

Prise en charge du sepsis grave et du choc septique : Survivre au sepsis - Recommandations 2012

F. Michel, M. Leone, C. Martin

Département d'anesthésie-réanimation et centre de traumatologie, hôpital Nord, Bd Pierre Dramard, 13915 Marseille cedex 20, France

Correspondance : Pr. Claude MARTIN (claude.martin@mail.ap-hm.fr)

POINTS ESSENTIELS

- La réanimation initiale doit débuter immédiatement chez les patients présentant une hypotension ou une augmentation de la lactatémie ≥ 4 mmol/L.
- Durant les six premières heures, les objectifs suivants doivent tous être remplis : remplissage optimum ; pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg ; saturation veineuse centrale en O₂ (ScvO₂) ≥ 70 %.
- Le traitement antibiotique doit être administré avant la fin de la première heure de prise en charge.
- La recherche du foyer infectieux doit être menée concomitamment à la réanimation hémodynamique.
- La correction du déficit volémique peut être faite avec des solutés cristalloïdes en première intention. L'albumine humaine peut être utilisée secondairement.
- Il est recommandé d'administrer des perfusions répétées de 30 ml/kg de cristalloïdes ou l'équivalent en volume en albumine humaine.
- Le traitement vasopresseur doit être débuté avant la fin de la première heure par de la noradrénaline en première intention. L'adrénaline est une alternative.
- Si un traitement inotrope positif est nécessaire, la dobutamine est le produit recommandé à une dose maximum de 20 μ g/kg/min.
- L'hémisuccinate d'hydrocortisone (dose journalière 200 mg en perfusion continue) peut être administré si la pression artérielle est insuffisamment améliorée par l'expansion volémique et l'emploi de catécholamines. Il n'est pas nécessaire de pratiquer un test à l'ACTH.
- La glycémie doit être maintenue $<9,9$ mmol/L.

INTRODUCTION

Le 2 octobre 2002 est publiée lors du congrès de l'European Society of Intensive Care Medicine la « déclaration de Barcelone ». En substance, cette déclaration rappelle le mauvais pronostic des états septiques graves et conclut que la prise en charge des patients pourrait être améliorée. L'objectif est de réduire de 25 % en cinq ans la mortalité du sepsis sévère et du choc septique. Après cette première phase de prise de conscience, une deuxième phase a suivi (2004), permettant d'établir des recommandations basées sur les principes de la médecine factuelle. Ceci a fait l'objet d'une publication présentant tous les éléments pour la stratégie de prise en charge des patients concernés (1). Une actualisation des recommandations de 2004 a été nécessaire en 2008 (2), puis en 2012 (3). Toute cette procédure porte le nom de « Surviving Sepsis Campaign » que nous avons traduit par « Survivre au sepsis ». Le présent texte rédigé en français, présente un résumé des recommandations de 2012, mais n'apporte pas le rationnel ni les appendices contenus dans la publication originale. De plus amples informations figurent sur le site www.survivingsepsis.org et dans le texte publié dans la revue *Critical Care Medicine* (3). Le système GRADE a été utilisé pour préciser la force des recommandations faites par les experts (4). Ceux-ci (55 experts internationaux) ont utilisé la méthode Delphi pour l'établissement des recommandations avec des réunions physiques, des téléconférences et des discussions par courriers électroniques.

RÉANIMATION INITIALE

Il est recommandé de débiter immédiatement la réanimation des patients présentant une hypotension résistante à un premier remplissage vasculaire de 30 ml/kg en 30 minutes de solutés cristalloïdes ou une augmentation de la lactatémie ≥ 4 mmol/L. Durant les six premières heures (30 à 60 min pour les 2 premiers) de la réanimation initiale, les objectifs ci-dessous doivent tous être remplis (Grade 1C) :

- Pression veineuse centrale (PVC) entre 8 et 12 mmHg
- Pression artérielle moyenne (PAM) ≥ 65 mmHg
- Débit urinaire $\geq 0,5$ mL/kg/h
- Saturation veineuse centrale en oxygène (SvcO₂) ≥ 70 % ou saturation en oxygène du sang veineux mêlé (cathéter en artère pulmonaire, SvO₂) ≥ 65 %

Si la SvcO₂ reste inférieure à 70%, ou la SvO₂ reste inférieure à 67 % avec une PVC entre 8 et 12 mmHg, il est suggéré de transfuser des globules rouges afin d'obtenir une hémoglobémie entre 7 et 9 g/dL si les patients ont une hémoglobémie de départ <7 g/dL (Grade 1B) et/ou d'administrer de la dobutamine jusqu'à une dose maximale de 20 µg/kg/min (Grade 1C).

