix sont adaptés et que des antimicrobiens efficaces sont rapidement disponibles pour traiter les patients septiques. Tous les patients

doivent recevoir une dose d'attaque complète de chaque agent. Les patients atteints de sepsis présentent souvent des fonctions rénales ou hépatiques anormales ou défaillantes ou des taux anormalement élevés de distribution en raison des volumes injectés lors de la réanimation liquidienne agressive. Un ajustement des dosages est donc nécessaire. Le contrôle de la concentration sérique du médicament peut être utile en soins intensifs pour les médicaments dont le dosage peut être effectué rapidement. De solides compétences sont requises pour s'assurer que les concentrations sériques optimisent l'efficacité et minimisent la toxicité (81, 82).

2b. Le traitement antimicrobien doit être réévalué au quotidien au cas où une réduction progressive de la dose serait nécessaire afin d'éviter le développement d'une résistance, de réduire la toxicité et les coûts (classe 1B).

Principe de base. Une fois que le pathogène en cause a été identifié, l'agent antimicrobien le plus adapté pour lutter contre le pathogène doit être choisi. Il doit être sans danger et économique. De temps en temps, l'administration continue d'associations particulières d'antimicrobiens peut être indiquée même lorsqu'un test de sensibilité est disponible (p. ex. espèces de *Pseudomonas* uniquement sensibles aux aminoglycosides, endocardite à entérocoque, infections par des espèces d'*Acinetobacter* sensibles uniquement aux polymyxines). Le choix définitif des antibiotiques doit prendre en compte le type de pathogène, les caractéristiques du patient et les traitements privilégiés par l'hôpital.

Réduire le spectre de couverture antimicrobienne et la durée du traitement antimicrobien permet de diminuer les risques de surinfection provoquée par d'autres organismes pathogènes ou résistants, tels que des espèces de *Candida*, *Clostridium difficile* ou *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine. Cependant, le désir de minimiser les surinfections et d'autres complications ne doit pas être prioritaire par rapport à l'administration d'un traitement adéquat pour guérir l'infection ayant causé le sepsis sévère ou le choc septique.

3. Nous recommandons l'utilisation de taux faibles de procalcitonine ou de biomarqueurs similaires pour aider le clinicien à interrompre la prise d'antibiotiques empiriques par les patients qui semblaient atteints de sepsis, mais ne présentent pas de nouveaux symptômes d'infection (classe 2C).

Principe de base. Cette suggestion figure dans la plupart des publications traitant de l'utilisation de la procalcitonine comme outil servant à interrompre la prise d'antimicrobiens inutiles (58, 83). Cependant, les expériences cliniques portant sur cette stratégie sont limitées et le risque d'effets nocifs reste préoccupant (83). Aucune preuve ne démontre que cette pratique réduit la prévalence de la résistance antimicrobienne ou le risque de diarrhée lié aux antibiotiques dus à *C. difficile*. Une étude récente n'est pas parvenue à démontrer les bienfaits d'une dose quotidienne de procalcitonine dans le cadre d'un traitement antibiotique précoce ou sur la survie (84).

4a. Le traitement empirique doit tenter de stimuler une activité antimicrobienne contre les pathogènes les plus susceptibles d'être en cause en fonction des symptômes du patient et des profils d'infections locaux. Nous recommandons une polythérapie empirique pour les patients neutropéniques atteints d'un sepsis sévère (classe 2B) et pour les patients chez qui les pathogènes sont difficiles à traiter et offrent

une multirésistance aux médicaments tels que des espèces d'*Acinetobacter* et de *Pseudomonas*. (classe 2B). Pour certains patients atteints d'infections graves associées à une insuffisance respiratoire et un choc septique, la polythérapie composée d'une bêta-lactamine à spectre étendu et d'un aminoglycoside ou d'une fluoroquinolone ciblent la bactériémie *P. aeruginosa* (classe 2B). De même, une association plus complexe de bêta-lactamine et d'un macrolide est recommandée pour les patients atteints de choc septique dû à des infections bactériémiques à *Streptococcus pneumoniae* (classe 2B).

Principe de base. Des associations complexes peuvent être nécessaires dans des situations où les pathogènes hautement résistants aux antibiotiques prévalent, avec des traitements incluant carbapénems, colistine, rifampicine ou d'autres agents. Cependant, il ressort d'un essai contrôlé récent que l'ajout de fluoroquinolone à un carbapénem comme traitement empirique n'améliore pas les résultats sur une population présentant un faible risque d'infection avec des microorganismes résistants (85).

4b. Nous suggérons que la polythérapie, lorsqu'elle est utilisée empiriquement pour des patients souffrant de sepsis sévère, ne soit pas effectuée pendant plus de 3 à 5 jours. La diminution progressive vers le traitement à agent unique le plus approprié doit se faire dès que le profil de sensibilité est connu (classe 2B). Les exceptions peuvent inclure la monothérapie par aminoglycoside, qui doit généralement être évitée, en particulier pour les sepsis à *P. aeruginosa* et pour certaines formes d'endocardites où la prise prolongée d'antibiotiques combinés est justifiée.

Principe de base. Une méta-analyse, une analyse des prédispositions et une analyse en méta-régression, en parallèle avec des études d'observation supplémentaires, ont démontré que la polythérapie produisait de meilleurs résultats cliniques chez les patients gravement malades et les patients septiques avec un risque de décès élevé (86–90). À la lumière de la fréquence croissante de la résistance aux agents antimicrobiens dans de nombreuses parties du monde, une couverture à large spectre nécessite en général le recours initial à une combinaison d'agents antimicrobiens. La polythérapie utilisée dans ce contexte connote au moins deux classes différentes d'antibiotiques (habituellement une bêta-lactamine avec un macrolide, une fluoroquinolone, ou un aminoglycoside pour certains patients). Un essai contrôlé a cependant suggéré que lors de l'utilisation d'un carbapénem comme traitement empirique sur une population à faible risque d'infection avec des microorganismes résistants, l'ajout d'une fluoroquinolone n'améliore pas les résultats des patients (85). Un certain nombre d'autres études d'observation récentes et quelques petits essais cliniques prospectifs approuvent la polythérapie initiale pour certains patients avec des pathogènes spécifiques (p. ex. le sepsis pneumocoque, les pathogènes à Gram négatif résistants à plusieurs médicaments) (91–93), mais des preuves tirées d'essais cliniques, randomisés de façon adéquate ne sont pas disponibles pour appuyer la polythérapie par rapport à la monothérapie autrement que pour des patients atteints de sepsis et présentant un risque élevé de décès. Dans certains scénarios cliniques, les polythérapies sont biologiquement plausibles et sont susceptibles d'être utiles au niveau clinique même si les preuves n'ont pas démontré de résultats cliniques (89, 90, 94, 95). La polythérapie pour la bactérie

Pseudomonas aeruginosa suspectée ou avérée ou pour d'autres pathogènes à Gram négatif résistants à plusieurs médicaments, en attendant les résultats des tests de sensibilité, augmente la possibilité qu'au moins un médicament soit efficace contre cette souche et affecte positivement les résultats (88, 96).

5. Nous suggérons une durée de traitement typique comprise entre 7 et 10 jours si celui-ci est recommandé au niveau clinique ; des traitements plus longs peuvent être adaptés aux patients dont la réaction clinique est lente, dont les foyers d'infection ne peuvent pas être drainés, ayant une bactériémie à *S. aureus*, des infections fongiques et virales ou présentant des déficiences immunologiques, notamment une neutropénie (classe 2C).

Principe de base. Bien que les caractéristiques du patient puissent influencer la durée du traitement antibiotique, en général, une durée de 7 à 10 jours (en l'absence de problèmes de contrôle des sources) est adéquate. Ainsi les décisions de poursuivre, réduire ou stopper le traitement antimicrobien doivent être prises sur la base d'un jugement clinique et d'une information clinique. Les cliniciens doivent être conscients que dans un pourcentage significatif de sepsis sévères ou de chocs septiques, les hémocultures sont négatives. Toutefois, beaucoup de ces cas sont susceptibles d'être d'origine bactérienne ou fongique. Les cliniciens doivent être conscients que dans un pourcentage significatif de sepsis sévères ou de chocs septiques, les hémocultures s'avèreront négatives. Toutefois, beaucoup de ces cas sont susceptibles d'être d'origine bactérienne ou fongique.

6. Nous suggérons que le traitement antiviral soit démarré le plus tôt possible pour les patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique d'origine virale (classe 2C).

Principe de base. Les recommandations pour le traitement antiviral incluent le recours à : a) un traitement antiviral précoce en cas de grippe suspectée ou avérée parmi les personnes avec une grippe grave (p. ex. celles qui ont une maladie grave, progressive ou présentant des complications ou celles qui doivent être hospitalisées) ; b) un traitement antiviral précoce des personnes ayant une grippe suspectée ou avérée parmi les personnes présentant un risque élevé de complications liées à la grippe ; et c) un traitement avec un inhibiteur neuraminidase (oseltamivir ou zanamivir) pour les personnes souffrant d'une grippe causée par les virus de 2009 H1N1, de grippe A (H3N2), de grippe B ou lorsque le type de virus de la grippe ou le sous-virus proche de la grippe A est inconnu (97, 98). La sensibilité aux antiviraux est hautement variable avec un virus rapidement évolutif tel que celui de la grippe et les décisions thérapeutiques doivent être guidées par des informations mises à jour concernant les agents antiviraux les plus actifs, de souche spécifique, pendant les épidémies de grippe (99, 100).

Le rôle du cytomégalovirus (CMV) et d'autres virus de l'herpès en tant que pathogènes significatifs chez les patients atteints de sepsis, surtout chez ceux qui ne sont pas considérés comme souffrant d'une immunodéficience sévère, demeure incertain. La virémie active du CMV est fréquente (15 % à 35 %) chez les patients dans un état critique. Il a été constaté à plusieurs reprises que la présence du CMV dans le sang s'avère être un mauvais indicateur de pronostic (101, 102). Il reste à déterminer si le CMV est simplement un témoin de gravité de la maladie ou si le virus contribue effectivement aux blessures d'organe et au décès des patients atteints de sepsis (103). Le niveau de preuve

actuel ne permet pas de donner des recommandations de traitement. Chez les patients souffrant d'infections primaires graves ou généralisées provoquées par le virus varicelle-zona et chez les rares patients atteints d'infections de l'herpès simplex, les agents antiviraux tels que l'acyclovir peuvent être très efficaces lorsqu'ils sont administrés très tôt au cours de l'infection (104).

7. Nous déconseillons l'utilisation d'agents antimicrobiens chez les patients présentant des états inflammatoires sévères, déterminés comme n'étant pas une cause d'infection (NC).

Principe de base. Lorsque l'absence d'infection est constatée, il est recommandé d'arrêter rapidement le traitement antimicrobien afin de réduire au minimum la probabilité d'infection par un pathogène résistant aux antimicrobiens. Autrement un effet indésirable lié au médicament se développera. Bien qu'il soit important d'arrêter les antibiotiques inutiles de manière précoce, il est indispensable que les cliniciens soient conscients que les hémocultures sont négatives dans plus de 50 % des cas de sepsis sévère ou de choc septique si les patients reçoivent un traitement antimicrobien empirique. Toutefois, plusieurs de ces cas sont très probablement d'origine bactérienne ou fongique. Ainsi, les décisions de poursuivre, réduire ou stopper le traitement antimicrobien doivent être prises sur la base d'un jugement clinique et d'une information clinique.

E. Contrôle des sources

1. Nous recommandons qu'un diagnostic anatomique précis des infections nécessitant un examen de contrôle des sources émergentes (par exemple, l'infection nécrosante des tissus mous, la péritonite, la cholangite ou l'infarctus intestinal) soit réalisé afin de diagnostiquer ou d'exclure des infections aussi rapidement que possible, et qu'une intervention soit réalisée pour le contrôle des sources durant les 12 premières heures qui suivent le diagnostic, si possible (classe 1C).
2. En cas d'identification d'une nécrose péripancréatique infectée comme étant une source potentielle d'infection, nous suggérons de retarder l'intervention définitive jusqu'à la démarcation adéquate des tissus viables et non viables (classe 2B).
3. Lorsque le contrôle des sources devient nécessaire pour un patient atteint de sepsis sévère, il est recommandé d'appliquer l'intervention efficace et une agression physiologique minimale (par exemple, le drainage percutané au lieu du drainage chirurgical en cas d'abcès) (NC).
4. Si des dispositifs d'accès intravasculaire sont d'éventuelles sources de sepsis sévère ou de choc septique, il est recommandé de les retirer rapidement après la mise en place d'un autre accès vasculaire (NC).

Principe de base. Dans le traitement du sepsis, les principes de base du contrôle des sources comprennent un diagnostic rapide de la zone précise de l'infection, une identification d'un foyer d'infection se prêtant à des mesures de contrôle des sources (plus précisément le drainage d'un abcès, le débridement des tissus nécrotiques infectés, l'élimination d'un appareil potentiellement infecté et le contrôle définitif d'une source de contamination microbienne en cours) (105). Les foyers d'infection qui se prêtent plus facilement à des mesures de contrôle des sources comprennent un abcès intra-abdominal ou une perforation gastro-intestinale, une cholangite ou pyélonéphrite, une ischémie intestinale ou une infection nécrosante des tissus mous et d'autres infections profondes, comme un empyème ou

de l'arthrite septique. Il est indispensable de contrôler ces foyers d'infection aussitôt que possible après une réanimation initiale réussie (106–108). Par ailleurs, il est indiqué de retirer rapidement les dispositifs d'accès intravasculaire pouvant représenter des sources potentielles de sepsis sévère ou de choc septique après l'établissement d'autres zones d'accès vasculaire (109, 110).

Un essai contrôlé et randomisé (ECR) comparant une intervention chirurgicale précoce à une autre différée dans le cadre d'une nécrose péripancréatique a montré de meilleurs résultats avec une approche différée (111). Par ailleurs, une étude chirurgicale randomisée a permis de déterminer qu'une approche progressive à effraction minimale était mieux tolérée par les patients et avait une mortalité moins importante par rapport à une nécorectomie ouverte dans la pancréatite nécrosante (112), même s'il existe des zones d'incertitude, telles que la documentation définitive de l'infection ou la durée appropriée du retard. La sélection des méthodes de contrôle optimal des sources doit prendre en compte les avantages et les risques de l'intervention spécifique ainsi que les risques de transfert (113). Les interventions de contrôle des sources peuvent causer d'autres complications, telles que des saignements, des fistules ou des blessures d'organe par inadvertance. Il est recommandé d'envisager une intervention chirurgicale lorsque d'autres approches interventionnelles sont insuffisantes ou lorsque l'incertitude de diagnostic persiste malgré l'évaluation radiologique. Des situations cliniques spécifiques exigent une évaluation des choix disponibles, les préférences du patient et l'expertise du clinicien.

F. Prévention des infections

- 1a. Nous suggérons la prise en compte et l'étude de la décontamination orale sélective (SOD) et la décontamination digestive sélective (SDD) parmi les méthodes destinées à réduire l'incidence de la pneumonie sous ventilation assistée (PVA) ; cette mesure de contrôle de l'infection peut alors être incluse dans les établissements de soins et les régions où cette méthode s'avère efficace (classe 2B).
- 1b. Nous suggérons l'utilisation du gluconate de chlorhexidine par voie orale (CHG) comme forme de décontamination oropharyngée pour réduire le risque de PVA chez les patients en soins intensifs atteints de sepsis sévère (classe 2B).

Principe de base. Il est recommandé d'établir soigneusement des pratiques de contrôle des infections (par exemple, se laver les mains, avoir recours à des soins infirmiers experts, entretenir les cathéters, établir des précautions anti-bio-résistantes, gérer l'assistance respiratoire, élever la tête du lit, recourir à l'aspiration sous-glottique) durant les soins des patients atteints de sepsis, (points examinés dans les considérations infirmières de la Campagne Survivre au sepsis) (114). Le rôle de la SDD avec prophylaxie antimicrobienne systémique et ses variantes (par exemple, SOD, CHG) est une question controversée depuis le tout début du développement de ce concept il y a plus de 30 ans. La notion de limitation de l'acquisition des microorganismes opportunistes, souvent résistants à plusieurs médicaments et associés aux soins de santé, est répandue grâce à la promotion « résistance à la colonisation » du microbiome résident existant le long des surfaces muqueuses du tube digestif. Toutefois, l'efficacité de la SDD, sa sécurité, la propension à prévenir ou à promouvoir la résistance aux antibiotiques et la rentabilité restent discutables malgré un certain nombre de méta-analyses et d'essais cliniques randomisés favorables (115). Les données

indiquent une réduction globale de la PVA, mais aucune progression régulière en termes de mortalité, sauf dans certaines populations de quelques études. La plupart des études ne traitent pas spécifiquement de l'efficacité de la SDD chez les patients présentant un sepsis, tandis que d'autres le font (116–118).

Le CHG par voie orale est relativement facile à administrer, diminue le risque d'infection nosocomiale et réduit le risque potentiel sur la promotion de la résistance antimicrobienne par des régimes SDD. Cela reste un sujet de nombreux débats, malgré la preuve récente que l'incidence de la résistance antimicrobienne ne change pas sensiblement avec les régimes SDD actuels (119–121). La classe 2B a été désignée pour la SOD et le CHG et il a été estimé que le risque était plus faible avec le CHG et la mesure a été mieux acceptée malgré une publication moins importante de documents que pour la SOD.

Le contenu numérique supplémentaire 3 (<http://links.lww.com/CCM/A615>) indique un tableau de données probantes récapitulatif réalisé avec GRADEpro pour l'utilisation d'antibiotiques topiques du tube digestif et du CHG pour la prophylaxie contre la PVA.

Support hémodynamique et thérapie auxiliaire

(Tableau 6)

G. Réanimation liquidienne en cas de sepsis sévère

1. Nous recommandons l'utilisation de cristalloïdes comme liquide initial dans la réanimation relative au sepsis sévère et au choc septique (classe 1B).
2. Nous déconseillons l'utilisation de l'hydroxyéthylcellulose pour la réanimation liquidienne de sepsis sévère et de choc septique (classe 1B). (Cette recommandation est basée sur les résultats des essais effectués par VISEP [128], CRYSTMAS [122], 6S [123] et CHEST [124]. Les résultats de l'essai effectué récemment par CRYSTAL n'ont pas été pris en compte.)
3. Nous suggérons l'utilisation de l'albumine dans la réanimation liquidienne de sepsis sévère et de choc septique lorsque les patients nécessitent des quantités substantielles de cristalloïdes (classe 2C).

Principe de base. L'absence de tout avantage explicite à la suite de l'administration de solutions colloïdales par rapport aux solutions cristalloïdes, ainsi que les frais associés aux solutions colloïdales, renforcent une recommandation de niveau élevé de l'utilisation de solutions de cristalloïdes à la réanimation initiale des patients atteints de sepsis sévère et de choc septique.

Trois ECR récents effectués dans plusieurs centres sur l'évaluation de solutions HES 130/0,4 6 % (tétra amidons) ont été publiés. L'étude menée par CRYSTMAS ne montre aucune différence en termes de mortalité avec la solution HES par rapport au sérum physiologique 0,9 % (31 % contre 25,3 %, $p = 0,37$) à la réanimation des patients atteints de choc septique. Cependant, l'étude ne permettait pas de détecter la différence de 6 % dans les taux de mortalité absolus observés (122). Dans une cohorte de patients avec un degré de maladie plus élevé, une étude scandinave multicentrique effectuée sur des patients atteints de sepsis (groupe d'essai 6S) a montré une augmentation des taux de mortalité avec une réanimation liquidienne de solution HES 130/0,42 6 % par rapport à l'acétate de Ringer (51 % contre 43 % $p = 0,03$) (123). L'étude menée par CHEST, auprès d'une population hétérogène de patients admis en soins intensifs (HES contre solution saline isotonique, $n = 7\ 000$ patients dans un état critique), n'a montré aucune différence dans la mortalité

à 90 jours entre la réanimation avec la solution HES 6 % avec un poids moléculaire de 130 kD/0,40 et la solution saline isotonique (18 % contre 17 %, $p = 0,26$). La nécessité d'un traitement de substitution rénale était plus élevée dans le groupe HES (7 % contre 5,8 % ; risque relatif [RR], 1,21 ; intervalle de confiance à 95 % [IC], 1,00–1,45 ; $p = 0,04$) (124). Une méta-analyse de 56 essais randomisés n'a détecté aucune différence globale en termes de mortalité entre les cristalloïdes et les colloïdes artificiels (gélamines modifiées, HES, dextran) en cas d'utilisation pour une réanimation liquidienne initiale (125). Des informations de 3 essais randomisés ($n = 704$ patients atteints de sepsis sévère/de choc septique) n'ont pas indiqué d'avantage avec l'utilisation de hétéra-, hexa- ou pentaamidons par rapport à d'autres liquides (RR, 1,15 ; IC à 95 %, 0,95–1,39 ; effet aléatoire ; $I^2 = 0$ %) (126–128). Toutefois, ces solutions ont augmenté le risque d'insuffisance rénale aiguë (RR, 1,60 ; IC à 95 %, 1,26–2,04 ; $I^2 = 0$ %) (126–128). La preuve de préjudice observé dans les études menées par 6S et CHEST et la méta-analyse renforcent un haut niveau de recommandation déconseillant l'utilisation de solutions HES chez les patients atteints de sepsis sévère et de choc septique, d'autant plus qu'il existe d'autres options de réanimation liquidienne. L'essai mené par CRYSTAL, un autre essai clinique prospectif important comparant les cristalloïdes aux colloïdes, a été récemment achevé et fournit un aperçu supplémentaire de la réanimation liquidienne HES.

L'étude SAFE a indiqué que l'administration d'albumine était sans danger et aussi efficace que l'injection d'une solution physiologique salée à 0,9 % (129). Une méta-analyse a compilé des données issues de 17 essais randomisés ($n = 1\ 977$) visant à comparer l'administration d'albumine et d'autres solutions liquides à des patients atteints de sepsis sévère/choc septique (130) ; 279 décès sont survenus parmi les 961 patients traités à l'aide d'albumine contre 343 parmi les 1 016 patients traités avec d'autres liquides. La comparaison est donc favorable à l'albumine (rapport des cotes [RC], 0,82, IC à 95 %, 0,67–1,00 ; $I^2 = 0$ %). Lorsque les patients traités avec de l'albumine ont été comparés à ceux prenant des solutions cristalloïdes (sept essais soit $n = 1\ 441$), le RC de décès était beaucoup plus réduit chez les patients traités avec de l'albumine (rapport de cotes, 0,78 ; IC à 95 %, 0,62–0,99 ; $I^2 = 0$ %). Un essai multicentrique randomisé ($n = 794$) réalisé sur des patients atteints de choc septique a comparé l'administration d'albumine par voie intraveineuse (20 g, 20 %) toutes les huit heures pendant trois jours à une injection par voie intraveineuse d'une solution physiologique salée (130). L'administration d'albumine était associée à une réduction réelle de 2,2 % de la mortalité à 28 jours (de 26,3 à 24,1 %), mais était dépourvue de signification statistique. Ces données vont dans le sens d'une recommandation de niveau insuffisant concernant l'administration d'albumine à des patients atteints de sepsis et de choc septique (communication personnelle de J.P. Mira conformément à son intervention lors du 32e Congrès international de l'ISICEM en 2012 à Bruxelles et du 25e Congrès annuel de l'ESICM en 2012 à Lisbonne).

4. Nous recommandons une éprouve de remplissage initiale chez les patients souffrant d'hypoperfusion tissulaire provoquée par un sepsis chez qui l'on soupçonne une hypovolémie contenant au minimum 30 ml/kg de cristalloïdes (un équivalent de l'albumine peut être utilisé partiellement). Une administration plus rapide et une plus grande quantité de liquide peuvent être nécessaires chez certains patients (voir les recommandations de réanimation initiale) (classe 1C).

TABLEAU 6. Recommandations : Support Hémodynamique Et Traitement Auxiliaire**G. Réanimation liquidienne en cas de sepsis sévère**

1. Cristalloïdes choisies comme liquide initial dans la réanimation relative au sepsis sévère et au choc septique (classe 1B).
2. Contre l'utilisation de l'hydroxyéthylcellulose pour la réanimation liquidienne en cas de sepsis sévère et de choc septique (classe 1B).
3. Albumine dans la réanimation liquidienne en cas de sepsis sévère et de choc septique lorsque les patients nécessitent des quantités substantielles de cristalloïdes (classe 2C).
4. Réanimation liquidienne pour les patients souffrant d'hypoperfusion liée à un sepsis avec une suspicion d'hypovolémie pour atteindre un minimum de 30 ml/kg de cristalloïdes (un équivalent de l'albumine peut être utilisé partiellement). Une administration plus rapide et des quantités de fluides plus importantes peuvent être nécessaires pour certains patients (classe 1C).
5. La technique de stimulation par les fluides s'applique lorsque l'administration de fluides est maintenue jusqu'à ce qu'il y ait une amélioration hémodynamique basée sur des variables dynamiques (par exemple, un changement de la tension différentielle, une variation du volume d'éjection systolique) ou statiques (par exemple, la pression artérielle, la fréquence cardiaque) (NC).

H. Vasopresseurs

1. Traitement vasopresseur initial pour cibler une pression artérielle moyenne (PAM) de 65 mmHg (classe 1C).
2. Noradrénaline comme choix initial de vasopresseur (classe 1B).
3. De l'épinéphrine (ajoutée à et potentiellement substituée à la norépinéphrine) lorsqu'un agent supplémentaire est nécessaire pour maintenir une pression sanguine adéquate (classe 2B).
4. De la vasopressine 0,03 unité/minute peut être ajoutée à la norépinéphrine (NE) afin d'augmenter la tension artérielle moyenne ou de diminuer le dosage NE (NC).
5. La vasopressine à faible dose n'est pas recommandée en tant que vasopresseur initial unique pour le traitement de l'hypotension liée au sepsis et des doses de vasopressine supérieures à 0,03-0,04 unité/minute doivent être réservées pour la thérapie de rattrapage (impossibilité d'atteindre une tension artérielle moyenne adéquate avec d'autres agents vasopresseurs) (NC).
6. La dopamine est à utiliser comme agent vasopresseur alternatif à la norépinéphrine uniquement chez des patients soigneusement sélectionnés (par exemple, les patients présentant un risque faible de tachyarythmie et de bradycardie absolue ou relative) (classe 2C).
7. La phényléphrine est déconseillée pour le traitement du choc septique, sauf dans des circonstances (a) où la norépinéphrine est associée à des arythmies graves, (b) où le rythme cardiaque est connu pour être élevé et la pression artérielle constamment basse ou (c) comme thérapie de rattrapage lorsqu'elle est combinée à des médicaments inotropes/vasopresseurs et que la vasopressine à faible dose n'a pas permis d'atteindre l'objectif de tension artérielle moyenne (classe 1C).
8. Il est déconseillé d'utiliser une faible dose de dopamine pour la protection rénale (classe 1A).
9. Tous les patients nécessitant des vasopresseurs ont un cathéter artériel placé dès que possible si les ressources sont disponibles (NC).

I. Thérapie inotrope

1. Un essai qui consiste à administrer une perfusion de dobutamine jusqu'à 20 microgrammes/kg/min ou à ajouter celle-ci aux vasopresseurs (le cas échéant) doit être réalisé en présence (a) de défaillance myocardique comme cela est suggéré par des pressions de remplissage cardiaque élevées et un rythme cardiaque faible ou (b) de signes continus d'hypoperfusion, même si un volume intravasculaire et une tension artérielle moyenne adéquats sont atteints (classe 1C).
2. Ne pas avoir recours à une stratégie pour augmenter l'indice cardiaque à des niveaux anormaux prédéterminés (classe 1B).

J. Corticostéroïdes

1. Ne pas avoir recours à l'hydrocortisone par intraveineuse pour le traitement des patients adultes présentant un choc septique si la réanimation liquidienne et le traitement vasopresseur permettent de restaurer la stabilité hémodynamique (voir les objectifs de la réanimation initiale). Lorsque cela n'est pas possible, nous suggérons l'utilisation de l'hydrocortisone par intraveineuse uniquement à une dose de 200 mg par jour (classe 2C).
2. Ne pas avoir recours à un test de stimulation d'hormone corticotrope pour identifier les adultes présentant un choc septique qui devraient recevoir l'hydrocortisone (classe 2B).
3. Chez les patients traités dont la dose d'hydrocortisone a été diminuée quand les vasopresseurs ne sont plus nécessaires (classe 2D).
4. Les corticostéroïdes ne doivent pas être administrés pour le traitement du sepsis en l'absence de choc (classe 1D).
5. L'utilisation d'un débit continu est recommandée quand l'hydrocortisone est administrée (classe 2D).

5. Nous recommandons qu'une épreuve de remplissage soit réalisée lorsque l'administration de liquides est continue tant que l'on observe une amélioration hémodynamique basée sur des variables dynamiques (p. ex. modification de la tension différentielle, variation du volume d'éjection systolique) ou statiques (p. ex. tension artérielle, fréquence cardiaque) (NC).

Principe de base. Des tests dynamiques destinés à évaluer la réactivité des patients lors d'une réanimation liquidienne sont devenus très courants ces dernières années en soins intensifs (131). Ces tests s'appuient sur la surveillance des changements de volume d'éjection systolique au cours de la ventilation mécanique ou après une élévation passive de la jambe tendue chez des patients dont la ventilation est spontanée. Une synthèse systématique (29 essais, $n = 685$ patients gravement malades) a étudié l'association entre la variation du volume d'éjection systolique, la variation de la tension différentielle et/ou la variation du volume d'éjection systolique et le changement de volume d'éjection systolique/index cardiaque après une épreuve de remplissage ou l'application d'une pression positive en fin d'expiration (132). Le rapport de cotes diagnostique de réactivité aux liquides était de 59,86 (14 essais, IC à 95 %, 23,88 à 150,05) et de 27,34 (cinq essais, IC à 95 %, 3,46–55,53) respectivement pour la variation de la tension différentielle et du volume d'éjection systolique. L'utilité de la variation de la tension différentielle et du volume d'éjection systolique est limitée en cas de fibrillation auriculaire, de ventilation spontanée et de respiration assistée à faible pression. Ces techniques exigent généralement une sédation.

H. Vasopresseurs

1. Nous recommandons que le traitement vasopresseur cible initialement une PAM de 65 mmHg (classe 1C).

Principe de base. Un traitement vasopresseur est nécessaire pour maintenir le patient en vie et poursuivre la perfusion malgré une hypotension mettant en danger la vie du malade, même lorsque l'hypovolémie persiste. En dessous d'une PAM seuil, il est possible de perdre l'autorégulation dans des lits vasculaires critiques et la perfusion peut devenir dépendante linéairement de la pression. Certains patients peuvent donc nécessiter un traitement vasopresseur afin d'atteindre une pression d'irrigation en diastole et de préserver un débit correct (133, 134). La titration de la noradrénaline à une PAM d'à peine 65 mmHg semble préserver l'irrigation des tissus (134). Veuillez noter que la définition consensuelle de l'hypotension provoquée par un sepsis se servant de la PAM pour établir le diagnostic de sepsis sévère ($PAM < 70$ mmHg) diffère de la cible factuelle de 65 mmHg utilisée dans la présente recommandation. Dans tous les cas, la PAM optimale doit être définie au cas par cas, car elle peut être plus élevée chez les patients atteints d'athérosclérose et/ou ayant déjà souffert d'hypertension que chez les patients jeunes sans comorbidité cardiovasculaire. Ainsi, une PAM de 65 mmHg peut être trop faible chez un patient souffrant d'hypertension grave non contrôlée alors qu'une PAM plus faible peut être adaptée à un patient jeune normotendu. Il est important d'ajouter des critères d'évaluation, tels que la pression artérielle, associée à une évaluation globale et locale de la perfusion, les concentrations de lactate dans le sang, la perfusion cutanée, l'état mental et la diurèse. Une réanimation liquidienne adaptée constitue un aspect fondamental de la gestion hémodynamique des patients atteints de choc septique et devrait idéalement être réalisée avant

l'administration de vasopresseurs et d'inotropes. Toutefois, l'administration précoce de vasopresseurs en urgence chez les patients atteints de choc sévère est souvent nécessaire comme lorsque la pression diastolique est trop faible. Lorsque cela se produit, il faut tout mettre en œuvre pour sevrer le patient des vasopresseurs à l'aide d'une réanimation liquidienne continue.

