

# Lignes directrices de l'Association canadienne des médecins d'urgence sur le sepsis : la prise en charge optimale du sepsis grave dans les départements d'urgence canadiens

Robert S. Green, B.Sc., MD<sup>\*</sup>; Dennis Djogovic, MD<sup>†</sup>; Sara Gray, MD, MP<sup>‡</sup>; Daniel Howes, MD<sup>§</sup>; Peter G. Brindley, MD<sup>†</sup>; Robert Stenstrom, MD, PhD<sup>¶</sup>; Edward Patterson, MD<sup>\*\*</sup>; David Easton, MD<sup>††</sup>; Jonathan S. Davidow, MD<sup>†</sup>; au nom du comité C4 (pour CAEP Critical Care Interest Group)

THE ENGLISH VERSION APPEARED IN THE SEPTEMBER 2008 ISSUE OF *CJEM*

## RÉSUMÉ

**Introduction :** La prise en charge optimale du sepsis grave dans les départements d'urgence a connu une évolution rapide. Le but des présentes lignes directrices est de revoir pour le bénéfice des médecins d'urgence canadiens les principes clés qui régissent la prise en charge du sepsis grave en se fondant sur un système de classification fondé sur des preuves.

**Méthodes :** Ce sont les membres du comité de l'ACMU pour les soins critiques, ou comité C4 (pour CAEP Critical Care Interest Group) qui ont déterminé les secteurs clés de la prise en charge des patients atteints de sepsis. Chaque membre du C4 avait pour tâche de répondre à une question qui lui avait été assignée après avoir fait un survol de la littérature établie selon le système de classification Oxford, après quoi, chaque secteur faisait l'objet d'une seconde révision par un autre membre du C4. D'autres experts de l'extérieur ont procédé à un troisième examen et les modifications ont été déterminées par voie de consensus. La classification reposait sur des publications révisées par des pairs uniquement, et là où les preuves étaient insuffisantes pour répondre à une question importante, le groupe a proposé un «point pratique».

**Résultats :** Le projet a débuté en 2005 et a pris fin en décembre 2007. Les secteurs clés qui ont été passés en revue incluent la définition du terme sepsis, l'utilisation des interventions effractives, la réanimation liquidienne, l'utilisation d'agents vasopresseurs/inotropes, l'importance des prélèvements pour culture aux départements d'urgence, l'antibiothérapie et le contrôle des sources. Parmi les autres secteurs examinés, mentionnons l'utilisation des corticostéroïdes, la protéine C active, les transfusions et la ventilation mécanique.

**Conclusion :** La prise en charge précoce du sepsis dans les départements d'urgence est extrêmement importante pour améliorer le pronostic des patients. L'énoncé de position du C4 sur le sepsis fournit un cadre de travail afin d'améliorer les soins prodigués à cette population de patients dans les départements d'urgence.

**Mots clés :** sepsis, sepsis grave, choc septique, médecine d'urgence, lignes directrices, réanimation

Du <sup>\*</sup>département de médecine d'urgence, Université Dalhousie, Halifax, N.-É., du <sup>†</sup>département de l'urgence de l'Université de l'Alberta, Edmonton, Alb., du <sup>‡</sup>département de médecine d'urgence de l'Université de Toronto et de médecine d'urgence et de soins intensifs de l'Hôpital St. Michael de Toronto, Ont., <sup>§</sup>Médecine d'urgence et soins critiques, Université Queen's et département de médecine d'urgence, Hôpital Général de Kingston, Kingston, Ont., <sup>¶</sup>Providence Health Care et département de médecine d'urgence de l'Hôpital St. Paul, Vancouver, C.-B., des <sup>\*\*</sup>départements de médecine interne et de médecine d'urgence de la région sanitaire de Qu'Appelle à Régina et de l'Université de la Saskatchewan, Régina, Sask., du <sup>††</sup>département de médecine d'urgence du Centre des sciences de la santé, Winnipeg, Man.

Approuvé par le conseil de l'ACMU le 11 juin, 2008

*CJEM* 2008;10(6):553-71

## Introduction

La prise en charge du sepsis a récemment attiré l'attention dont elle aurait dû bénéficier depuis longtemps. Selon les preuves recueillies, il est indispensable de reconnaître et de traiter rapidement les patients victimes de sepsis grave. Compte tenu de la grande incidence du sepsis, de ses coûts et de la mortalité qui y est associée et parce que cette affection touche des patients déjà affectés par des comorbidités médicales et chirurgicales, sa prise en charge optimale est de toute première importance pour de nombreux médecins. Ce sont toutefois, les médecins d'urgence qui sont les mieux placés pour exercer un impact significatif sur le pronostic de ces patients.

Bien que des lignes directrices sur le sepsis aient déjà été publiées, elles ont peu mis l'accent sur les patients qui consultent à l'urgence ou sur le système de soins de santé canadien. C'est pourquoi l'Association canadienne des médecins d'urgence (ACMU) et son Comité sur les soins critiques, ou C4 (pour *CAEP Critical Care Interest Group*) ont mis sur pied ce projet en 2005. L'objectif était de fournir des lignes directrices concises, à jour et fondées sur des preuves pour la prise en charge optimale du sepsis chez les patients adultes, en mettant l'accent sur des points d'intérêt pour les médecins d'urgence canadiens. Les membres du C4 possèdent une expertise en médecine d'urgence, en médecine de soins critiques (MSC) ou les deux. Le président du C4 a déterminé que ces «questions d'intérêt» allaient être «des secteurs d'importance pour la prise en charge du sepsis grave en médecine d'urgence au Canada». Il a procédé à une interrogation initiale de la base de données PubMed en utilisant les termes clés anglais suivants «*sepsis*», «*severe sepsis*», «*septic shock*», «*diagnosis*», «*treatment*» et «*therapy*» et il a placé une liste de références à la disposition des membres du C4 à partir d'un portail sécurisé sur le Web (hébergé par le département de médecine d'urgence de l'Université Dalhousie, Halifax, N.-É.). Les membres ont été encouragés à procéder à d'autres interrogations des bases de données pour s'assurer que toutes les études pertinentes avaient été recensées. On a de plus demandé aux membres de formuler des recommandations objectives en lien avec chaque question en fonction de la qualité des preuves disponibles (Tableau 1, Tableau 2), à l'aide du système de classification par niveaux de preuves Oxford<sup>1</sup>. Le président a combiné les sections individuelles et les membres du C4 ont procédé à une seconde revue de chacune. Le groupe entier a ensuite effectué un troisième examen avant de finaliser toutes les recommandations par voie de consensus. Des examinateurs experts dans le domaine du

sepsis ont pour leur part été chargés d'une autre évaluation indépendante. Les directives comportent chacune plusieurs sections, soit «Questions», «Points pratiques», «Recommandations» et «Justifications». Dans la mesure du possible, les auteurs ont fondé leurs opinions sur des publications courantes révisées par des pairs. Outre l'ACMU, qui a défrayé les appels conférences, aucune autre source de financement n'a été utilisée pour l'élaboration de ce document. Les secteurs pour lesquels, de l'avis du C4, les données objectives étaient insuffisantes, tout en étant considérées essentielles pour la prestation de soins optimaux en médecine d'urgence au Canada, prennent la forme de «Points pratiques».