Commentaires sur les éléments ci-dessus :

- *PVC entre 8 et 12 mmHg.* Ce paramètre fait l'objet de débat à propos de sa fiabilité pour détecter les patients qui vont répondre à une expansion volémique par une augmentation de l'index cardiaque. Il s'agit d'un paramètre statique dont l'interprétation est difficile lorsque la valeur excède 5 mmHg et qui est soumis à des influences variées dont la compliance ventriculaire est une des plus importantes : il n'y a guère de relation linéaire entre le volume télédiastolique ventriculaire droit et sa

pression de remplissage (pression télédiastolique ventriculaire droite) évaluée par la PVC. Chez les patients sédatisés soumis à une ventilation contrôlée (avec un volume courant d'au moins 8 ml/kg), il faut préférer la mesure de paramètres dynamiques beaucoup plus représentatifs du statut de la volémie des patients : les variations de pression pulsée (ΔPP) ou les variations de volume systolique (SVV). Ces paramètres doivent être ramenés à des valeurs proches de 10 % pour considérer qu'un patient a une précharge adaptée. Chez les patients en ventilation spontanée une épreuve de levé de jambes est utilisable et sera considérée comme un indicateur d'efficacité du remplissage vasculaire si elle est accompagnée d'une augmentation d'environ 10 % de l'index cardiaque.

- $PAM \geq 65 \text{ mmHg}$. Ce seuil n'est pas magique et doit être interprété avec beaucoup de précautions. Des valeurs inférieures peuvent être tolérées si l'ensemble des autres paramètres est dans des valeurs acceptables ; ceci est très souvent vrai chez des sujets jeunes ayant de base un système cardio-circulatoire normal. Des valeurs supérieures à 65 mmHg pourraient être nécessaires chez des sujets habitués à des régimes de pression artérielle élevés : sujet âgé, sujet hypertendu mal équilibré, sujet artérioscléreux...
- $SvcO_2 \geq 70 \%$, ou $SvO_2 \geq 65 \%$. Ce paramètre est surtout interprétable lorsqu'il est $< 70 \%$, témoignant d'une extraction d'oxygène élevée et donc d'un apport inadéquat. Des valeurs très élevées ($\geq 80 \%$) ne sont pas forcément rassurantes, car témoignant plutôt d'un trouble de l'extraction d'oxygène, caractéristique de l'infection grave, qui n'est pas de bon pronostic et qui reflète une oxygénation intracellulaire insuffisante.

DIAGNOSTIC

Etablir un diagnostic précis du site de l'infection est un objectif prioritaire qui doit être rempli le plus tôt possible. Des prélèvements microbiologiques appropriés doivent être obtenus, mais ne doivent pas faire retarder l'injection du traitement antibiotique (Grade 1C). Il est recommandé de pratiquer au moins deux hémocultures avec au moins une obtenue par ponction percutanée et une obtenue à travers chaque accès vasculaire présent (Grade 1C). Les cultures d'autres sites dépendent du tableau clinique. Une imagerie (tomodensitométrie, ultrasons) est souvent utile pour rechercher un foyer profond (Grade 1C).

Si une recherche de candidose est nécessaire il faut pratiquer un test de dosage du 1,3 bêta D glucane, un dosage de mannane et d'anticorps anti-mannane (Grade 2B).