2. Nous recommandons de privilégier la noradrénaline comme vasopresseur (classe 1B).
3. Nous préconisons l'administration d'adrénaline (ajoutée à la noradrénaline et éventuellement pour remplacer celle-ci) lorsqu'un agent supplémentaire est nécessaire pour maintenir une pression artérielle adéquate (classe 2B).
4. Il est possible d'ajouter de la vasopressine (jusqu'à 0,03 U/min) à la noradrénaline afin d'augmenter la PAM à atteindre ou de réduire le dosage de noradrénaline (NC).
5. De la vasopressine à faible dose n'est pas recommandée comme vasopresseur unique au début pour le traitement d'une hypotension provoquée par un sepsis. Des doses de vasopressine supérieures à 0,03-0,04 U/min doivent être réservées à un traitement de rattrapage (impossibilité d'atteindre une PAM adéquate avec d'autres agents vasopresseurs) (NC).
6. Nous préconisons l'usage de la dopamine comme agent vasopresseur en remplacement de la noradrénaline uniquement chez des patients soigneusement sélectionnés (p. ex. des patients présentant un faible risque de tachyarythmies et de bradycardie absolue ou relative (classe 2C).
7. La phényléphrine n'est pas recommandée pour traiter un choc septique, sauf dans les circonstances suivantes : (a) la noradrénaline est associée à des arythmies graves, (b) on sait que le débit cardiaque est élevé et la pression artérielle constamment faible, ou (c) comme traitement de rattrapage lorsque l'association d'inotropes/vasopresseurs et d'une faible dose de vasopressine n'a pas permis d'obtenir la PAM voulue (classe 1C).

Principe de base. Les effets physiologiques des vasopresseurs et de l'association d'inotropes/vasopresseurs en cas de choc septique sont présentés dans un grand nombre d'articles scientifiques (135–147). **Le tableau 7** est un tableau de données probantes récapitulatif GRADEpro établissant une comparaison entre la dopamine et la noradrénaline pour traiter un choc septique. La dopamine accroît la PAM et le débit cardiaque, principalement en raison d'une augmentation du volume d'éjection systolique et de la fréquence cardiaque. La noradrénaline accroît la PAM en raison de ses effets vasoconstricteurs. La fréquence cardiaque varie peu et le volume d'éjection systolique augmente moins qu'avec la dopamine. La noradrénaline est plus puissante que la dopamine et peut être plus efficace pour corriger l'hypotension chez les patients atteints de choc septique. La dopamine peut être particulièrement utile chez les patients dont la fonction systolique est altérée, mais provoque plus de tachycardies et peut avoir un effet arythmogénique plus important que la noradrénaline (148). Elle peut aussi influencer la réponse endocrinienne par l'intermédiaire de l'axe hypothalamo-hypophysaire et avoir des effets immunosuppresseurs. Cependant, des informations tirées de cinq essais randomisés ($n = 1\,993$ patients atteints de choc septique) visant à comparer la noradrénaline à la dopamine ne vont pas dans le sens d'une administration régulière de la dopamine dans le cadre de la prise en charge d'un choc septique (136, 149–152). En effet, le risque relatif de mortalité

TABLEAU 7. Comparaison Entre La Norépinéphrine Et La Dopamine Dans Le Récapitulatif Des Eléments De Preuve Dans Le Cas D'un Sepsis Sévère

Comparaison entre la norépinéphrine et la dopamine					
Résultats	Risques comparatifs illustratifs ^a (IC à 95 %)		Effet relatif (IC à 95 %)	Nombre de participants (études)	Qualité de l'élément de preuve (GRADE) Commentaires
	Risque supposé	Risque correspondant			
	Dopamine	Norépinéphrine			
Mortalité à court terme	530 pour 1 000	Population étudiée 482 pour 1 000 (de 440 à 524)	RR 0,91 (de 0,83 à 0,99)	2 043 (6 études)	⊕⊕⊕⊖ intermédiaire ^{b,c}
Événements indésirables graves—Arythmie supraventriculaire	229 pour 1 000	Population étudiée 82 pour 1 000 (de 34 à 195)	RR 0,47 (de 0,38 à 0,58)	1 931 (2 études)	⊕⊕⊕⊖ intermédiaire ^{b,c}
Événements indésirables graves—Arythmie ventriculaire	39 pour 1 000	Population étudiée 15 pour 1 000 (de 8 à 27)	RR 0,35 (de 0,19 à 0,66)	1 931 (2 études)	⊕⊕⊕⊖ intermédiaire ^{b,c}

^aLe risque supposé est le risque dans le groupe de contrôle dans toutes les études. Le risque correspondant (et son IC à 95 %) est basé sur le risque supposé dans le groupe de comparaison et l'effet relatif de l'intervention (et son IC à 95 %). IC = intervalle de confiance, RR = risque relatif.

^bForte hétérogénéité dans les résultats ($I^2 = 85\%$), mais cela reflète le degré de l'effet, et non la direction de l'effet. Nous avons décidé de ne pas diminuer la qualité de l'élément de preuve.

^cL'effet résulte partiellement des patients atteints de chocs hypovolémique et cardiogénique dans De Backer, *N Engl J Med* 2010. Nous avons diminué la qualité de l'élément de preuve d'un niveau pour son caractère indirect.

à court terme était de 0,91 (IC à 95 %, 0,84–1,00 ; effets fixes, $I^2 = 0\%$) en faveur de la noradrénaline. Une méta-analyse récente a démontré que la dopamine était associée à un risque accru (RR, 1,10 [1,01–1,20] ; $p = 0,035$). Dans les deux essais qui ont signalé des arythmies, celles-ci étaient plus fréquentes avec la dopamine qu'avec la noradrénaline (RR de 2,34 [1,46–3,77], $p = 0,001$) (153).

Bien que certaines études sur les humains et les animaux semblent indiquer que l'adrénaline a des effets délétères sur la circulation splanchnique et provoque de l'hyperlactatémie, aucune preuve clinique ne montre que l'adrénaline donne de plus mauvais résultats. Elle devrait être considérée comme la méthode privilégiée de remplacement de la noradrénaline. En effet, les informations tirées de quatre essais randomisés ($n = 540$) visant à comparer la noradrénaline à l'adrénaline n'ont trouvé aucune différence en termes de risques de décès (RR, 0,96 ; IC, 0,77–1,21 ; effets fixes, $I^2 = 0\%$) (142, 147, 154, 155). L'adrénaline peut accroître la production de lactate par voie aérobie grâce à la stimulation des récepteurs adrénergiques β_2 des muscles squelettiques et ainsi empêcher la suppression du lactate pour guider la réanimation. Avec ses effets alpha-adrénergiques presque purs, la phényléphrine est l'agent adrénergique le

moins susceptible de provoquer de la tachycardie, mais elle peut diminuer le volume d'éjection systolique et n'est donc pas recommandée pour le traitement d'un choc septique, sauf dans les cas où la noradrénaline : a) est associée à des arythmies graves, b) on sait que le débit cardiaque est élevé ou c) comme traitement de rattrapage lorsque d'autres agents vasopresseurs n'ont pas permis d'obtenir la PAM voulue (156). On constate que les taux de vasopressine dans le cas d'un choc septique sont plus faibles que ceux prévus dans un état de choc (157). De faibles doses de vasopressine peuvent s'avérer efficaces pour augmenter la pression artérielle chez les patients réfractaires à d'autres vasopresseurs et peuvent avoir d'autres avantages physiologiques potentiels (158–163). La terlipressine a des effets similaires, mais il s'agit d'un médicament à action prolongée (164). Des études montrent que les concentrations de vasopressine sont élevées au début du choc septique, mais reviennent à des valeurs normales chez la majorité des patients entre 24 et 48 h après le début du choc (165). Ce phénomène a été dénommé *déficience relative en vasopressine*, car en cas d'hypotension le taux de vasopressine devrait être élevé. On ignore l'importance de cette découverte. L'essai VASST, un ECR visant à comparer la noradrénaline seule à la noradrénaline associée à de la vasopressine à 0,03 U/min

n'a démontré aucune différence en termes de résultats dans la population de cette étude suivant le principe de vouloir traiter (166). Une analyse de sous-groupe défini a priori a démontré que la survie chez les patients à qui l'on avait administré une dose $< 15 \mu\text{g}/\text{min}$ de noradrénaline au moment de la randomisation était meilleure avec l'ajout de la vasopressine. Toutefois, le principe de base avant l'essai pour cette stratification était basé sur la recherche d'un avantage potentiel au sein de la population nécessitant l'administration d'une dose $\geq 15 \mu\text{g}/\text{min}$ de noradrénaline. Des doses plus élevées de vasopressine ont été associées à une ischémie cardiaque, digitale et splanchnique. Elles doivent être réservées à des situations dans lesquelles d'autres vasopresseurs n'ont pas montré de résultats concluants (167). Les informations tirées de sept essais ($n = 963$ patients atteints de choc septique) visant à comparer la noradrénaline associée à de la vasopressine (ou de la terlipressine) ne vont pas dans le sens d'une administration régulière de vasopressine ou de son analogue, la terlipressine (93, 95, 97, 99, 159, 161, 164, 166, 168–170). En effet, le risque relatif de décès était de 1,12 (IC à 95 %, 0,96–1,30 ; effets fixes, $I^2 = 0$ %). Toutefois, le risque d'arythmies supraventriculaires s'est accru avec la noradrénaline (RR, 7,25, IC à 95 %, 2,30–22,90 ; effets fixes, $I^2 = 0$ %). La mesure du débit cardiaque visant le maintien d'un débit normal ou élevé est souhaitable lors de l'administration de ces vasopresseurs purs.

8. Nous déconseillons l'administration d'une faible dose de dopamine pour la protection de la fonction rénale (classe 1A).

Principe de base. Un vaste essai randomisé et une méta-analyse visant à comparer l'administration d'une faible dose de dopamine à un placebo n'ont démontré aucune différence en termes de résultats primaires (limite supérieure de la créatinine sérique, nécessité de procéder à une transplantation rénale, diurèse, temps de récupération d'une fonction rénale normale) ou de résultats secondaires (survie après un séjour en soins intensifs ou une hospitalisation, séjour en service de soins intensifs, arythmies) (171, 172). Les données disponibles ne vont donc pas dans le sens de l'administration de faibles doses de dopamine uniquement pour maintenir la fonction rénale.

9. Nous recommandons la pose d'un cathéter artériel dès que possible sur tous les patients nécessitant des vasopresseurs si des ressources sont disponibles (NC).

Principe de base. Dans le cas d'un état de choc, l'estimation de la pression artérielle à l'aide d'un brassard est en général inexacte. L'utilisation d'une canule artérielle fournit une mesure plus appropriée et reproductible de la pression artérielle. Ces cathéters permettent également une analyse en continu afin que les décisions concernant le traitement puissent s'appuyer sur des informations relatives à une pression artérielle immédiate et reproductible.

I. Traitement inotrope

1. Nous recommandons l'administration d'une perfusion de dobutamine contenant jusqu'à $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou associée à un vasopresseur (le cas échéant) en cas : a) de dysfonctionnement myocardique, comme le suggèrent des pressions de remplissage cardiaque élevées et un débit cardiaque faible ou b) de signes persistants d'hypoperfusion, malgré l'obtention d'un volume intravasculaire et d'une PAM adéquats (classe 1C).

2. Nous déconseillons l'adoption d'une stratégie visant à

augmenter l'index cardiaque à des niveaux supranormaux prédéterminés (classe 1B).

Principe de base. La dobutamine est l'inotrope privilégié pour les patients présentant un débit cardiaque faible mesuré ou soupçonné lorsque la pression de remplissage du ventricule gauche est adéquate (ou lorsqu'une évaluation clinique indique que la réanimation liquidienne est adéquate) et lorsque la PAM est adéquate. Le débit cardiaque des patients atteints de sepsis qui demeurent hypotendus après une réanimation liquidienne peut être faible, normal ou plus élevé. Un traitement associant inotropes et vasopresseurs, tels que la noradrénaline et l'adrénaline, est donc recommandé en l'absence de mesure du débit cardiaque. Lorsqu'il est possible de contrôler le débit cardiaque en plus de la pression artérielle, un vasopresseur, tel que la noradrénaline, peut être administré séparément pour cibler des taux précis de PAM et de débit cardiaque. De vastes essais cliniques prospectifs, portant notamment sur des patients gravement malades en soins intensifs atteints de sepsis sévère, n'ont pas pu démontrer les avantages découlant d'un apport supplémentaire en oxygène à des valeurs cibles supranormales à l'aide de dopamine (173, 174). Ces études ne ciblaient pas spécifiquement les patients atteints de sepsis sévère et n'ont pas ciblé les six premières heures suivant la réanimation. Si des signes d'hypoperfusion tissulaire persistent malgré un volume intravasculaire et une PAM adéquats, l'administration d'un traitement inotrope peut être une solution viable (par rapport à la correction d'une agression sous-jacente).

J. Corticostéroïdes

1. Nous déconseillons l'utilisation de l'hydrocortisone par intraveineuse pour le traitement des patients adultes présentant un choc septique si la réanimation liquidienne et le traitement vasopresseur appropriés permettent de restaurer la stabilité hémodynamique (voir les objectifs de la réanimation initiale). Lorsque cela n'est pas possible, nous suggérons l'utilisation de l'hydrocortisone par intraveineuse uniquement à une dose de 200 mg par jour (classe 2C).

Principe de base. La réaction des patients présentant un choc septique à la réanimation liquidienne et au traitement vasopresseur semble être un facteur important dans la sélection des patients pour un traitement facultatif à l'hydrocortisone. Un ECR multicentrique français de patients présentant un choc septique réfractaires au vasopresseur (hypotension malgré la réanimation liquidienne et les vasopresseurs pendant plus de 60 minutes) a montré une inversion de choc considérable et une réduction du taux de mortalité chez les patients souffrant d'insuffisance surrénale relative (définie comme l'augmentation de l'hormone corticotrope [ACTH] $\leq 9 \mu\text{g}/\text{dl}$) (175). Deux ECR moins importants ont également montré des effets significatifs sur l'inversion de choc avec la stéroïdothérapie (176, 177). En revanche, un grand essai multicentrique européen (CORTICUS) qui a recruté des patients sans choc persistant et présentant un risque de mortalité plus faible que l'essai français n'a pas démontré davantage en termes de mortalité avec la stéroïdothérapie (178). À la différence de l'essai français qui a recruté uniquement des patients présentant un choc avec une pression artérielle réfractaire au traitement vasopresseur, l'étude CORTICUS comptait des patients souffrant d'un choc septique, quelle que soit la façon dont la tension artérielle réagissait aux vasopresseurs. Le taux de mortalité de l'étude initiale (par placebo) de

28 jours a été respectivement de 61 % et de 31 %. L'utilisation du test d'hormone corticotrope (sujets répondeurs et réfractaires) n'a pas prévu la résolution plus rapide des chocs. Plusieurs examens systématiques ont récemment permis d'étudier l'utilisation de faibles doses d'hydrocortisone lors d'un choc septique avec des résultats contradictoires : Annane et d'autres (179) ont analysé les résultats de 12 études et calculé une réduction significative de la mortalité à 28 jours avec le traitement au stéroïde prolongé de faible dose chez les patients adultes atteints de choc septique (RR, 0,84 ; IC à 95 %, 0,72–0,97 ; $p = 0,02$) (180). En parallèle, Sligl et ses collègues (180) ont utilisé une technique similaire, mais ont uniquement identifié huit études pour leurs méta-analyses, dont six présentaient une conception d'ECR de haut niveau avec faible risque de partialité (181). Contrairement à l'examen susmentionné, cette analyse n'a révélé aucune différence significative au niveau statistique en terme de mortalité (RR, 1,00 ; IC à 95 %, 0,84–1,18). Toutefois, les deux examens ont confirmé l'amélioration de l'inversion du choc avec l'utilisation de faibles doses d'hydrocortisone (180, 181). Un examen récent sur l'utilisation de stéroïdes chez des adultes présentant un choc septique a souligné l'importance du choix des études d'analyse systématique (181) et a uniquement identifié 6 ECR de haut niveau comme étant appropriés pour un examen systématique (175–178, 182, 183). Lorsque seules six de ces études sont analysées, nous trouvons que chez les patients « à faible risque » provenant de trois études (c'est-à-dire, celles ayant un taux de mortalité (par placebo) inférieur à 50 %, ce qui représente la majorité de tous les patients), l'hydrocortisone n'a montré aucun avantage sur les résultats (RR, 1,06). La minorité de patients des trois autres études, qui présentaient une mortalité (par placebo) supérieure à 60 %, a montré une tendance non significative vers une mortalité plus faible en utilisant l'hydrocortisone (voir le **contenu numérique supplémentaire 4**, <http://links.lww.com/CCM/A615>, Tableau de données probantes récapitulatif).

2. Nous déconseillons l'utilisation de test de stimulation d'hormone corticotrope pour identifier le sous-ensemble des adultes présentant un choc septique qui devraient recevoir l'hydrocortisone (classe 2B).

Principe de base. Dans une étude, l'observation d'une éventuelle interaction entre l'utilisation de stéroïdes et le test d'hormone corticotrope n'était pas significative au niveau statistique (175). En outre, aucun élément de preuve attestant cette distinction n'a été observé entre les sujets répondeurs et non-répondeurs dans un récent essai multicentrique (178). Des niveaux aléatoires de cortisol peuvent encore être utiles pour l'insuffisance surrénale absolue. Toutefois, pour les patients présentant un choc septique qui souffrent d'insuffisance surrénale relative (aucune réaction adéquate au stress), aucun niveau aléatoire de cortisol n'a été démontré comme étant utile. Les immuno-essais de cortisol peut sur- ou sous-estimer le niveau de cortisol réel, altérant ainsi l'attribution des patients à la catégorie de sujets répondeurs ou non-répondeurs (184). Même si la signification clinique n'est pas claire, il est maintenant reconnu que l'étomidate, lorsqu'il est utilisé pour l'induction avant intubation, supprime l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (185, 186). En outre, une sous-analyse de l'essai CORTICUS (178) a révélé que l'utilisation d'étomidate avant l'application de faibles doses de stéroïdes était associée à un taux de mortalité accrue à 28 jours (187). Un niveau aléatoire trop faible de cortisol ($< 18 \mu\text{g/dl}$) chez un patient présentant un choc serait considéré comme une

indication à la stéroïdothérapie accompagnée des procédures traditionnelles en cas d'insuffisance surrénale.

3. Nous suggérons un allègement de la stéroïdothérapie par les cliniciens pour le patient traité lorsque les vasopresseurs ne sont plus nécessaires (classe 2D).

Principe de base. Il n'y a eu aucune étude comparative entre un régime de durée déterminée et un régime cliniquement guidé ou entre l'allègement et l'interruption brutale de stéroïdes. Trois ECR ont eu recours à un protocole à durée déterminée pour le traitement (175, 177, 178) et la thérapie a été diminuée après la résolution du choc dans deux ECR (176, 182). Dans quatre études, les stéroïdes ont été allégés sur plusieurs jours (176–178, 182) et les stéroïdes ont été retirés brusquement dans deux ECR (175, 183). Une étude croisée a montré des effets de rebond hémodynamique et immunologique après une interruption brutale des corticostéroïdes (188). De plus, une étude a révélé qu'il n'existe aucune différence au niveau des résultats entre les patients atteints de choc septique traités pendant 3 jours avec une faible dose d'hydrocortisone et ceux traités pendant 7 jours. Par conséquent, aucune recommandation ne peut être donnée en ce qui concerne la durée optimale du traitement par l'hydrocortisone (189).

4. Nous déconseillons l'administration de corticostéroïdes pour le traitement de sepsis en l'absence de choc (classe 1D).

Principe de base. Les stéroïdes peuvent être indiqués en présence d'antécédents de stéroïdothérapie ou de défaillance surrénale, mais la possibilité qu'une faible dose de stéroïdes puisse aider à réduire l'incidence du sepsis sévère et du choc septique chez les patients dans un état critique reste à déterminer. Une étude préliminaire des stéroïdes à dose élevée dans les pneumonies d'origine communautaire a démontré une amélioration des résultats au sein d'une petite population (190) et un ECR récent de confirmation a révélé une réduction de la durée du séjour à l'hôpital sans affecter la mortalité (191).

5. Lors de l'administration de faibles doses d'hydrocortisone, nous suggérons d'utiliser une perfusion continue plutôt que plusieurs injections en bolus intermittentes (classe 2D).

Principe de base. Plusieurs essais randomisés sur l'utilisation de faibles doses d'hydrocortisone chez des patients atteints de choc septique ont révélé une augmentation significative de l'hyperglycémie et de l'hypernatrémie (175) comme effets secondaires. Une petite étude prospective a montré qu'une application répétitive de bolus d'hydrocortisone conduisait à une augmentation significative de la glycémie. Cet effet maximal n'était pas détectable au cours de la perfusion continue. En outre, une grande variabilité d'un individu à l'autre a été constatée dans ce pic de glycémie après le bolus d'hydrocortisone (192). Bien qu'une association entre l'hyperglycémie, l'hypernatrémie et les indicateurs de résultats des patients n'est pas apparente, il est préférable d'avoir recours à des stratégies permettant d'éviter et/ou de détecter ces effets secondaires.

THÉRAPIE DE SOUTIEN DANS LE CADRE D'UN SEPSIS SÉVÈRE (TABLEAU 8)

K. Administration de produits sanguins

1. Une fois l'hypoperfusion des tissus résolue et en l'absence de circonstances atténuantes, comme une ischémie myocardique, une hypoxémie sévère, une hémorragie aiguë ou une

TABLEAU 8. Recommandations : Autre Thérapie De Soutien Dans Le Cadre D'un Sepsis Sévère

K. Administration de produits sanguins

1. Une fois l'hypoperfusion des tissus résolue et en l'absence de circonstances atténuantes, comme une ischémie myocardique, une hypoxémie sévère, une hémorragie aiguë ou une cardiopathie ischémique, nous recommandons d'effectuer une transfusion de globules rouges seulement lorsque la concentration d'hémoglobines baisse à un niveau $< 7,0$ g/dl pour cibler une concentration d'hémoglobine de 7,0 à 9,0 g/dl chez l'adulte (classe 1B).
2. Ne pas utiliser d'érythropoïétine comme traitement spécifique de l'anémie associée à un sepsis sévère (classe 1B).
3. Le plasma frais congelé ne doit pas être utilisé pour corriger les anomalies de coagulation de laboratoire en l'absence de saignements ou lorsqu'aucune procédure invasive n'est prévue (classe 2D).
4. Ne pas utiliser l'antithrombine pour le traitement du sepsis sévère ou du choc septique (classe 1B).
5. Chez les patients présentant un sepsis sévère, administrez les plaquettes de façon prophylactique lorsque les numérations sont $< 10\ 000/\text{mm}^3$ ($10 \times 10^9/\text{l}$) en l'absence d'hémorragie apparente. Nous recommandons la transfusion plaquettaire prophylactique lorsque les numérations sont $< 20\ 000/\text{mm}^3$ ($20 \times 10^9/\text{l}$) si le patient encourt un risque important d'hémorragie. Des numérations de plaquettes plus élevées $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{l}$) sont conseillées en cas d'hémorragie active, d'opérations chirurgicales ou de procédures invasives (classe 2D).

L. Anticorps

1. Ne pas utiliser d'anticorps par voie intraveineuse chez les patients adultes atteints de sepsis sévère ou de choc septique (classe 2B).

M. Sélénium

1. Ne pas utiliser de sélénium par voie intraveineuse dans le traitement du sepsis sévère (classe 2C).

N. Historique des recommandations concernant l'utilisation de la protéine C activée recombinante (PCArh)

Un historique de l'évolution des recommandations de la campagne SAS concernant la PCArh (désormais indisponible) est fourni.

O. Ventilation mécanique en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lié à un sepsis

1. Ciblez un volume respiratoire de 6 ml/kg de poids corporel estimé chez les patients atteints du SDRA lié à un sepsis (classe 1A par rapport à 12 ml/kg).
2. Les pressions de plateau doivent être mesurées chez les patients atteints du SDRA et l'objectif initial de limite supérieure pour les pressions de plateau dans un poumon gonflé passivement doit être ≤ 30 cm H₂O (classe 1B).
3. De la pression positive en fin d'expiration (PEEP) doit être appliquée pour éviter un affaissement des alvéoles en fin d'expiration (atelectotrauma) (classe 1B).
4. Des stratégies basées sur des niveaux supérieurs plutôt qu'inférieurs de PEEP doivent être utilisées pour les patients atteints du SDRA modéré ou sévère lié à un sepsis (classe 2C).
5. Des manœuvres de recrutement doivent être utilisées chez les patients souffrant de sepsis avec hypoxémie réfractaire sévère (classe 2C).
6. Le décubitus ventral doit être utilisé chez les patients atteints du SDRA lié à un sepsis avec un ratio $\text{Pao}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg dans les établissements expérimentés avec de telles pratiques (classe 2B).
7. La tête de lit des patients sous ventilation mécanique souffrant de sepsis doit être maintenue surélevée de 30 à 45 degrés pour limiter les risques d'aspiration et pour empêcher qu'ils ne développent une pneumonie sous ventilation assistée (classe 1B).
8. Cette ventilation non invasive par masque (VNI) doit être utilisée chez une minorité de patients atteints du SDRA lié à un sepsis chez laquelle les avantages d'une VNI ont été soigneusement étudiés et sont considérés comme supérieurs aux risques encourus (classe 2B).
9. Un protocole de sevrage doit être mis en place et les patients sous ventilation mécanique souffrant de sepsis sévère doivent effectuer des essais de ventilation spontanée régulièrement pour évaluer la possibilité d'interrompre la ventilation mécanique lorsqu'ils satisfont aux critères suivants : a) réactivité ; b) stabilité sur le plan hémodynamique (sans agents vasopresseurs) ; c) aucune nouvelle maladie potentiellement grave ; d) faibles besoins en ventilation et pression en fin d'expiration ; et e) faibles besoins en FiO_2 qui peuvent être satisfaits en toute sécurité par un masque facial ou une canule nasale. Si l'essai de ventilation spontanée est réussi, l'extubation doit être envisagée (classe 1A).
10. Contre l'utilisation systématique du cathéter artériel pulmonaire pour les patients atteints du SDRA lié à un sepsis (classe 1A).
11. Une stratégie de remplissage conservatrice plutôt que libérale doit être utilisée chez les patients que l'on sait atteints du SDRA lié à un sepsis et qui ne présentent pas d'hypoperfusion tissulaire (classe 1C).
12. En l'absence d'indications spécifiques telles que des bronchospasmes, ne pas utiliser d'antagonistes des récepteurs bêta 2 pour le traitement du SDRA lié à un sepsis (classe 1B).

P. Sédation, analgésie et blocage neuromusculaire dans le cadre du sepsis

1. La sédation continue ou intermittente doit être réduite le plus possible chez les patients souffrant de sepsis et sous ventilation mécanique, tout en ciblant des points de fin de titration spécifiques (classe 1B).
2. Les agents bloquants neuromusculaires (ABNM) doivent être évités si possible chez les patients atteints de sepsis *sans SDRA* en raison du risque de blocage neuromusculaire prolongé qui peut intervenir après leur arrêt. Dans le cas de patients nécessitant la prise d'agents bloquants neurovasculaires continue, l'utilisation intermittente de bolus intraveineux préconisée ou la perfusion permanente avec surveillance par train de quatre de la profondeur de l'obstruction est recommandée (classe 1C)

(suite)

TABLEAU 8. Recommandations (Suite) : Autre Thérapie De Soutien Dans Le Cadre D'un Sepsis Sévère

3. Une brève prise d'ABNM inférieure à 48 heures pour les patients *dans la* première phase du SDRA lié à un sepsis et avec un ratio $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 150$ mmHg (classe 2C).

Q. Contrôle du glucose

1. Une approche protocolaire de la gestion de la glycémie doit être utilisée chez les patients en soins intensifs atteints de sepsis sévère et commençant un dosage d'insuline lorsque 2 niveaux de glycémie consécutifs sont > 180 mg/dl. Cette approche protocolaire doit cibler une glycémie supérieure ≤ 180 mg/dl, plutôt qu'une glycémie supérieure ≤ 110 mg/dl (classe 1A).
2. Les valeurs de glycémie doivent être contrôlées toutes les une à deux heures jusqu'à ce que les valeurs de glycémie et les taux de perfusion d'insuline soient stables, et toutes les quatre heures par la suite (classe 1C).
3. Les taux de glycémie obtenus par analyse hors laboratoire du sang capillaire doivent être interprétés avec prudence, car ce type de mesures peut produire des estimations inexactes concernant les valeurs de glycémie du sang artériel ou de glycémie plasmatique (NC : non classé).

R. Traitement de substitution rénale

1. Les traitements de substitution rénale continus et l'hémodialyse intermittente ont des effets équivalents chez les patients souffrant de sepsis sévère et de défaillance rénale aiguë (classe 2B).
2. Utilisez des traitements continus pour faciliter la gestion de l'équilibre électrolytique chez les patients atteints de sepsis et instables sur le plan hémodynamique (classe 2D).

S. Traitement au bicarbonate

1. Ne pas utiliser de traitement au bicarbonate de sodium dans le but d'améliorer l'hémodynamique ou de réduire les besoins en vasopresseurs chez les patients atteints d'acidémie lactique liée à une hypoperfusion avec un $pH \geq 7,15$ (classe 2B).

T. Prophylaxie de la thrombose veineuse profonde

1. Les patients atteints de sepsis sévère doivent recevoir quotidiennement la pharmacoprophylaxie contre la thromboembolie veineuse (TEV) (classe 1B). Pour cela, une héparine à bas poids moléculaire sous-cutanée (HBPM) quotidienne est recommandée (classe 1B par rapport à l'HNF deux fois par jour, classe 2C par rapport à l'HNF trois fois par jour). Si la suppression de la créatinine est < 30 ml/min, utilisez de la daltéparine (classe 1A) ou une autre forme d'HBPM ayant un faible degré de métabolisme rénal (classe 2C) ou de l'HNF (classe 1A).
2. Les patients atteints de sepsis sévère doivent être traités avec une combinaison de traitement pharmacologique et de dispositifs de compression pneumatique intermittente lorsque cela est possible (classe 2C).
3. Les patients atteints de sepsis concernés par une contre-indication à l'utilisation de l'héparine (par exemple, une thrombocytopénie, une coagulopathie sévère, une hémorragie active ou une hémorragie intracérébrale récente) ne doivent pas recevoir de pharmacoprophylaxie (classe 1B), mais un traitement prophylactique par voie mécanique, comme des bas de contention graduée ou des dispositifs de compression intermittente (classe 2C), sauf en cas de contre-indication. Lorsque le risque diminue, commencez une pharmacoprophylaxie (classe 2C).

U. Prophylaxie de l'ulcère lié au stress

1. La prophylaxie de l'ulcère lié au stress utilisant un H₂-bloquant ou un inhibiteur de la pompe à protons doit être dispensée aux patients présentant un choc septique/un sepsis sévère avec facteurs de risque hémorragique (classe 1B).
2. Lorsque la prophylaxie de l'ulcère lié au stress est utilisée, privilégiez les inhibiteurs de la pompe à protons par rapport aux H₂-bloquants (classe 2D).
3. Les patients sans facteurs de risque ne reçoivent pas de prophylaxie (classe 2B).

V. Nutrition

1. Utilisez une alimentation par voie orale ou entérale (si nécessaire), selon la tolérance, plutôt qu'un jeûne complet ou un ravitaillement en glucose uniquement par voie intraveineuse, durant les premières 48 heures après un diagnostic de sepsis ou de choc septique sévère (classe 2C).
2. Évitez une alimentation obligatoire complète au niveau calorique pendant la première semaine, nous recommandons plutôt une alimentation légère (par exemple, jusqu'à 500 kcal par jour), avec une progression basée sur le rythme toléré (classe 2B).
3. Utilisez du glucose par voie intraveineuse et une nutrition entérale, plutôt qu'une nutrition parentérale totale (NPT) seule ou une nutrition parentérale en conjonction avec une alimentation entérale, durant les sept premiers jours après un diagnostic de sepsis ou de choc septique sévère (classe 2B).
4. Utilisez une nutrition sans supplémentation immunomodulatrice particulière, plutôt qu'une nutrition fournissant une supplémentation de ce type chez les patients atteints de sepsis sévère (classe 2C).