Les auteurs reconnaissent que la prise en charge du sepsis représente un défi et ils ont tenté de fournir une explication claire et concise des notions complexes qui le sous-tendent à l'intention des médecins, infirmières et autres membres de l'équipe soignante des départements d'urgence. Ils savent toutefois que la prise en charge du sepsis continuera d'évoluer; c'est pourquoi ils estiment que les directives actuelles seront éventuellement appelées à être modifiées. De plus, pour améliorer le pronostic des patients, les équipes soignantes doivent acquérir plus que des connaissances théoriques sur les traitements fondés sur des preuves. Ils doivent aussi se doter, entre autres éléments clés, de compétences pratiques et de ressources appropriées, en plus de promouvoir la mise sur pied de systèmes propices à une interdisciplinarité harmonieuse tout au long du continuum des soins, allant de l'étape pré-hospitalière à l'admission aux départements d'urgence (DU) et aux unités de soins intensifs (USI). Le C4 encourage fortement tous les médecins d'urgence à appliquer les principes de la médecine factuelle à l'échelle locale, là où ils sont, tout compte fait, les experts.

### A. Sepsis et médecine d'urgence

#### Questions

1. À quel degré de morbidité et de mortalité associe-t-on le sepsis grave?
2. Pourquoi la médecine d'urgence est-elle importante dans le diagnostic et la prise en charge des patients victimes de sepsis?

#### Point pratique

Le sepsis grave et le choc septique sont fréquents dans les DU et sont associés à une mortalité de 20 % à 50 %. Les médecins d'urgence sont particulièrement bien placés pour reconnaître ces cas et instaurer des traitements qui amélioreront le pronostic des patients.

### Justification

Le sepsis et le choc septique sont des tableaux fréquents dans les DU et posent quotidiennement un défi au personnel médical<sup>2</sup>. Aux États-Unis, le nombre annuel de cas de sepsis se situerait entre 660 000 et 750 000 et s'accompagnerait d'un taux de mortalité d'environ 20 % à 50 %<sup>3,4</sup>. L'incidence du sepsis a augmenté de 8,7 % par année au cours

des 20 dernières années et, malgré les preuves selon lesquelles les taux de mortalité s'améliorent, le nombre total de décès annuels est en hausse<sup>3</sup>. De plus, les patients qui survivent voient leur qualité de vie se détériorer substantiellement<sup>3</sup>.

Il revient aux médecins d'urgence de diagnostiquer et de traiter une vaste gamme de symptômes qui vont de rela-

**Tableau 1. Niveau de preuve selon l'Oxford Centre for Evidence-based Medicine (mai 2001) (Partie 1 de 2)**

Niveau	Traitement/prévention, étiologie/préjudice	Pronostic	Diagnostic	Étude sur le diagnostic différentiel/ la prévalence des symptômes	Analyses économiques et décisionnelles
1a	RS (avec homogénéité*) des ÉCR	RS (avec homogénéité*) dérivé des de cohorte d'inception; RDC† validée auprès de diverses populations	RS (avec homogénéité*) d'études diagnostiques de niveau 1; RDC† avec études de niveau 1b provenant de différents centres cliniques	RS (avec homogénéité*) d'études de cohorte prospectives	RS (avec homogénéité*) d'études économiques de niveau 1
1b	ÉCR individuelle (dotée d'un intervalle de confiance‡ étroit)	Étude de cohorte d'inception individuelle avec suivi ≥ 80 %; RDC† validée auprès d'une seule population	Études de cohorte de validation** dotées de bonnes normes††† de référence; ou RDC† testée dans un seul centre clinique	Études de cohorte prospectives dotées d'un bon suivi****	Analyse fondée sur les coûts cliniques ou paramètres substitués mesurables; revue(s) systématique(s) des preuves; y compris analyses de sensibilité multivariée
1c	Méthode du tout ou rien§	Méthode du tout ou rien sur séries de cas	SpPins et SnNouts absolus††	Méthode du tout ou rien sur séries de cas	Analyses des meilleures et pires valeurs absolues††††
2a	RS (avec homogénéité*) d'études de cohorte	RS (avec homogénéité*) soit d'études de cohortes rétrospectives ou de groupes témoins d'ÉCR non traités	RS (avec homogénéité*) d'études diagnostiques de niveau > 2	RS (avec homogénéité*) d'études de niveau > 2b	RS (avec homogénéité*) d'études économiques de niveau > 2
2b	Étude de cohorte individuelle (incluant ÉCR de moins bon niveau : p. ex., suivi < 80 %)	Étude de cohorte rétrospective ou suivi de patients témoins d'ÉCR non traités; RDC† par dérivation ou validée à partir d'échantillons fractionnés seulement§§§	Étude de cohorte exploratoire** avec bonnes normes de références†††; RDC† après dérivation ou validée uniquement par échantillons fractionnés§§§ ou bases de données	Études de cohorte rétrospective ou suivi faible	Analyse fondée sur les coûts cliniques ou paramètres substitués mesurables; revue(s) limitée(s) des preuves ou études simples; et incluant des analyses de sensibilité multivariées
2c	Recherche par «paramètres»; études écologiques	Recherche par «paramètres»		Études écologiques	Vérification ou recherche par paramètres
3a	RS (avec homogénéité*) études cas-témoins		RS (avec homogénéité*) d'études de niveau ≥ 3b	RS (avec homogénéité*) d'études de niveau ≥ 3b	RS (avec homogénéité*) d'études de niveau ≥ 3b
3b	Étude cas-témoins individuelle		Étude non consécutive; ou étude exempte de normes de référence appliquées avec constance	Études de cohorte non consécutives ou sur population très restreinte	Analyse fondée sur des paramètres substitués ou coûts limités, estimation de piètre qualité des données, mais incluant des analyses de sensibilité cliniquement mesurable: <i>page suivant</i>

tivement mineurs à potentiellement fatals. Malheureusement, l'incidence des cas critiques qui se présentent au DU est en hausse<sup>5-7</sup>. De plus, ces patients sont pris en charge au DU pendant des périodes prolongées<sup>7-10</sup>, ce qui exige des médecins d'urgence qu'ils maîtrisent les notions et détiennent les compétences nécessaires pour prodiguer efficacement des soins continus.

Diverses pathologies, y compris le sepsis, s'accompagnent de taux de morbidité et de mortalité moindres grâce à un diagnostic et à traitement précoces. Chez les patients polytraumatisés<sup>11</sup>, victimes de sepsis<sup>12</sup>, d'infarctus du myocarde<sup>13</sup> ou d'AVC<sup>14</sup>, les premières heures du traitement sont cruciales pour le pronostic à long terme.