ANTIBIOTHÉRAPIE

L'antibiothérapie intraveineuse doit être débutée dans l'heure qui suit le diagnostic de sepsis grave (Grade 1C) ou de choc septique (Grade 1B). Tout retard de 10 min entraîne une augmentation de 1 % de la mortalité (5). Il est recommandé d'administrer un ou plusieurs médicaments actifs sur les agents fongiques ou bactériens suspectés. Il faut prendre en compte la sensibilité aux agents anti-infectieux en fonction de l'origine communautaire ou hospitalière de l'infection (Grade 1B). L'antibiothérapie doit être réévaluée tous les jours suivant le début du traitement, l'objectif étant d'utiliser un antibiotique à spectre plus étroit

pour éventuellement diminuer le développement de résistances, pour réduire la toxicité et les coûts (Grade 1B). Une désescalade de l'antibiothérapie est recommandée (Grade 1B). Une association d'antibiotique est suggérée chez les patients neutropéniques (Grade 2B) et chez les patients infectés de façon prouvée ou suspectée par des bactéries multirésistantes telles que *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter* sp. (Grade 2D). Sa durée ne doit pas dépasser plus de 3 à 5 jours (Grade 2B).

Afin que tous respectent ces recommandations, il est fortement recommandé d'établir un protocole écrit décrivant les modalités du traitement antibiotique selon le site infectieux et son origine communautaire ou nosocomiale

CONTRÔLE DU FOYER INFECTIEUX

Il est recommandé d'établir ou d'exclure un diagnostic impliquant un geste de contrôle du foyer par drainage ou chirurgie le plus rapidement possible et au moins dans les 12 h suivant le début de la prise en charge (Grade 1C). Cela implique :

- De rechercher un foyer infectieux accessible à un drainage percutané ou à un traitement chirurgical (Grade 1C), et de choisir un moyen de traiter le foyer infectieux le moins délabrant possible tout en étant efficace (Grade 1D).
- D'instituer les mesures de contrôle du foyer infectieux dès que celui-ci est identifié.
- De retirer les dispositifs d'accès intraveineux qui peuvent être potentiellement infectés dès que d'autres voies veineuses ont été mises en place (Grade 1C).

CORRECTION DU DÉFICIT VOLÉMIQUE

Assurer un retour veineux optimal est un objectif prioritaire de la réanimation du choc septique. L'expansion volémique doit être débutée immédiatement chez tous les patients, car le déficit volémique est quasi constant. Le traitement est débuté sur une ou plusieurs voies veineuses périphériques. Il est indispensable d'atteindre les objectifs décrits dans le chapitre « réanimation initiale » dans les délais indiqués.

L'utilisation de solutés cristalloïdes est recommandée dans la phase initiale de la réanimation hémodynamique.

L'utilisation de solutés colloïdes à base d'hydroxy-éthyl-amidon n'est pas recommandée chez les patients en sepsis grave ou en choc septique (Grade 1B).

Chez les patients suspects d'avoir une perfusion tissulaire inadéquate, une expansion volémique d'au minimum 30 mL/kg de cristalloïdes ou l'équivalent en volume d'un soluté d'albumine humaine doit être réalisée (Grade 1C). Pour certains patients, une expansion volémique plus rapide avec des quantités liquidiennes plus importantes peut être nécessaire. L'expansion volémique doit être répétée tant que la PAM et la diurèse s'améliorent et en l'absence de signes de surcharge volémique intravasculaire (par exemple une PVC qui n'est pas ≥ 8 mmHg - 12 mmHg chez les patients en ventilation mécanique) (Grade 1C).

L'efficacité de l'expansion volémique peut être aussi appréciée sur l'amélioration de la variation de la pression pulsée ou des variations du volume systolique dont les valeurs doivent être ramenées aux alentours de 10 %. Chez les patients en ventilation spontanée une épreuve de levé de jambe permet de guider cette réanimation.

L'administration de liquide intraveineux doit être réduite quand les pressions de remplissage cardiaque augmentent sans amélioration concomitante de l'état hémodynamique (Grade 1D).