W. Établissement d'objectifs de soins

1. Abordez les objectifs de soins et de pronostic avec les patients et leur famille (classe 1B).
2. Intégrez les objectifs de soins au traitement et à la planification des soins de fin de vie, en utilisant les principes de soins palliatifs, le cas échéant (classe 1B).
3. Abordez les objectifs de soins dès que possible, mais pas plus de 72 heures après l'admission en soins intensifs (classe 2C).

coronaropathie ischémique, nous recommandons d'effectuer une transfusion de globules rouges lorsque la concentration d'hémoglobine baisse à un niveau < 7,0 g/dl pour cibler une concentration d'hémoglobine de 7,0 à 9,0 g/dl chez l'adulte (classe 1B).

Principe de base. Bien que la concentration d'hémoglobines optimale pour les patients atteints de sepsis sévère n'ait pas été spécifiquement étudiée, l'étude « Transfusion Requirements in Critical Care » (besoins relatifs à la transfusion en soins intensifs) suggère qu'un taux d'hémoglobine de 7 à 9 g/dl, par rapport à 10 à 12 g/dl, n'a pas été associé à une mortalité accrue chez les adultes gravement malades (193). Aucune différence significative dans les taux de mortalité à 30 jours n'a été observée entre les groupes de traitement dans le sous-groupe de patients présentant des infections sévères et un choc septique (22,8 % et 29,7 %, respectivement ; $p = 0,36$),

Bien que moins applicables aux patients septiques, les résultats d'un essai randomisé chez des patients subissant une chirurgie cardiaque avec dérivation cardiopulmonaire vont dans le sens d'une stratégie de transfusion restrictive avec un seuil hémocrite < 24 % (hémoglobine \approx 8 g/dl) comme équivalent d'un seuil hémocrite pour la transfusion < 30 % (hémoglobine \approx 10 g/dl) (194). La transfusion de globules rouges chez les patients septiques augmente l'apport en oxygène, mais n'augmente généralement pas la consommation d'oxygène (195–197). Le seuil de transfusion de 7 g/dl tranche avec les protocoles de réanimation précoce ciblés, qui utilisent un hémocrite cible de 30 % chez les patients présentant une saturation veineuse centrale en oxygène faible durant les six premières heures après la réanimation à la suite d'un choc septique (13).

2. Nous recommandons de ne pas utiliser d'érythropoïétine comme traitement spécifique de l'anémie associée à un sepsis sévère (classe 1B).

Principe de base. Aucune information spécifique relative à l'utilisation de l'érythropoïétine chez des patients septiques n'est disponible, mais des essais cliniques d'administration d'érythropoïétine chez des patients gravement malades montrent une diminution des besoins de transfusion de globules rouges, sans effet sur les résultats cliniques (198, 199). L'effet de l'érythropoïétine dans le cas d'un sepsis sévère et d'un choc septique n'est pas censé être plus favorable que dans le cas d'autres états critiques. Les patients souffrant d'un sepsis sévère et d'un choc septique peuvent présenter des caractéristiques coexistantes qui répondent aux indications d'utilisation de l'érythropoïétine.

3. Nous suggérons de ne pas utiliser de plasma frais congelé pour corriger des anomalies de coagulation en laboratoire en l'absence d'hémorragie ou de procédures invasives prévues (classe 2D).

Principe de base. Bien que les études cliniques n'aient pas évalué l'incidence de la transfusion de plasma frais congelé sur les résultats de patients gravement malades, plusieurs organisations professionnelles l'ont recommandée pour la coagulopathie dans les cas avérés de déficit en facteurs de coagulation (temps de prothrombine, rapport international normalisé ou temps partiel de thromboplastine accru) et en présence d'une hémorragie active ou avant des procédures chirurgicales ou invasives (200–203). En outre, la transfusion de plasma frais congelé ne parvient généralement pas à corriger le temps de prothrombine chez les patients présentant de légères anomalies sans

hémorragie (204, 205). Aucune étude ne laisse à penser que la correction d'anomalies de coagulation plus sévères serait favorable pour les patients sans hémorragie.

4. Nous déconseillons l'administration d'antithrombine pour le traitement d'un sepsis sévère et d'un choc septique (classe 1B).

Principe de base. Un essai clinique de phase III portant sur l'administration de fortes doses d'antithrombine n'a démontré aucun effet bénéfique en termes de mortalité à 28 jours, toutes causes confondues, chez les adultes atteints d'un sepsis sévère et d'un choc septique. L'antithrombine à fortes doses a été associée à un risque accru d'hémorragie lorsqu'elle est administrée avec de l'héparine (206). Bien qu'une analyse a posteriori du sous-groupe de patients atteints de sepsis sévère et présentant un risque élevé de mortalité ait montré une meilleure survie chez les patients recevant de l'antithrombine, cet agent ne peut être recommandé avant la réalisation d'autres essais cliniques (207).

5. Chez les patients présentant un sepsis sévère, nous suggérons une administration prophylactique de plaquettes lorsque la numération est $\leq 10\ 000/\text{mm}^3$ ($10 \times 10^9/\text{l}$) en l'absence d'hémorragie apparente, ainsi que lorsque la numération est $\leq 20\ 000/\text{mm}^3$ ($20 \times 10^9/\text{l}$) si le patient présente un risque important d'hémorragie. Une numération plus élevée des plaquettes ($\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ [$50 \times 10^9/\text{l}$]) est conseillée dans les cas d'hémorragie active, de chirurgie ou de procédures invasives (classe 2D).

Principe de base. Les consignes relatives à la transfusion de plaquettes proviennent de l'opinion consensuelle et de l'expérience acquise avec des patients présentant une thrombocytopenie induite par la chimiothérapie. Les patients atteints d'un sepsis sévère sont susceptibles de présenter une production de plaquettes limitée semblable à celle des patients en chimiothérapie, mais ils sont également susceptibles de présenter une consommation accrue de plaquettes. Les recommandations tiennent compte de l'étiologie de la thrombocytopenie, du dysfonctionnement plaquettaire, du risque d'hémorragie et de la présence de troubles concomitants (200, 202, 203, 208, 209). Les patients présentant un sepsis sévère présentent fréquemment des facteurs susceptibles d'accroître le risque hémorragique et entraînant la nécessité d'une numération plaquettaire plus élevée. Le sepsis, en soi, est considéré comme un facteur de risque hémorragique chez les patients présentant une thrombocytopenie induite par la chimiothérapie. Parmi les autres facteurs considérés comme étant à l'origine de l'augmentation du risque hémorragique chez les patients présentant un sepsis sévère, on trouve une fièvre supérieure à 38 °C, une hémorragie mineure récente, une diminution rapide de la numération plaquettaire et d'autres anomalies de la coagulation (203, 208, 209).

L. Anticorps

1. Nous déconseillons l'utilisation d'immunoglobuline intraveineuse (IgIV) chez les patients adultes souffrant d'un sepsis sévère ou d'un choc septique (classe 2B).

Principe de base. Un ECR multicentrique plus important ($n = 624$) (210) portant sur des patients adultes et un ECR multinational à grande échelle portant sur des enfants qui présentent un sepsis néonatal ($n = 3\,493$) (211) n'ont pas trouvé de bénéfice lié à l'utilisation d'immunoglobuline intraveineuse (IgIV). (Pour en savoir plus sur cet essai, voir la section Considérations pédiatriques). Une méta-analyse réalisée par la collaboration Cochrane qui ne prenait pas en compte ce très récent ECR a identifié 10 essais portant sur les IgIV polyclonales ($n = 1\,430$) et 7 essais portant sur les IgIV polyclonales enrichies en immunoglobuline M ($n = 528$) (212). Par rapport au placebo, les IgIV ont entraîné une réduction significative de la mortalité (RR, 0,81 et IC à 95 %, 0,70–0,93 ; et RR, 0,66 et IC à 95 %, 0,51–0,85, respectivement). Le sous-groupe des IgIV enrichies en IgM ($n = 7$ essais) a également montré une réduction significative des taux de mortalité par rapport au placebo (RR, 0,66 ; IC à 95 %, 0,51–0,85). Les essais présentant un risque faible de partialité n'ont démontré aucune réduction de la mortalité avec les IgIV polyclonales (RR, 0,97 ; IC à 95 %, 0,81–1,15 ; 5 essais, $n = 945$). Trois de ces essais (210, 213, 214) ont utilisé des IgIV polyclonales standard et deux ont utilisé des IgIV enrichies en IgM (215, 216).

Ces résultats sont conformes à ceux de deux méta-analyses antérieures (217, 218) réalisées par d'autres auteurs de la collaboration Cochrane. Un examen systématique (217) portant sur un total de 21 essais a démontré un risque relatif de décès de 0,77 avec un traitement à base d'immunoglobuline (IC à 95 %, 0,68–0,88) ; toutefois, les résultats d'essais de haute qualité (763 patients au total) ont montré un risque relatif de 1,02 (IC à 95 %, 0,84–1,24). De même, Laupland et d'autres (218) ont observé une réduction significative de la mortalité avec l'utilisation d'un traitement d'IgIV (RC, 0,66 ; IC à 95 %, 0,53–0,83 ; $p < 0,005$). Lorsque seules des études de haute qualité ont été mises en commun, le rapport des cotes concernant la mortalité était de 0,96 (IC à 95 %, 0,71–1,3 ; $p = 0,78$). Deux méta-analyses, qui ont utilisé des critères moins stricts pour identifier les sources de divergences ou qui n'ont pas précisé leurs critères pour l'évaluation de la qualité de l'étude, ont constaté une amélioration importante du taux de mortalité des patients traités avec des IgIV (219, 220). Contrairement à l'analyse la plus récente réalisée par la collaboration Cochrane, Kreymann et d'autres (219) ont classé cinq études portant sur la préparation enrichie en IgM comme études de haute qualité, à la fois sur les adultes et sur les nouveau-nés, et sont parvenus à un taux des cotes concernant la mortalité de 0,5 (IC à 95 %, 0,34–0,73).

La plupart des études sur les IgIV sont réduites et certaines présentent des défauts méthodologiques. La seule étude importante ($n = 624$) n'a démontré aucun effet (210). Les effets au sein du sous-groupe entre formules enrichies en IgM et formules non enrichies révèlent une hétérogénéité importante. De plus, les divergences provenant du caractère indirect et de la publication ont été prises en compte pour l'évaluation de cette recommandation. Les preuves de faible qualité ont conduit à un classement en tant que recommandation faible. Les informations statistiques qui proviennent des essais de haute qualité ne soutiennent pas d'effet bénéfique des IgIV polyclonales. Nous

encourageons la tenue de grandes études multicentriques afin de mieux évaluer l'efficacité d'autres préparations d'immunoglobulines polyclonales administrées par voie intraveineuse à des patients présentant un sepsis sévère.

M. Sélénium

1. Nous déconseillons l'utilisation de sélénium par voie intraveineuse pour traiter un sepsis sévère (classe 2C).

Principe de base. Du sélénium a été administré dans l'espoir qu'il pourrait corriger la réduction avérée de concentration de sélénium chez les patients atteints d'un sepsis et fournir un effet pharmacologique par le biais d'une défense antioxydante. Bien que certains ECR soient disponibles, les données sur l'utilisation du sélénium par voie intraveineuse sont encore très faibles. Seul un essai clinique de grande envergure a étudié son effet sur les taux de mortalité, et aucune incidence significative n'a été signalée sur la population que l'on tentait de traiter, atteinte d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique sévère, d'un sepsis ou d'un choc septique (OR, 0,66 ; IC de 95 %, 0,39–1,10 ; $p = 0,109$) (221). Dans l'ensemble, la tendance était à une réduction de la mortalité en fonction de la concentration ; aucune différence dans les résultats secondaires ou les effets indésirables n'a été détectée. Enfin, aucun commentaire relatif à la normalisation de la gestion du sepsis n'a été inclus dans cette étude, qui a recruté 249 patients sur une période de 6 ans (1999–2004) (221).

Un ECR français portant sur une petite population n'a révélé aucun effet lors de la première (inversion de choc) ou de la seconde évaluation (jours sous ventilation mécanique, mortalité en service de soins intensifs) (222). Un autre ECR de faible envergure a révélé moins de PAV précoces dans le groupe traité au sélénium ($p = 0,04$), mais aucune différence dans les PAV tardives ou dans les résultats secondaires, tels que la mortalité en soins intensifs ou à l'hôpital (223). Ces résultats sont conformes à deux ECR qui ont abouti à la réduction du nombre d'épisodes infectieux (224) ou à l'augmentation de la concentration en glutathion peroxydase (225). Cependant, aucune étude n'a montré d'effet bénéfique sur les mesures de résultats secondaires (substitution rénale, mortalité en soins intensifs) (224, 225).

Un ECR à grande échelle plus récent a tenté de déterminer si l'ajout de doses relativement faibles de sélénium supplémentaire (la glutamine a également été testée dans un modèle à deux facteurs) à la nutrition parentérale des patients gravement malades réduirait les infections et améliorerait les résultats (226). La supplémentation en sélénium n'a pas affecté de manière significative le développement d'une nouvelle infection (RC, 0,81 ; IC à 95 %, 0,57–1,15) et le taux de mortalité à 6 mois n'a pas été affecté (RC, 0,89 ; IC à 95 %, 0,62–1,29). En outre, la durée du séjour, le nombre de jours sous antibiotiques et la note modifiée du « Sequential Organ Failure Assessment » n'ont pas été réellement affectés par le sélénium (227).

En plus du manque de preuves, les questions du dosage optimal et du mode d'application restent sans réponses. Les régimes à hautes doses rapportés ont inclus une dose de charge suivie d'une perfusion, tandis que les essais sur les animaux suggèrent qu'un dosage en bolus pourrait s'avérer plus efficace (227). Toutefois, cela n'a pas été testé chez l'homme. Ces problèmes non résolus exigent des essais supplémentaires et nous encourageons la réalisation de grandes études multicentriques pour mieux évaluer l'efficacité du sélénium par voie intraveineuse chez les patients présentant un sepsis sévère. Cette recommandation

n'exclut pas l'utilisation de faibles doses de sélénium dans le cadre des minéraux et oligo-éléments normalement utilisés au cours de la nutrition parentérale totale.

N. Historique des recommandations concernant l'utilisation de la protéine C activée recombinante

L'utilisation de la protéine C activée recombinante humaine (PCArh) a été approuvée chez l'adulte dans plusieurs pays en 2001 à la suite de l'étude PROWESS (évaluation mondiale de la protéine C activée recombinante humaine dans les cas de sepsis sévère), qui a réuni 1 690 patients atteints de sepsis sévère et a démontré une réduction significative de la mortalité (24,7 %) avec la PCArh comparativement au placebo (30,8 %, $p = 0,005$) (228). Les directives de la campagne SAS 2004 ont recommandé l'utilisation de la PCArh conformément aux consignes d'étiquetage des produits données par les autorités de réglementations américaines et européennes, avec une qualité de preuve de classe B (7, 8).

Au moment de la publication des directives de la campagne SAS 2008, d'autres études portant sur l'utilisation de la PCArh dans les cas de sepsis sévère (conformément aux exigences des organismes de réglementation) avaient montré son inefficacité sur des patients moins gravement malades ainsi que sur des enfants présentant un sepsis sévère (229, 230). Les directives de la campagne SAS 2008 reflètent ces conclusions, et le niveau de recommandation de la PCArh a été rétrogradé à une suggestion pour une utilisation chez l'adulte avec une évaluation clinique du risque élevé de mort, dont la plupart auront des scores II selon le système d'évaluation APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) ≥ 25 ou présenteront une défaillance multiviscérale (classe 2C ; la qualité de la preuve a également été abaissée de B à C depuis 2004) (7). Les directives de 2008 ont également déconseillé l'utilisation de la PCArh sur les patients adultes à faible risque, dont la plupart auront des scores APACHE II ≤ 20 ou une défaillance d'un seul organe (classe 1A), ainsi que son utilisation chez tous les patients pédiatriques (classe 1B).

Les résultats de l'étude PROWESS SHOCK (1 696 patients) ont été publiés fin 2011. Ils ne montrent aucun bénéfice quant à l'utilisation de la PCArh chez les patients souffrant d'un choc septique (mortalité de 26,4 % avec la PCArh, 24,2 % avec le placebo) avec un risque relatif de 1,09 et une valeur p de 0,31 (231). Le médicament a été retiré du marché et n'est plus disponible, ce qui rend inutile toute recommandation de la campagne SAS relative à son utilisation.

O. Ventilation mécanique du syndrome de détresse respiratoire aiguë provoqué par un sepsis

1. Nous recommandons aux cliniciens de cibler un volume respiratoire de 6 ml/kg de poids corporel prévu chez les patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) provoqué par un sepsis (classe 1A contre 12 ml/kg).
2. Nous recommandons la mesure de la pression de plateau chez les patients atteints du SDRA et nous recommandons qu'un objectif initial de limite supérieure pour les tensions de dissociation dans un poumon gonflé passivement soit ≤ 30 cm H₂O (classe 1B).

Principe de base. À noter, les études ayant servi à déterminer les recommandations de cette section ont recruté des patients à l'aide de la définition des critères du consensus

américano-européen relatif à la lésion pulmonaire aiguë (ALI) et au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (232). Pour ce document, nous avons utilisé la définition mise à jour de Berlin et utilisé les termes de SDRA *léger*, *modéré* et *sévère* ($P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 300$, ≤ 200 et ≤ 100 mmHg, respectivement) pour les syndromes anciennement connus sous les noms de ALI et de SDRA (233). Plusieurs essais randomisés multicentriques ont été réalisés avec des patients atteints du SDRA avéré pour évaluer les effets de la limitation de la pression inspiratoire par la modulation du volume respiratoire (234–238). Ces études ont abouti à des résultats différents qui peuvent avoir été causés par des différences de pression au niveau des voies aériennes dans les groupes de traitement et de contrôle (233, 234, 239). Plusieurs méta-analyses suggèrent une diminution de la mortalité chez les patients avec une stratégie de limitation de la pression et du volume pour un SDRA avéré (240, 241).

Le plus grand essai d'une stratégie de limitation du volume et de la pression a montré une diminution absolue de 9 % de la mortalité, toutes causes confondues, chez les patients atteints du SDRA ventilés avec des volumes respiratoires de 6 ml/kg contre 12 ml/kg de poids corporel prévu et visant une pression de plateau ≤ 30 cm H₂O (233). L'utilisation de stratégies de protection du poumon pour les patients atteints du SDRA est appuyée par des essais cliniques et a été largement acceptée, mais le choix précis du volume respiratoire pour chaque patient souffrant du SDRA peut demander un ajustement en fonction de facteurs tels que la pression de plateau atteinte, le niveau de pression positive en fin d'expiration choisi, l'adaptabilité de la chambre thoraco-abdominale et la vigueur de l'effort de respiration du patient. Les patients atteints d'acidose métabolique profonde demandent une ventilation par minute élevée et les patients de petite taille peuvent avoir besoin d'une manipulation supplémentaire des volumes respiratoires. Certains cliniciens pensent qu'il est plus sûr de ventiler avec des volumes respiratoires > 6 ml/kg de poids corporel prévu tant que la pression de plateau peut être maintenue ≤ 30 cm H₂O (242, 243). La validité de cette valeur plafond dépend de l'effort du patient, car les patients qui respirent activement génèrent des pressions alvéolaires plus élevées pour une pression de plateau donnée que les patients dont les poumons sont gonflés passivement. À l'inverse, les patients dont la paroi thoracique est très rigide peuvent nécessiter des pressions de plateau > 30 cm H₂O pour parvenir aux objectifs cliniques vitaux. Une étude rétrospective a suggéré que les volumes respiratoires devraient être abaissés, même avec des pressions de plateau ≤ 30 cm H₂O (244), car des pressions de plateau plus basses ont été associées à une diminution de la mortalité en milieu hospitalier (245).

Il faut éviter d'associer des volumes respiratoires élevés à des pressions de plateau élevées dans le cas de SDRA. Les cliniciens devraient se fixer comme point de départ l'objectif de réduire le volume respiratoire sur une à deux heures, de sa valeur initiale vers un volume respiratoire « faible » (≈ 6 ml/kg de poids corporel prévu) obtenu conjointement avec une pression de plateau en fin d'inspiration ≤ 30 cm H₂O. Si la pression de plateau reste > 30 cm H₂O après la réduction du volume respiratoire jusqu'à 6 ml/kg de poids corporel prévu, le volume respiratoire peut être encore réduit jusqu'à 4 ml/kg de poids corporel prévu, conformément au protocole. (L'annexe C explique la gestion du ventilateur ARDSNet et donne des formules permettant de calculer le poids corporel prévu.) Une ventilation avec limitation du volume et de la pression peut conduire à une hypercapnie

avec des taux respiratoires maximaux tolérés fixés. Dans ce genre de cas, si elle n'est pas contre-indiquée par ailleurs (par exemple en cas de pression intracrânienne élevée) et si elle semble être tolérée, l'hypercapnie devrait être autorisée. Une perfusion de bicarbonate de sodium ou de trométhamine (THAM) peut être envisagée chez certains patients pour faciliter l'utilisation de conditions de ventilation limitée qui donnent lieu à l'hypercapnie permissive (246, 247).

Un certain nombre d'études d'observation chez des patients sous ventilation mécanique ont démontré une diminution du risque de développer le SDRA lorsque de plus petits volumes d'essai sont utilisés (248–251). En conséquence, des volumes respiratoires et des pressions de plateau élevés doivent être évités chez les patients sous ventilation mécanique au risque de développer le SDRA, y compris pour ceux souffrant d'un sepsis.

Aucun mode de ventilation (contrôle de pression, contrôle du volume) ne s'est révélé être avantageux lorsqu'une comparaison est réalisée avec les autres modes respectant les mêmes principes de protection pulmonaire.

3. Nous recommandons l'application d'une pression positive en fin d'expiration (PEEP) pour éviter un affaissement des alvéoles en fin d'expiration (atelectrauma) (classe 1B).
4. Nous suggérons des stratégies basées sur des niveaux de PEEP supérieurs plutôt qu'inférieurs pour les patients présentant un SDRA modéré à sévère provoqué par un sepsis (classe 2C).

Principe de base. Élever la PEEP en cas de SDRA permet de maintenir les unités pulmonaires ouvertes pour participer aux échanges gazeux. Cela augmente la PaO_2 lorsque la PEEP est appliquée par le biais d'une sonde endotrachéale ou d'un masque facial (252–254). Lors des expérimentations animales, lorsque l'affaissement des alvéoles en fin d'expiration est évité, cela permet de réduire la lésion pulmonaire induite par le ventilateur lorsque des pressions de plateau relativement élevées sont utilisées. Trois grands essais multicentriques utilisant des niveaux de PEEP supérieurs plutôt qu'inférieurs, conjointement avec des volumes respiratoires faibles, n'ont pas conclu au caractère favorable ou défavorable (255–257). Une méta-analyse réalisée auprès de patients souffrant de différents degrés de SDRE et effectuée à l'aide des données individuelles des patients n'a montré aucun avantage. Toutefois, le taux de mortalité s'est révélé inférieur chez les patients atteints du SDRA modéré ou sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) avec l'utilisation de PEEP plus élevées, par rapport aux patients souffrant du SDRA léger (258). Deux solutions sont recommandées pour la titration de la PEEP. Une première solution consiste à titrer la PEEP (et le volume respiratoire) en réalisant une surveillance individuelle conforme à l'observance en pneumologie thoracique avec pour objectif d'obtenir la meilleure observance possible, reflétant un équilibre favorable entre recrutement et surdistension pulmonaire (259). La deuxième solution consiste à titrer la PEEP en fonction de la gravité du déficit d'oxygénation et en se laissant guider par la FiO_2 nécessaire pour maintenir une oxygénation adéquate (234, 255, 256). En général, une PEEP > 5 cm H_2O est nécessaire pour éviter un affaissement du poumon (260). La stratégie de PEEP standard du protocole ARDSNet est illustrée en annexe C. La stratégie de PEEP supérieure recommandée en cas de SDRA est illustrée en **annexe D** et provient de l'essai intitulé ALVEOLI (257).

5. Nous conseillons d'utiliser des manœuvres de recrutement chez les patients atteints d'un sepsis avec hypoxémie réfractaire sévère provoquée par le SDRA (classe 2C).

6. Nous suggérons un décubitus ventral chez les patients souffrant du SDRA provoqué par un sepsis dont le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg dans les établissements où ces pratiques sont bien maîtrisées (classe 2B).

Principe de base. Il existe plusieurs stratégies pour traiter une hypoxémie réfractaire chez les patients atteints du SDRA sévère (261). L'augmentation temporaire de la pression transpulmonaire peut faciliter l'ouverture des alvéoles atelectasiques, afin de permettre les échanges gazeux (260), mais pourrait aussi surdistendre les unités pulmonaires ventilées, conduisant ainsi à des lésions pulmonaires liées à la ventilation et conduisant à une hypotension temporaire. L'application d'une utilisation soutenue transitoire d'une pression positive continue au niveau des voies aériennes semble tout d'abord améliorer l'oxygénation chez les patients, mais ces effets peuvent être transitoires (262). Bien qu'il puisse être bénéfique pour certains patients atteints d'une hypoxémie sévère d'exercer des manœuvres de recrutement conjointement avec des niveaux plus élevés de PEEP, les preuves en faveur de leur utilisation systématique chez tous les patients souffrant du SDRA sont rares (262). En cas de dégradation de ces variables, la pression sanguine et l'oxygénation doivent être surveillées et les manœuvres de recrutement doivent être interrompues.

Plusieurs études d'envergure réduite et une étude importante portant sur des patients présentant une insuffisance respiratoire hypoxémique ou souffrant du SDRA ont démontré que la plupart des patients répondent au décubitus ventral par une meilleure oxygénation (263–266). Aucune des études portant spécifiquement sur la position de décubitus ventral chez les patients atteints du SDRA ou d'une insuffisance respiratoire hypoxémique n'a démontré une amélioration quelconque en matière de mortalité (267–270). Une méta-analyse a suggéré que le décubitus ventral présente des avantages potentiels chez les patients souffrant d'une hypoxémie profonde et présentant un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg, mais pas chez ceux atteints d'une hypoxémie moins sévère (270). Le décubitus ventral peut être associé à des complications potentiellement mortelles, notamment un déplacement accidentel des sondes endotrachéales et des drains thoraciques ; ces complications surviennent plus fréquemment chez les patients en position de décubitus ventral que chez les patients en décubitus dorsal (270).

D'autres méthodes de traitement d'une hypoxémie réfractaire, notamment la ventilation oscillatoire à haute fréquence, la ventilation par relâchement de pression dans les voies aériennes et l'oxygénation par membrane extra-corporelle (271), peuvent être envisagées comme thérapies de secours dans les centres expérimentés et maîtrisant leur utilisation (261, 271–274). L'inhalation de monoxyde d'azote n'améliore pas les taux de mortalité chez les patients atteints du SDRA et ne doit pas être utilisée systématiquement (275).

7. Nous recommandons que les patients sous ventilation mécanique atteints d'un sepsis soient maintenus avec la tête de lit relevée selon un angle de 30 à 45 degrés pour limiter les risques d'aspiration et pour empêcher le développement d'une PAV (classe 1B).

Principe de base. Il a été démontré que la position semi-allongée diminue la fréquence des PAV (276). L'alimentation entérale augmente le risque de développer une PAV : 50 % des patients nourris de manière entérale en décubitus dorsal ont développé une PAV, contre 9 % des patients nourris en position

semi-allongée (276). Toutefois, la position du lit n'était vérifiée qu'une seule fois par jour et les patients dont l'élévation du lit ne convenait pas n'ont pas été inclus dans l'analyse (276). Une étude n'a pas démontré de différence dans la fréquence des PAV entre les patients maintenus en position de décubitus dorsal et ceux qui étaient en position semi-allongée (277) ; les patients assignés au groupe semi-allongé ne parvenaient pas toujours à la position de tête de lit voulue et dans le groupe du décubitus dorsal, la hauteur de la tête de lit s'est rapprochée de celle du groupe semi-allongé à partir du septième jour (277). Lorsque cela est nécessaire, les patients peuvent être allongés à plat pour des procédures, des mesures hémodynamiques et pendant les épisodes d'hypotension. Les patients ne doivent pas être nourris de manière entérale lorsqu'ils sont en position de décubitus dorsal.

8. Nous suggérons l'utilisation d'une ventilation non invasive (VNI) par masque dans les cas minoritaires de patients souffrant du SDRA lié à un sepsis chez qui les avantages de la VNI ont été soigneusement envisagés et semblent l'emporter sur les risques (classe 2B).

Principe de base. Le fait de rendre inutile l'intubation des voies aériennes offre plusieurs avantages : une meilleure communication, une réduction des cas d'infection et une réduction des besoins de sédation. Deux ECR portant sur des patients souffrant d'une insuffisance respiratoire aiguë ont démontré une amélioration des résultats avec l'utilisation d'une VNI quand elle peut être utilisée avec succès (278, 279). Malheureusement, seul un faible pourcentage de patients atteints d'un sepsis et d'une hypoxémie mortelle peut être géré de cette façon (280, 281).

La VNI doit être envisagée chez les patients souffrant du SDRA provoqué par un sepsis, s'ils répondent positivement à des niveaux relativement faibles d'aide inspiratoire et de PEEP avec une hémodynamique stable, si cette solution est confortable et s'ils se réveillent facilement ; s'ils sont en mesure de protéger les voies respiratoires et de dégager spontanément leurs voies respiratoires des sécrétions ; et si l'on considère qu'ils devraient récupérer rapidement de l'agression physique subie (280, 281). Il convient de maintenir un seuil bas pour l'intubation des voies aériennes.

9. Nous recommandons qu'un protocole de sevrage soit mis en place et que les patients sous ventilation mécanique souffrant d'un sepsis sévère subissent des essais réguliers de respiration spontanée, afin d'évaluer la possibilité d'interrompre la ventilation mécanique lorsqu'ils remplissent les critères suivants : a) se réveillent ; b) sont hémodynamiquement stable (sans agents vasopresseurs) ; c) ne présentent aucune affection nouvelle potentiellement grave ; d) nécessitent une pression ventilatoire et de fin d'expiration faible ; et e) nécessitent une F_{iO_2} basse qui peut être fournie en toute sécurité avec un masque facial ou une canule nasale. Si l'essai de respiration spontanée est réussi, il faut envisager une extubation (classe 1A).

Principe de base. Les possibilités d'essai de respiration spontanée comprennent un faible niveau d'aide inspiratoire, une pression positive continue au niveau des voies respiratoires (≈ 5 cm H_2O) ou l'utilisation d'une pièce en T. Des études ont démontré que des essais quotidiens de respiration spontanée chez des patients sélectionnés de manière appropriée réduisent la durée de la ventilation mécanique (282, 283). Ces essais de respiration doivent être réalisés conjointement avec un essai de réveil spontané (284). La réussite des essais de respiration

spontanée conduit à une forte probabilité de succès de l'abandon précoce de la ventilation mécanique.

10. Nous déconseillons l'utilisation systématique du cathéter artériel pulmonaire chez les patients atteints du SDRA provoqué par un sepsis (classe 1A).

Principe de base. Bien que l'insertion d'un cathéter artériel pulmonaire (AP) puisse fournir des informations utiles sur l'état du volume respiratoire et sur la fonction cardiaque d'un patient, ces avantages peuvent être contrecarrés par les différences dans l'interprétation des résultats (285–287), l'absence de corrélation des pressions d'occlusion de l'artère pulmonaire avec la réponse clinique (288) et l'absence de stratégie éprouvée pour utiliser les résultats fournis par le cathéter afin d'améliorer les résultats pour les patients (173). Deux essais randomisés multicentriques, dont une sur des patients présentant un choc ou souffrant du SDRA (289) et l'autre avec des patients seulement atteints du SDRA (290), n'ont pas réussi à démontrer un avantage quelconque dans l'utilisation systématique de cathéters AP dans les cas de SDRA. En outre, d'autres études portant sur différents types de patients gravement malades n'ont pas réussi à démontrer un avantage définitif à l'utilisation systématique du cathéter AP (291–293). Les patients bien sélectionnés restent des candidats appropriés pour l'insertion d'un cathéter AP, uniquement lorsque les réponses aux décisions importantes en matière de gestion dépendent d'informations que l'on peut uniquement obtenir par le biais de mesures directes effectuées avec le cathéter AP (292, 294).