Le sepsis grave et le choc septique requièrent des mesures de réanimation complètes, énergiques et rapides au DU. La littérature récente mentionne plusieurs nouvelles

options en matière de prise en charge du sepsis grave et du choc septique<sup>12,15-17</sup>. Selon une étude, l'application de mesures de réanimation précoces et énergiques dans les DU chez des patients atteints de sepsis grave a donné lieu à une baisse substantielle de la mortalité<sup>12</sup>. D'autres études ont révélé à l'inverse une mortalité accrue après un choix d'antibiothérapie inapproprié ou le retard de son administration<sup>18-21</sup>. C'est pourquoi la prise en charge clinique du sepsis grave et du choc septique a considérablement évolué. Des options thérapeutiques spécifiques doivent être instaurées au DU pour améliorer la morbidité et la mortalité.

## B. Définition du sepsis

### Questions

#### 1. Comment définit-on le sepsis?

**Tableau 1. Niveau de preuve selon l'Oxford Centre for Evidence-based Medicine (mai 2001) (Partie 2 de 2)**

Niveau	Traitement/prévention étiologie/préjudice	Pronostic	Diagnostic	Étude sur le diagnostic différentiel/la prévalence des symptômes	Analyses économiques et décisionnelles
4	Série de cas (et études de moins bon niveau et études cas-témoin§§)	Séries de cas (et études de cohorte pronostiques de moins bon niveau***)	Étude de cas-témoin, norme de référence faible ou dépendante	Séries de cas ou normes de référence remplacées	Analyse sans mesure de la sensibilité
5	Opinion des experts sans évaluation critique précise ou fondée sur la physiologie, la recherche en laboratoire ou les «principes premiers»	Opinion des experts sans évaluation critique précise ou fondée sur la physiologie, la recherche en laboratoire ou les «principes premiers»	Opinion des experts sans évaluation critique précise ou fondée sur la physiologie, la recherche en laboratoire ou les «principes premiers»	Opinion des experts sans évaluation critique précise ou fondée sur la physiologie, la recherche en laboratoire ou les «principes premiers»	Opinion des experts sans évaluation critique précise ou fondée sur la physiologie, la recherche en laboratoire ou les «principes premiers»

Noter : Les utilisateurs peuvent ajouter un signe moins «-» pour indiquer un niveau qui ne permet pas de fournir une réponse concluante pour les raisons suivantes :

1. SOIT un résultat unique avec intervalle de confiance élargi (de sorte que, par exemple, une réduction du risque absolu dans une étude contrôlée randomisée n'est pas statistiquement significative, mais ses intervalles de confiance ne permettent pas d'exclure un avantage ou un préjudice cliniquement importants)

2. SOIT une revue systématique dotée d'une hétérogénéité problématique (et statistiquement significative).

3. De telles preuves sont non concluantes et par conséquent ne peuvent générer que des recommandations de catégorie D.

\* Par homogénéité, on entend une revue systématique qui ne soulève aucun écart problématique (hétérogénéité) quant aux directions et aux degrés de résultats entre les études individuelles. Les revues systématiques dotées d'une hétérogénéité statistiquement significative ne sont pas nécessairement toutes problématiques et les situations d'hétérogénéité problématiques ne sont pas nécessairement toutes statistiquement significatives. Comme on le mentionne plus haut, les études affichant une hétérogénéité problématique doivent porter la mention «-» après le niveau qui leur a été assigné.

† Règle de décision clinique. (Ce sont des algorithmes ou des systèmes de classification qui mènent à une estimation pronostique ou à une catégorie diagnostique.)

‡ Voir note n° 2 pour des conseils sur la façon de comprendre, d'évaluer et d'utiliser les essais et autres études dotées d'intervalles de confiance élargis.

§ Atteint si tous les patients sont décédés avant que le Rx ne soit accessible, mais que certains qui le prennent survivent; ou si certains patients décèdent avant que le Rx ne devienne accessible, mais qu'aucun patient qui le prend maintenant ne meurt.

§§ Par étude de cohorte de moins bon niveau, on entend une étude qui n'a pas permis de définir clairement les groupes de comparaison, et/ou n'a pas permis de mesurer les expositions et les issues de la même façon (préférentiellement à l'insu) objective chez les sujets exposés et non exposés, et/ou n'a pas permis de reconnaître ou de maîtriser adéquatement les facteurs de confusion connus, et/ou n'a pas permis de réaliser un suivi des patients suffisamment long et complet. Par étude cas-témoins de moins bon niveau, on entend une étude qui n'a pas permis de définir clairement les groupes de comparaison, et/ou n'a pas permis de mesurer les expositions et les issues de la même façon (préférentiellement à l'insu) objective chez les cas et les témoins, et/ou n'a pas permis de reconnaître ou de maîtriser adéquatement les facteurs de confusion connus.

§§§ La validation par échantillons fractionnés s'obtient par la collecte de l'ensemble des données en une seule tranche et par sa division artificielle en échantillons de «dérivation» et de «validation».

†† Un «SpPin» absolu est un résultat diagnostique dont la Spécificité est si élevée qu'un résultat Positif permet de confirmer (rule-in) le diagnostic. Un «SnNout» absolu est un résultat diagnostique dont la Sensibilité est si élevée qu'un résultat Négatif permet d'écarter (rule-out) le diagnostic.

‡‡ Bon, meilleur, mauvais et pire font référence aux comparaisons entre les risques et les avantages cliniques des traitements.

††† De bonnes normes de référence sont indépendantes du test et s'appliquent à l'insu ou objectivement à tous les patients. Des normes de référence de moins bon niveau sont appliquées aléatoirement, mais demeurent indépendantes du test. L'utilisation d'une norme de référence non indépendante (pour laquelle le «test» est inclus dans la «référence», ou pour laquelle le «test» affecte la «référence») suppose une étude de niveau 4.

†††† Les traitements comportant la meilleure valeur sont clairement aussi bons, mais moins coûteux, ou meilleurs et offerts à un coût égal ou inférieur. Les traitements comportant la pire valeur sont aussi bons et plus coûteux ou moins bons et offerts à un coût égal ou supérieur.

\*\* Les études de validation vérifient la qualité d'un test diagnostique spécifique selon les preuves antérieures. Une étude exploratoire recueille l'information et en tire les données (p.ex., à l'aide d'une analyse de régression) pour déterminer quels facteurs sont «significatifs».

\*\*\* Par étude de cohorte pronostique de moins bon niveau, on entend une étude dont les échantillons ont été biaisés en faveur des patients qui présentaient déjà le paramètre cible, où la mesure des paramètres a été effectuée chez < 80 % des patients de l'étude, où les paramètres ont été mesurés non à l'insu, de manière non objective, ou encore, où aucune correction n'a été faite pour tenir compte des facteurs de confusion.

\*\*\*\* Un bon suivi lors d'une étude sur le diagnostic différentiel est > 80 %, et comporte une période de temps suffisante pour laisser émerger les autres diagnostics (p.ex., 1-6 mois aigu, 1-5 ans chronique).

Reproduit avec l'autorisation de l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.<sup>1</sup> www.cebm.net/index.aspx?o=1025

2. Quelle est la différence entre le sepsis, le sepsis grave et le choc septique?
3. Quelles sont les manifestations cliniques du sepsis grave et du choc septique?