Commentaires sur la place des gélatines et hydroxy-éthyl-amidons

Les experts ont émis une recommandation de grade 1B contre l'utilisation de solutés à base d'hydroxy-éthyl-amidons pour la réanimation hémodynamique du sepsis grave et du choc septique. Cette recommandation est basée sur trois études récentes (6,7,8). Dans la première (6) utilisant un soluté à 6 %, 130/0,40 (amidon de maïs) les résultats sur la survie ou l'incidence d'insuffisance rénale étaient non significatifs, mais l'étude avait une puissance insuffisante pour une conclusion définitive. Dans la seconde (7), l'utilisation d'un soluté à 6 %, 130/0,42 (amidon de pomme de terre), était associée à une augmentation de la mortalité ($p = 0,03$). Dans la dernière (8), utilisant un soluté à 6 %, 130/0,40 (amidon de maïs) était retrouvée une augmentation de fréquence d'épuration extrarénale ($p = 0,04$). Une autre étude, en cours de publication (CRYSTAL trial) a montré une augmentation de la survie chez les patients recevant des solutés colloïdes parmi lesquels un HEA à 6 %, 130/0,42 (amidon de maïs) représentait pratiquement 80 % des quantités utilisées. La publication de cette étude apportera un éclairage nouveau sur la place des hydroxy-éthyl-amidons pour la réanimation des patients septiques. La recommandation actuelle sera peut-être modifiée en fonction.

TRAITEMENT VASOPRESSEUR

Le traitement vasopresseur doit être débuté (y compris sur une voie veineuse périphérique dans 'attente d'un accès veineux central) lorsque l'expansion volémique n'a pas permis la restauration rapide d'une PAM et d'une perfusion d'organe adéquate ou transitoirement, en attendant que l'expansion volémique soit complétée, si elle suffit à corriger les anomalies de la pression artérielle.

La noradrénaline est le vasopresseur de choix (Grade 1B). L'adrénaline peut être une alternative : elle peut être ajoutée ou remplacée la noradrénaline (Grade 2B). La vasopressine, à la dose de 0,03 UI/min, peut être ajoutée à la noradrénaline. Ce traitement n'est pas recommandé dans la réanimation initiale, mais fait partie des thérapeutiques de recours.

La phényléphrine n'est pas recommandée dans le traitement du choc septique. Elle peut être substituée à la noradrénaline si celle-ci est responsable d'arythmies cardiaques ou comme thérapeutique de recours. Il ne faut pas utiliser de faibles doses de dopamine pour la protection rénale (Grade 1A).

Il est recommandé de placer dès que possible un cathéter artériel chez les patients nécessitant un agent vasopresseur (Grade 1D). L'objectif est d'obtenir une PAM ≥ 65 mmHg (Grade 1C). Comme discuté précédemment, cet objectif peut être inférieur chez les sujets jeunes avec un système cardio-circulatoire antérieurement normal, ou supérieur chez des sujets âgés, hypertendus mal traités, artérioscléreux...

TRAITEMENT INOTROPE

Il est recommandé d'utiliser de la dobutamine chez les patients qui présentent une dysfonction myocardique suspectée sur l'existence de pressions de remplissage élevées et d'un index

cardiaque abaissé (Grade 1C). La dobutamine peut également être utilisée s'il persiste des signes d'hypoperfusion tissulaire malgré l'obtention d'une PAM adéquate (Grade 1C). Il ne faut pas augmenter l'index cardiaque afin d'obtenir un niveau supra-normal du transport en oxygène (Grade 1B). Dans une première approche la dobutamine peut être titrée en fonction de la SvcO₂ que l'on restaure dans une fourchette entre 70 et 75 %.

CORTICOÏDES

L'administration de l'hémisuccinate d'hydrocortisone intraveineuse est réservée aux patients en choc septique dont leur pression artérielle est insuffisamment améliorée par l'expansion volémique et le traitement vasopresseur (Grade 2C). Dans cette indication, il est inutile de réaliser un test à l'ACTH pour identifier les patients répondeurs (Grade 2B). Si l'hydrocortisone est disponible, l'utilisation de dexaméthasone en alternative n'est pas recommandée (Grade 2B).

Le sevrage du traitement stéroïdien doit être progressif dès que l'usage de vasopresseur n'est plus nécessaire (Grade 2D). Il ne faut pas utiliser de doses supérieures à un équivalent de 200 mg/j d'hydrocortisone (Grade 1A).

Il ne faut pas utiliser de traitement corticoïdes chez les patients présentant un sepsis grave sans état de choc.

ADMINISTRATION DE PRODUITS SANGUINS

Lorsque la correction du déficit volémique est réalisée et en l'absence de pathologie coronarienne avérée ou de syndrome hémorragique, la transfusion de globules rouges est recommandée lorsque l'hémoglobinémie est <7 g/dL, l'objectif étant une hémoglobinémie entre 7 et 9 g/dL (Grade 1B).