11. Nous recommandons une stratégie de remplissage conservatrice pour les patients souffrant du SDRA provoqué par un sepsis avéré qui ne présentent aucun signe d'hypoperfusion des tissus (classe 1C).

Principe de base. Les mécanismes de développement d'un œdème pulmonaire chez les patients atteints du SDRA comprennent une augmentation de la perméabilité capillaire, une augmentation de la pression hydrostatique et une diminution de la pression oncotique (295). Des études prospectives d'envergure réduite portant sur des patients atteints de maladies graves et du SDRA ont suggéré qu'un faible gain de poids est associé à une meilleure oxygénation (296) et à un nombre de jours de ventilation mécanique réduit (297, 298). Une stratégie de remplissage conservatrice pour réduire au maximum les perfusions et le gain de poids chez les patients atteints du SDRA, basée sur l'utilisation d'un cathéter veineux central (PVC <4 mmHg) ou d'un cathéter AP (pression artérielle pulmonaire bloquée < 8 mmHg) et prenant également en compte les variables cliniques pour guider le traitement, a conduit à une réduction dans le nombre de jours de ventilation mécanique et à la diminution de la durée du séjour en soins intensifs, sans modifier l'incidence des défaillances rénales ou les taux de mortalité (299). Cette stratégie a été utilisée uniquement chez des patients atteints d'un SDRA avéré, dont certains étaient en choc pendant leur séjour en service de soins intensifs, et les tentatives actives de réduction du volume de fluides ont été conduites uniquement en dehors des périodes de choc.

12. En l'absence d'indications précises telles que le bronchospasme, nous déconseillons l'utilisation d'agonistes β_2 pour le traitement des patients atteints du SDRA lié à un sepsis (classe 1B).

Principe de base. Les patients atteints du SDRA lié à un sepsis développent souvent une augmentation de la perméabilité vasculaire. Des données préhospitalières et hospitalières précoces suggèrent que les agonistes bêta-adrénergiques peuvent accélérer la résorption de l'œdème alvéolaire (300). Deux essais cliniques randomisés ont permis d'étudier l'effet des agonistes bêta chez les patients présentant un SDRA (301, 302). Pour l'un, il s'agissait de comparer l'albuterol à un placebo en aérosol chez 282 patients atteints du SDRA. L'essai a été interrompu pour raison de futilité (301). Les patients recevant l'albuterol présentaient des fréquences cardiaques plus élevées le jour 2. En outre, une tendance a été détectée vers une diminution des jours sans ventilateur (jours dynamiques et ventilateur éteint). Les taux de décès avant l'hospitalisation étaient de 23 % dans le groupe albuterol contre 17,7 % chez les patients traités par placebo. Plus de la moitié des patients ayant participé à cet essai souffraient du SDRA à cause d'un sepsis pulmonaire ou non pulmonaire (301).

L'utilisation de salbutamol par voie intraveineuse a été testée au cours de l'essai de BALTI-2 (302). Sur les trois cent vingt-six patients atteints du SDRA, 251 souffraient du SDRA à cause d'un sepsis pulmonaire ou non pulmonaire. Tous les patients ont été randomisés à un traitement au salbutamol par voie intraveineuse, 15 µg/kg de poids corporel idéal ou par placebo pendant 7 jours. Les patients traités par salbutamol présentaient une augmentation du taux de mortalité de 28 jours (34 % contre 23 % ; RR, 1,4 ; IC à 95 % : 1,03–2,08) conduisant à un arrêt anticipé de l'essai (302).

Les agonistes bêta-2 peuvent avoir des indications spécifiques, telles que le traitement du bronchospasme et de l'hyperkaliémie. En l'absence de ces conditions, nous vous déconseillons l'utilisation systématique d'agonistes bêta, que ce soit sous forme intraveineuse ou en aérosol, pour le traitement des patients atteints du SDRA lié à un sepsis.

P. Sédation, analgésie et blocage neuromusculaire en cas de sepsis

1. Nous recommandons une diminution de la sédation intermittente ou continue chez les patients atteints d'un sepsis sous ventilation mécanique visant à obtenir des indicateurs de titration spécifiques (classe 1B).

Principe de base. Un nombre croissant de preuves indique que la réduction de sédatifs chez les patients dans un état critique sous ventilation peut réduire la durée de la ventilation mécanique, du séjour en soins intensifs et à l'hôpital (303–305). Même si des études sur la réduction des sédatifs ont été réalisées chez un nombre important de patients dans un état critique, il y a peu de raisons de supposer que les patients septiques ne peuvent pas tirer profit de cette approche (305). L'utilisation de protocoles de sédation est une méthode permettant de limiter l'utilisation de la sédation. En outre, un essai clinique contrôlé et randomisé a déterminé que la sédation utilisant des protocoles par rapport aux soins habituels réduisait la durée de la ventilation mécanique, du séjour et réduisait le taux de trachéotomie (305). Éviter la sédation est une autre stratégie. Une récente étude d'observation sur 250 patients dans un état critique suggère que la sédation profonde est courante chez les patients sous ventilation mécanique (306). Un essai clinique contrôlé randomisé a montré des différences significatives entre les patients sous sédation et les patients sans sédation. L'essai a montré que les patients traités par des bolus de morphine par voie intraveineuse de préférence pouvaient rester beaucoup plus

de jours sans ventilation, avaient des séjours plus courts en soins intensifs et à l'hôpital par rapport aux patients traités avec des sédatifs (midazolam et propofol) en plus de la morphine (307). Cependant, un délire avec agitation a été plus fréquemment détecté dans le groupe d'intervention. Même si elles n'ont pas été étudiées de manière spécifique chez les patients atteints de sepsis, l'administration de la sédation intermittente, l'interruption sédative quotidienne et la titration systématique à un niveau prédéfini se sont avérées concernant la diminution de la durée de la ventilation mécanique (284, 305, 308, 309). Les patients recevant des agents bloquants neurovasculaires doivent être évalués individuellement pour déterminer l'interruption ou non des sédatifs car il est indispensable d'inverser le blocage neurovasculaire au préalable. Les méthodes sédatives continues et discontinues chez les patients dans un état critique ont été examinées dans le cadre d'une étude d'observation de patients sous ventilation mécanique. L'étude a démontré que les patients sous sédation continue étaient sous ventilation mécanique beaucoup plus longtemps et avaient des séjours en soins intensifs et à l'hôpital considérablement plus longs (310).

Des essais cliniques ont évalué l'interruption quotidienne des perfusions continues de sédatifs. Un essai prospectif, randomisé et contrôlé réalisé sur 128 adultes sous ventilation mécanique et recevant des sédatifs par voie intraveineuse continue a démontré qu'une interruption quotidienne de la perfusion continue de sédatif jusqu'à ce que le patient soit éveillé diminuait la durée de la ventilation mécanique et la durée du séjour en soins intensifs (283). Même si les patients recevaient des perfusions continues de sédatifs dans le cadre de cette étude, l'interruption quotidienne et l'éveil ont permis une titration de la sédation, ayant pour effet un dosage intermittent. De plus, un essai d'éveil spontané combiné à un essai de respiration spontanée a permis de diminuer la durée de la ventilation mécanique, la durée du séjour en soins intensifs et à l'hôpital et la mortalité au bout d'un an (284). Plus récemment, un essai multicentrique randomisé a comparé une sédation utilisant des protocoles à une sédation utilisant des protocoles jumelée à une interruption quotidienne chez 423 patients en état critique médical ou chirurgical sous ventilation mécanique (311). Il n'existe aucune différence entre les groupes pour ce qui est de la durée de la ventilation mécanique ou du séjour. Par ailleurs, l'interruption quotidienne a été associée à des doses quotidiennes d'opioïde et de benzodiazépines plus élevées et à une charge de travail plus élevée pour l'infirmier. En outre, une étude prospective randomisée d'observation aveugle a démontré que, bien que l'ischémie myocardique est fréquente chez les patients dans un état critique sous ventilation, l'interruption quotidienne de sédatifs n'est pas associée à une fréquence accrue d'ischémie myocardique (312). Peu importe l'approche de la sédation, la rééducation physique précoce devrait être un objectif (313).

2. Nous recommandons d'éviter la prise d'agents bloquants neurovasculaires si possible chez les patients septiques *ne souffrant pas du SDRA* en raison du risque de blocage neuromusculaire prolongé après l'interruption. Dans le cas de patients nécessitant la prise d'agents bloquants neurovasculaires continue, l'utilisation intermittente de bolus intraveineux préconisée ou la perfusion permanente avec surveillance par train de quatre de la profondeur de l'obstruction est recommandée (classe 1C).
3. Nous vous suggérons une prise d'agents bloquants neurovasculaires de courte durée (≤ 48 heures) pour les patients

atteints du SRDA précoce lié à un sepsis et $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg (classe 2C).

Principe de base. Bien que les agents bloquants neurovasculaires soient souvent administrés aux patients dans un état critique, leur rôle en soins intensifs n'est pas clairement défini. Aucune preuve ne confirme le rôle du blocage neuromusculaire chez cette population de patients dans la réduction de la mortalité ou de la morbidité de manière significative. En outre, aucune étude publiée n'a traité du problème de la prise d'agents bloquants neurovasculaires chez les patients septiques de manière spécifique.

L'administration d'agents bloquants neurovasculaires en soins intensifs est indiquée le plus souvent pour faciliter la ventilation mécanique (314). Lorsqu'ils sont correctement utilisés, ces agents peuvent améliorer l'observance de la paroi thoracique, empêcher une dyssynchronie respiratoire et réduire les pics de pression des voies aériennes (315). La paralysie musculaire peut également réduire la consommation d'oxygène en diminuant le travail de respiration et le débit sanguin des muscles liés à la respiration (316). Cependant, un essai clinique randomisé, contrôlé par placebo sur des patients présentant un sepsis sévère a démontré que l'apport en oxygène, la consommation d'oxygène et le pH intramuqueux gastrique n'ont pas été améliorés au cours du blocage neuromusculaire profond (317).

Un récent essai clinique randomisé utilisant des perfusions continues de cisatracurium chez des patients souffrant du SDRA précoce et un $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg a montré des taux de survie améliorés et ajustés ainsi qu'un plus grand nombre de jours sans défaillance viscérale et sans risque accru de faiblesse acquise en soins intensifs par rapport aux patients traités avec un placebo (318). Les chercheurs ont utilisé une forte dose préétablie de cisatracurium sans surveillance par train de quatre et la moitié des patients du groupe traités avec un placebo ont reçu au moins une dose unique d'agents bloquants neurovasculaires. Le fait qu'un autre agent bloquant neurovasculaire puisse ou non avoir des effets similaires reste incertain. Bien que beaucoup de patients impliqués dans cet essai semblent répondre aux critères du sepsis, il n'est pas possible d'établir de manière certaine si des résultats similaires se produiraient chez les patients septiques. Un tableau de données probantes récapitulatif réalisé avec GRADEpro sur l'utilisation d'agents bloquants neurovasculaires en cas de SDRA est disponible dans **Contenu numérique supplémentaire 5** (<http://links.lww.com/CCM/A615>).

Une association entre l'utilisation d'agents bloquants neurovasculaires et les myopathies et les neuropathies a été suggérée par des études de cas et des études d'observation prospectives dans la population des soins intensifs (315, 319–322), mais les mécanismes par lesquels les agents bloquants neurovasculaires sont à l'origine ou contribuent aux myopathies et neuropathies chez ces patients ne sont pas connus. Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée de manière spécifique auprès de patients septiques, il semble prudent en termes cliniques et en se basant sur les connaissances actuelles, de ne pas administrer d'agents bloquants neurovasculaires sauf s'il existe un blocage neuromusculaire clairement établi qui ne peut être résolu en toute sécurité par l'utilisation de sédatifs et analgésiques appropriés (315).

Seul un ECR prospectif a comparé la stimulation nerveuse périphérique à une évaluation clinique standard auprès de patients en soins intensifs. Rudis et d'autres (323) ont étudié de manière aléatoire 77 patients dans un état critique en soins

intensifs nécessitant un blocage neuromusculaire afin de recevoir un dosage de vécuronium basé sur une stimulation par train de quatre ou sur une évaluation clinique (groupe témoin). Les patients appartenant au groupe de stimulation nerveuse périphérique ont reçu moins de médicaments et ont recouvré leurs fonctions neuromusculaires et une ventilation spontanée plus vite que les patients du groupe témoin. Des études d'observation non randomisées ont suggéré que la surveillance nerveuse périphérique réduirait ou n'aurait aucun effet sur la guérison clinique provenant des agents bloquants neurovasculaires en soins intensifs (324, 325).

La surveillance neuromusculaire semble présenter des avantages (notamment une récupération plus rapide de la fonction neuromusculaire et des durées d'intubation plus courtes). Ceci pourrait également représenter une réduction des coûts (dosage total d'agents bloquants neurovasculaires réduit et durées d'intubation plus courtes), même si cela n'a pas été étudié de manière formelle.

Q. Contrôle du glucose

1. Nous recommandons une approche protocolaire pour la gestion du glucose dans le sang chez les patients en soins intensifs atteints de sepsis sévère en commençant le dosage d'insuline lorsque deux niveaux consécutifs de glycémie sont > 180 mg/dl. Cette approche doit viser un niveau de glycémie supérieur ≤ 180 mg/dl plutôt qu'une glycémie cible supérieure ≤ 110 mg/dl (classe 1A).
2. Nous recommandons de surveiller les valeurs de glycémie toutes les 1 à 2 heures jusqu'à ce que les valeurs de glycémie et les taux de perfusion d'insuline soient stables, puis toutes les 4 heures par la suite (classe 1C).
3. Nous recommandons que les taux de glycémie obtenus par analyse hors laboratoire du sang capillaire soient interprétés avec prudence, car ce type de mesures peut produire des estimations inexacts concernant les valeurs de glycémie du sang artériel ou de glycémie plasmatique (NC : non classé).

Principe de base. Un vaste ECR unicentrique réalisé dans une unité de soins intensifs axée essentiellement sur la réanimation chirurgicale cardiaque a démontré une réduction de la mortalité en soins intensifs lors de l'utilisation intensive d'insuline par voie intraveineuse (protocole de Leuven) ciblant la glycémie de 80 à 110 mg/dl (326). Un deuxième essai randomisé d'insulinothérapie intensive utilisant le protocole de Leuven et impliquant des patients en soins intensifs médicaux avec une durée anticipée de séjour en soins intensifs de plus de 3 jours n'a pas démontré une réduction de la mortalité globale (327).

Depuis que ces études (326, 327) et que les directives précédentes de la campagne SAS (7) sont apparues, plusieurs ECR (128, 328–332) et méta-analyses (333–337) relatifs à l'insulinothérapie intensive ont été effectués. Les ECR ont étudié une population mixte de patients en soins intensifs médicaux et chirurgicaux (128, 328–332) et ont découvert que l'insulinothérapie intensive ne diminuait pas la mortalité de manière significative (128, 328–332), tandis que l'essai « NICE-SUGAR » a démontré une augmentation de la mortalité (331). Toutes les études (128, 326–332) ont signalé une incidence beaucoup plus élevée de l'hypoglycémie sévère (glucose ≤ 40 mg/dl) (6 %–29 %) avec l'insulinothérapie intensive. Plusieurs méta-analyses ont confirmé que l'insulinothérapie intensive ne présentait pas d'avantage en termes de mortalité chez les patients en soins intensifs chirurgicaux, médicaux ou mixtes (333, 335,

337). La méta-analyse réalisée par Griesdale et ses collègues (334) à l'aide de comparaisons faites à partir d'essais tirés principalement de l'étude de 2001 réalisée par Van Den Berghe et d'autres (326), a permis de constater que l'insulinothérapie intensive était bénéfique chez les patients en soins intensifs chirurgicaux (ratio de risque, 0,63 [0,44–0,9]), tandis que la méta-analyse réalisée par Friedrich et d'autres (336) à l'aide de comparaisons au sein d'un essai, n'a démontré aucun avantage pour les patients en soins intensifs chirurgicaux-médicaux mixtes (ratio de risque 0,99 [0,82–1,11]) et aucun sous-groupe de patients chirurgicaux ayant bénéficié de l'insulinothérapie intensive. Il est intéressant de noter que les ECR ayant signalé un avantage (326, 327) ont mené une comparaison entre une insulinothérapie intensive et des contrôles élevés (180–200 mg/dL) (RC, 0,89 [0,73–1,09]), tandis que ceux qui n'ont pas démontré d'avantage (330–332) ont mené une comparaison entre une thérapie intensive et des contrôles modérés (108–180 mg/dL) [RC, 1,14 (1,02 à –1,26)]. Voir le **Contenu numérique supplémentaire 6** (<http://links.lww.com/CCM/A615>) pour plus de détails.

Le protocole d'insuline pour la glycémie > 180 mg/dl avec un niveau de glycémie cible supérieure < 180 mg/dl trouve son origine dans l'étude « NICE-SUGAR » (331), utilisant ces valeurs pour lancer et arrêter la thérapie. L'essai « NICE-SUGAR » est l'étude la plus importante et la plus convaincante à ce jour sur le contrôle de la glycémie chez les patients en soins intensifs compte tenu car il a été effectué auprès de plusieurs unités de soins intensifs et hôpitaux et a impliqué une population générale de patients. Plusieurs organisations médicales, notamment l'American Association of Clinical Endocrinologists (association américaine des endocrinologues cliniques), l'American Diabetes Association (association américaine sur le diabète), l'American Heart Association (association américaine des cardiologues), l'American College of Physicians (faculté américaine des médecins) et la Society of Critical Care Medicine (organisation de la médecine en soins intensifs), ont publié des déclarations de consensus pour le contrôle glycémique des patients hospitalisés (338–341). Ces déclarations ont généralement ciblé des taux de glycémie entre 140 et 180 mg/dl. Comme il n'y a aucune preuve que les cibles entre 140 et 180 mg/dl sont différentes des cibles de 110 à 140 mg/dl, les recommandations utilisent une glycémie cible supérieure \leq 180 mg/dl sans cible inférieure autre que l'hypoglycémie. Le traitement doit éviter l'hyperglycémie (> 180 mg/dl), l'hypoglycémie et des écarts trop importants dans les taux de glucose. L'administration continue de perfusions d'insuline, notamment si celle-ci va de pair avec une interruption de la nutrition, a été identifiée comme un facteur de risque d'hypoglycémie (332). Une alimentation équilibrée peut être associée à une réduction du risque d'hypoglycémie (342). Plusieurs études ont suggéré que la variabilité des taux de glucose au fil du temps est un facteur déterminant de mortalité (343–345). La variabilité de l'hyperglycémie et du glucose ne semble pas être liée aux taux de mortalité accrus chez les patients diabétiques par rapport aux patients non diabétiques (346, 347).

Plusieurs facteurs peuvent influencer sur la précision et la reproductibilité de l'analyse hors laboratoire de la glycémie sur sang capillaire, y compris le type et le modèle de l'appareil utilisé, l'expertise de l'utilisateur et les facteurs relatifs au patient, dont l'hématocrite (fausse élévation en cas d'anémie), le P_{aO_2} et les médicaments (348). Les valeurs de glycémie plasmatique obtenues par analyse de capillaire hors laboratoire se sont révélées

inexactes, avec des évaluations fausses fréquentes (349, 350) au niveau de la plage des taux de glucose (350), mais surtout au niveau des taux d'hypoglycémie (349, 351) et d'hyperglycémie (351) et chez les patients hypotensifs (352) ou recevant des catécholamines (353). L'examen de 12 protocoles publiés relatifs à la perfusion d'insuline pour patients gravement malades a montré une grande variabilité dans les recommandations de dosage et dans les contrôles de glycémie (354). Cette absence de consensus concernant le dosage optimal d'insuline par voie intraveineuse peut refléter la variabilité des facteurs relatifs au patient (gravité de la maladie, circonstances chirurgicales par rapport aux médicales), ou la variabilité des modèles de pratiques (par exemple, les approches en termes d'alimentation, de dextrose intraveineux) et la variabilité des environnements dans lesquels ces protocoles ont été conçus et testés. De manière alternative, certains protocoles peuvent être plus efficaces que d'autres, c'est une conclusion appuyée par la grande variabilité des taux d'hypoglycémie constatés dans les protocoles (128, 326–333). Ainsi, l'utilisation de protocoles d'insuline établis est importante non seulement pour les soins cliniques, mais aussi pour la conduite d'essais cliniques afin de prévenir l'hypoglycémie, les effets indésirables et l'interruption prématurée d'essais avant que le signal d'efficacité, le cas échéant, puisse être déterminé. Plusieurs études ont suggéré que les algorithmes sur ordinateur entraînaient un contrôle glycémique plus strict avec une réduction du risque d'hypoglycémie (355, 356). Il est nécessaire d'approfondir les études sur les protocoles validés, sûrs et efficaces relatifs au contrôle des concentrations de glycémie et au contrôle de la variabilité chez la population atteinte de sepsis sévère.

R. Traitement de substitution rénale

1. Nous estimons que les traitements de substitution rénale continus et l'hémodialyse intermittente ont des effets équivalents chez les patients atteints de sepsis sévère et d'insuffisance rénale aiguë, parce qu'elles atteignent des taux de survie à court terme similaires (classe 2B).
2. Nous recommandons d'utiliser des traitements continus pour faciliter la gestion de l'équilibre électrolytique chez les patients atteints de sepsis et instables sur le plan hémodynamique (classe 2D).

Principe de base. Bien que de nombreuses études randomisées aient révélé une tendance non significative à l'augmentation de la survie avec les méthodes continues (357–364), deux méta-analyses (365, 366) ont montré l'absence de différences significatives en termes de mortalité en milieu hospitalier entre les patients en traitements de substitution rénale continus et intermittents. Cette absence d'avantage perceptible d'une modalité par rapport à l'autre persiste même lorsque l'analyse est limitée aux études d'essais cliniques randomisés (ECR) (366). À ce jour, cinq ECR prospectifs ont été publiés (367–371) ; quatre d'entre eux n'ont révélé aucune différence significative en termes de mortalité (368–371), alors que le cinquième met en évidence une mortalité significativement plus élevée dans le groupe de traitement continu (367), mais une randomisation déséquilibrée avait conduit à une moyenne de sévérité de la maladie plus élevée dans ce groupe que dans les autres. Lorsqu'un modèle multivarié a été utilisé pour compenser la sévérité de la maladie, aucune différence dans la mortalité n'est apparue entre les groupes (367). La plupart des études comparant les méthodes de substitution rénale chez les patients gravement malades ne comptaient que peu de participants et avaient des points faibles majeurs (c.-à-d.,

échec de la randomisation, modification du protocole thérapeutique au cours de la période d'étude, combinaison de différents types de traitements de substitution rénale continus, nombre réduit de groupes d'inscrits hétérogènes). L'ECR le plus récent et le plus grand (371) comptait 360 patients et n'a révélé aucune différence significative de survie entre les groupes de traitement continu et intermittent. En outre, il n'existe aucun élément de preuve pour appuyer l'utilisation de traitements continus en cas de sepsis indépendamment des besoins de substitution rénale.

Aucun élément de preuve ne met en évidence une meilleure tolérance en cas de traitements continus au niveau de la tolérance hémodynamique de chaque méthode. Deux études prospectives (369, 372) ont révélé une meilleure tolérance hémodynamique en cas de traitement continu, sans amélioration au niveau de la perfusion régionale (372) et sans effet positif sur la survie (369). Quatre autres études prospectives n'ont révélé aucune différence significative au niveau de la tension artérielle moyenne et aucune baisse de la tension systolique entre les deux méthodes (368, 370, 371, 373). Deux études ont montré une amélioration significative dans la réalisation des objectifs avec des méthodes continues (367, 369) en ce qui concerne la gestion de l'équilibre électrolytique. En résumé, les éléments de preuve sont insuffisants pour tirer des conclusions solides concernant la méthode de traitement substitutif à adopter en cas d'insuffisance rénale aiguë chez les patients atteints de sepsis.

Les effets du dosage de la substitution rénale continue sur les résultats obtenus chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë ont été variables (374, 375). Aucun de ces essais n'a été réalisé expressément chez les patients atteints de sepsis. Bien que le poids des éléments de preuve suggère que des doses plus élevées de substitution rénale peuvent produire de meilleurs résultats, ces résultats ne peuvent pas être généralisés. Deux importants essais randomisés multicentriques comparant la dose de substitution rénale (le réseau d'essais sur l'insuffisance rénale aiguë « Acute Renal Failure Trial Network » aux États-Unis et l'étude sur la thérapie de substitution rénale « RENAL Replacement Therapy Study » en Australie et Nouvelle-Zélande) ont montré que les dosages plus agressifs de substitution rénale ne présentaient aucun avantage. (376, 377). Une dose conventionnelle pour le traitement de substitution rénale continu serait de 20 à 25 ml/kg/h d'effluents par génération.

S. Traitement au bicarbonate

1. Nous déconseillons l'utilisation du traitement au bicarbonate de sodium dans le but d'améliorer l'hémodynamique ou de réduire les besoins en vasopresseurs chez les patients atteints d'acidémie lactique liée à une hypoperfusion avec un $\text{pH} \geq 7,15$ (classe 2B).

Principe de base. Bien que le traitement au bicarbonate peut être utile pour limiter le volume respiratoire en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) dans certains cas d'hypercapnie permissive (voir la section « Ventilation mécanique en cas de SDRA »), aucun élément de preuve ne vient appuyer l'utilisation du traitement au bicarbonate pour soigner l'acidémie lactique liée à une hypoperfusion associée à un sepsis. Deux ECR croisés effectués en aveugle comparant salin équilibre et bicarbonate chez les patients souffrant d'acidose lactique n'ont montré aucune différence au niveau des variables hémodynamiques ou des besoins en vasopresseurs (378, 379). Dans ces études, peu de patients présentaient un $\text{pH} < 7,15$. L'administration de

bicarbonate est suspectée d'entraîner une surcharge de sodium, une surcharge liquidienne, une augmentation de lactate et de Pco_2 et une diminution du sérum de calcium ionisé, mais l'influence de ces variables sur les résultats est incertaine. L'effet de l'administration du bicarbonate sur l'hémodynamique et sur les besoins en vasopresseurs à un taux de pH plus faible, ainsi que l'effet sur les résultats cliniques à n'importe quel taux de pH , est inconnu. Aucune étude n'a examiné l'effet de l'administration de bicarbonate sur les résultats.

T. Prophylaxie de la thrombose veineuse profonde

1. Nous recommandons que les patients atteints de sepsis sévère reçoivent quotidiennement la pharmacoprophylaxie contre la thromboembolie veineuse (TEV) (classe 1B). Pour cela, nous recommandons une héparine à bas poids moléculaire sous-cutanée (HBPM) quotidienne (classe 1B par rapport à l'héparine non fractionnée [HNF] deux fois par jour et classe 2C par rapport à l'HNF trois fois par jour). Si la suppression de la créatinine est < 30 ml/min, il est recommandé d'utiliser de la daltéparine (classe 1A) ou une autre forme d'HBPM ayant un faible degré de métabolisme rénal (classe 2C) ou d'HNF (classe 1A).
2. Nous suggérons que les patients atteints de sepsis sévère soient traités avec une combinaison de traitement pharmacologique et des dispositifs de compression pneumatique intermittente lorsque cela est possible (classe 2C).
3. Nous recommandons que les patients atteints de sepsis concernés par une contre-indication à l'utilisation de l'héparine (par exemple, les patients qui souffrent de thrombocytopenie, de coagulopathie sévère, d'une hémorragie active ou d'une hémorragie intracérébrale récente) ne reçoivent pas la pharmacoprophylaxie (classe 1B). Nous suggérons plutôt un traitement prophylactique par voie mécanique, par exemple des bas de contention graduée ou des dispositifs de compression intermittente (classe 2C), sauf en cas de contre-indication. Lorsque le risque diminue, nous vous suggérons de commencer une pharmacoprophylaxie (classe 2C).

Principe de base. Les patients en soins intensifs présentent des risques de thrombose veineuse profonde (TVP) (380). Il est logique que les patients atteints de sepsis sévère présentent des risques similaires ou plus élevés que la population générale en soins intensifs. Les conséquences de la thrombo-embolie veineuse dans le cas d'un sepsis (risque accru d'une embolie pulmonaire potentiellement mortelle chez un patient déjà en danger sur le plan hémodynamique) sont terribles. Par conséquent, la prévention contre la thrombo-embolie veineuse est vivement souhaitable, surtout si cela peut se faire en toute sécurité et de manière efficace.

La prophylaxie est généralement efficace. En particulier, neuf essais cliniques randomisés contrôlés par placebo de prophylaxies contre la thrombo-embolie veineuse ont été effectués dans la population générale des patients gravement malades (381–389). Tous les essais ont montré la réduction de la thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire, un avantage également confirmé par des méta-analyses (390, 391). Ainsi, la preuve renforce considérablement la valeur de la prophylaxie en prévention de la thromboembolie veineuse (classe 1A). La prévalence de l'infection/du sepsis était de 17 % dans les études pouvant contribuer à vérifier cette affirmation. Une étude s'est portée uniquement sur les patients en soins

intensifs et 52 % des participants ont présenté une infection/ un sepsis. La nécessité d'extrapoler de la population générale de patients gravement malades aux patients dans un état critique et aux patients atteints de sepsis fait perdre de la valeur à l'élément de preuve. Le fait que l'effet soit notable et que les données soient fiables permet d'atténuer quelque peu l'extrapolation, conduisant à une détermination de classe B. Étant donné que le risque d'administration chez le patient est faible, la gravité de non-administration peut être importante et le coût est faible, l'importance de la recommandation est élevée (1).

La détermination du mode de traitement de la prophylaxie est résolument plus difficile. Le Canadian Critical Care Trials Group (Groupe canadien d'essais en soins intensifs) a comparé l'HNF (5 000 UI deux fois par jour) à l'HBPM (daltéparine, 5 000 UI une fois par jour et une deuxième injection de placebo pour assurer l'équivalence avec contrôle parallèle) (392). Aucune différence notable en termes statistiques dans les thromboses veineuses profondes asymptomatiques n'a été trouvée entre les deux groupes (indice de risque, 0,92 ; IC à 95 %, 0,68–1,23 ; $p = 0,57$), mais la proportion de patients diagnostiqués avec une embolie pulmonaire sur un scanogramme, un scan perfusion-ventilation à haute probabilité ou une autopsie était considérablement plus faible dans le groupe des HBPM (indice de risque, 0,51 ; IC à 95 %, 0,30–0,88 ; $p = 0,01$). L'étude n'a pas tenu compte de l'utilisation d'autres formes d'HBPM. Ces données suggèrent que l'HBPM (daltéparine) est le traitement adéquat par rapport à l'HNF administrée deux fois par jour chez les patients dans un état critique. En outre, étant donné que des patients atteints de sepsis ont participé à l'étude, l'élément de preuve qui appuie l'utilisation de daltéparine plutôt que l'HNF deux fois par jour chez les patients dans un état critique, et peut-être atteints de sepsis, est fiable. De même, une méta-analyse des patients gravement malades et hospitalisés en médecine générale, comparant l'HNF deux fois et trois fois par jour, a démontré que le schéma de cette dernière était plus efficace pour la prévention de la thrombo-embolie veineuse, mais que le dosage deux fois par jour produit moins de saignements (393). Les patients dans un état critique et ceux atteints de sepsis ont été inclus dans ces analyses, mais leur nombre n'est pas précis. Néanmoins, la qualité des preuves appuyant la thèse du dosage d'HNF trois fois par jour, par opposition à deux fois par jour, dans la prévention de la thrombo-embolie veineuse chez les patients gravement malades est élevée (A). Cependant, la comparaison entre l'HBPM et l'HNF deux fois par jour ou la comparaison entre l'HNF deux fois par jour et l'HNF trois fois par jour, dans le cas d'un sepsis, nécessite une extrapolation, ce qui entraîne la dévaluation des données. Aucune donnée n'existe sur la comparaison directe entre l'HBPM et l'HNF administrée trois fois par jour comme il n'existe aucune étude comparant directement le dosage de l'HNF deux fois par jour au dosage de l'HNF trois fois par jour chez les patients atteints de sepsis ou dans un état critique. Par conséquent, il n'est pas possible d'affirmer que l'HBPM est supérieure à l'HNF trois fois par jour ou qu'un dosage quotidien trois fois par jour est supérieur à une double administration quotidienne en sepsis. Cela fait perdre de la valeur à l'élément de preuve et par conséquent à la recommandation.