### Point pratique

Le sepsis se définit comme un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) et la présence soupçonnée d'une infection. Le sepsis est un syndrome qui peut varier de relativement léger (infection simple) à grave (choc septique et défaillance pluriviscérale). La morbidité et la mortalité augmentent si l'état d'un patient se détériore et passe d'un sepsis grave à une défaillance pluriviscérale.

### Justification

Le sepsis est un syndrome complexe dont le tableau clinique peut recouper celui de plusieurs autres pathologies. On ne dispose pas de tests diagnostiques simples à réaliser au chevet du malade, comme par exemple le dosage des troponines sériques pour l'infarctus aigu du myocarde ou l'échographie pour les épanchements intra-abdominaux. Les médecins se fient aux antécédents du patient, à l'examen physique et à des analyses de laboratoire non spécifiques pour poser le diagnostic de sepsis.

Le sepsis a été défini par la présence avérée ou soupçonnée d'une infection en plus d'autres signes, tels que l'augmentation des taux de médiateurs de l'inflammation circulants, à l'origine du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS)<sup>22</sup>. Les taux de médiateurs de l'inflammation circulants peuvent perturber la température corporelle de base, la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire et la numération leucocytaire du patient<sup>23,24</sup>. Par contre, la présence des médiateurs de l'inflammation découle parfois de divers états pathologiques outre le sepsis, notamment, les lésions thermiques, la pancréatite, la thyroïdite aiguë et les traumatismes<sup>23</sup>. Le syndrome clinique caractérisé par une réaction de type SRIS non infectieuse ressemble au sepsis<sup>23,24</sup>. La seule différence est qu'en présence de sepsis,

des agents pathogènes envahissent des tissus stériles de l'organisme. D'autres auteurs ont récemment révisé la définition du sepsis pour qu'elle puisse être utilisable tant par le médecin praticien que par le chercheur<sup>22</sup>.

Pour reconnaître ce syndrome, le médecin doit faire appel à ses connaissances et à ses compétences, puisque les patients victimes de sepsis se présentent au département d'urgence avec une vaste gamme de symptômes. De tout temps, on a fait reposer le diagnostic de sepsis sur la présence de deux des variables suivantes ou plus (alliées à des preuves ou à une présomption d'infection)<sup>22,25</sup> :

1. Température corporelle inférieure à 36 °C ou supérieure à 38 °C
2. Fréquence cardiaque supérieure à 90 battements/minute
3. Fréquence respiratoire supérieure à 20 respirations par minute, PaCO<sub>2</sub> inférieure à 30 mm Hg, ou ventilation mécanique requise
4. Numération leucocytaire inférieure à 4000 ou supérieure à 12 000, ou plus de 10 % de neutrophiles immatures

Le sepsis grave se définit comme un sepsis associé à des signes de défaillance viscérale. Pour ainsi dire tout organe peut être affecté par le sepsis grave<sup>22</sup>. De telles défaillances peuvent affecter le système nerveux central (agitation, baisse du niveau de conscience), l'appareil cardiovasculaire (tachycardie, hypotension, vasodilatation systémique), l'appareil digestif (augmentation des taux d'enzymes hépatiques), l'appareil rénal (élévation de la créatinine, réduction du débit urinaire) et le système sanguin (trouble hémostatique, thrombocytopenie). Lorsqu'un patient progresse du sepsis au sepsis grave ou au choc septique, le risque de mortalité augmente substantiellement<sup>24,26,27</sup>.

Le choc septique se distingue du sepsis grave par la présence d'une instabilité cardiovasculaire persistante, malgré des mesures de réanimation reposant sur une expansion volémique adéquate<sup>22</sup>. Des tensions artérielles systoliques inférieures à 90 mm Hg sont jugées insuffisantes pour assurer une homéostasie cellulaire optimale chez les patients atteints de sepsis. Souvent, chez les patients qui entrent en choc septique, il faut administrer des perfusions d'agents vasopresseurs pour stabiliser la vasodilatation systémique consécutive à la libération massive de cytokines.

La définition du sepsis continuera d'évoluer à mesure que de nouveaux tests diagnostiques seront conçus pour faciliter son diagnostic. En fait, on sait maintenant que les patients peuvent être en choc septique sans manifester d'instabilité hémodynamique («choc cryptique»)<sup>12</sup>. À l'heure actuelle, les médecins d'urgence doivent bien connaître la définition courante pour appliquer les options thérapeutiques qui s'imposent.

**Tableau 2. Catégories de recommandations**

A	études de niveau 1 seulement
B	études de niveau 2 ou 3 seulement ou extrapolations d'études de niveau 1
C	études de niveau 4 ou extrapolations d'études de niveau 2 ou 3
D	preuve de niveau 5 ou études étonnamment peu constantes ou non concluantes de quelque niveau que ce soit

Les «extrapolations» s'observent lorsque des données sont utilisées dans une situation qui pourrait représenter des différences cliniquement importantes comparativement à la situation de l'étude originale.  
Reproduit avec l'autorisation de l'Oxford Centre for Evidence-Based Medicine<sup>1</sup>  
[www.cebm.net/index.aspx?o=1025](http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025)

### C. Physiopathologie du sepsis

#### Question

Que doivent comprendre les médecins d'urgence au sujet de la physiopathologie du sepsis?

#### Point pratique

Chez un patient donné, la réaction immunitaire à l'endroit d'agents pathogènes donne lieu à une myriade d'effets qui ne se limitent pas au foyer infectieux. La réponse neurohumorale et la libération des cytokines vasculaires peuvent occasionner diverses défaillances viscérales.

#### Justification

Le sepsis est un processus physiologique complexe. Sur le plan microscopique, une fois l'infection inoculée à l'hôte, une réaction neurohumorale initiale, et la libération de cytokines qui s'ensuit, activent les médiateurs de l'inflammation<sup>23,24</sup>. Parmi les autres réactions, mentionnons l'adhésion des neutrophiles à l'endothélium, la perturbation de l'endothélium et l'activation de la coagulation<sup>23,23,25</sup>. Ensemble, ces effets contribuent à un état procoagulant et à des microthromboses à l'échelle cellulaire<sup>24</sup>. L'exacerbation de l'inflammation et les microthromboses entraînent une hypoxie cellulaire, un métabolisme anaérobie et l'apoptose<sup>23</sup>.

À l'échelle macroscopique, le sepsis progresse le long d'un continuum qui va de la lésion infectieuse au choc septique et à la défaillance pluriviscérale<sup>25</sup>. Le choc septique est une forme de choc distributif qui se manifeste chez les patients par une augmentation du débit cardiaque et une vasodilatation<sup>24</sup>. L'apport en oxygène au niveau des organes cibles ne répond pas à la demande, ce qui fait passer le métabolisme cellulaire du mode aérobie à au mode anaérobie et s'accompagne d'une production de lactate<sup>28</sup>. À mesure que la demande en oxygène reste non comblée, la perfusion diminue, ce qui entraîne une défaillance viscérale. Chaque nouvel organe atteint contribue à faire augmenter de 15 % à 20 %, la mortalité absolue<sup>27</sup>.