Il ne faut pas utiliser d'érythropoïétine pour traiter l'anémie en rapport avec le sepsis.

L'érythropoïétine peut être utilisée pour d'autres raisons acceptables (Grade 1B).

L'administration de plasma frais congelé pour corriger les anomalies du bilan de coagulation n'est pas recommandée sauf en cas de syndrome hémorragique ou de procédures invasives programmées (Grade 2D). De la même manière, il ne faut pas utiliser d'antithrombine (Grade 1B).

L'administration des plaquettes est nécessaire lorsqu'elles sont inférieures à 5000/mm³ (5 x10⁹/L, qu'il y ait saignement ou non, ou lorsque leur concentration est entre 5 000 et 30 000 (5-30x10⁹/L) et qu'il y a un risque significatif de saignement. Il est recommandé de maintenir une concentration de plaquettes supérieure à 50 000/mm³ (50 x10⁹/L) en cas de geste chirurgical ou de procédures invasives (Grade 2D).

SÉDATION, ANALGÉSIE ET CURARISATION

Un protocole de sédation est recommandé pour les patients ventilés et présentant une défaillance respiratoire. Celui-ci doit comprendre : une évaluation du niveau de sédation en utilisant un score de sédation subjectif et standardisé ; une prédétermination d'un score cible de sédation ; les modalités d'administration des médicaments : bolus intermittents ou

perfusion continue qui doivent être interrompus quotidiennement afin d'évaluer l'état neurologique (Grade 1B).

L'utilisation de curare doit être évitée autant que possible. En cas d'utilisation pour une durée supérieure aux 2 ou 3 premières heures suivant le début de la ventilation mécanique, le niveau de curarisation doit être surveillé régulièrement (Grade 1B).

VENTILATION MÉCANIQUE ET DÉFAILLANCE VENTILATOIRE INDUITE PAR LE SEPSIS

Chez les patients présentant un ALI/SDRA, le volume courant est réglé à 6 mL/kg (Grade 1A) afin d'obtenir des pressions de plateau de fin d'inspiration <30 cmH₂O (Grade 1C), en tolérant une PaCO₂ supérieure à la normale si nécessaire (Grade 1C).

Une pression de fin d'expiration positive (PEP) doit être instaurée précocement afin de prévenir un collapsus pulmonaire. Son est basé sur la sévérité du déficit en oxygénation et peut être guidé par la FiO₂ nécessaire pour maintenir une oxygénation adéquate ou par l'analyse de la courbe de compliance thoraco-pulmonaire (Grade 1C).

Le recours au décubitus ventral est réservé aux malades nécessitant des niveaux potentiellement délétères de FiO₂ ou de pression de plateau, et ne présentant pas de risque lors des manipulations (Grade 2C).

Afin de prévenir les pneumonies liées à la ventilation mécanique, il est recommandé de maintenir les patients ventilés, en l'absence de contre-indications, en position demi-assise (Grade 1B). Le niveau d'élévation de la tête doit être approximativement de 30 à 45° (Grade 2C).

La ventilation non invasive peut être envisagée chez les patients qui la tolèrent (Grade 2B). Il est recommandé d'utiliser un protocole de sevrage ventilatoire. Réaliser quotidiennement un test de ventilation spontanée sur sonde d'intubation afin d'évaluer la possibilité d'une extubation. Les tests de ventilation spontanée se font par l'application d'un bas niveau d'aide inspiratoire et une PEP de 5 cmH₂O ou sur pièce en T.

Avant de réaliser les épreuves de respiration spontanée, le patient doit :

- être réveillable (sauf si trouble de la conscience lié à une atteinte neurologique sous-jacente),
- être hémodynamiquement stable sans vasopresseur,
- avoir un niveau bas de pression expiratoire positive et de ventilation,
- tolérer un niveau de FiO₂ qui peut être apporté avec un masque facial.

Envisager l'extubation si l'épreuve de ventilation spontanée a été un succès (Grade 1A).

Il n'y a aucune raison d'utiliser en routine un cathéter en artère pulmonaire chez les patients en ALI/SDRA (Grade 1A).