Douketis et d'autres (394) ont mené une étude sur 120 patients dans un état critique atteints d'insuffisance rénale aiguë (suppression de la créatinine < 30ml/min). Ceux-ci ont reçu la prophylaxie de la thrombo-embolie veineuse avec daltéparine

(5 000 UI par jour) pendant 4 à 14 jours et avaient au moins un niveau anti-facteur Xa de différence mesuré. Aucun patient ne présentait de bio-accumulation (niveau anti-facteur Xa de différence inférieur à 0,06 UI/ml). L'incidence des saignements majeurs était quelque peu plus élevée que dans les essais d'autres agents, mais la plupart des autres études n'impliquaient pas de patients dans un état critique, chez qui le risque de saignement est plus élevé. En outre, le saignement ne correspondait pas aux niveaux de différence minimum détectables (394). Par conséquent, nous recommandons l'administration de la daltéparine à des patients dans un état critique souffrant d'insuffisance rénale aiguë (A). Les données sur les autres HBPM sont manquantes. Par conséquent, ces formulaires devraient probablement être évités ou, s'ils sont utilisés, il est indispensable de surveiller les niveaux anti-facteurs Xa (classe 2C). L'HNF n'est pas délogée par les reins et reste inoffensive (classe 1A).

Les méthodes par voie mécanique (dispositifs de compression intermittente et bas de contention graduée) sont recommandées lorsque l'anticoagulation est contre-indiquée (395–397). Une méta-analyse de 11 études, avec six ECR, publiée dans la bibliothèque Cochrane a démontré que la combinaison de la prophylaxie pharmacologique et mécanique est supérieure à chaque modalité autonome pour prévenir la thrombose veineuse profonde et s'avère plus efficace que la compression seule dans la prévention de l'embolie pulmonaire (398). L'analyse n'a pas donné la priorité aux patients atteints de sepsis ou dans un état critique, mais inclut des études de prophylaxie après chirurgie orthopédique, pelvienne et cardiaque. En outre, le type de la prophylaxie pharmacologique a varié, y compris la warfarine, l'aspirine, l'HNF et l'HBPM. Néanmoins, le risque minimal lié aux dispositifs de compression nous amène à recommander la thérapie de combinaison dans la plupart des cas. Chez les patients qui présentent des risques très élevés, l'HBPM est plus souhaitable que l'HNF (392, 399–401). Les patients traités avec de l'héparine doivent être surveillés pour le développement d'une thrombopénie liée à l'héparine. Ces recommandations sont conformes à ceux élaborés par l'American College of Chest Physicians (Faculté américaine des pneumologues) (402).

U. Prophylaxie de l'ulcère lié au stress

1. Nous recommandons que la prophylaxie de l'ulcère lié au stress utilisant un H₂-bloquant ou un inhibiteur de la pompe à protons doit être administrée aux patients présentant un choc septique/un sepsis sévère avec facteurs de risque hémorragique (classe 1B).
2. Lorsque la prophylaxie de l'ulcère lié au stress est utilisée, nous suggérons l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons au lieu de récepteurs antagonistes H₂ (H2RA) (classe 2C).
3. Nous suggérons que les patients sans facteurs de risque ne reçoivent pas de prophylaxie (classe 2B).

Principe de base. Bien qu'aucune étude n'ait été effectuée de manière spécifique chez les patients présentant un sepsis sévère, des essais confirmant l'avantage de la prophylaxie de l'ulcère lié au stress dans la réduction de saignements au niveau du système gastro-intestinal supérieur (GI) dans les populations générales en soins intensifs ont inclus 20 à 25 % des patients atteints de sepsis (403–406). Cet avantage devrait s'appliquer aux patients atteints de sepsis sévère et de choc septique. En outre, les facteurs de risque hémorragique du système gastro-intestinal (par exemple, la coagulopathie, la ventilation mécanique pendant

au moins 48 heures et éventuellement une hypotension) sont fréquemment présents chez les patients atteints de sepsis sévère et de choc septique (407, 408). Les patients qui ne présentent pas ces facteurs ont peu de risque (0,2 % ; IC à 95 %, 0,02–0,5) d'avoir des saignements cliniquement importants (407).

Les anciennes et nouvelles méta-analyses montrent une réduction liée à la prophylaxie de l'hémorragie gastro-intestinale supérieure cliniquement importante, que nous considérons comme significative même en l'absence d'avantage en termes de mortalité (409–411). L'avantage de la prévention des saignements gastro-intestinaux supérieurs doit être mesuré par rapport à l'effet potentiel (non prouvé) du pH accru de l'estomac sur une plus grande incidence de pneumonie sous ventilation assistée (PVA) et d'infection à *C. difficile* (409, 412, 413). (Voir **Contenu numérique supplémentaire 7 et 8** [<http://links.lww.com/CCM/A615>], Tableaux de données probantes récapitulatifs sur les effets des traitements sur des résultats spécifiques). Dans une hypothèse exploratoire, nous avons considéré (tout comme les auteurs de la méta-analyse) (411) la possibilité suivant laquelle la prophylaxie pourrait être plus défavorable que favorable chez les patients recevant une nutrition entérale, mais nous avons décidé de fournir une recommandation tout en réduisant la qualité de l'élément de preuve. L'équilibre entre les avantages et les risques peut donc dépendre des caractéristiques de chaque patient ainsi que de l'épidémiologie locale de PVA et d'infections à *C. difficile*. Le principe de base qui nous permet de considérer uniquement la suppression de la production d'acide (et non du sucralfate) repose sur l'étude de 1 200 patients par Cook et d'autres qui ont mené une comparaison entre les H₂-bloquants et le sucralfate (414). Des méta-analyses plus récentes fournissent des éléments de preuve de qualité inférieure suggérant une protection contre l'hémorragie gastro-intestinale plus efficace grâce à l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons qu'avec des H₂RA (415–417). Les patients devraient être évalués périodiquement pour le besoin de continuité de la prophylaxie.

V. Nutrition

1. Nous vous suggérons une administration par voie orale ou entérale (si nécessaire), selon la tolérance, plutôt qu'un jeûne complet ou l'administration de glucose uniquement par voie intraveineuse dans les 48 premières heures après un diagnostic de sepsis sévère/de choc septique (classe 2C).
2. Nous suggérons d'éviter une alimentation obligatoire complète au niveau calorique pendant la première semaine, nous recommandons plutôt une alimentation légère (par exemple, jusqu'à 500 kcal par jour), avec une progression basée sur le rythme toléré (classe 2B).
3. Nous suggérons une alimentation en glucose par voie intraveineuse et entérale plutôt qu'une nutrition parentérale totale (NPT) ou une nutrition parentérale en conjonction avec une alimentation entérale dans les 7 premiers jours après un diagnostic de sepsis sévère/de choc septique (classe 2B).
4. Nous suggérons une nutrition avec absence de supplémentation immunomodulatrice spécifique chez les patients présentant un sepsis sévère (classe 2C).

Principe de base. Une nutrition entérale précoce a des avantages théoriques : l'intégrité de la muqueuse de l'intestin et la prévention d'une translocation bactérienne et de dysfonctionnement organique. Cependant, le risque d'ischémie

est également à prendre en compte, principalement chez les patients instables sur le plan hémodynamique.

Malheureusement, aucun essai clinique n'a résolu de manière spécifique l'alimentation précoce chez des patients atteints de sepsis. Des études sur différentes sous-populations de patients dans un état critique, pour la plupart des patients opérés, ne sont pas cohérentes, avec une grande variabilité dans les groupes d'intervention et de contrôle. En effet, elles sont toutes de faible qualité méthodologique (418–427) et aucune n'était axée individuellement sur la mortalité, avec des taux de mortalité très faibles (418–420, 423, 426). Les auteurs des méta-analyses de stratégies de nutrition optimale pour les maladies d'état critique, qui ont été publiées antérieurement, ont tous indiqué que les études auxquelles ils avaient participé présentaient une hétérogénéité élevée et une qualité de niveau faible (418–430). Bien qu'aucun effet constant sur la mortalité n'ait été observé, des éléments de preuve montrant les bienfaits de certaines alimentations entérales précoces ont été mis en évidence dans les résultats secondaires, comme la réduction de l'incidence des complications infectieuses (418, 422, 426, 427–430), la réduction de la durée de la ventilation mécanique (421, 427), la réduction des admissions en soins intensifs (421, 427) et le nombre de séjours à l'hôpital (428). Aucun élément de preuve défavorable n'a été démontré dans l'une de ces études. Par conséquent, il n'existe pas de preuves suffisantes permettant d'émettre une recommandation fiable, mais la suggestion du caractère favorable ou défavorable appuie la suggestion selon laquelle certaines alimentations entérales sont justifiées.

Les études menant une comparaison entre l'alimentation entérale précoce complète au niveau calorique et des cibles inférieures dans le cas de maladies critiques ont donné des résultats non concluants. Dans quatre études, aucun effet sur la mortalité n'a été observé (431–434) ; une étude a signalé moins de complications infectieuses (431), les autres ont signalé une diarrhée accrue et des résidus gastriques (433, 434) et une augmentation de l'incidence des complications infectieuses avec une alimentation complète au niveau calorique (432). Dans une autre étude, la mortalité était plus élevée avec une alimentation plus importante, mais les différences dans les stratégies d'alimentation étaient modérées et l'échantillon était de petite taille (435). Ainsi, l'élément de preuve est insuffisant pour appuyer la thèse de l'apport calorique complet pour une cible précoce et, en effet, certains risques défavorables existent. Une sous-alimentation (60 %–70 % de la cible) ou une alimentation trophique (limite supérieure de 500 kcal) est probablement une meilleure stratégie nutritionnelle dans la première semaine de sepsis sévère/de choc septique. Cette limite supérieure de l'alimentation trophique est quelque peu arbitraire, mais basée en partie sur le fait que les deux études récentes ont utilisé une plage de 240 à 480 kcal (433, 434). Les stratégies de sous-alimentation/d'alimentation trophique n'ont pas exclu l'alimentation avancée selon la tolérance chez les personnes présentant une amélioration rapide.

Certaines formes de nutrition parentérale ont été comparées aux stratégies d'alimentation alternatives (par exemple, jeûne ou nutrition entérale) dans plus de 50 études, bien qu'une seule analyse exclusive de sepsis (436) et huit méta-analyses ont été publiées (429, 437–443). Parmi les méta-analyses, deux récapitulent les comparaisons entre la nutrition parentérale, le jeûne et l'alimentation au glucose par voie intraveineuse (437, 438) et six ont mis l'accent sur la nutrition parentérale par rapport

à la nutrition entérale (429, 439–443), deux d'entre elles ont tenté d'étudier l'effet de la nutrition entérale précoce (441, 442). Récemment, une étude beaucoup plus importante que la plupart des essais antérieurs en nutrition a mené une comparaison entre des patients en soins intensifs introduits de manière précoce à une alimentation parentérale afin d'augmenter l'alimentation entérale et des patients recevant une alimentation entérale avec une introduction tardive de l'alimentation parentérale si nécessaire (444).

Aucun élément de preuve direct ne montre les bienfaits ou méfaits de la nutrition parentérale au cours des 48 premières heures de sepsis. Les éléments de preuve proviennent plutôt essentiellement de patients souffrant de chirurgie, de brûlures et de traumatismes. Aucune des méta-analyses n'indique que la nutrition parentérale est avantageuse en termes de mortalité, sauf une qui suggère qu'elle peut être plus avantageuse que l'introduction tardive de la nutrition entérale (442). Plusieurs ont suggéré que la nutrition parentérale présentait des complications infectieuses plus importantes par rapport au glucose à jeun ou par voie intraveineuse et par rapport à la nutrition entérale (429, 431, 438, 439, 442). L'alimentation entérale était associée à un taux plus élevé de complications entérales (par exemple, la diarrhée) que la nutrition parentérale (438). L'utilisation de la nutrition parentérale pour compléter l'alimentation entérale a aussi été analysée par Dhaliwal et d'autres (440), qui n'ont pas non plus signalé d'avantages. L'essai mené par Casaer (444) a signalé que l'introduction précoce de la nutrition parentérale a conduit à des séjours à l'hôpital et en soins intensifs plus longs, à une plus longue durée de soutien des organes et à une incidence plus élevée d'infection nosocomiale acquise en soins intensifs. Un cinquième des patients présentait un sepsis et il n'y n'avait aucune indication d'hétérogénéité des effets du traitement entre les divers sous-groupes, y compris les sujets souffrant de sepsis. Par conséquent, aucune étude ne suggère la supériorité de la nutrition parentérale totale (NPT) par rapport à la nutrition entérale seule au cours des 24 premières heures. D'ailleurs, il est suggéré que la nutrition entérale peut en fait être supérieure à la NPT en ce qui concerne les complications infectieuses et la nécessité éventuelle de soins intensifs et de soutien des organes.

La fonction du système immunitaire peut être modifiée par le biais de modifications à l'apport de certains nutriments comme l'arginine, la glutamine ou les acides gras oméga-3. De nombreuses études ont cherché à déterminer si l'utilisation de ces agents comme suppléments nutritionnels peut influencer sur le cours de maladies graves, mais peu ont spécifiquement abordé leur utilisation précoce dans le cas d'un sepsis. Quatre méta-analyses ont évalué la nutrition améliorant le système immunitaire et n'ont trouvé aucune différence en termes de mortalité, que ce soit chez les patients en chirurgie ou chez les patients médicaux (445–448). Cependant, elles ont analysé toutes les études ensemble, quelle que soit la composante immunitaire utilisée, ce qui a pu compromettre leurs conclusions. D'autres études individuelles ont analysé les régimes avec un mélange d'arginine, de glutamine, d'antioxydants et/ou d'oméga-3, avec des résultats négatifs (449, 450), y compris une étude de petite envergure chez des patients septiques révélant une augmentation non significative de mortalité en soins intensifs (451, 452).

Arginine.

La disponibilité de l'arginine est réduite en cas de sepsis, ce qui peut conduire à une synthèse de monoxyde d'azote réduite, une perte du règlement microcirculatoire et une augmentation

de la production de superoxyde et de peroxyde nitrite. Cependant, la supplémentation en arginine pourrait conduire à une vasodilatation et une hypotension indésirables (452, 453). Les essais sur des humains de supplémentation en L-arginine ont généralement été de petite envergure et ont indiqué des effets variables sur la mortalité (454–457). La seule étude chez des patients septiques a montré des taux de survie améliorés, mais présentait des limites dans la conception de l'étude (455). D'autres études n'ont suggéré aucun avantage (449, 454, 455) ou dommage éventuel (455) dans le sous-groupe de patients septiques. Certains auteurs ont constaté une amélioration des résultats secondaires chez les patients septiques, comme des complications infectieuses réduites (454, 455) et une durée d'hospitalisation diminuée (454), mais la pertinence de ces résultats face aux dommages potentiels n'est pas claire.

Glutamine.

Les niveaux de glutamine sont également réduits lors de maladies graves. Une supplémentation exogène peut améliorer l'atrophie et la perméabilité de la muqueuse intestinale, ce qui peut éventuellement mener à une translocation bactérienne réduite. D'autres avantages potentiels sont une fonction des cellules immunitaires améliorée, une production de cytokines pro-inflammatoires diminuée, des niveaux plus élevés de glutathion et une capacité antioxydante plus importante (452, 453). Cependant, la signification clinique de ces résultats n'est pas clairement établie.

Même si une méta-analyse précédente a indiqué une réduction de la mortalité (428), quatre autres méta-analyses ne l'ont pas indiqué (458–462). D'autres études de petite envergure non incluses dans ces méta-analyses ont montré des résultats similaires (463, 464). De même, trois études récentes bien conçues n'ont pas pu démontrer d'avantages en termes de mortalité dans les analyses primaires (227, 465, 466), mais encore une fois, aucune n'a porté spécifiquement sur les patients septiques. Deux études de petite envergure sur des patients septiques n'ont montré aucun avantage en termes de taux de mortalité (467, 468) mais une réduction significative de complications infectieuses (467) et une récupération plus rapide du dysfonctionnement organique (468). Certaines études et méta-analyses individuelles précédentes ont montré des résultats secondaires positifs, comme la réduction de la morbidité infectieuse (461, 462, 465) et du dysfonctionnement organique (462). Des effets bénéfiques ont été trouvés en grande partie dans les essais utilisant la glutamine par voie parentérale plutôt que par voie entérale. Toutefois, des études récentes et d'une taille considérable n'ont pas pu démontrer une réduction des complications infectieuses (227) ou un dysfonctionnement organique (465, 466), même avec la glutamine par voie parentérale. Un essai en cours (REDOXS) impliquant 1 200 patients testera la glutamine par voie entérale et par voie parentérale et la supplémentation en antioxydants chez des patients gravement malades, sous ventilation mécanique (469). Même si aucun avantage clair n'a pu être démontré dans des essais cliniques avec de la glutamine en supplément, il n'y a eu aucun signe de dommage.

Les acides gras oméga-3 d'acide eicosapentaénoïque (AEP) et d'acide gamma-linolénique (AGL) sont des précurseurs éicosanoïdes. Les prostaglandines, leucotriènes et thromboxanes produites à partir d'AEP/AGL sont moins puissantes que leurs équivalents dérivés de l'acide arachidonique, réduisant l'impact pro-inflammatoire sur la réponse immunitaire (452, 453). Trois études préalables ont été résumées dans une méta-analyse qui a

signalé une réduction significative de la mortalité, une augmentation des jours sans ventilateur et une réduction des risques de nouveau dysfonctionnement organique (470). Cependant, une seule étude portait sur des patients septiques (471), aucune ne portait individuellement sur la mortalité (472, 473) et les trois utilisaient une alimentation à teneur élevée en lipides oméga-6 dans le groupe témoin, ce qui n'est pas la norme habituelle des soins pour les malades atteints d'une maladie grave. Les auteurs, qui pour la première fois ont signalé une réduction de la mortalité en sepsis (471), ont mené une étude de suivi multicentrique et ont encore constaté une amélioration des résultats de non-mortalité, mais notamment avec aucun effet tangible sur la mortalité (474). D'autres études utilisant de l'huile de poisson par voie entérale (475–477) ou parentérale (478–480) n'ont pas pu confirmer ces résultats dans des maladies générales graves ou des lésions pulmonaires aiguës. Ainsi, aucune constatation importante et reproductible ne suggère clairement qu'il est avantageux d'utiliser des suppléments nutritionnels immunomodulateurs en sepsis, bien que de plus grands essais sont en cours.

W. Établissement d'objectifs de soins

1. Nous recommandons que les objectifs de soins et de pronostic soient abordés avec les patients et familles (classe 1B).
2. Nous recommandons que les objectifs de soins soient incorporés dans le traitement et la planification des soins de fin de vie, en utilisant les principes de soins palliatifs, le cas échéant (classe 1B).
3. Nous suggérons que les objectifs de soins soient abordés dès que possible, mais pas plus de 72 heures après l'admission aux soins intensifs (classe 2C).

Principe de base. La majorité des patients en soins intensifs reçoivent des soins complets avec des traitements agressifs essentiels au maintien de la vie. De nombreux patients souffrant de défaillance multiviscérale ou de graves lésions neurologiques ne survivront pas ou auront une mauvaise qualité de vie. Les décisions de fournir des traitements de maintien en vie moins agressifs ou de retirer ces traitements de maintien en vie chez ce genre de patients peuvent être dans le meilleur intérêt du patient et peuvent être ce que les patients et leur famille souhaitent (481). Les médecins ont différentes pratiques de fin de vie, basées sur la région de leur pratique, leur culture et leur religion (482). Bien que les résultats du traitement de soins intensifs chez des patients gravement malades peuvent être difficiles à pronostiquer avec précision, une définition d'objectifs réalistes de traitement est importante dans la promotion des soins centrés sur le patient en soins intensifs (483). Les modèles de structuration des initiatives visant à améliorer les soins dans l'unité de soins intensifs soulignent l'importance d'intégrer les objectifs de soins ainsi que le pronostic des plans de traitement (484). En outre, discuter du pronostic pour réaliser les objectifs de soins et le niveau de certitude du pronostic a été identifié comme un élément important du processus décisionnel de substitution en soins intensifs (485, 486). Cependant, il existe des variations dans l'utilisation de la planification des soins avancés et dans l'intégration des soins palliatifs et de fin de vie en soins intensifs, ce qui peut conduire à des conflits susceptibles de menacer la qualité globale des soins (487, 488). L'utilisation de conférences familiales proactives pour identifier de meilleures directives et les objectifs de traitement dans les 72 heures suivant l'admission aux soins intensifs favorise

la communication et la compréhension entre la famille du patient et l'équipe soignante ; augmente la satisfaction de la famille ; diminue le stress, l'anxiété et la dépression chez les membres survivants de la famille ; facilite la prise de décision de fin de vie et raccourcit la durée du séjour des patients qui meurent en soins intensifs (489–494). Les directives de pratiques cliniques pour la prise en charge du patient en soins intensifs et de la famille soulignent l'importance : d'organiser des conférences de soins précoces et répétées pour réduire le stress familial et améliorer la cohérence de la communication ; de rendre les visites ouvertes et flexibles ; d'autoriser la présence de la famille au cours des séances cliniques et en réanimation et de prêter attention au soutien culturel et spirituel (495). En outre, l'intégration de la planification avancée des soins et des soins palliatifs axés sur la gestion de la douleur, le contrôle des symptômes et le soutien de la famille se sont avérés être bénéfiques pour la gestion des symptômes et le confort des patients et ont permis d'améliorer la communication avec la famille (484, 490, 496).

CONSIDÉRATIONS PÉDIATRIQUES EN SEPSIS SÉVÈRE (TABLEAU 9)

Alors que le sepsis chez les enfants est une cause majeure de décès dans les pays industrialisés disposant de services de soins intensifs de pointe, la mortalité globale de sepsis sévère est beaucoup plus faible que chez les adultes, estimée à environ 2 % à 10 % (497–499). À l'hôpital, le taux de mortalité lié au sepsis sévère est de 2 % chez les enfants auparavant en bonne santé et de 8 % chez les enfants chroniquement malades aux États-Unis (497). Les définitions du sepsis, du sepsis sévère, du choc septique et du syndrome de défaillance multiviscérale sont semblables aux définitions pour l'adulte, mais dépendent des valeurs seuils de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire et de la leucocytémie en fonction de l'âge (500, 501). Ce document fournit uniquement des recommandations pour les nourrissons nés à terme et les enfants de pays industrialisés ayant un accès complet à des unités de soins intensifs avec ventilation mécanique.

A. Réanimation initiale

1. Nous suggérons de commencer avec de l'oxygène administré par masque facial ou, si nécessaire et disponible, par canule nasale à haut débit ou par ventilation spontanée en pression positive continue nasopharyngienne en cas de détresse respiratoire et hypoxémie. L'accès intra-veineux périphérique ou la perfusion intra-osseuse peuvent être utilisés pour la réanimation liquidienne et la perfusion inotrope lorsqu'une ligne centrale n'est pas disponible. Si la ventilation mécanique est nécessaire, alors une instabilité cardiovasculaire pendant l'intubation est moins probable après une réanimation cardio-vasculaire appropriée (classe 2C).

Principe de base. En raison de leur faible capacité résiduelle fonctionnelle, les nouveau-nés et nourrissons présentant un sepsis sévère peuvent avoir besoin d'une intubation précoce ; toutefois, lors de l'intubation et de la ventilation mécanique, une augmentation de la pression intrathoracique peut réduire le retour veineux et mener à une aggravation du choc si le volume du patient n'est pas chargé. Pour les patients qui désaturent malgré l'administration d'oxygène par masque facial, l'administration d'oxygène par canule nasale à haut débit ou par ventilation spontanée en pression positive continue

TABLEAU 9. Recommandations : Considérations Particulières En Pédiatrie**A. Réanimation initiale**

1. Pour traiter l'hypoxémie et la détresse respiratoire, commencez par administrer de l'oxygène par masque facial ou, si nécessaire et disponible, par canule nasale à haut débit ou par ventilation spontanée en pression positive continue nasopharyngienne. Pour améliorer la circulation, un accès intraveineux périphérique ou intra-osseux peut être utilisé pour la réanimation liquidienne et la perfusion inotrope lorsqu'aucun cathéter central n'est disponible. Si une ventilation mécanique est nécessaire, l'instabilité cardio-vasculaire durant l'intubation est moins probable après une réanimation cardio-vasculaire appropriée (classe 2C).
2. Points de repère thérapeutiques initiaux de la réanimation du choc septique : un remplissage capillaire \leq à 2 secondes, une pression artérielle normale pour l'âge, des pouls normaux sans différentiel entre les pouls centraux et périphériques, des extrémités chaudes, une diurèse $>$ à 1 ml/kg/h et un état mental normal. Une saturation en oxygène veineuse centrale \geq à 70 % et un index cardiaque entre 3,3 et 6,0 l/min/m² doit être ciblé par la suite (classe 2C).
3. Suivez les directives de l'American College of Critical Care Medicine-Pediatric Advanced Life Support (Faculté américaine de médecine en soins intensifs et de réanimation pédiatrique) pour la gestion du choc septique (classe 1C).
4. Détectez et inversez les pneumothorax, les tamponnades péricardiques ou urgences endocriniennes chez les patients atteints de choc réfractaire (classe 1C).

B. Antibiotiques et contrôle à la source

1. Des antibiotiques empiriques doivent être administrés dans l'heure suivant la détection d'un sepsis sévère. Des hémocultures doivent être obtenues avant l'administration des antibiotiques lorsque cela est possible, mais cela ne doit pas retarder l'administration. Le choix du médicament empirique doit être modifié selon les écologies épidémiques et endémiques (par exemple, H1N1, SARM, paludisme résistant à la chloroquine, pneumocoques résistants à la pénicilline, récent séjour en unité de soins intensifs, neutropénie) (classe 1D).
2. De la clindamycine et de l'anti-toxine pour le traitement du syndrome de choc toxique avec hypotension réfractaire (classe 2D).
3. Contrôle à la source précoce et agressif (classe 1D).
4. La colite à *Clostridium difficile* doit être traitée avec des antibiotiques administrés par voie entérale si cette dernière est tolérée. La vancomycine par voie orale est préférable dans le cas d'une maladie grave (classe 1A).

C. Réanimation liquidienne

1. Dans les pays industrialisés ayant accès aux inotropes et à la ventilation mécanique, la réanimation initiale de choc hypovolémique commence par une perfusion de cristalloïdes isotoniques ou d'albumine avec des bolus contenant jusqu'à 20 ml/kg de cristalloïdes (ou d'un équivalent de l'albumine) durant 5 à 10 minutes, titrés pour inverser une hypotension, augmenter le débit urinaire et atteindre un remplissage capillaire, des pouls périphériques et un niveau de conscience normaux sans induire d'hépatomégalie ou de râles. En présence d'hépatomégalie ou de râles, la thérapie inotrope doit être mise en œuvre, et non la réanimation liquidienne. Chez les enfants souffrant pas d'hypotension mais atteints d'anémie hémolytique sévère (crises graves de paludisme ou de drépanocytose), la transfusion sanguine est considérée comme plus efficace que les bolus de cristalloïdes ou d'albumine (classe 2C).

D. Inotropes/Vasopresseurs/Vasodilatateurs

1. Procédez à la thérapie inotrope périphérique jusqu'à ce qu'un accès veineux central puisse être mis en place chez les enfants non réceptifs à la réanimation liquidienne (classe 2C).
2. Les patients présentant un débit cardiaque faible et des états élevés de résistance vasculaire systémique avec une pression artérielle normale, doivent suivre des traitements vasodilatateurs en plus de la prise d'inotropes (classe 2C).

E. Oxygénation extracorporelle

1. Envisagez l'oxygénation extracorporelle en cas de choc septique pédiatrique réfractaire et d'insuffisance respiratoire (classe 2C).

F. Corticostéroïdes

1. Lancez un traitement d'hydrocortisone en temps opportun chez les enfants atteints de choc réfractaire au liquide résistant à la catécholamine, chez qui une insuffisance surrénale absolue (classique) est soupçonnée ou avérée (classe 1A).

G. Protéine C et concentré de protéine C activée

Aucune recommandation étant donné que ce traitement n'est plus disponible.

H. Produits sanguins et plasma thérapeutiques

1. Objectifs d'hémoglobine chez les enfants similaires à ceux des adultes. Au cours de la réanimation d'un faible choc de saturation d'oxygène de la veine cave supérieure ($<$ à 70 %), des taux d'hémoglobine de 10 g/dl sont ciblés. Après stabilisation et rétablissement d'un choc et d'une hypoxémie, un objectif $>$ à 7,0 g/dl peut être considéré comme raisonnable (classe 1B).
2. Objectifs de transfusion plaquettaire chez les enfants similaires à ceux des adultes (classe 2C).

(suite)

TABLEAU 9. Recommandations (Suite) : Considérations Particulières En Pédiatrie

- Utilisez des plasmas thérapeutiques chez les enfants pour corriger les troubles de purpura thrombotique liés au sepsis, y compris la coagulation intravasculaire disséminée progressive, la microangiopathie thrombotique secondaire et le purpura thrombotique thrombocytopenique (classe 2C).

I. Ventilation mécanique.

- Stratégies de protection du poumon durant la ventilation mécanique (classe 2C)

J. Toxicité des sédatifs, des analgésiques et autres médicaments

- Nous recommandons l'utilisation de sédatifs avec un objectif de sédation chez les patients sous ventilation mécanique gravement malades et atteints de sepsis (classe 1D).
- Suivez les laboratoires de toxicité des médicaments, car le métabolisme des médicaments est réduit lors d'un sepsis sévère, augmentant chez les enfants le risque d'effets indésirables dus aux médicaments (classe 1C).

K. Contrôle glycémique

- Contrôlez l'hyperglycémie en utilisant un objectif similaire à celui des adultes ≤ 180 mg/dl. Une perfusion de glucose doit accompagner l'insulinothérapie chez les nouveau-nés et les enfants, car certains enfants hyperglycémiques ne produisent pas d'insuline, alors que d'autres sont insulino-résistants (classe 2C).

L. Produits diurétiques et traitement de substitution rénale

- Utilisez des produits diurétiques pour inverser la surcharge liquidienne lorsque le choc a été résolu et si cela est infructueux, nous recommandons une hémofiltration veino-veineuse continue ou une dialyse intermittente pour empêcher une surcharge liquidienne supérieure à 10 % du poids total du corps (classe 2C).

M. Prophylaxie de la thrombose veineuse profonde (TVP)

Pas de recommandations concernant l'utilisation de la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde (TVP) chez les enfants prépubertaires atteints de sepsis sévère.

N. Prophylaxie de l'ulcère lié au stress

Pas de recommandations concernant l'utilisation de la prophylaxie de l'ulcère lié au stress chez les enfants prépubertaires atteints de sepsis sévère.

O. Nutrition

- Nutrition entérale à utiliser chez les enfants qui peuvent la tolérer ; alimentation parentérale chez ceux qui ne peuvent pas (classe 2C).

nasopharyngienne peut s'avérer utile pour accroître la capacité résiduelle fonctionnelle et réduire le travail respiratoire, permettant ainsi la création d'un accès par voie intraveineuse ou intra-osseuse pour la réanimation liquidienne et la livraison inotrope périphérique (502, 503). Les sédatifs entraînent des effets indésirables importants chez ces patients. L'étomidate est par exemple associée à une mortalité accrue chez les enfants présentant un sepsis méningococcique à cause de l'effet de la suppression surrénalienne (504, 505). Atteindre l'accès central pouvant s'avérer plus difficile chez les enfants que les adultes, le recours aux accès périphériques ou intra-osseux peut remplacer l'accès central.