### D. Interventions effractives chez les patients admis au DU en sepsis

#### Questions

1. À quel moment l'intubation endotrachéale est-elle indiquée chez les patients atteints de sepsis?
2. À quel moment un accès veineux central est-il indiqué chez les patients atteints de sepsis?
3. Où doit-on installer l'accès veineux central?
4. Quels patients nécessitent un accès artériel?

#### Recommandations

Il faut procéder à l'intubation endotrachéale au besoin pour protéger les voies respiratoires, assurer l'oxygénation ou aider à la ventilation. (Catégorie D)

L'installation d'un cathéter veineux central s'impose chez tous les patients qui souffrent de sepsis grave, d'hypoperfusion tissulaire provoquée par le sepsis ou d'hypotension qui ne répondent pas aux mesures initiales de réanimation liquidienne. (Catégorie D)

On privilégiera l'accès par la jugulaire interne ou par les veines sous-clavières pour l'installation du cathéter veineux central. (Catégorie D)

Chez tous les patients qui reçoivent des agents vasopresseurs dès que les ressources le permettent, il faut installer un cathéter artériel. Les cathéters artériels sont fortement conseillés chez tout patient hémodynamiquement instable ou qui requiert des analyses sanguines fréquentes et n'a pas d'accès veineux central. (Catégorie D)

#### Justification

Les preuves selon lesquelles la plupart des interventions effractives influeraient sur le pronostic des patients victimes de sepsis sont peu nombreuses. Les recommandations se fondent sur des principes de base et sur la pratique courante en médecine d'urgence et de soins critiques.

Les indications de l'intubation endotrachéale sont la protection des voies respiratoires, l'aide à la ventilation (élimination du CO<sub>2</sub>) ou l'oxygénation. Il s'agit de situations fréquentes chez les patients atteints de sepsis dont l'état est critique. La ventilation sous pression positive peut réduire le retour veineux, particulièrement chez les patients qui présentent un déficit liquidien intravasculaire, et entraîner une baisse de la tension artérielle. La réanimation liquidienne s'impose donc avant et pendant l'intubation pour atténuer cet effet. À l'inverse, la ventilation sous pression positive en association avec une sédation exerce des effets bienfaisants sur l'hémodynamie en réduisant la post-charge et en allégeant le travail respiratoire chez le patient, une fois l'euvolémie rétablie<sup>29</sup>.

Un accès veineux central est parfois indiqué aussi chez le patient atteint de sepsis pour surveiller la saturation veineuse en oxygène ou la tension veineuse centrale (TVC) ou encore pour administrer des médicaments vasoactifs en perfusion. Un essai déterminant sur le sepsis dans les DU a démontré que les patients qui ont reçu un «traitement précoce ciblé» présentaient un taux moindre de mortalité<sup>12</sup>. Lors de cette étude, on a appliqué plusieurs interventions thérapeutiques au groupe traité; ces interventions avaient toutes pour objectif d'améliorer rapidement la perfusion tissulaire. On ignore par contre lequel parmi les

différents éléments de l'algorithme thérapeutique a conféré les avantages notés. Le «traitement précoce ciblé» comprenait la surveillance de la saturation veineuse centrale en oxygène (nécessitant l'insertion d'un cathéter veineux central) et une expansion volémique initiale axée sur l'obtention d'une tension veineuse centrale supérieure ou égale à 8–12 mm Hg.

Chez environ 50 % des patients atteints de sepsis grave au départ, les mesures de réanimation liquidienne suffiront<sup>30</sup>. Il semble raisonnable d'axer la réanimation liquidienne initiale sur certains paramètres cliniques, comme la tension artérielle, la fréquence cardiaque et le débit urinaire. Dans des situations où l'on ignore si le rétablissement de l'équilibre liquidien est adéquat, ou si l'on s'inquiète d'un risque de surcharge liquidienne, il faut surveiller la tension veineuse centrale.

L'accès veineux central s'obtient généralement par l'insertion d'un cathéter dans la veine sous-clavière, la jugulaire interne ou la veine fémorale. Les échantillons veineux prélevés à partir de ces accès donnent un aperçu de la saturation en oxygène du sang veineux mêlé, qui peut être utilisée à titre de marqueur substitut de l'apport en oxygène et de son extraction au niveau tissulaire. Plus le point de ponction est près du ventricule droit, plus il sera le reflet fidèle d'un réel échantillon de sang veineux mélangé<sup>31</sup>. Les échantillons veineux fémoraux provenant de patients atteints de sepsis risquent de surestimer le déclin de la saturation veineuse, mais les valeurs provenant de ce point restent utiles, particulièrement lorsqu'on en établit la tendance pour évaluer l'efficacité du traitement.

Les cathéters artériels permettent une surveillance en continu de la tension artérielle et facilitent les prélèvements sanguins. Les patients qui ont besoin de recevoir des agents vasopresseurs ou inotropes doivent disposer d'une ligne artérielle dès que la situation clinique le permet car le monitoring facilite l'ajustement et la surveillance du traitement médicamenteux<sup>32</sup>. Dans certaines situations cliniques, la mesure fréquente de la tension artérielle au moyen d'un brassard est une solution de rechange acceptable.

### ***E. Réanimation liquidienne chez les patients des DU atteints de sepsis***

#### **Questions**

1. Quels sont les objectifs physiologiques de la réanimation liquidienne dans les cas de sepsis grave?
2. Quel type de liquide utilise-t-on pour l'expansion volémique chez les patients atteints de sepsis?
3. Comment déterminer la limite? La réanimation peut-elle être excessive chez un patient en choc septique?

#### **Recommandation**

Chez les patients des DU présentant un sepsis et une hypoperfusion tissulaire, il faut débiter la réanimation liquidienne dès que le diagnostic est connu. (Catégorie B)

Pour l'instant, on ne dispose d'aucune preuve concluante quant au type de liquide à privilégier pour l'expansion volémique chez le patient atteint de sepsis. Parmi les options envisageables, mentionnons le lactate de Ringer, la solution physiologique ou l'albumine. (Catégorie D)

Il faut d'abord administrer en bolus initial un à deux litres de solution cristalloïde ou 500 à 1 000 mL de solution colloïdale en l'espace de 30 à 60 minutes et répéter le bolus au besoin pour corriger la perfusion tissulaire et(ou) les anomalies de la tension artérielle. (Catégorie D)

La réanimation liquidienne initiale doit cibler la réponse clinique, mais chez les patients pour qui on s'inquiète d'une surcharge volémique, dont on ignore si le volume administré est adéquat ou qui répondent plus ou moins bien au traitement, il faut évaluer le volume de liquide à administrer en fonction de la tension veineuse centrale, en ciblant des valeurs de 8 à 12 mm Hg. (Catégorie D)

#### **Justification**

Les patients victimes de sepsis peuvent présenter un déficit liquidien intravasculaire relatif par suite d'une vasodilatation et de la fuite de liquide intravasculaire occasionnée par une augmentation de la perméabilité microvasculaire. De plus, ces anomalies s'accompagnent souvent de pertes liquidiennes dues aux vomissements, à la diarrhée, à la diaphorèse, à la fièvre, à une réduction de l'apport liquidien ou à une hémorragie.