Pour diminuer le nombre de jours de ventilation et la durée de séjour en réanimation, une stratégie d'utilisation restrictive des apports liquidiens doit être appliquée chez les patients en ALI/SDRA qui ne présentent pas de signes d'hypoperfusion tissulaire (Grade 1C).

CONTRÔLE GLYCÉMIQUE

La glycémie doit être maintenue <9,9 mmol/L après stabilisation initiale du patient (Grade 1A). Si nécessaire, il faut utiliser une perfusion continue d'insuline et de soluté glucosé. La

glycémie doit être surveillée toutes les 1 à 2 h jusqu'à stabilisation, puis toutes les 4 h (Grade 1C).

ÉPURATION EXTRARÉNALE - BICARBONATES

L'hémodialyse intermittente et l'hémofiltration veino-veineuse continue (CVVH) sont considérées comme équivalentes (Grade 2B). La CVVH présente l'avantage de faciliter l'équilibre hydrique chez les patients hémodynamiquement instables (Grade 2D).

Il ne faut pas administrer des bicarbonates dans le but d'améliorer l'état hémodynamique ou de réduire les besoins en vasopresseurs en cas d'hypoperfusion induite par une acidose lactique si le pH est $\geq 7,15$ (Grade 2B).

PROPHYLAXIE ANTI-THROMBOTIQUE

Il est recommandé d'utiliser des faibles doses d'héparine non fractionnée ou d'héparine de bas poids moléculaire, en respectant leurs contre-indications respectives. Lorsque l'héparine est contre-indiquée, utiliser une prophylaxie mécanique telle que bas de compression ou compression pneumatique intermittente. Chez les patients à haut risque de thrombose veineuse profonde, les prophylaxies mécanique et pharmacologique sont utilisées en association (Grade 1A).

PROPHYLAXIE DE L'ULCÈRE DE STRESS

La prophylaxie de l'ulcère de stress est prescrite aux patients ayant des facteurs de risque de saignement (Grade 1B). Il faut préférer les inhibiteurs de la pompe à protons par rapport aux anti-H2 (Grade 2D). Les patients sans facteur de risque de saignement ne justifient pas de prophylaxie (Grade 2B).

LIMITATION THÉRAPEUTIQUE

Il est recommandé de discuter à l'avance le niveau de soins à apporter avec les patients et la famille. Il faut décrire l'évolution probable et fixer des objectifs thérapeutiques raisonnables (Grade 1B).

Annexe. Bouquet de recommandations thérapeutiques de la campagne « survivre au sepsis »

Objectifs pour les trois premières heures.

- Mesurer le lactate sérique
- Prélever des hémocultures avant l'administration des antibiotiques
- Administrer dans l'heure une antibiothérapie probabiliste à large spectre
- En cas d'hypotension (PAS <90 mmHg ou PAM <70 mmHg) ou de lactate > 4 mmol/L, débiter une expansion volémique avec 30 mL de cristalloïde (ou l'équivalent d'albumine) par kg de poids corporel estimé.

Objectifs pour les six premières heures.

- Utiliser de la noradrénaline pour traiter l'hypotension qui ne répond pas à l'expansion volémique initiale. L'objectif est d'obtenir une PAM moyenne >65 mmHg
- En cas de choc septique, ou de lactate >4 mmol/L, mesurer la PVC et la ScvO₂ ou la SvO₂.
- Remesurer le lactate s'il était élevé initialement.
- Envisager un traitement inotrope positif (et/ou une transfusion par concentrés globulaires si l'hémoglobémie est ≤7g/dL) si la ScvO₂ est <70 %, ou la SvO₂ <65 %, et la PVC ≥8 mmHg.

PAS : pression artérielle systolique

PAM : pression artérielle moyenne

PVC : pression veineuse centrale

ScvO₂ : saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang veineux en veine cave supérieure

SvO₂ : saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang veineux mêlé.

Références

- 1 – Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: Crit Care Med 2004, 32:858-873.
- 2 – Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, Crit Care Med 2008, 36, 296-327.
- 3 – Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al* Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2012. Crit Care Med 2013, 41: 580-637.
- 4 - GRADE working group BMJ 2004, 328,1490-1498.
- 5 - 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.
- 6 – 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 CRYSMAS Study. Crit Care 2012 ; 16 :T94.

7 – 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.

8 – 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.