- Nous suggérons que les critères initiaux d'évaluation thérapeutique de réanimation en cas de choc septique soit un remplissage capillaire ≤ 2 s, une tension artérielle normale pour l'âge, des pouls normaux sans différentiel entre les pouls centraux et périphériques, des extrémités chaudes, une diurèse > 1 ml/kg/het un état mental normal. Par la suite, une saturation veineuse centrale en oxygène supérieure ou égale à 70 % et un index cardiaque entre 3,3 et 6,0 l/min/m² doit être ciblée (classe 2C).

Principe de base. Les directives pour adultes recommandent aussi la suppression du lactate, mais généralement les enfants ont des taux de lactate normaux lors d'un choc septique. En

raison des nombreuses modalités utilisées pour mesurer la saturation veineuse centrale en oxygène et l'index cardiaque, le choix est laissé à la discrétion du praticien (506–512).

- Nous recommandons de suivre les directives de l'American College of Critical Care Medicine-Pediatric Advanced Life Support (Faculté américaine de médecine en soins intensifs et de réanimation pédiatrique avancée) pour la gestion du choc septique (classe 1C).

Principe de base. Les directives recommandées sont résumées dans le schéma 2 (510–512).

- Nous recommandons d'évaluer et d'inverser le pneumothorax, la tamponnade péricardique ou les urgences endocriniennes chez les patients atteints de choc réfractaire (classe 1C).

Principe de base. Les urgences endocriniennes incluent l'hypoadrénalisme et l'hypothyroïdie. Chez certains patients, l'hypertension intra-abdominale peut aussi être prise en considération (513–515).

B. Antibiotiques et contrôle à la source

- Nous recommandons que des antimicrobiens empiriques soient administrés dans l'heure suivant l'identification du sepsis sévère. Des hémocultures doivent être obtenues avant

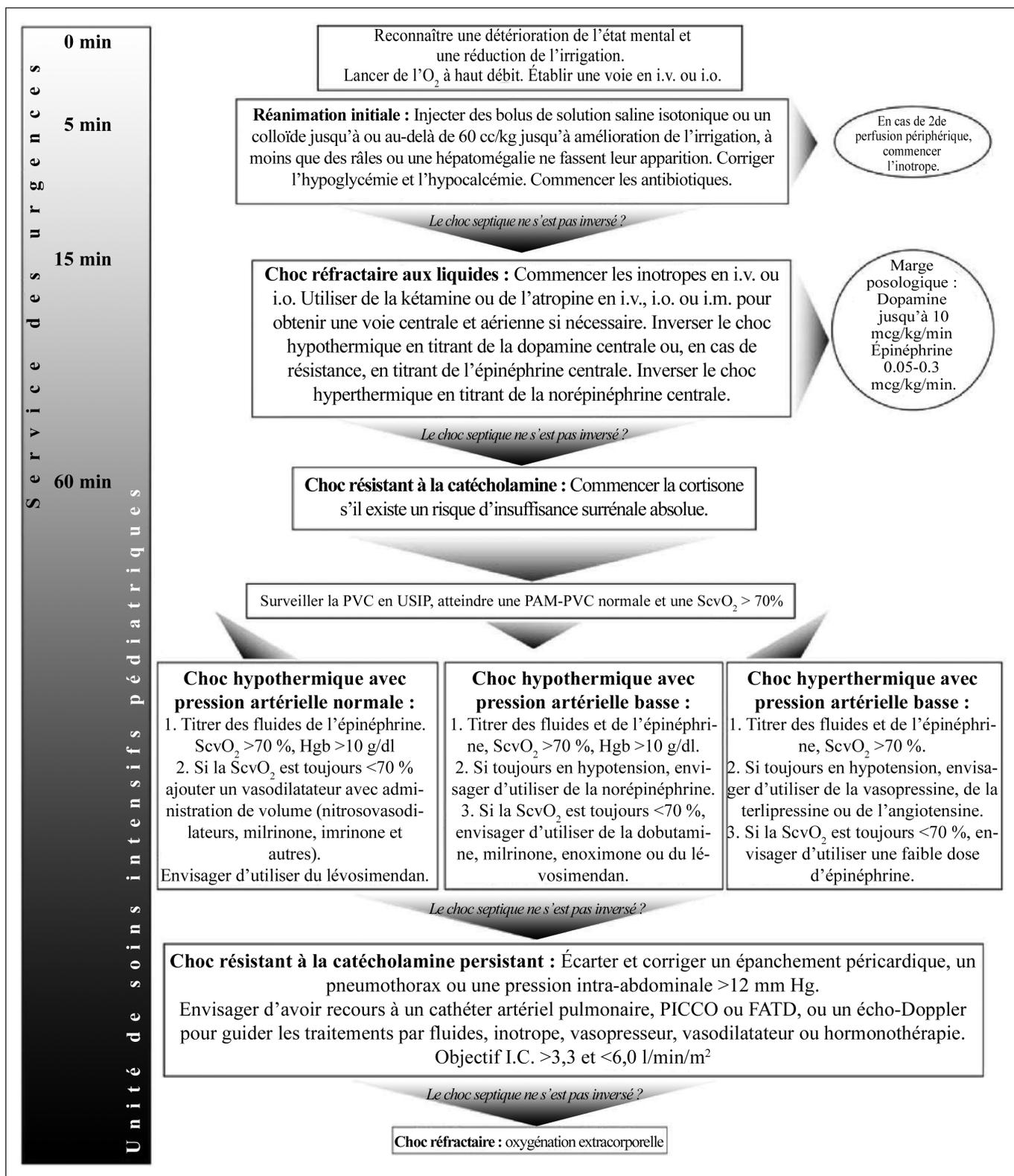


Schéma 2. Algorithme pour la gestion sensible au temps par étapes et à objectifs de la thérapie hémodynamique chez les nourrissons et les enfants. Extrait de Brierley J, Carcillo J, Choong K, et autres : Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: Mise à jour de 2007 réalisée par l'American College of Critical Care Medicine (Faculté américaine de médecine en soins intensifs) *Crit Care Med* 2009; 37:666-688.

d'administrer des antibiotiques lorsque cela est possible, mais cela ne doit pas retarder le début du traitement par antibiotiques. Le choix du médicament empirique doit être modifié en fonction des écologies épidémiques et endémiques (par

exemple, H1N1, *S. aureus* résistant à la méthicilline, paludisme résistant à la chloroquine, pneumocoques résistants à la pénicilline, récent séjour en soins intensifs, neutropénie) (classe 1D).

Principe de base. L'accès vasculaire et la prise de sang sont plus difficiles chez les nouveau-nés et les enfants. Les antimicrobiens peuvent être administrés par voie intramusculaire ou par voie orale (si cette administration est tolérée) jusqu'à ce que l'accès par voie intraveineuse soit disponible (516–519).

2. Nous recommandons la clindamycine et l'anti-toxine pour le traitement du syndrome de choc toxique avec hypotension réfractaire (classe 2D).

Principe de base. Les enfants sont plus prédisposés à un choc toxique que les adultes en raison de leur manque d'anticorps circulants dirigés contre les toxines. Les enfants atteints de sepsis sévère, d'érythrodermie et d'un choc toxique présumé doivent être traités avec de la clindamycine pour réduire la toxigenèse. Le rôle de l'immunoglobuline intraveineuse dans le cas du syndrome de choc toxique est mal défini, mais son utilisation peut être envisagée dans le cas du syndrome de choc toxique réfractaire (520–527).

3. Nous recommandons un contrôle de la source d'infection précoce et agressif (classe 1D).

Principe de base. Le débridement et le contrôle de la source sont primordiaux dans le cas d'un sepsis sévère et d'un choc septique. Les affections nécessitant un débridement ou un drainage sont notamment : pneumonie nécrosante, fasciite nécrosante, gangrène gazeuse, empyème et abcès. Des viscères perforés nécessitent une réparation et un lavage péritonéal. La prise tardive d'un antibiotique approprié, un contrôle de la source inadapté et le non-retrait d'appareils infectés sont associés à une mortalité accrue par un effet synergique (528–538).

4. La colite à *C. difficile* doit être traitée avec des antibiotiques par voie entérale si ceux-ci sont tolérés. La vancomycine par voie orale est préférable dans le cas d'une maladie grave (classe 1A).

Principe de base. Chez l'adulte, le métronidazole est le traitement privilégié ; cependant, la réponse au traitement contre la colite à *C. difficile* peut s'avérer plus efficace avec de la vancomycine par voie entérale. Dans des cas très graves nécessitant une iléostomie de dérivation ou une colectomie, un traitement par voie parentérale doit être envisagé jusqu'à ce qu'une amélioration clinique soit constatée (539–541).

C. Réanimation liquidienne

1. Dans les pays industrialisés ayant accès aux inotropes et à la ventilation mécanique, nous préconisons que le remplacement initial lors d'un choc hypovolémique débute par l'administration en perfusion de cristalloïdes isotoniques ou d'albumine, avec des bolus allant jusqu'à 20 ml/kg pour les cristalloïdes (ou équivalent de l'albumine) de 5 à 10 min. Le dosage de ces perfusions devrait corriger l'hypotension, accroître la diurèse, permettre d'atteindre un temps de remplissage capillaire normal et permettre d'obtenir des pouls périphériques et un niveau de conscience sans entraîner une hépatomégalie ou des râles. En cas d'hépatomégalie ou de râles, il faut avoir recours à un traitement inotrope et non à une réanimation liquidienne. Chez les enfants souffrant d'une anémie hémolytique grave (crises sévères de paludisme ou de drépanocytose) qui ne souffrent pas d'hypotension, une transfusion sanguine est considérée comme une meilleure option que l'administration de doses de cristalloïdes ou d'albumine (classe 2C).

Principe de base. Trois ECR ont mené une comparaison entre la réanimation par des cristalloïdes et la réanimation par des colloïdes chez des enfants souffrant de la dengue accompagnée d'un choc hypovolémique avec près de 100 % de survie dans tous les groupes de traitement (542–544). Dans les pays industrialisés, deux études « avant-après » ont mis en évidence que lorsque les enfants atteints de purpura ou de choc septique méningococcique étaient traités avec des bolus liquides, des inotropes et étaient ventilés mécaniquement dans le service d'urgences de la communauté, leur taux de mortalité était divisé par dix (545, 546). Au cours d'un essai randomisé, la mortalité due à un choc septique a été réduite (de 40 à 12 %) lorsque les bolus liquides, le sang et les inotropes ont été administrés en plus grande quantité pour atteindre un objectif de contrôle de saturation veineuse centrale en oxygène supérieur à 70 % (511). Une étude d'amélioration de la qualité a permis de réduire la mortalité due à un sepsis sévère (de 4 à 2,4 %) grâce à l'administration de bolus liquides et d'antibiotiques au cours de la première heure dans un service d'urgences pédiatriques pour faire disparaître les signes cliniques de choc (547).

Les enfants ont habituellement une tension artérielle plus faible que les adultes. Il est possible d'éviter une baisse de la tension artérielle par vasoconstriction et en augmentant la fréquence cardiaque. La tension artérielle seule n'est donc pas un critère d'évaluation fiable pour juger de la pertinence de la réanimation. Cependant, un cas d'hypotension peut être rapidement suivi d'une défaillance cardiovasculaire. Une réanimation liquidienne est donc recommandée pour les enfants normotendus et hypotendus en cas de choc hypovolémique (542–554). Ces observations peuvent être des signes pertinents d'hypervolémie, car l'hépatomégalie et/ou les râles se manifestent chez des enfants souffrant d'une surcharge liquidienne. En l'absence de ces signes, des déperditions hydriques importantes peuvent survenir et le remplacement du volume initial peut atteindre 40 à 60 ml/kg ou plus. Toutefois, en présence de ces signes, il faut cesser l'injection de liquides et procéder à l'administration de diurétiques. L'administration d'inotropes et le recours à une ventilation mécanique sont en général nécessaires chez les enfants souffrant d'un choc réfractaire aux liquides.

D. Inotropes/Vasopresseurs/Vasodilatateurs

1. Nous préconisons de débiter le traitement inotrope périphérique jusqu'à l'obtention d'un accès veineux central chez les enfants qui ne réagissent pas à la réanimation liquidienne (classe 2C).

Principe de base. Des études de cohorte montrent que l'administration tardive d'un traitement inotrope est associée à des risques de mortalité fortement accrus (553, 554). Ce retard est souvent lié à des difficultés pour trouver un accès central. Au cours de la phase initiale de réanimation, un traitement inotrope/vasopresseur peut être nécessaire pour maintenir la pression de la perfusion, même si l'hypovolémie persiste. Les enfants atteints d'un sepsis sévère peuvent présenter un faible rythme cardiaque et une forte résistance vasculaire systémique, un rythme cardiaque élevé et une faible résistance vasculaire systémique ou un faible rythme cardiaque et une faible résistance vasculaire systémique (555). Un enfant peut passer d'un état hémodynamique à un autre. Un traitement vasopresseur ou inotrope doit être administré en fonction de l'état hémodynamique (555).

Un choc réfractaire à la dopamine peut être résolu à l'aide d'une perfusion d'adrénaline ou de noradrénaline. Plusieurs études de cas mentionnent l'utilisation de vasopressine et de terlipressine en présence d'une résistance vasculaire systémique extrêmement faible, et ce, malgré l'administration de noradrénaline. Cependant, les informations scientifiques et les données d'innocuité font encore défaut pour encourager leur usage dans le cas d'un sepsis pédiatrique. En effet, deux ECR ont démontré que l'utilisation de vasopressine et de terlipressine ne présentait aucun avantage en termes de résultats chez les enfants (556–559). Fait intéressant, alors que les taux de vasopressine sont réduits chez les adultes atteints de choc septique, ces taux semblent varier considérablement chez les enfants. Lors de l'administration de vasopresseurs pour soigner une hypotension réfractaire, l'ajout d'inotropes est en général requise pour maintenir un rythme cardiaque adéquat (510, 511, 555).

2. Nous préconisons que les patients dont le rythme cardiaque est faible et souffrant d'une forte résistance vasculaire systémique avec une tension artérielle normale prennent des traitements vasodilatateurs en plus des inotropes (classe 2C).

Principe de base. Le choix de l'agent vasoactif est initialement défini par examen clinique. Toutefois, pour les enfants bénéficiant d'une surveillance par implant, présentant un rythme cardiaque faible persistant accompagné d'une forte résistance vasculaire systémique et d'une tension artérielle normale malgré la réanimation liquidienne et le traitement inotrope, un traitement vasodilatateur peut contrer le choc. Les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 3 (amrinone, milrinone, énoximone) et le lévosimendan, un sensibilisateur calcique, peuvent être utiles parce qu'ils ont raison de la désensibilisation du récepteur. Il existe d'autres vasodilatateurs importants tels que les nitrovasodilatateurs, la prostacycline et le fénoldopam. Au cours de deux ECR, la pentoxifylline a réduit la mortalité due au sepsis sévère chez les nouveau-nés (510, 560–569).

E. Oxygénation extracorporelle

1. Nous préconisons une oxygénation extracorporelle chez les enfants atteints de choc septique réfractaire ou d'une insuffisance respiratoire réfractaire associée à un sepsis (classe 2C).

Principe de base. L'oxygénation extracorporelle peut être utilisée dans le cadre de la prise en charge des enfants et des nouveau-nés atteints de choc septique ou d'une insuffisance respiratoire associée à un sepsis (570, 571). La survie des patients atteints de choc septique soignés à l'aide d'une oxygénation extracorporelle est de 73 % pour les nouveau-nés et de 39 % pour les enfants plus âgés. Elle est maximale chez ceux à qui l'on assure une oxygénation extracorporelle veineuse (572). Quarante et un pour cent des enfants à qui l'on a diagnostiqué un sepsis nécessitant une oxygénation extracorporelle en raison d'une insuffisance respiratoire survivent à l'issue de leur hospitalisation (573). Une oxygénation extracorporelle veino-artérielle est utile chez les enfants atteints de choc septique réfractaire (574). Un centre a signalé une survie de 74 % à l'issue de l'hospitalisation grâce à une canulation centrale par sternotomie (575). L'oxygénation extracorporelle a été utilisée avec succès chez des patients pédiatriques

souffrant de la grippe H1N1 dans un état grave et présentant une insuffisance respiratoire réfractaire (576, 577).

F. Corticostéroïdes

1. Nous préconisons un traitement d'hydrocortisone en temps opportun chez les enfants atteints de choc résistant à la catécholamine et réfractaire aux liquides et souffrant d'une insuffisance surrénale (classique) soupçonnée ou avérée (classe 1A).

Principe de base. Environ 25 % des enfants atteints de choc septique souffrent d'une insuffisance surrénalienne absolue. Les patients présentant un risque d'insuffisance surrénalienne absolue sont les enfants atteints de choc septique sévère et de purpura, ceux qui ont déjà pris des traitements stéroïdiens contre une maladie chronique et les enfants présentant des anomalies hypophysaires ou surrénaliennes. Le traitement initial se compose de perfusions d'hydrocortisone administrées à des doses élevées (50 mg/m²/24 h). Cependant, des perfusions allant jusqu'à 50 mg/kg/j peuvent être nécessaires pour contrer le choc à court terme. Le décès dû à une insuffisance surrénalienne absolue et à un choc septique se produit dans les huit heures après l'arrivée des symptômes. Il peut être utile de relever un taux de cortisol sérique au moment de l'administration du traitement empirique d'hydrocortisone (578–583).

G. Protéine C et concentré de protéine C activée

Voir la section « Historique des recommandations relatives à l'utilisation de protéine C activée recombinante ».

H. Produits sanguins et plasma thérapeutiques

1. Nous recommandons des taux d'hémoglobine similaires chez les enfants et les adultes. Au cours de la réanimation chez des patients atteints d'un choc présentant une faible saturation en oxygène de la veine cave supérieure (< à 70 %), des taux d'hémoglobine de 10 g/dl sont ciblés. Un taux > à 7 g/dl peut être considéré comme raisonnable (classe 1B) une fois la stabilisation assurée et le choc et l'hypoxémie résorbés.

Principe de base. On ignore le taux d'hémoglobine optimal pour un enfant gravement malade atteint d'un sepsis sévère. Un essai multicentrique récent n'a signalé aucune différence en termes de mortalité chez des enfants gravement malades et stables au niveau hémodynamique, pris en charge avec un seuil de transfusion de 7 g/dl, comparé à ceux soignés avec un seuil de transfusion de 9,5 g/dl. Cependant, le sous-groupe atteint de sepsis sévère a enregistré une aggravation du sepsis nosocomial et aucune preuve tangible n'a permis de démontrer des résultats équivalents avec la stratégie restrictive (584, 585). Une transfusion sanguine est recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé en cas d'anémie grave, lorsque le taux d'hémoglobine est < à 5 g/dl et en cas d'acidose. Un ECR portant sur un traitement de choc dans le cas d'un choc septique chez des patients pédiatriques à l'aide d'un seuil d'hémoglobine de 10 g/dl chez des patients présentant une saturation veineuse centrale en oxygène inférieure à 70 % au cours des 72 premières heures suivant l'admission en soins intensifs pédiatriques a amélioré la survie dans le groupe d'intervention multimodal (511).

2. Nous préconisons des cibles de transfusion plaquettaire similaires chez les enfants et les adultes (classe 2C).
3. Nous préconisons l'utilisation de traitements plasmatiques

chez les enfants afin de corriger les troubles engendrés par un purpura thrombotique lié au sepsis, y compris la coagulation intravasculaire disséminée progressive, la microangiopathie thrombotique secondaire et le purpura thrombotique thrombocytopénique (classe 2C).

Principe de base. Nous recommandons d'administrer du plasma aux enfants souffrant d'une défaillance de plusieurs organes associée à une thrombocytopenie et de purpura progressif pour résorber les microangiopathies thrombotiques, car le plasma frais congelé contient de la protéine C, de l'antithrombine III ainsi que d'autres protéines anticoagulantes. La réanimation rapide lors d'un choc supprime la majeure partie de la coagulation intravasculaire disséminée. Cependant, le purpura progresse chez certains enfants en partie en raison de la consommation critique de protéines antithrombotiques (p. ex., protéine C, antithrombine III, ADAMTS 13). Le plasma est perfusé dans le but de corriger le temps de prothrombine prolongé/partiel et de mettre un frein au purpura. De grandes quantités de plasma nécessitent l'utilisation concomitante de diurétiques, un traitement de substitution rénale continu ou une plasmaphérese thérapeutique pour empêcher une surcharge liquidienne supérieure à 10 % (586–611).

I. Ventilation mécanique

1. Nous préconisons d'adopter des stratégies de protection pulmonaire au cours de la ventilation mécanique (classe 2C).

Principe de base. Certains patients souffrant du SDRA nécessiteront une PEEP accrue pour atteindre une capacité résiduelle fonctionnelle, pour maintenir l'oxygénation et des pics de pression au-dessus de 30 à 35 cm H₂O et pour parvenir à des volumes respiratoires efficaces compris entre 6 et 8 ml/kg avec une élimination adaptée du CO₂. Chez ces patients, les médecins passent en général d'une ventilation à régulation de pression traditionnelle à une ventilation par relâchement de pression (ventilation à relâchement de pression des voies aériennes) ou à une ventilation oscillatoire haute fréquence. Ces modes assurent l'oxygénation avec des pressions des voies aériennes moyennes supérieures en utilisant une stratégie de ventilation pulmonaire « ouverte ». Pour être efficaces, ces modes peuvent nécessiter une pression des voies aériennes moyenne de 5 cm H₂O supérieure à celle utilisée avec une ventilation traditionnelle. Cela peut réduire le retour veineux, nécessiter une réanimation liquidienne plus importante et entraîner des exigences en termes de produits vasopresseurs (612–616).

J. Toxicité des sédatifs, des analgésiques et autres médicaments

1. Nous recommandons l'utilisation de sédatifs avec un objectif de sédation chez des patients gravement malades sous ventilation mécanique atteints de sepsis (classe 1D).

Principe de base. Bien qu'aucune donnée n'étaye l'utilisation de médicaments ou de traitements en particulier, le propofol ne doit pas être administré pour une sédation à long terme chez des enfants âgés de moins de trois ans en raison de l'association signalée avec une acidose métabolique fatale. L'administration d'étomidate et/ou de dexmédétomidine au cours du choc septique doit être déconseillée, ou tout au moins envisagée avec soin, car ces médicaments inhibent l'axe surrénalien et le système

nerveux sympathique, respectivement, tous les deux nécessaires à la stabilité hémodynamique (617–620).

2. Nous recommandons de surveiller les laboratoires de toxicité des médicaments, car le métabolisme des médicaments est réduit lors d'un sepsis sévère, augmentant chez les enfants le risque d'effets indésirables dus aux médicaments (classe 1C).

Principe de base. Le métabolisme du médicament est réduit chez les enfants atteints de sepsis sévère (621).

K. Contrôle glycémique

1. Nous vous suggérons de contrôler l'hyperglycémie en vous servant du même taux cible que pour les adultes (≤ 180 mg/dl). Une perfusion de glucose doit accompagner l'insulinothérapie chez les nouveau-nés et les enfants (classe 2C).

Principe de base. En général, les enfants risquent de souffrir d'hypoglycémie lorsqu'ils sont alimentés par des liquides par voie intraveineuse. Cela signifie qu'un apport de glucose de 4 à 6 mg/kg/min ou un apport liquidien de maintien à l'aide d'une solution physiologique salée contenant 10 % de dextrose est conseillé (6 à 8 mg/kg/min chez le nouveau-né). L'hyperglycémie a été associée à un risque accru de décès et à une durée d'hospitalisation plus longue. Une étude rétrospective portant sur un service de soins intensifs pédiatriques a signalé un lien entre hyperglycémie, hypoglycémie et variabilité du glucose et une durée d'hospitalisation plus longue ainsi que des taux plus élevés de mortalité. Un ECR a comparé le contrôle glycémique strict à un contrôle modéré à l'aide d'insuline chez une population dans un service de soins intensifs pédiatriques. L'essai a révélé une réduction de la mortalité accompagnée d'une augmentation de l'hypoglycémie. L'insulinothérapie doit uniquement être administrée lorsqu'une surveillance fréquente de la glycémie est exercée compte tenu des risques d'hypoglycémie qui peuvent être plus élevés chez les nouveau-nés en raison a) d'un manque relatif de réserves de glycogène et de masse musculaire pour la gluconéogenèse b) de l'hétérogénéité de la population, certains n'excrétant pas d'insuline endogène et d'autres présentant des taux d'insuline élevés ou une résistance à l'insuline (622–628).

L. Produits diurétiques et traitement de substitution rénale

1. Nous suggérons l'utilisation de produits diurétiques pour inverser la surcharge liquidienne lorsque l'état de choc a été résolu et si cela est infructueux, nous recommandons une hémofiltration veino-veineuse continue ou une dialyse intermittente pour empêcher une surcharge liquidienne supérieure à 10 % du poids total du corps (classe 2C).

Principe de base. Une étude rétrospective sur des enfants atteints de méningococcémie a montré un risque de mortalité associée lorsque les enfants ont reçu une réanimation liquidienne trop ou pas assez importante (549, 553). Une étude rétrospective sur 113 enfants gravement malades et atteints du syndrome de défaillance multiviscérale a révélé que les patients avec moins de surcharge liquidienne avant l'hémofiltration veino-veineuse continue avaient un meilleur taux de survie (629–631),

M. Prophylaxie de la thrombose veineuse profonde

1. Nous ne faisons pas de recommandations gradées concernant l'utilisation de la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde (TVP) chez les enfants prépubertaires atteints de sepsis sévère.

Principe de base. La plupart des TVP chez les jeunes enfants sont dues à des cathéters veineux centraux. Les cathéters imprégnés d'héparine peuvent réduire le risque de TVP liées aux cathéters. Il n'existe pas de données attestant que la prophylaxie à l'héparine non fractionnée (HNF) ou à l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) soit efficace dans la prévention de TVP chez les enfants en soins intensifs (632, 633).

N. Prophylaxie de l'ulcère lié au stress

1. Nous ne faisons pas de recommandations gradées concernant la prophylaxie de l'ulcère lié au stress.

Principe de base. Des études ont montré que des hémorragies gastro-intestinales cliniquement importantes se produisent chez les enfants à des taux semblables à ceux des adultes. La prophylaxie de l'ulcère lié au stress est couramment utilisée chez les enfants qui sont ventilés mécaniquement, habituellement avec des H₂-bloquants ou des inhibiteurs de la pompe à protons, bien que l'effet de la prophylaxie ne soit pas connu (634, 635).

O. Nutrition

1. La nutrition entérale doit être utilisée chez les enfants qui peuvent la tolérer ; l'alimentation parentérale chez ceux qui ne peuvent pas (classe 2C).

Principe de base. Le dextrose 10 % (toujours avec une solution contenant du sodium chez les enfants) à taux de maintenance satisfait aux besoins d'apport en glucose des nouveau-nés et des enfants (636). Les patients atteints de sepsis ont des besoins accrus d'apport en glucose qui peuvent être couverts par ce régime. Nous pensons qu'une évaluation plus précise des besoins caloriques peut être obtenue à l'aide d'un chariot métabolique étant donné qu'ils sont généralement moins importants chez l'enfant gravement malade que chez l'enfant en bonne santé.

RÉSUMÉ ET ORIENTATIONS FUTURES

Bien que ce document soit statique, la recherche du traitement optimal du sepsis sévère et du choc septique est un processus dynamique en constante évolution. Les éléments de preuve supplémentaires découverts depuis la publication des lignes directrices de 2008 nous permettent de faire des recommandations avec davantage de certitudes concernant le sepsis sévère. Toutefois, de plus amples recherches cliniques programmées sur le sepsis sont nécessaires pour optimiser ces recommandations médicales fondées sur des données probantes.

De nouvelles opérations seront découvertes et des opérations établies devront peut-être être modifiées. Cette publication s'inscrit dans un processus continu. La campagne Surviving Sepsis (« Survivre au sepsis ») et les membres du comité de consensus se sont engagés à mettre régulièrement à jour les directives, au fur et à mesure que de nouvelles interventions sont testées et de nouveaux résultats publiés.

REMERCIEMENTS

Le processus de révision a été financé par une subvention de la fondation « Gordon and Betty Irene Moore Foundation ». Nous tenons également à souligner le dévouement et les innombrables heures que les membres du comité ont consacrées au cours des deux dernières années. Nous tenons à remercier également les organismes qui ont collaboré avec nous en vue de réaliser un document de consensus à travers de nombreuses disciplines, spécialités et continents et ceux qui contribuent à bien des égards à créer la nouvelle science pour avancer sur le traitement de cette maladie potentiellement dévastatrice : les bailleurs de fonds de la recherche, les chercheurs, les sujets et ceux associés aux organismes de publication des données. Enfin, nous remercions Deborah McBride, qui, au cours des mois, n'a jamais cessé de nous fournir un incroyable appui éditorial, ce qui a permis de vie au manuscrit et à sa finalisation.