Pour le traitement d'une hypoperfusion tissulaire ou d'une hypotension artérielle, il faut avant toute chose administrer rapidement des liquides. L'expansion volémique intravasculaire augmente la précharge cardiaque, d'où un volume et un débit cardiaques plus élevés et une amélioration de la perfusion viscérale.

Le volume de liquide administré dépend de facteurs inhérents au patient, de la progression de la pathologie et du type de liquide administré. Selon Rackow, les patients atteints de sepsis ont souvent eu besoin de huit litres de solution cristalloïde ou de trois litres de solution colloïdale au cours des 24 premières heures<sup>33</sup>. Les patients de l'étude *Early Goal Directed Therapy* ont reçu en moyenne cinq litres de liquide au cours des six premières heures<sup>12</sup>. Les liquides devraient être administrés rapidement pour améliorer sans délai la perfusion tissulaire et obtenir si possible, une tension veineuse centrale de 8–12 mm Hg.

Il n'a pas été démontré que l'objectif de tension veineuse centrale de 8–12 mm Hg est supérieur aux valeurs plus

élevées ou plus basses, mais il se fonde sur des principes physiologiques : il est suffisant pour assurer une précharge adéquate, mais en général, trop peu élevé pour favoriser le déclenchement d'un œdème pulmonaire. Les patients sous respirateur en pression positive pourraient nécessiter des pressions de remplissage plus élevées.

Les médecins s'inquiètent souvent du risque d'œdème pulmonaire et d'hypoxie associé à l'administration rapide de liquides intraveineux. Or, la majorité des patients qui souffrent de sepsis et d'hypoxie secondaire à l'accumulation de liquide interstitiel ne sont pas en réelle surcharge volémique; ils souffrent plutôt d'un syndrome de fuite capillaire alvéolaire. Il faut adapter les mesures de réanimation par expansion volémique selon le tableau clinique et rétablir l'équilibre entre la volémie et l'oxygénation de manière à optimiser l'apport en oxygène au niveau tissulaire.

Les études randomisées et contrôlées et les analyses systématiques au sujet du choix entre les solutions cristalloïdes et colloïdes chez les malades dont l'état est critique n'ont pas semblé privilégier l'une au détriment de l'autre<sup>34-39</sup>. Une grande étude sur 6 997 patients dont l'état était critique n'a fait état d'aucune différence quant à mortalité ou la morbidité entre la solution physiologique et l'albumine à 4 %<sup>34</sup>. Une comparaison récente entre le pentastarch à 10 % et le lactate de Ringer spécifiquement chez des patients atteints de sepsis grave n'a pas non plus révélé de différence de mortalité, mais a fait état d'une augmentation des cas d'insuffisance rénale aiguë dans le groupe sous pentastarch à 10 %<sup>40</sup>. Tant que des recherches plus approfondies n'auront pas été menées sur l'utilisation des liquides renfermant de l'amidon, il semblerait prudent d'en limiter l'utilisation chez les patients atteints de sepsis. Dans l'ensemble, le choix doit se fonder sur des facteurs d'accessibilité, de coût et sur les besoins des patients. Pour la plupart des patients soignés dans les DU, la réanimation au moyen de solution physiologique ou de lactate de Ringer serait la stratégie la plus appropriée.

## ***F. Perfusion d'agents vasopresseurs et inotropes au DU***

### **Question**

1. Quelle différence y a-t-il entre les agents vasopresseurs et les agents inotropes?

### **Point pratique**

Les médicaments vasopresseurs augmentent la vasoconstriction par le biais des récepteurs périphériques  $\alpha$  et, par conséquent, font augmenter la tension artérielle. Les agents inotropes accroissent la contractilité myocardique et

la fréquence cardiaque par l'entremise d'une stimulation des récepteurs  $\beta$ , mais ils n'accroissent pas la tension artérielle.

### **Justification**

Les agents vasopresseurs provoquent une contraction des vaisseaux sanguins, ce qui a pour effet de faire augmenter la tension artérielle<sup>41,42</sup>. La vasoconstriction est considérée bénéfique, puisqu'elle augmente la pression de perfusion vers différents lits tissulaires. À l'inverse, chez certains patients, les agents vasopresseurs peuvent faire augmenter la post-charge myocardique et réduire également le débit dans certains lits vasculaires (p. ex., splanchniques). Parmi les exemples d'agents vasopresseurs, mentionnons la phényléphrine, la noradrénaline et l'adrénaline.

Les agents inotropes accroissent pour leur part la contractilité et le débit cardiaques<sup>41,42</sup>. Les inotropes d'usage courant incluent la dobutamine et la milrinone. Ces agents ne font pas nécessairement augmenter la tension artérielle et peuvent même entraîner une chute de TA causée par une dilatation périphérique. En fait, si la tension artérielle est basse, il est souvent nécessaire d'administrer un inotrope en association avec un vasopresseur pour maintenir la tension artérielle moyenne. Certains médicaments offrent ensemble un vasopresseur et un inotrope, et sont dotés des deux types de propriétés (comme l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine).

### **Question**

2. Quand faut-il administrer des agents vasopresseurs?

### **Recommandations**

Après des mesures de réanimation liquidiennes adéquates, il faut administrer des agents vasopresseurs pour maintenir la tension artérielle (tension artérielle moyenne [TAM] > 65 mm Hg) et la perfusion des organes. (Catégorie B)

Il faut parfois administrer des agents vasopresseurs pour maintenir la tension artérielle avant de procéder aux mesures de réanimation liquidiennes. (Catégorie D)

### **Justification**

De nombreux patients en choc septique qui ont reçu un traitement d'expansion volémique (p. ex., tension veineuse centrale [TVC] 8–12 mm Hg) demeurent hypotendus ou plus ou moins bien perfusés<sup>41,42</sup>. Chez ces patients, on recommande des agents vasopresseurs pour obtenir une TAM supérieure à 65 mm Hg<sup>12,43</sup>. D'autres indicateurs de la perfusion viscérale méritent aussi d'être étroitement surveillés, notamment le degré de conscience, la perfusion périphérique et le débit urinaire. Chez la plupart des patients,



un débit urinaire de 0,5 mL/kg/h est jugé acceptable.

Souvent, au DU, les patients en choc septique présentent initialement de l'hypovolémie et de l'hypotension. Il faut utiliser les agents vasopresseurs concomitamment avec les mesures d'expansion volémique de manière à maintenir la tension artérielle jusqu'à ce que l'équilibre volémique soit rétabli<sup>44-46</sup>. Une fois que le patient est redevenu eu-volémique, on peut ralentir la perfusion d'agents vasopresseurs si les objectifs physiologiques sont atteints.