RÉFÉRENCES

- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-1310
- Dellinger RP: Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:946-955
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546-1554
- Linde-Zwirble WT, Angus DC: Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society. *Crit Care* 2004; 8:222-226
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1414-1415
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-1256
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; [pub corrections appears in 2008; 36:1394-1396] 36:296-327
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858-873
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group: GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924-926
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336:995-998
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336:1049-1051
- Brozek J, Oxman AD, Schünemann HJ: GRADEpro (Computer Program) Version 3.2 for Windows. Available at <http://www.cc-ims.net/revman/gradepro>, 2012
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377
- Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province: The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: A multi-center, prospective, randomized, controlled study [in Chinese]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2010; 6:331-334
- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al; Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:367-374
- Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29:352-360
- Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ: Intra-abdominal hypertension in the critically ill: It is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:156-171
- Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al: Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31:1066-1071
- Kortgen A, Niederprüm P, Bauer M: Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:943-949

20. Sebat F, Johnson D, Musthafa AA, et al: A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients. *Chest* 2005; 127:1729–1743
21. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al: Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006; 34:1025–1032
22. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, et al: Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2707–2713
23. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al: 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* 2007; 35:1105–1112
24. Shorr AF, Micek ST, Jackson WL Jr, et al: Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: Can we improve outcomes and lower costs? *Crit Care Med* 2007; 35:1257–1262
25. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al: Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:1572–1578
26. Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, et al: Translating research to clinical practice: A 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006; 129:225–232
27. Magder S: Central venous pressure: A useful but not so simple measurement. *Crit Care Med* 2006; 34:2224–2227
28. Bendjelid K: Right atrial pressure: Determinant or result of change in venous return? *Chest* 2005; 128:3639–3640
29. Vincent JL, Weil MH: Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34:1333–1337
30. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al: Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007; 49:88–98
31. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al: The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006; 34:403–408
32. Buwalda M, Ince C: Opening the microcirculation: Can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002; 28:1208–1217
33. Boldt J: Clinical review: Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care* 2002; 6:52–59
34. Pinsky MR, Payen D: Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care* 2005; 9:566–572
35. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739–746
36. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al; LACTATE study group: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752–761
37. Cinel I, Dellinger RP: Current treatment of severe sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8:358–365
38. Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA, et al: Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. *J Trauma* 2009; 66:1539–46; discussion 1546
39. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, et al: Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM* 2001; 94:521–526
40. Evaluation for Severe Sepsis Screening Tool, Institute for Healthcare Improvement (IHI). <http://www.ihl.org/IHI/Topics/CriticalCare/Sepsis/Tools/EvaluationforSevereSepsisScreeningTool.htm>
41. Evaluation for severe sepsis screening tool. <http://www.survivingsepsis.org/files/Tools/evaluationforseveresepticsepsisscreeningtool.pdf>
42. Rivers EP, Ahrens T: Improving outcomes for severe sepsis and septic shock: Tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin* 2008; 24(3 Suppl):S1–47
43. Gao F, Melody T, Daniels DF, et al: 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
44. Schorr C: Performance improvement in the management of sepsis. *Crit Care Clin* 2009; 25:857–867
45. Girardis M, Rinaldi L, Donno L, et al; Sopravvivere alla Sepsis Group of the Modena-University Hospital: Effects on management and outcome of severe sepsis and septic shock patients admitted to the intensive care unit after implementation of a sepsis program: A pilot study. *Crit Care* 2009; 13:R143
46. Pestaña D, Espinosa E, Sangüesa-Molina JR, et al; REASEP Sepsis Study Group: Compliance with a sepsis bundle and its effect on intensive care unit mortality in surgical septic shock patients. *J Trauma* 2010; 69:1282–1287
47. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Ngo K, et al; Core Sepsis Measurement Team: Developing quality measures for sepsis care in the ICU. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007; 33:559–568
48. Black MD, Schorr C, Levy MM: Knowledge translation and the multifaceted intervention in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012; 40:1324–1328
49. Suarez D, Ferrer R, Artigas A, et al; Edusepsis Study Group: Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: A prospective nation-wide study in Spain. *Intensive Care Med* 2011; 37:444–452
50. Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP, et al: Sepsis change bundles: Converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl):S595–S597
51. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, et al: 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. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al: Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:105–109
53. Mermel LA, Maki DG: Detection of bacteremia in adults: Consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119:270–272
54. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416
55. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, et al; VAP Guidelines Committee and the Canadian Critical Care Trials Group: Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Diagnosis and treatment. *J Crit Care* 2008; 23:138–147
56. Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, et al: Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic inflammatory response syndrome and sepsis? *J Crit Care* 2004; 19:152–157
57. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al: Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34:1996–2003
58. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al: Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:210–217
59. Tenover FC: Rapid detection and identification of bacterial pathogens using novel molecular technologies: Infection control and beyond. *Clin Infect Dis* 2007; 44:418–423
60. Klouche M, Schröder U: Rapid methods for diagnosis of bloodstream infections. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:888–908
61. Tissari P, Zumla A, Tarkka E, et al: Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: An observational study. *Lancet* 2010; 375:224–230
62. Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU: Comparative evaluation of (1, 3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and *Candida* species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis* 2007; 7:103
63. Oliveri S, Trovato L, Betta P, et al: Experience with the Platelia *Candida* ELISA for the diagnosis of invasive candidosis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:391–393
64. Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, et al: Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol* 2002; 51:433–442
65. Sendid B, Jouault J, Coudriau R, et al: Increased sensitivity of mannanaemia detection tests by joint detection of alpha- and beta-linked oligomannosides during experimental and human systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 2004; 42:164–171
66. Sendid B, Dotan N, Nseir S, et al: Antibodies against glucan, chitin, and *Saccharomyces cerevisiae* mannan as new biomarkers of *Candida albicans* infection that complement tests based on *C. albicans* mannan. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15:1868–1877
67. Yera H, Sendid B, Francois N, et al: Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:864–870
68. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–1596
69. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH: Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640–3645
70. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al; Edusepsis Study Group: Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:861–866
71. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al: Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6:41–54
72. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, et al: Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010; 38:1036–1043
73. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET): Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011; 39:2066–2071
74. El Solh AA, Akinnusi ME, Alsawalha LN, et al: Outcome of septic shock in older adults after implementation of the sepsis “bundle”. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:272–278

75. Gurnani PK, Patel GP, Crank CW, et al: Impact of the implementation of a sepsis protocol for the management of fluid-refractory septic shock: A single-center, before-and-after study. *Clin Ther* 2010; 32:1285–1293
76. Larsen GY, Mechem N, Greenberg R: An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* 2011; 127:e1585–e1592
77. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al: Bundled care for septic shock: An analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010; 38:668–678
78. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503–535
79. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et al: The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244:379–386
80. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146–155
81. Ali MZ, Goetz MB: A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24:796–809
82. Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Seventh edition. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 297–307
83. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, et al: Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: A systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011; 39:1792–1799
84. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al; Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group: Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39:2048–2058
85. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al; German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet): Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: A randomized trial. *JAMA* 2012; 307:2390–2399
86. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al: A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010; 38:1651–1664
87. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group: Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1773–1785
88. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al: Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: A retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1742–1748
89. Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD, et al: Beta-lactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1386–1394
90. Klastersky J: Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl 1:S32–S37
91. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al: Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36:612–620
92. Rodriguez A, Mendia A, Sirvent JM, et al; CAPUCI Study Group: Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 2007; 35:1493–1498
93. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al; International Pneumococcal Study Group: Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:440–444
94. Safdar N, Handelsman J, Maki DG: Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519–527
95. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, et al: Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003344
96. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, et al: Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 35:1888–1895
97. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team: Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361:1935–1944
98. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza; Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al: Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1708–1719
99. Smith JR, Ariano RE, Toovey S: The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2010; 38(4 Suppl):e43–e51
100. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60:1–24
101. Kaili A: A silent killer: Cytomegalovirus infection in the non-immunocompromised critically ill patient. *Crit Care Med* 2008; 36:3261–3264
102. Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, et al: Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med* 2008; 36:3145–3150
103. Hotchkiss RS, Opal S: Immunotherapy for sepsis—a new approach against an ancient foe. *N Engl J Med* 2010; 363:87–89
104. Miller GG, Dummer JS: Herpes simplex and varicella zoster viruses: Forgotten but not gone. *Am J Transplant* 2007; 7:741–747
105. Jimenez MF, Marshall JC; International Sepsis Forum: Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 Suppl 1:S49–S62
106. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM: Necrotizing fasciitis in children: Prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1142–1146
107. Boyer A, Vargas F, Coste F, et al: Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med* 2009; 35:847–853
108. Bufalari A, Giustozzi G, Moggi L: Postoperative intraabdominal abscesses: Percutaneous versus surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1996; 96:197–200
109. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-10):1–29
110. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1281–1307
111. Mier J, León EL, Castillo A, et al: Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173:71–75
112. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al; Dutch Pancreatitis Study Group: A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1491–1502
113. Evans A, Winslow EH: Oxygen saturation and hemodynamic response in critically ill, mechanically ventilated adults during intrahospital transport. *Am J Crit Care* 1995; 4:106–111
114. Aitken LM, Williams G, Harvey M, et al: Nursing considerations to complement the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Crit Care Med* 2011; 39:1800–1818
115. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, et al: Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Collaboration* 2010; 9:1–72
116. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al: Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1011–1016
117. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al: Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360:20–31
118. Cuthbertson BH, Francis J, Campbell MK, et al; SuDDICU study groups: A study of the perceived risks, benefits and barriers to the use of SDD in adult critical care units (the SuDDICU study). *Trials* 2010; 11:117
119. de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, et al: Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: An open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:372–380
120. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, et al: Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:452–457
121. Ochoa-Ardila ME, García-Cañas A, Gómez-Mediavilla K, et al: Long-term use of selective decontamination of the digestive tract does not increase antibiotic resistance: A 5-year prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2011; 37:1458–1465
122. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al: 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* 2012; 16:R94
123. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124–134
124. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367:1901–1911
125. Perel P, Roberts I: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD000567
126. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357:911–916
127. McIntyre LA, Fergusson D, Cook DJ, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Fluid resuscitation in the management of early septic shock (FINESS): A randomized controlled feasibility trial. *Can J Anaesth* 2008; 55:819–826

128. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125–139
129. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al; SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247–2256
130. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al: The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39:386–391
131. Marik PE, Monnet X, Teboul JL: Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011; 1:1
132. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al: Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37:2642–2647
133. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928–1948
134. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729–2732
135. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103:1826–1831
136. Martin C, Viviani X, Leone M, et al: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758–2765
137. De Backer D, Creteur J, Silva E, et al: Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003; 31:1659–1667
138. Day NP, Phu NH, Bethell DP, et al: The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996; 348:219–223
139. Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, et al: Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: A preliminary descriptive study. *Intensive Care Med* 1997; 23:664–670
140. Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, et al: Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 1990; 98:949–953
141. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al: Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23:654–658
142. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23:282–287
143. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, et al: Adrenaline in treatment of septic shock: Effects on haemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med* 1991; 17:36–39
144. Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, et al: Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: A dose-profile analysis. *Crit Care Med* 1993; 21:70–77
145. Yamazaki T, Shimada Y, Taenaka N, et al: Circulatory responses to after-loading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1982; 10:432–435
146. Gregory JS, Bonfiglio MF, Dasta JF, et al: Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19:1395–1400
147. Annane D, Vignon P, Renault A, et al; CATS Study Group: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: A randomized trial. *Lancet* 2007; 370:676–684
148. Regnier B, Rapin M, Gory G, et al: Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47–53
149. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21:1296–1303
150. Marik PE, Mohedin M: The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354–1357
151. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al: Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33:375–380
152. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al; SOAP II Investigators: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779–789
153. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al: Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis*. *Crit Care Med* 2012; 40:725–730
154. Seguin P, Bellissant E, Le Tulzo Y, et al: Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71:381–388
155. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al; CAT Study investigators: A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:2226–2234
156. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al: Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: A randomized, controlled trial. *Crit Care* 2008; 12:R143
157. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122–1125
158. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al: Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002; 96:576–582
159. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: A prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003; 107:2313–2319
160. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120:989–1002
161. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, et al: Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47:699–703; discussion 703
162. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, et al: The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: A case series. *Intensive Care Med* 2001; 27:1416–1421
163. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, et al: Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: A randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32:1782–1789
164. O'Brien A, Clapp L, Singer M: Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359:1209–1210
165. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al: Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:1752–1758
166. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al; VASST Investigators: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:877–887
167. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, et al: Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: Incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2003; 31:1394–1398
168. Albanèse J, Leone M, Delmas A, et al: Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2005; 33:1897–1902
169. Morelli A, Ertmer C, Lange M, et al: Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: The DOBUPRESS study. *Br J Anaesth* 2008; 100:494–503
170. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al: Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): A randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 2009; 13:R130
171. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356:2139–2143
172. Kellum JA, M Decker J: Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526–1531
173. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. Svo2 Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025–1032
174. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722
175. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–871
176. Briegel J, Forst H, Haller M, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723–732
177. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645–650
178. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111–124
179. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al: Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: A systematic review. *JAMA* 2009; 301:2362–2375
180. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, et al: Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 49:93–101
181. Patel GP, Balk RA: Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:133–139
182. Oppert M, Schindler R, Husung C, et al: Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2457–2464
183. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, et al: Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 2002; 6:251–259
184. Briegel J, Sprung CL, Annane D, et al; CORTICUS Study Group: Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35:2151–2156

185. Allolio B, Dörr H, Stuttmann R, et al: Effect of a single bolus of etomidate upon eight major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22:281–286
186. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, et al; KETASED Collaborative Study Group: Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:293–300
187. Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D, et al: The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35:1868–1876
188. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al: Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512–520
189. Huh JW, Choi HS, Lim CM, et al: Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: A pilot study comparing 3 days with 7 days. *Respirology* 2011; 16:1088–1095
190. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al: Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: A preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:242–248
191. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, et al: Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2023–2030
192. Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S, et al: Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:730–733
193. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340:409–417
194. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al: Transfusion requirements after cardiac surgery: The TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:1559–1567
195. Marik PE, Sibbald WJ: Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024–3029
196. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, et al: Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21:1312–1318
197. Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FV, et al: Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001; 5:362–367
198. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al: Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346–2350
199. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al; EPO Critical Care Trials Group: Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2827–2835
200. College of American Pathologists: Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994; 271:777–781
201. Canadian Medical Association Expert Working Group: Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; 156:S1–S24
202. American Society of Anaesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732–747
203. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMT) Work Group: Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; 7:132–150
204. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH: Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46:1279–1285
205. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, et al; Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) investigators: A national study of plasma use in critical care: Clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit Care* 2011; 15:R108
206. Warren BL, Eid A, Singer P, et al; KyberSept Trial Study Group: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869–1878
207. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al; KyberSept Investigators: High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: Efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006; 34:285–292
208. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al; American Society of Clinical Oncology: Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1519–1538
209. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; 122:10–23
210. Werdan K, Pilz G, Bujdosó O, et al; Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group: Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study. *Crit Care Med* 2007; 35:2693–2701
211. Brocklehurst P, Farrell B, King A, et al; INIS Collaborative Group: Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011; 365:1201–1211
212. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD001090
213. Burns ER, Lee V, Rubinstein A: Treatment of septic thrombocytopenia with immune globulin. *J Clin Immunol* 1991; 11:363–368
214. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al; Streptlg Study Group: Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003; 37:333–340
215. Hentrich M, Fehnle K, Ostermann H, et al: IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: A randomized, controlled, multiple-center trial. *Crit Care Med* 2006; 34:1319–1325
216. Rodríguez A, Rello J, Neira J, et al: Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 2005; 23:298–304
217. Pildal J, Getzschke PC: Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: A systematic review. *Clin Infect Dis* 2004; 39:38–46
218. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A: Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35:2686–2692
219. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, et al: Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:2677–2685
220. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al: Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007; 146:193–203
221. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, et al: Selenium in Intensive Care (SIC): Results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:118–126
222. Forceville X, Laviolle B, Annane D, et al: Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: A placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care* 2007; 11:R73
223. Manzanares W, Biestro A, Torre MH, et al: High-dose selenium reduces ventilator-associated pneumonia and illness severity in critically ill patients with systemic inflammation. *Intensive Care Med* 2011; 37:1120–1127
224. Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, et al: Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: Aggregation of two randomised trials. *Crit Care* 2006; 10:R153
225. Mishra V, Baines M, Perry SE, et al: Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr* 2007; 26:41–50
226. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, et al; Scottish Intensive care Glutamine or selenium Evaluative Trial Trials Group: Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011; 342:d1542
227. Wang Z, Forceville X, Van Antwerpen P, et al: A large-bolus injection, but not continuous infusion of sodium selenite improves outcome in peritonitis. *Shock* 2009; 32:140–146
228. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699–709
229. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al; Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group: Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353:1332–1341
230. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al; REsearching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a gLobal perspective (RESOLVE) study group: Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: A multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:836–843
231. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm277212.htm>. Accessed December 18, 2011
232. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1):818–824
233. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 2012; 307:2526–2533
234. Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308
235. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347–354
236. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupé E, et al: Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831–1838
237. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al: Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume

- ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1492-1498
238. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al: Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338:355-361
 239. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, et al: Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1510-1514
 240. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al: Meta-analysis: Ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009; 151:566-576
 241. Burns KE, Adhikari NK, Slutsky AS, et al: Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2011; 6:e14623
 242. Tobin MJ: Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1360-1361
 243. Marini JJ, Gattinoni L: Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: A consensus of two. *Crit Care Med* 2004; 32:250-255
 244. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al; ARDS Clinical Trials Network: Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1241-1245
 245. Checkley W, Brower R, Korpak A, et al; Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators: Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1215-1222
 246. Kallet RH, Jasmer RM, Luce JM, et al: The treatment of acidosis in acute lung injury with tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1149-1153
 247. Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C, et al: Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1):1361-1365
 248. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, et al: Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: A preventive randomized controlled trial. *Crit Care* 2010; 14:R1
 249. Yilmaz M, Keegan MT, Iscimen R, et al: Toward the prevention of acute lung injury: Protocol-guided limitation of large tidal volume ventilation and inappropriate transfusion. *Crit Care Med* 2007; 35:1660-6; quiz 1667
 250. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al: Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32:1817-1824
 251. Schultz MJ: Lung-protective mechanical ventilation with lower tidal volumes in patients not suffering from acute lung injury: A review of clinical studies. *Med Sci Monit* 2008; 14:RA22-RA26
 252. Marini JJ, Ravenscraft SA: Mean airway pressure: Physiologic determinants and clinical importance—Part 1: Physiologic determinants and measurements. *Crit Care Med* 1992; 20:1461-1472
 253. Gattinoni L, Marcolin R, Caspani ML, et al: Constant mean airway pressure with different patterns of positive pressure breathing during the acute respiratory distress syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21:275-279
 254. Pesenti A, Marcolin R, Prato P, et al: Mean airway pressure vs. positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1985; 13:34-37
 255. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al; Expiratory Pressure (Express) Study Group: Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:646-655
 256. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al; Lung Open Ventilation Study Investigators: Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:637-645
 257. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327-336
 258. Briel M, Meade M, Mercat A, et al: Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:865-873
 259. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1):1835-1846
 260. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al: Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1775-1786
 261. Pipeling MR, Fan E: Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2010; 304:2521-2527
 262. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al: Recruitment maneuvers for acute lung injury: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1156-1163
 263. Stocker R, Neff T, Stein S, et al: Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997; 111:1008-1017
 264. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK: Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:184-193
 265. Joliet P, Bulpa P, Chevrolet JC: Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:1977-1985
 266. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al: Effects of systematic prone positioning in hypoxic acute respiratory failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2379-2387
 267. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al; Prone-Supine II Study Group: Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302:1977-1984
 268. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al: A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1233-1239
 269. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al; Prone-Supine Study Group: Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568-573
 270. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al: Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: Systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36:585-599
 271. Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al: High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c2327
 272. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al: Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2011; 306:1659-1668
 273. Checkley W: Extracorporeal membrane oxygenation as a first-line treatment strategy for ARDS: Is the evidence sufficiently strong? *JAMA* 2011; 306:1703-1704
 274. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al; CESAR Trial Collaboration: Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1351-1363
 275. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al: Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334:779
 276. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al: Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: A randomised trial. *Lancet* 1999; 354:1851-1858
 277. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, et al: Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: A randomized study. *Crit Care Med* 2006; 34:396-402
 278. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al: A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339:429-435
 279. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al: Noninvasive ventilation in severe hypoxic respiratory failure: A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1438-1444
 280. Rana S, Jenad H, Gay PC, et al: Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: Observational cohort study. *Crit Care* 2006; 10:R79
 281. Domenighetti G, Moccia A, Gayer R: Observational case-control study of non-invasive ventilation in patients with ARDS. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 69:5-10
 282. Ely W, Baker AB, Dunagen DP: Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *New Engl J Med* 1996; 335:1865-1869
 283. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471-1477
 284. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al: Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126-134
 285. Iberti TJ, Fischer EP, Leibowitz AB, et al: A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. Pulmonary Artery Catheter Study Group. *JAMA* 1990; 264:2928-2932
 286. Al-Kharrat T, Zarich S, Amoateng-Adjepong Y, et al: Analysis of observer variability in measurement of pulmonary artery occlusion pressures. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:415-420
 287. Connors AF Jr, McCaffree DR, Gray BA: Evaluation of right-heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 308:263-267
 288. Osman D, Ridel C, Ray P, et al: Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007; 35:64-68
 289. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al; French Pulmonary Artery Catheter Study Group: Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2713-2720

290. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2213–2224
291. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al; Canadian Critical Care Clinical Trials Group: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 5–14
292. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al: Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: Meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294:1664–1670
293. Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al; PAC-Man study collaboration: Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): A randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:472–477
294. Harvey S, Young D, Brampton W, et al: Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003408
295. Sibbald WJ, Short AK, Warshawski FJ, et al: Thermal dye measurements of extravascular lung water in critically ill patients. Intravascular Starling forces and extravascular lung water in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1985; 87:585–592
296. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al: Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30:2175–2182
297. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, et al: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:990–998
298. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, et al: Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 1991; 100:1068–1075
299. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564–2575
300. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, et al: The beta-agonist lung injury trial (BALTI): A randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:281–287
301. Matthay MA, Brower RG, Carson S, et al: Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β_2 agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:561–568
302. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, et al; BALTI-2 study investigators: Effect of intravenous β_2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379:229–235
303. Marx WH, DeMantenen NL, Mooney KF, et al: Cost reduction and outcome improvement in the intensive care unit. *J Trauma* 1999; 46:625–9; discussion 629
304. MacLaren R, Plamondon JM, Ramsay KB, et al: A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000; 20:662–672
305. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609–2615
306. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC: Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:724–731
307. Strøm T, Martinussen T, Toft P: A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: A randomised trial. *Lancet* 2010; 375:475–480
308. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, et al: Motor Activity Assessment Scale: A valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:1271–1275
309. De Jonghe B, Cook D, Sharshar T, et al: Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: A systematic review. Groupe de Reflexion et d'Etude sur les Neuromyopathies En Reanimation. *Intensive Care Med* 1998; 24:1242–1250
310. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al: The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541–548
311. Mehta S, Bury L, Cook D, et al; SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308:1985–1992
312. Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, et al: Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. *Crit Care Med* 2007; 35:365–371
313. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1874–1882
314. Klessig HT, Geiger HJ, Murray MJ, et al: A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle relaxants. *Crit Care Med* 1992; 20:1341–1345
315. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists, American College of Chest Physicians: Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30:142–156
316. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, et al: Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA* 1991; 266:2870–2875
317. Freebairn RC, Derrick J, Gomersall CD, et al: Oxygen delivery, oxygen consumption, and gastric intramucosal pH are not improved by a computer-controlled, closed-loop, vecuronium infusion in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25:72–77
318. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al; ACURASYS Study Investigators: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107–1116
319. Forel JM, Roch A, Marin V, et al: Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34:2749–2757
320. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, et al: Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: An executive summary. Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1995; 23:1601–1605
321. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, et al: Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1994; 78:772–774
322. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ: Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: A study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998; 21:610–617
323. Rudis MI, Sikora CA, Angus E, et al: A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25:575–583
324. Frankel H, Jeng J, Tilly E, et al: The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Am Surg* 1996; 62:503–506
325. Strange C, Vaughan L, Franklin C, et al: Comparison of train-of-four and best clinical assessment during continuous paralysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1556–1561
326. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–1367
327. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449–461
328. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al: Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3190–3197
329. De La Rosa GDC, Hernando Donado J, Restrepo AH: Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: A randomised clinical trial. *Critical Care* 2008; 12:R120
330. Annane D, Cariou A, Maxime V, et al; COILTSS Study Investigators: Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:341–348
331. The NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283–1297
332. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al: A prospective randomised multicentre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1738–1748
333. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ: Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: A meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:933–944
334. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al: Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180:821–827
335. Marik PE, Preiser JC: Toward understanding tight glycemic control in the ICU: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010; 137:544–551
336. Friedrich JO, Chant C, Adhikari NK: Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care* 2010; 14:324
337. Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al: Intensive insulin therapy in hospitalized patients: A systematic review. *Ann Intern Med* 2011; 154:268–282
338. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al: Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122(18 Suppl 3):S768–S786
339. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians: Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 154:260–267
340. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association: American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32:1119–1131

341. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al: Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40:3251–3276
342. Kauffmann RM, Hayes RM, Jenkins JM, et al: Provision of balanced nutrition protects against hypoglycemia in the critically ill surgical patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35:686–694
343. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al: Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105:244–252
344. Krinsley JS: Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3008–3013
345. Mackenzie IM, Whitehouse T, Nightingale PG: The metrics of glycaemic control in critical care. *Intensive Care Med* 2011; 37:435–443
346. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al: Blood glucose concentration and outcome of critical illness: The impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008; 36:2249–2255
347. Krinsley JS: Glycemic variability and mortality in critically ill patients: The impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:1292–1301
348. Nichols JH: Bedside testing, glucose monitoring, and diabetes management. In: *Principles of Point of Care Testing*. Kost GJ (Ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002
349. Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al: Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005; 33:2778–2785
350. Hoedemaekers CW, Klein Gunnewiek JM, Prinsen MA, et al: Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3062–3066
351. Khan AI, Vasquez Y, Gray J, et al: The variability of results between point-of-care testing glucose meters and the central laboratory analyzer. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1527–1532
352. Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD, et al: Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: Influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:400–405
353. Fekih Hassen M, Ayed S, Gharbi R, et al: Bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients: Influence of catecholamine therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:87–91
354. Wilson M, Weinreb J, Hoo GW: Intensive insulin therapy in critical care: A review of 12 protocols. *Diabetes Care* 2007; 30:1005–1011
355. Newton CA, Smiley D, Bode BV, et al: A comparison study of continuous insulin infusion protocols in the medical intensive care unit: Computer-guided vs. standard column-based algorithms. *J Hosp Med* 2010; 5:432–437
356. Dortch MJ, Mowery NT, Ozdas A, et al: A computerized insulin infusion titration protocol improves glucose control with less hypoglycemia compared to a manual titration protocol in a trauma intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:18–27
357. Mauritz W, Sporn P, Schindler I, et al: [Acute renal failure in abdominal infection. Comparison of hemodialysis and continuous arteriovenous hemofiltration]. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1986; 21:212–217
358. Bartlett RH, Mault JR, Dechert RE, et al: Continuous arteriovenous hemofiltration: Improved survival in surgical acute renal failure? *Surgery* 1986; 100:400–408
359. Kierdorf H: Continuous versus intermittent treatment: Clinical results in acute renal failure. *Contrib Nephrol* 1991; 93:1–12
360. Bellomo R, Mansfield D, Rumble S, et al: Acute renal failure in critical illness. Conventional dialysis versus acute continuous hemodiafiltration. *ASAIO J* 1992; 38:M654–M657
361. Bellomo R, Farmer M, Parkin G, et al: Severe acute renal failure: A comparison of acute continuous hemodiafiltration and conventional dialytic therapy. *Nephron* 1995; 71:59–64
362. Kruczynski K, Irvine-Bird K, Toffelmire EB, et al: A comparison of continuous arteriovenous hemofiltration and intermittent hemodialysis in acute renal failure patients in the intensive care unit. *ASAIO J* 1993; 39:M778–M781
363. van Bommel E, Bouvy ND, So KL, et al: Acute dialytic support for the critically ill: Intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1995; 15:192–200
364. Guérin C, Girard R, Selli JM, et al: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: Results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 2002; 28:1411–1418
365. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28:29–37
366. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D: Acute renal failure in the intensive care unit: A systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:875–885
367. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al: Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60:1154–1163
368. Gasparovic V, Filipovic-Grcic I, Merkler M, et al: Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)—what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003; 25:855–862
369. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, et al: A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:1000–1007
370. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, et al: Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1630–1637
371. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al: Hemodiafite Study Group: Continuous venovenous hemodiafiltration versus intermittent hemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368:379–385
372. John S, Griesbach D, Baumgärtel M, et al: Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: A prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:320–327
373. Misset B, Timsit JF, Chevret S, et al: A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:742–746
374. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356:26–30
375. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, et al: Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30:2205–2211
376. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359:7–20
377. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators: Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361:1627–1638
378. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al: Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112:492–498
379. Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al: Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: A prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19:1352–1356
380. Cade JF: High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10:448–450
381. Halkin H, Goldberg J, Modan M, et al: Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1982; 96:561–565
382. Pingleton SK, Bone RC, Pingleton WW, et al: Prevention of pulmonary emboli in a respiratory intensive care unit: Efficacy of low-dose heparin. *Chest* 1981; 79:647–650
383. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al: Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26:115–117
384. Gärdlund B: Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1996; 347:1357–1361
385. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:793–800
386. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al: Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: A randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986; 16:159–164
387. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ: Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274:335–337
388. Fraise F, Holzapfel L, Couland JM, et al: Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1109–1114
389. Kupfer Y, Anwar J, Seneviratne C, et al: Prophylaxis with subcutaneous heparin significantly reduces the incidence of deep venous thrombophlebitis in the critically ill. *Abstr. Am J Crit Care Med* 1999; 159(Suppl):A519
390. Geerts W, Cook D, Selby R, et al: Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 2002; 17:95–104
391. Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al: Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161:1268–1279
392. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Cook D, Meade M, Guyatt G, et al: Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *New Engl J Med* 2011; 364:1305–1314
393. King CS, Holley AB, Jackson JL, et al: Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: A metaanalysis. *Chest* 2007; 131:507–516
394. Douketis J, Cook D, Meade M, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: An assessment of safety and pharmacodynamics: The DIRECT study. *Arch Intern Med* 2008; 168:1805–1812
395. Vanek VW: Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998; 64:1050–1058
396. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, et al: Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated

- compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med* 1989; 149:679–681
397. Agu O, Hamilton G, Baker D: Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999; 86:992–1004
398. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al: Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD005258
399. German Hip Arthroplasty Trial Group (GHAT): Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement: A randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992; 111:110–120
400. Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, et al: Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76:3–14
401. Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al: A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335:701–707
402. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al: Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl 2):7S–47S
403. Basso N, Bagarani M, Matera A, et al: Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients. Controlled, randomized trial. *Am J Surg* 1981; 141:339–341
404. Breslar RS, Grendell JH, Cello JP, et al: Sucralfate suspension versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med* 1987; 83(3B):110–116
405. Poleski MH, Spanier AH: Cimetidine versus antacids in the prevention of stress erosions in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:107–111
406. Stothert JC Jr, Simonowitz DA, Dellinger EP, et al: Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 1980; 192:169–174
407. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330:377–381
408. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, et al: Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med* 1984; 76:623–630
409. Kahn JM, Doctor JN, Rubenfeld GD: Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: Integrating evidence and judgment using a decision analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32:1151–1158
410. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275:308–314
411. Marik PE, Vasu T, Hirani A, et al: Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:2222–2228
412. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al: Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170:784–790
413. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P: Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2047–56; quiz 2057
414. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al: A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338:791–797
415. Lin P, Chang C, Hsu P, et al: The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1197–1205
416. Pongprasobchai S, Kridkratoke S, Nopmaneejumruslers C: Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: A meta-analysis. *J Med Assoc Thai* 2009; 92:632–637
417. Alhazzani W, Alshahrani M, Moayyedi P, et al: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: Review of the evidence. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122:107–114
418. Moore EE, Jones TN: Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma—A prospective, randomized study. *J Trauma* 1986; 26:874–881
419. Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, et al: Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:1035–1039
420. Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN, et al: Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma* 1993; 34:639–43; discussion 643
421. Chuntarasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V, et al: Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai* 1996; 79:21–26
422. Singh G, Ram RP, Khanna SK: Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 1998; 187:142–146
423. Kompan L, Kremzar B, Gadzizjev E, et al: Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999; 25:157–161
424. Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al: Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24:145–149
425. Pupelis G, Selga G, Austrums E, et al: Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition* 2001; 17:91–94
426. Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, et al: Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? *Clin Nutr* 2004; 23:527–532
427. Nguyen NO, Fraser RJ, Bryant LK, et al: The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:1469–1474
428. Marik PE, Zaloga GP: Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29:2264–2270
429. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al: Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee: Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:355–373
430. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al: Early enteral nutrition, provided within 24h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2009; 35:2018–2027
431. Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al: Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999; 27:2525–2531
432. Ibrahim EH, Mehlinger L, Prentice D, et al: Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: Results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:174–181
433. Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al: Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2011; 39:967–974
434. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al: Trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: The EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 137: 795–803
435. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, et al: Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:569–577
436. Cerra FB, McPherson JP, Konstantinides FN, et al: Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis. *Surgery* 1988; 104:727–733
437. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, et al: Total parenteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis. *JAMA* 1998; 280:2013–2019
438. Braunschweig CL, Levy P, Sheehan PM, et al: Enteral compared with parenteral nutrition: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:534–542
439. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, et al: Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004; 20:843–848
440. Dhaliwal R, Jurewitsch B, Harietha D, et al: Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients: Harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. *Intensive Care Med* 2004; 30:1666–1671
441. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J: A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2005; 33:213–220; discussion 260
442. Simpson F, Doig GS: Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005; 31:12–23
443. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO, et al: Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:412–429; quiz 468
444. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al: Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365:506–517
445. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ: Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27:2799–2805
446. Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al: Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286:944–953
447. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, et al: Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units: Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22:221–233
448. Marik PE, Zaloga GP: Immunonutrition in critically ill patients: A systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008; 34:1980–1990
449. Kieft H, Roos AN, van Drunen JD, et al: Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 2005; 31:524–532
450. Tugrul S, Ozcan PE, Akinci IO, et al: [The effects of immunonutrition on the development of nosocomial infections and on clinical outcome in critically ill patients]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2004; 10:89–96