### Question

3. Quel agent vasopresseur faut-il utiliser?

### Recommandation

En présence de choc septique, on peut utiliser plusieurs agents vasopresseurs dont la noradrénaline et la dopamine. (Catégorie C)

### Justification

On dispose de trop peu de données pour conclure de manière définitive à la supériorité d'un agent vasopresseur chez les patients atteints de sepsis. Toutefois, on dispose de données suffisantes pour recommander l'utilisation de noradrénaline (Levophed) et de dopamine, comme agents de première intention<sup>45, 47-49</sup>.

La noradrénaline et la dopamine font toutes les deux augmenter la TAM chez les patients en choc septique dont l'hypovolémie a été corrigée<sup>32,44,45,47,48,50</sup>. De plus, selon certaines preuves, la noradrénaline peut faire augmenter la TAM chez les patients réfractaires à l'administration de liquides intraveineux et de dopamine<sup>49,51-57</sup>. Par contre, la dopamine est couramment utilisée dans les DU depuis des décennies et est fournie en solution prémélangée prête à l'emploi.

Les doses de dopamine recommandées varient de 1 à 25 µg/kg/min<sup>45</sup>. À faible dose, la dopamine ne protège pas les grands malades contre la dysfonction rénale et les perfusions à un tel débit ne devraient plus être utilisées à cette fin<sup>59,59</sup>. La dopamine à faible dose (< 5 µg/kg/min) peut accroître le débit urinaire, mais ne prévient pas la défaillance pluriviscérale ni le recours au traitement rénal de remplacement<sup>58, 60</sup>.

La noradrénaline doit être ajustée selon la réponse des patients, notamment, leur tension artérielle et leur débit urinaire<sup>32,45</sup>. La noradrénaline n'aggrave pas la dysfonction rénale chez les patients qui souffrent de sepsis<sup>49,55,57</sup>.

D'autres agents vasopresseurs, comme l'adrénaline et la vasopressine, peuvent aussi être utiles chez les patients atteints de sepsis, bien qu'on les emploie peu dans les DU canadiens à l'heure actuelle. La vasopressine est un puissant vasoconstricteur qui agit comme agoniste au niveau

du récepteur V1 et provoque une contraction du muscle vasculaire lisse. On peut l'utiliser à titre de traitement d'appoint pour réduire la dose d'autres agents vasopresseurs en présence de choc septique<sup>61-63</sup>. L'adrénaline accroît la tension artérielle moyenne, mais on s'inquiète du fait qu'elle pourrait nuire à la circulation splanchnique et faire augmenter les taux de lactate chez les patients qui souffrent de sepsis<sup>47</sup>.

### Question

4. Comment doit-on administrer les agents vasopresseurs au DU (accès central versus périphérique)?

### Point pratique

Il faut administrer les agents vasopresseurs au moyen d'un accès veineux central au DU.

### Justification

Il est parfois nécessaire d'administrer les agents vasopresseurs par voie périphérique, en attendant qu'un accès veineux central soit installé au DU. Les agents vasopresseurs peuvent temporairement être administrés par voie périphérique, mais des risques y sont associés, notamment la sclérose veineuse, l'extravasation et le risque que l'agent soit mal acheminé<sup>64-67</sup>. Il faut installer un accès veineux central le plus rapidement possible chez tous les patients en choc septique, selon les priorités cliniques du département. La mise en place d'un cathéter central permet aussi l'administration rapide des perfusions de liquides et la surveillance de la saturation veineuse centrale en oxygène.

### Question

5. Quand doit-on utiliser les agents inotropes?

### Recommandation

On aura recours aux agents inotropes pour maintenir la saturation veineuse centrale en oxygène à plus de 70 % (Catégorie D) et pour assurer un débit cardiaque adéquat (Catégorie D) chez les patients atteints de sepsis chez qui on a rétabli l'équilibre volémique et dont la tension artérielle est adéquate.

### Justification

Une étude déterminante sur le traitement précoce ciblé au DU a confirmé l'utilité d'une saturation optimale du sang veineux retournant au ventricule droit après avoir été désoxygéné dans les tissus périphériques<sup>12</sup>. Il faut ajuster la dose d'agent inotrope de manière à maintenir la saturation veineuse centrale en oxygène > 70 % (indication d'une

réanimation adéquate) dans le cadre d'un traitement précoce ciblé pour le choc septique<sup>12</sup>. Plus spécifiquement, avant l'instauration des agents inotropes, ces patients doivent avoir une TVC à 8–12 mm Hg, une tension artérielle moyenne > 65 mm Hg, un débit urinaire acceptable et un hémocrite (Ht) à plus de 30 %, pour améliorer l'apport en oxygène<sup>12,44,45</sup>. Ce traitement requiert habituellement l'installation d'un accès veineux central au niveau de la sous-clavière ou de la jugulaire interne pour assurer une surveillance appropriée et ajuster les doses selon le besoin. Idéalement, on n'ajustera pas la dose d'agent inotrope en fonction de la tension artérielle seulement, mais également en fonction de l'évolution globale de l'état du patient.

### Question

6. Quel agent inotrope faut-il utiliser?

### Recommandation

On considère la dobutamine comme agent de première intention chez les patients en choc septique qui ont besoin d'un agent inotrope. (Catégorie D)

### Justification

Les inotropes ont fait l'objet de moins d'études que les vasopresseurs dans le choc septique. La dobutamine, à raison de 2–28 µg/kg/minute, permet d'augmenter efficacement le débit cardiaque dans cette population<sup>45,68</sup>. Toutefois, la prudence s'impose puisque la tachycardie et l'hypotension sont fréquentes chez les patients qui reçoivent de la dobutamine. Il est important d'éviter tout autre épisode hypotensif et, par conséquent, les patients ont souvent besoin de recevoir d'autres perfusions d'agents vasopresseurs lorsque la dobutamine est nécessaire. On peut envisager une perfusion de milrinone si la présence de tachycardie empêche le recours à la dobutamine.

## G. Culture au DU

### Question

1. Quelle est l'importance des cultures chez les patients qui se présentent au DU avec un sepsis?

### Recommandation

Pour établir un diagnostic microbiologique et confirmer l'efficacité de l'antibiothérapie, il faut procéder à des cultures de tous les foyers infectieux potentiels. (Catégorie D)

### Justification

Les données sur l'avantage des cultures de spécimens de liquides biologiques chez les patients qui se présentent au

DU avec un problème de sepsis sont incomplètes. Malheureusement, dans bien des cas, les résultats des cultures sont négatifs et le résultat subit l'influence de la source de l'infection et du type de culture. Par exemple, selon une série, pas plus de 50 % des patients atteints de sepsis grave présenteront des résultats positifs à l'hémoculture<sup>3</sup>. Toutefois, il faut procéder à des cultures de tous les foyers infectieux potentiels comme «norme thérapeutique» chez les patients atteints d'un possible sepsis grave<sup>69</sup>. Les cultures complètent l'information et aident à l'établissement d'un diagnostic microbiologique définitif, ils guident le choix de l'antibiothérapie la plus appropriée et fournissent des données sur les agents pathogènes et les modes de résistance aux antibiotiques à l'échelle locale.