451. Radrizzani D, Bertolini G, Facchini R, et al: Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: A randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32:1191–1198
452. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al: Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: Results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003; 29:834–840
453. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P: The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:553–563
454. Santora R, Kozar RA: Molecular mechanisms of pharmaconutrients. *J Surg Res* 2010; 161:288–294
455. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, et al: Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: Results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23:436–449
456. Galbán C, Montejo JC, Mesejo A, et al: An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28:643–648
457. Caparrós T, Lopez J, Grau T: Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25:299–308; discussion 308
458. Preiser JC, Berré PJ, Van Gossum A, et al: Metabolic effects of arginine addition to the enteral feeding of critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25:182–187
459. Novak F, Heyland DK, Avenell A, et al: Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30:2022–2029
460. Avenell A: Glutamine in critical care: Current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc* 2006; 65:236–241
461. Jiang H, Chen W, Hu W, et al: [The impact of glutamine-enhanced enteral nutrition on clinical outcome of patients with critical illness: A systematic review of randomized controlled trials]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2009; 25:325–330
462. Avenell A: Hot topics in parenteral nutrition. Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically-ill patients and patients undergoing surgery. *Proc Nutr Soc* 2009; 68:261–268
463. Tian H, Wang KF, Wu TJ: [Effect of total parenteral nutrition with supplementation of glutamine on the plasma diamine oxidase activity and D-lactate content in patients with multiple organ dysfunction syndrome]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2006; 18:616–618
464. Cai GL, Yan J, Yu YH, et al: [Influence of glutamine and growth hormone intensified nutrition support on immunomodulation in critically ill elderly patients]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2006; 18:595–598
465. Grau T, Bonet A, Miñambres E, et al; Metabolism, Nutrition Working Group, SEMICYUC, Spain: The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39:1263–1268
466. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, et al; Scandinavian Critical Care Trials Group: Scandinavian glutamine trial: A pragmatic multi-centre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:812–818
467. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, et al: L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004; 23:13–21
468. Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al: Early enteral supplementation with key pharmacconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: Outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 2008; 36:131–144
469. Trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically ill patients (REDOXS). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00133978?term=NCT00133978&rank=1>
470. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, et al: The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of outcome data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:596–605
471. Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD: Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2325–2333
472. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al: Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27:1409–1420
473. Singer P, Theilla M, Fisher H, et al: Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34:1033–1038
474. Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, et al; Investigating Nutritional Therapy with EPA, GLA and Antioxidants Role in Sepsis Treatment (INTERSEPT) Study Group: Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: Results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: The INTERSEPT study. *Crit Care* 2011; 15:R144
475. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al; NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators; NHLBI ARDS Clinical Trials Network: Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011; 306:1574–1581
476. Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, et al: A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Care Med* 2011; 39:1655–1662
477. Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, et al: Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr* 2011; 30:578–584
478. Friesecke S, Lotze C, Köhler J, et al: Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: A randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2008; 34:1411–1420
479. Barbosa VM, Miles EA, Calhau C, et al: Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: A randomized, controlled clinical trial. *Crit Care* 2010; 14:R5
480. Gupta A, Govil D, Bhatnagar S, et al: Efficacy and safety of parenteral omega 3 fatty acids in ventilated patients with acute lung injury. *Indian J Crit Care Med* 2011; 15:108–113
481. Thompson BT, Cox PN, Antonelli M, et al; American Thoracic Society; European Respiratory Society; European Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Société de Réanimation de Langue Française: *Challenges in end-of-life care in the ICU: statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care*: Brussels, Belgium, April 2003: executive summary. *Crit Care Med* 2004; 32:1781–1784
482. Sprung CL, Cohen SL, Sjøkvist P, et al; Ethicus Study Group: End-of-life practices in European intensive care units: The Ethicus Study. *JAMA* 2003; 290:790–797
483. White DB, Engelberg RA, Wenrich MD, et al: The language of prognostication in intensive care units. *Med Decis Making* 2010; 30:76–83
484. Nelson JE, Bassett R, Boss RD, et al; Improve Palliative Care in the Intensive Care Unit Project: Models for structuring a clinical initiative to enhance palliative care in the intensive care unit: A report from the IPAL-ICU Project (Improving Palliative Care in the ICU). *Crit Care Med* 2010; 38:1765–1772
485. Evans LR, Boyd EA, Malvar G, et al: Surrogate decision-makers' perspectives on discussing prognosis in the face of uncertainty. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:48–53
486. Lee Char SJ, Evans LR, Malvar GL, et al: A randomized trial of two methods to disclose prognosis to surrogate decision makers in intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:905–909
487. Azoulay E, Metnitz B, Sprung CL, et al; SAPS 3 investigators: End-of-life practices in 282 intensive care units: Data from the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009; 35:623–630
488. Azoulay E, Timsit JF, Sprung CL, et al; Conflicus Study Investigators and for the Ethics Section of the European Society of Intensive Care Medicine: Prevalence and factors of intensive care unit conflicts: The conflicus study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:853–860
489. Bertolini G, Boffelli S, Malacarne P, et al: End-of-life decision-making and quality of ICU performance: An observational study in 84 Italian units. *Intensive Care Med* 2010; 36:1495–1504
490. Detering KM, Hancock AD, Reade MC, et al: The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: Randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 340:c1345
491. Machare Delgado E, Callahan A, Paganelli G, et al: Multidisciplinary family meetings in the ICU facilitate end-of-life decision making. *Am J Hosp Palliat Care* 2009; 26:295–302
492. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, et al: A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med* 2007; 356:469–478
493. Norton SA, Hogan LA, Holloway RG, et al: Proactive palliative care in the medical intensive care unit: Effects on length of stay for selected high-risk patients. *Crit Care Med* 2007; 35:1530–1535
494. Scheunemann LP, McDevitt M, Carson SS, et al: Randomized, controlled trials of interventions to improve communication in intensive care: A systematic review. *Chest* 2011; 139:543–554
495. Davidson JE, Powers K, Hedayat KM, et al; American College of Critical Care Medicine Task Force 2004-2005, Society of Critical Care Medicine: Clinical practice guidelines for support of the family in the patient-centered intensive care unit: American College of Critical Care Medicine Task Force 2004-2005. *Crit Care Med* 2007; 35:605–622
496. Curtis JR, Treece PD, Nielsen EL, et al: Integrating palliative and critical care: Evaluation of a quality-improvement intervention. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:269–275
497. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL: Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 2007; 119:487–494
498. Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, et al: Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:562–570
499. Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V, et al; Global Sepsis Initiative Vanguard Center Contributors: World Federation of Pediatric Intensive Care and

- Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:494–503
500. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2–8
 501. Kuch BA, Carcillo JA, Han YY, et al: Definitions of pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:501; author reply 501
 502. Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, et al: Randomized comparison of oxygen mask treatment vs. nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. *J Trop Pediatr* 2002; 48:335–339
 503. Duke T, Mgone J, Frank D: Hypoxaemia in children with severe pneumonia in Papua New Guinea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5:511–519
 504. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, et al: Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:290–296
 505. den Brinker M, Joosten KF, Liem O, et al: Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: Bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5110–5117
 506. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al: Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003; 112:793–799
 507. Carcillo JA, Kuch BA, Han YY, et al: Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. *Pediatrics* 2009; 124:500–508
 508. Oliveira CF, Nogueira de Sá FR, Oliveira DS, et al: Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: Barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/ Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24:810–815
 509. Raimer PL, Han YY, Weber MS, et al: A normal capillary refill time of = 2 seconds is associated with superior vena cava oxygen saturations of = 70%. *J Pediatr* 2011; 158:968–972
 510. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37:666–688
 511. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, et al: ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: An outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008; 34:1065–1075
 512. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, et al; Paediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG): Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: The results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child* 2009; 94:348–353
 513. Malbrain ML, De laet I, Cheatham M: Consensus conference definitions and recommendations on intra-abdominal hypertension (IAH) and the abdominal compartment syndrome (ACS)—the long road to the final publications, how did we get there? *Acta Clin Belg Suppl* 2007; Suppl:44–59
 514. Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, et al: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* 2007; 33:951–962
 515. Pearson EG, Rollins MD, Vogler SA, et al: Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome in children: Before it is too late. *J Pediatr Surg* 2010; 45:1324–1329
 516. Amado VM, Vilela GP, Queiroz A Jr, et al: Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: A pilot study. *J Crit Care* 2011; 26:103.e9–103.12
 517. Cordery RJ, Roberts CH, Cooper SJ, et al: Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect* 2008; 68:108–115
 518. Ardura MI, Mejias A, Katz KS, et al: Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:1128–1132
 519. Corey AL, Snyder S: Antibiotics in 30 minutes or less for febrile neutropenic patients: A quality control measure in a new hospital. *J Pediatr Oncol Nurs* 2008; 25:208–212
 520. Russell NE, Pachorek RE: Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. *Ann Pharmacother* 2000; 34:936–939
 521. Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, et al; British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on Community-onset MRSA Infections: Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:976–994
 522. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, et al; Joint Working Party of the British Society for Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and Infection Control Nurses Association: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:589–608
 523. Cawley MJ, Briggs M, Haith LR Jr, et al: Intravenous immunoglobulin as adjunctive treatment for streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis: Case report and review. *Pharmacotherapy* 1999; 19:1094–1098
 524. Rodríguez-Núñez A, Dosil-Gallardo S, Jordan I; ad hoc Streptococcal Toxic Shock Syndrome collaborative group of Spanish Society of Pediatric Intensive Care: Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units. *Eur J Pediatr* 2011; 170:639–644
 525. Paganini HR, Della Latta P, Soto A, et al: [Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia: 17 years of experience in Argentine children]. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108:311–317
 526. Tilanus AM, de Geus HR, Rijnders BJ, et al: Severe group A streptococcal toxic shock syndrome presenting as primary peritonitis: A case report and brief review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010; 14 Suppl 3:e208–e212
 527. Newland JG, Kearns GL: Treatment strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in pediatrics. *Paediatr Drugs* 2008; 10:367–378
 528. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, et al; PROWESS Surgical Evaluation Committee: Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg* 2004; 188:212–220
 529. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al: Efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) for the therapy of surgical patients with severe sepsis. *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7 Suppl 2:S77–S80
 530. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, et al: Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl):S513–S526
 531. Penington AJ, Craft RO, Tilkorn DJ: Plastic surgery management of soft tissue loss in meningococcal septicemia: Experience of the Melbourne Royal Children's Hospital. *Ann Plast Surg* 2007; 58:308–314
 532. Wheeler JS, Anderson BJ, De Chalain TM: Surgical interventions in children with meningococcal purpura fulminans—A review of 117 procedures in 21 children. *J Pediatr Surg* 2003; 38:597–603
 533. Jackson MA, Colombo J, Boldrey A: Streptococcal fasciitis with toxic shock syndrome in the pediatric patient. *Orthop Nurs* 2003; 22:4–8
 534. Xiao-Wu W, Herndon DN, Spies M, et al: Effects of delayed wound excision and grafting in severely burned children. *Arch Surg* 2002; 137:1049–1054
 535. Haecker FM, Berger D, Schumacher U, et al: Peritonitis in childhood: Aspects of pathogenesis and therapy. *Pediatr Surg Int* 2000; 16:182–188
 536. Gwynne-Jones DP, Stott NS: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A cause of musculoskeletal sepsis in children. *J Pediatr Orthop* 1999; 19:413–416
 537. Wu MH, Tseng YL, Lin MY, et al: Surgical treatment of pediatric lung abscess. *Pediatr Surg Int* 1997; 12:293–295
 538. Murphy JJ, Granger R, Blair GK, et al: Necrotizing fasciitis in childhood. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1131–1134
 539. Jaber MR, Olafsson S, Fung WL, et al: Clinical review of the management of fulminant *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3195–3203; quiz 3204
 540. Ananthakrishnan AN: *Clostridium difficile* infection: Epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:17–26
 541. Olivas AD, Umanskiy K, Zuckerbraun B, et al: Avoiding colectomy during surgical management of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11:299–305
 542. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al: Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32:204–213
 543. Willis BA, Dung NM, Loan HT, et al: Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:877–889
 544. Dung NM, Day NP, Tam DT, et al: Fluid replacement in dengue shock syndrome: A randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis* 1999; 29:787–794
 545. Booy R, Habibi P, Nadel S, et al; Meningococcal Research Group: Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 2001; 85:386–390
 546. Maat M, Buysse CM, Emonts M, et al: Improved survival of children with sepsis and purpura: Effects of age, gender, and era. *Crit Care* 2007; 11:R112
 547. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al: Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 2011; 127:e758–e766
 548. Kanter RK, Zimmerman JJ, Strauss RH, et al: Pediatric emergency intravenous access. Evaluation of a protocol. *Am J Dis Child* 1986; 140:132–134
 549. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A: Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266:1242–1245
 550. Ranjit S, Kisson N, Jayakumar I: Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: a suggested protocol. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:412–419
 551. Akech S, Ledermann H, Maitland K: Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review. *BMJ* 2010; 341:c4416
 552. Santhanam I, Sangareddi S, Venkataraman S, et al: A prospective randomized controlled study of two fluid regimens in the initial management of

- septic shock in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24:647–655
553. Ninis N, Phillips C, Bailey L, et al: The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ* 2005; 330:1475
554. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al: Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006; 367:397–403
555. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al: Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102:e19
556. Choong K, Bohn D, Fraser DD, et al: Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:632–639
557. Yildizdas D, Yapicioglu H, Celik U, et al: Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 2008; 34:511–517
558. Rodriguez-Núñez A, López-Herce J, Gil-Antón J, et al: Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: a clinical trial. *Crit Care* 2006; 10:R20
559. Rodriguez-Núñez A, Oulego-Erroz I, Gil-Antón J, et al: Continuous terlipressin infusion as rescue treatment in a case series of children with refractory septic shock. *Ann Pharmacother* 2010; 44:1545–1553
560. Keeley SR, Bohn DJ: The use of inotropic and afterload-reducing agents in neonates. *Clin Perinatol* 1988; 15:467–489
561. Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al: Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996; 109:1302–1312
562. Lindsay CA, Barton P, Lawless S, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr* 1998; 132:329–334
563. Irazuzta JE, Pretzlaff RK, Rowin ME: Amrinone in pediatric refractory septic shock: An open-label pharmacodynamic study. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:24–28
564. Powell KR, Sugarman LI, Eskenazi AE, et al: Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1990; 117:515–522
565. Ringe HI, Varnholt V, Gaedicke G: Cardiac rescue with enoximone in volume and catecholamine refractory septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:471–475
566. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al: Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care* 2010; 14:R232
567. Namachivayam P, Crossland DS, Butt WW, et al: Early experience with Levosimendan in children with ventricular dysfunction. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:445–448
568. Magliola R, Moreno G, Vassallo JC, et al: [Levosimendan, a new inotropic drug: experience in children with acute heart failure]. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107:139–145
569. Harris E, Schulzke SM, Patole SK: Pentoxifylline in preterm neonates: a systematic review. *Paediatr Drugs* 2010; 12:301–311
570. Meyer DM, Jessen ME: Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis. The Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:756–761
571. Goldman AP, Kerr SJ, Butt W, et al: Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349:466–469
572. Skinner SC, Iocono JA, Ballard HO, et al: Improved survival in venovenous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *J Pediatr Surg* 2012; 47:63–67
573. Domico MB, Ridout DA, Bronicki R, et al: The impact of mechanical ventilation time before initiation of extracorporeal life support on survival in pediatric respiratory failure: a review of the Extracorporeal Life Support Registry. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:16–21
574. Bartlett RH: Extracorporeal support for septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:498–499
575. MacLaren G, Butt W, Best D, et al: Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:133–136
576. Flagg A, Danziger-Isakov L, Foster C, et al: Novel 2009 H1N1 influenza virus infection requiring extracorporeal membrane oxygenation in a pediatric heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:582–584
577. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al: Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative: Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302:1872–1879
578. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, et al: Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:855–859
579. Riordan FA, Thomson AP, Ratcliffe JM, et al: Admission cortisol and adrenocorticotropic hormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999; 27:2257–2261
580. De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, et al: Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotropic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:330–336
581. Markovitz BP, Goodman DM, Watson RS, et al: A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: What is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:270–274
582. Pizarro CF, Troster EJ: Adrenal function in sepsis and septic shock. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(5 Suppl):S155–S162
583. Zimmerman JJ, Williams MD: Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: Observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:2–8
584. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al; TRIPICU Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network: Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 356:1609–1619
585. Karam O, Tucci M, Ducruet T, et al; Canadian Critical Care Trials Group; PALISI Network: Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:512–518
586. Church GD, Matthay MA, Liu K, et al: Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:297–302
587. López-Herce Cid J, Bustinza Ariortúa A, Alcaraz Romero A, et al: [Treatment of septic shock with continuous plasmafiltration and hemodiafiltration]. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59:491–496
588. Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, et al: Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* 2003; 31:1730–1736
589. El-Nawawy A, Abbassy AA, El-Bordiny M, et al: Evaluation of early detection and management of disseminated intravascular coagulation among Alexandria University pediatric intensive care patients. *J Trop Pediatr* 2004; 50:339–347
590. Campanelli A, Kaya G, Ozsahin AH, et al: Purpura fulminans in a child as a complication of chickenpox infection. *Dermatology (Basel)* 2004; 208:262–264
591. Muntean W: Fresh frozen plasma in the pediatric age group and in congenital coagulation factor deficiency. *Thromb Res* 2002; 107 Suppl 1:S29–S32
592. Sánchez Miralles A, Reig Sáenz R, Marco Vera P, et al: [Abnormalities in coagulation and fibrinolysis in septic shock with purpura]. *An Esp Pediatr* 2002; 56:99–103
593. Hazelzet JA, Risseuw-Appel IM, Kornelisse RF, et al: Age-related differences in outcome and severity of DIC in children with septic shock and purpura. *Thromb Haemost* 1996; 76:932–938
594. Churchwell KB, McManus ML, Kent P, et al: Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococemia. *J Clin Apher* 1995; 10:171–177
595. Ala FA, Greaves M, Jones J, et al: Guidelines for the use of fresh frozen plasma. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7:110–119
596. Meyer B, Hellstern P: Recommendations for the use of therapeutic plasma. *Semin Nephrol* 2008; 28:447–456
597. Fortenberry JD: Pediatric critical care management of septic shock prior to acute kidney injury and renal replacement therapy. *Semin Nephrol* 2008; 28:447–456
598. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002; 107(Suppl 1):S53–S57
599. Muntean W, Schramm W, Seifried E, Solheim BG: Guideline for the use of fresh-frozen plasma. Medical Directors Advisory Committee, National Blood Transfusion Council. *S Afr Med J* 1998; 88:1344–1347
600. Nguyen TC, Han YY: Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis* 2011; 7:28–31
601. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW: Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:144–66, table of contents
602. Scharfman WB, Tillotson JR, Taft EG, et al: Plasmapheresis for meningococemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1979; 300:1277–1278
603. van Deuren M, Santman FW, van Dalen R, et al: Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis* 1992; 15:424–430
604. Bjorvatn B, Bjertnaes L, Fadnes HO, et al: Meningococcal septicaemia treated with combined plasmapheresis and leucapheresis or with blood exchange. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:439–441
605. Brandtzaeg P, Sirmes K, Folsland B, et al: Plasmapheresis in the treatment of severe meningococcal or pneumococcal septicaemia with DIC and fibrinolysis. Preliminary data on eight patients. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1985; 178:53–55
606. Drapkin MS, Wisch JS, Gelfand JA, et al: Plasmapheresis for fulminant meningococemia. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:399–400
607. Schött U, Björnsell-Ostling E: Sonoclot coagulation analysis and plasma exchange in a case of meningococcal septicaemia. *Can J Anaesth* 1995; 42:64–68

608. Mok Q, Butt W: The outcome of children admitted to intensive care with meningococcal septicaemia. *Intensive Care Med* 1996; 22:259–263
609. Kumar A, Kanagasundaram NS, Collyns TA, et al: Plasma exchange and haemodiafiltration in fulminant meningococcal sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:484–487
610. Munteanu C, Bloodworth LL, Korn TH: Antithrombin concentrate with plasma exchange in purpura fulminans. *Pediatr Crit Care Med* 2000; 1:84–87
611. Busund R, Koukline V, Utrobin U, et al: Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: A prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28:1434–1439
612. Randolph AG: Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2009; 37:2448–2454
613. Krishnan J, Morrison W: Airway pressure release ventilation: A pediatric case series. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:83–88
614. Ten IS, Anderson MR: Is high-frequency ventilation more beneficial than low-tidal volume conventional ventilation? *Respir Care Clin N Am* 2006; 12:437–451
615. Rotta AT, Steinhom DM: Is permissive hypercapnia a beneficial strategy for pediatric acute lung injury? *Respir Care Clin N Am* 2006; 12:371–387
616. Ben Jaballah N, Khaldi A, Mnif K, et al: High-frequency oscillatory ventilation in pediatric patients with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:362–367
617. Kam PC, Cardone D: Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62:690–701
618. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al: Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: Five case reports. *BMJ* 1992; 305:613–616
619. den Brinker M, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA, et al: One single dose of etomidate negatively influences adrenocortical performance for at least 24h in children with meningococcal sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34:163–168
620. Su F, Hammer GB: Dexmedetomidine: Pediatric pharmacology, clinical uses and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10:55–66
621. Carcillo JA, Doughty L, Kofos D, et al: Cytochrome P450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure. *Intensive Care Med* 2003; 29:980–984
622. Branco RG, Garcia PC, Piva JP, et al: Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:470–472
623. Faustino EV, Apkon M: Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr* 2005; 146:30–34
624. Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R, et al: Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: A prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:351–359
625. Day KM, Haub N, Betts H, et al: Hyperglycemia is associated with morbidity in critically ill children with meningococcal sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:636–640
626. Garcia Branco R, Tasker RC, Ramos Garcia PC, et al: Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(5 Suppl):S128–S136
627. Verhoeven JJ, den Brinker M, Hokken-Koelega AC, et al: Pathophysiological aspects of hyperglycemia in children with meningococcal sepsis and septic shock: A prospective, observational cohort study. *Crit Care* 2011; 15:R44
628. Vlasselaelaers D, Milants I, Desmet L, et al: Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: A prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009; 373:547–556
629. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, et al: Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: A retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004; 32:1771–1776
630. Santiago MJ, López-Herce J, Urbano J, et al: Clinical course and mortality risk factors in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2010; 36:843–849
631. Brophy PD: Renal supportive therapy for pediatric acute kidney injury in the setting of multiorgan dysfunction syndrome/sepsis. *Semin Nephrol* 2008; 28:457–469
632. Krafte-Jacobs B, Sivit CJ, Mejia R, et al: Catheter-related thrombosis in critically ill children: Comparison of catheters with and without heparin bonding. *J Pediatr* 1995; 126:50–54
633. Pierce CM, Wade A, Mok Q: Heparin-bonded central venous lines reduce thrombotic and infective complications in critically ill children. *Intensive Care Med* 2000; 26:967–972
634. Chaïbou M, Tucci M, Dugas MA, et al: Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: A prospective study. *Pediatrics* 1998; 102(4 Pt 1):933–938
635. Gauvin F, Dugas MA, Chaïbou M, et al: The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:294–298
636. Sheridan RL, Yu YM, Prelack K, et al: Maximal parenteral glucose oxidation in hypermetabolic young children: A stable isotope study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22:212–216

ANNEXE A

COMITÉ DE DIRECTIVES DE LA CAMPAGNE « Surviving Sepsis 2012 » (Survivre au sepsis)

R. Phillip Dellinger, (Co-Chair); Rui Moreno (Co-Chair); Leanne Aitken,¹ Hussain Al Rahma,² Derek C. Angus, Dijillali Annane, Richard J. Beale, Gordon R. Bernard, Paolo Biban,³ Julian F. Bion, Thierry Calandra, Joseph A. Carcillo, Terry P. Clemmer, Clifford S. Deutschman, J.V. Divatia,⁴ Ivor S. Douglas, Bin Du,⁵ Seitaro Fujishima, Satoshi Gando,⁶ Herwig Gerlach, Caryl Goodyear-Bruch,⁷ Gordon Guyatt, Jan A. Hazelzet, Hiroyuki Hirasawa,⁸ Steven M. Hollenberg, Judith Jacobi, Roman Jaeschke, Ian Jenkins,⁹ Edgar Jimenez,¹⁰ Alan E. Jones,¹¹ Robert M. Kacmarek, Winfried Kern,¹² Ruth M. Kleinpell,¹ Shin Ok Koh,¹³ Joji Kotani, Mitchell Levy,¹⁴ Flavia Machado,¹⁵ John Marini, John C. Marshall, Henry Masur, Sangeeta Mehta, John Muscedere,¹⁶ Lena M. Napolitano,¹⁷ Mark E. Nunnally, Steven M. Opal,¹⁸ Tiffany M. Osborn,¹⁹ Margaret M. Parker, Joseph E. Parrillo, Haibo Qiu,²⁰ Adrienne G. Randolph, Konrad Reinhart,²¹ Jordi Rello, Ederlon Resende,²² Andrew Rhodes,²³ Emanuel P. Rivers, Gordon D. Rubenfeld,²⁴ Christa A. Schorr, Jonathan E. Sevransky, Khalid Shukri,²⁵ Eliezer Silva, Mark D. Soth, Charles L. Sprung, Ann E. Thompson,²⁶ Sean R. Townsend, Jeffery S. Vender,²⁷ Jean-Louis Vincent, Steve A. Webb,²⁸ Tobias Welte,²⁹ Janice L. Zimmerman.

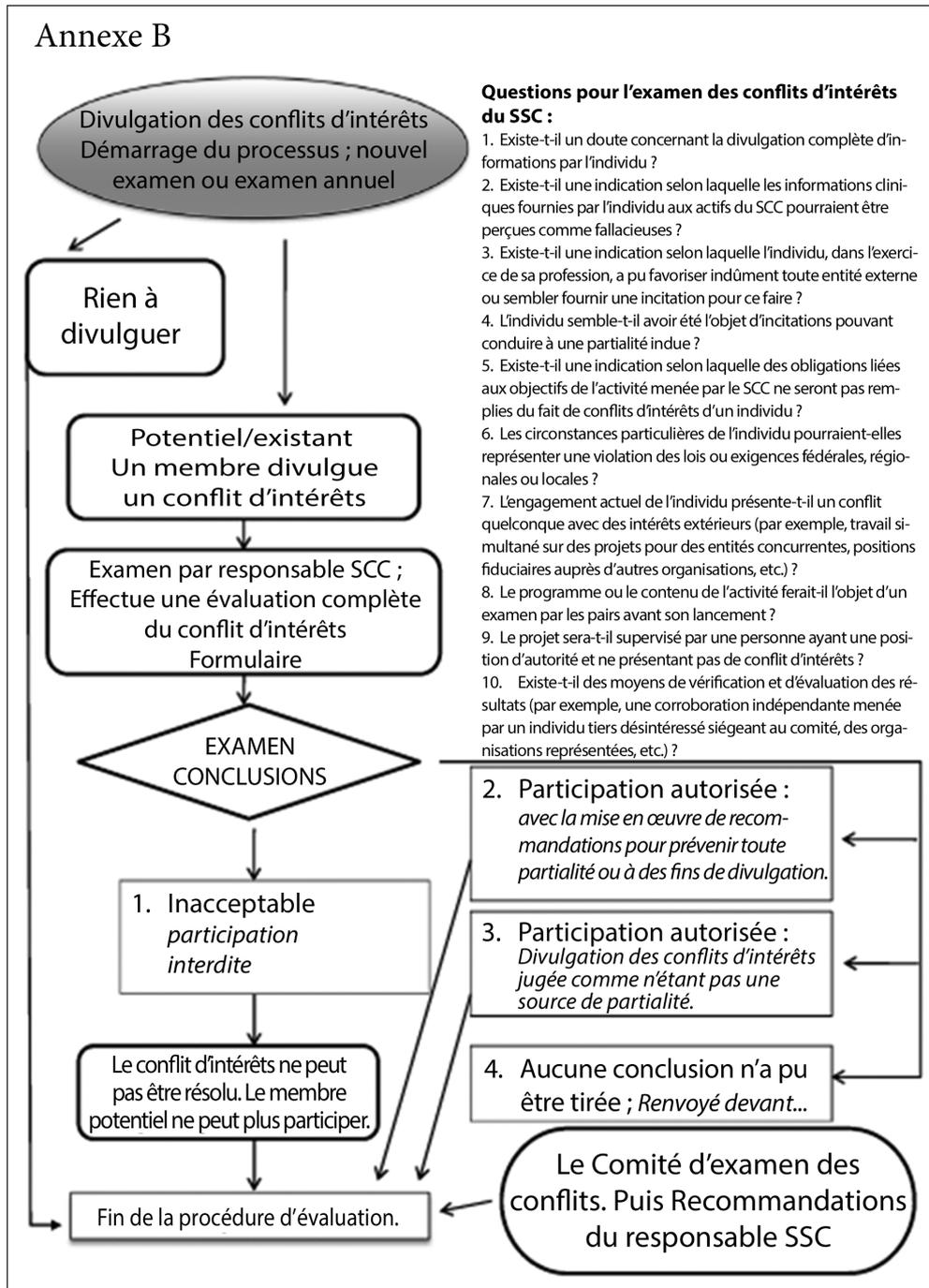
¹World Federation of Critical Care Nurses; ²Emirates Intensive Care Society; ³European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care; ⁴Indian Society of Critical Care Medicine; ⁵Chinese Society of Critical Care Medicine; ⁶Japanese Association for Acute Medicine; ⁷American Association of Critical-Care Nurses; ⁸Japanese Society of Intensive Care Medicine; ⁹Society of Hospital Medicine; ¹⁰World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine; ¹¹Society of Academic Emergency Medicine; ¹²European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; ¹³Asia Pacific Association of Critical Care Medicine; ¹⁴Society of Critical Care Medicine; ¹⁵Latin American Sepsis Institute; ¹⁶Canadian Critical Care Society; ¹⁷Surgical Infection Society; ¹⁸Infectious Diseases Society of America; ¹⁹American College of Emergency Physicians; ²⁰Chinese Society of Critical Care-China Medical Association; ²¹German Sepsis Society; ²²Brazilian Society of Critical Care (AMIB); ²³European Society of Intensive Care Medicine; ²⁴American Thoracic Society; ²⁵International Pan Arab Critical Care Medicine Society; ²⁶Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators; ²⁷American College of Chest Physicians; ²⁸Australian and New Zealand Intensive Care Society; ²⁹European Respiratory Society; World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.

Sous-groupe pédiatrique

Jan A. Hazelzet, Adrienne G. Randolph, Margaret M. Parker, Ann E. Thompson, Paolo Biban, Alan Duncan, Cristina Mangia, Niranjana Kissoon et Joseph A. Carcillo (Directeur).

ANNEXE B

Procédure de conflit d'intérêts



ANNEXE C

Gestion de ventilateur ARDSnet

Mode de ventilation assistée contrôlée – ventilation de type volumétrique

Réduire le volume respiratoire à 6 mL/kg de poids corporel maigre

Maintenir la pression de plateau < 30cm H₂O

– Réduire le volume respiratoire jusqu'à 4 ml/kg de poids corporel estimé pour limiter la pression de plateau

Maintenir la SaO₂/SPo₂ entre 88 % et 95 %

Paramètres anticipés de pression positive en fin d'expiration (PEEP) à diverses exigences de FiO₂

FiO ₂	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20-24

Calcul de poids corporel estimé

Homme – 50 + 2,3 [taille (pouces) – 60] ou 50 + 0,91 [taille (cm) – 152,4]

Femme – 45,5 + 2,3 [taille (pouces) – 60] ou 45,5 + 0,91 [taille (cm) – 152,4]

SaO₂ = saturation du sang artériel en oxygène, PEEP = pression positive en fin d'expiration, SpO₂ = saturation pulsée en oxygène. Adapté de l'étude réalisée par l'Acute Respiratory Distress Syndrome Network (Réseau du syndrome de détresse respiratoire aiguë). Ventilation aux volumes respiratoires inférieurs par rapport aux volumes respiratoires traditionnels dans le cas d'une lésion pulmonaire aiguë et du syndrome de détresse respiratoire aiguë.
N Engl J Med 2000; 342:1301–1308.

ANNEXE D

Résumé des procédures de ventilateur dans les groupes de PEEP supérieure des essais ALVEOLI

Procédure	Valeur													
Mode ventilateur	Volume assisté/contrôlé													
Objectif de volume respiratoire	6 ml/kg de poids corporel estimé													
Objectif de la pression de plateau	≤ 30 cm H ₂ O													
Taux de ventilation et objectif de pH	6 – 35, ajusté pour atteindre un pH artériel ≥ 7,30 si possible													
Temps d'inspiration expiration	1:1 – 1:3													
Objectif d'oxygénation														
Pao ₂	55 – 80 mmHg													
SpO ₂	88 % – 95 %													
Sevrage	Tentative de sevrage par le biais d'une aide en pression lorsque le niveau d'oxygénation artérielle est acceptable avec une PEEP < 8 cm H ₂ O et une FiO ₂ < 0,40													
Combinaisons autorisées de PEEP et de FiO ₂ ^a														
Groupe de PEEP supérieure (après changement du protocole pour utiliser des niveaux de PEEP plus élevés)														
FiO ₂	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5 – 0,8	0,8	0,9	1				
PEEP	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	22 – 24			

Remarque : Les procédures complètes de ventilateur et les critères d'admissibilité peuvent être consultés sur le site Internet www.ardsnet.org.

SpO₂ = saturation en oxyhémoglobine mesurée par l'oxymétrie pulsée, FiO₂ = fraction d'oxygène inspiré, PEEP = pression positive en fin d'expiration.

^aDans les deux groupes d'étude (PEEP inférieure et supérieure), des augmentations supplémentaires de PEEP à 34 cm H₂O ont été autorisées mais n'ont pas été nécessaires après augmentation de la FiO₂ à 1,0 ; conformément au protocole.

Adapté de l'étude de Brower RG, PN Lanken, MacIntyre N, et autres : Higher vs. lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome.

N Engl J Med. 2004; 351(4):327–336.