### Question

2. Quand faut-il procéder à des cultures chez des patients en sepsis qui se présentent au DU?

### Recommandation

Il faut obtenir des spécimens pour culture dès les premiers signes qu'un patient est peut-être atteint de sepsis. Idéalement, les cultures sont effectuées avant l'administration de l'antibiothérapie, mais ne doivent pas retarder le traitement. (Catégorie D)

### Justification

Faute de données suffisantes, on ne peut pas déterminer quel est le meilleur moment pour prélever des spécimens aux fins de cultures. On admet néanmoins généralement qu'il est préférable de faire les prélèvements pour cultures avant d'instaurer l'antibiothérapie<sup>44</sup>. Cette mesure donne un rendement plus précis et aide à la réévaluation des antibiotiques lorsque les résultats des cultures sont connus 24 à 72 heures plus tard. Toutefois, compte tenu des preuves qui s'accumulent sur l'impact négatif du moindre retard de l'antibiothérapie (voir ci-dessous), il faut procéder au prélèvement pour cultures le plus rapidement possible et ne pas retarder le traitement.

### Question

3. Comment et où doit-on faire les prélèvements pour cultures?

### Recommandation

Il faut obtenir des spécimens pour cultures à partir de toutes les sources potentielles d'infection. (Catégorie D)

### Justification

Les prélèvements pour cultures effectués chez des patients

admis au DU pour sepsis doivent provenir de tout foyer infectieux soupçonné. Selon la pratique habituelle, on prélève des spécimens pour cultures à partir de toutes les sources potentielles d'infection. Cela signifie : hémocultures sur prélèvements de sang périphérique, cultures d'urine et cultures d'expectorations. Parmi les autres sources, mentionnons le liquide céphalorachidien (LCR), les plaies cutanées et les cathéters vasculaires à demeure dont on doit prélever un spécimen pour culture dès le moindre soupçon clinique. L'utilisation d'un protocole standard pour l'obtention des spécimens d'hémocultures peut donner un rendement meilleur et réduire le risque de contamination du spécimen<sup>70</sup>. Pour augmenter le rendement, on recommande un minimum de 20 mL par hémoculture (2 flacons de 10 mL chacun)<sup>71,72</sup>.

### ***Pronostic au chevet du patient atteint de sepsis***

#### **Question**

Existe-t-il des facteurs prédictifs du pronostic évaluables au chevet du malade?

#### **Recommandation**

Chez les patients atteints de sepsis, l'élévation du taux de lactate sérique est associée à une augmentation de la mortalité. La défaillance d'un organe indique aussi un risque accru de mortalité. (Catégorie B)

#### **Justification**

Le lactate est généré durant le métabolisme cellulaire anaérobie et est un signe caractéristique du sepsis grave ou du choc septique. Le lactate a été associé à divers états cliniques en médecine de soins critiques et permettrait de prédire la mortalité selon un degré de précision variable<sup>28,73-77</sup>. Les premiers travaux réalisés en 1960 auprès de patients atteints de choc septique et présentant des taux de lactate élevés ( $> 4$  mmol/L) ont fait état de taux de mortalité supérieurs à 80 %<sup>73</sup>. Bernardin a également observé qu'un taux de lactate  $> 3,5$  mmol/L 24 heures après l'admission était associé à un taux de mortalité plus élevé (environ 30 %)<sup>74</sup>. Une autre étude qui a regroupé 1 228 patients présentant un diagnostic infectieux a révélé qu'un taux de lactate  $> 4$  mmol/L était associé à un taux de mortalité de 22 % dans les trois jours, contre 2 % chez les patients dont les taux de lactate étaient  $< 4$  mmol/L<sup>75</sup>. À l'inverse, les patients chez qui le lactate sérique diminue après le traitement administré au DU présentent une réduction proportionnelle de la mortalité<sup>28</sup>. Bien que le lactate puisse être généré par divers mécanismes, son élévation chez les patients en choc septique indique que des mesures de réanimation urgentes

s'imposent. Le dosage précoce du taux de lactate sérique peut contribuer à la reconnaissance des patients dont la gravité de l'infection pourrait autrement passer inaperçue.

La défaillance d'un organe chez les patients atteints d'un sepsis grave permet aussi de prédire la mortalité<sup>78</sup>. Une étude de cohorte d'observation réalisée dans des départements d'urgence et ayant regroupé 3 102 patients souffrant d'une infection soupçonnée a révélé une augmentation du quadruple de la mortalité perhospitalière chez des patients atteints de sepsis grave (défaillance d'un organe ou plus) par rapport à des patients ne présentant aucune défaillance viscérale. L'augmentation du risque de mortalité a semblé proportionnelle au nombre de défaillances viscérales. Le risque de mortalité était 13 fois plus élevé chez les patients qui consultaient au DU pour choc septique et défaillance viscérale, que chez les patients atteints de sepsis mais indemnes d'une défaillance viscérale<sup>78</sup>.

### ***I. Antibiothérapie au premier stade d'un sepsis***

#### **Question**

1. Quand faut-il administrer des antibiotiques?

#### **Recommandation**

Les patients qui consultent pour sepsis grave/choc septique doivent recevoir des antibiotiques à large spectre le plus rapidement possible, idéalement dans les 60 minutes qui suivent la reconnaissance des premiers signes du sepsis grave. (Catégorie C)

#### **Justification**

L'administration rapide d'antibiotiques chez des patients atteints de sepsis grave/choc septique est d'une importance cruciale. Selon des expériences menées chez l'animal, l'administration d'antibiotiques dans les 12 premières heures a été associée à un taux de mortalité de 20 %, contre 85 % si l'antibiothérapie était retardée de plus de 15 heures<sup>79</sup>. On dispose de peu d'études prospectives menées chez l'être humain sur le sepsis grave/choc septique, mais des études sur la méningite donnent à penser que le fait de retarder l'antibiothérapie ne serait-ce que d'une heure serait associé à une augmentation de la mortalité<sup>80</sup>. Les patients atteints de pneumonie extrahospitalière ont aussi présenté des réductions similaires de la mortalité. Houck et coll. ont observé que les patients qui ont reçu une antibiothérapie dans les quatre heures suivant leur arrivée présentaient une mortalité moins élevée (11,6 % versus 12,7 %) et un séjour hospitalier plus bref<sup>81</sup>. Kumar et coll. ont étudié de manière rétrospective plus de 2000 patients victimes d'un choc septique<sup>82</sup>. Les patients qui ont reçu des

antibiotiques au cours de la première heure présentait une mortalité de 20 % et le retard de l'antibiothérapie a été associé à une mortalité plus élevée. L'étude a conclu que le moment de l'administration des antibiotiques était le facteur le plus déterminant pour le pronostic et que pour chaque heure de retard suivant l'apparition d'hypotension, la mortalité augmentait de 8 %<sup>82</sup>. De plus, seulement 50 % des patients de cette étude ont reçu des antibiotiques au cours des six premières heures suivant un diagnostic de choc septique au DU. On recommande des mesures qui feront en sorte que les antibiotiques seront administrés immédiatement par un membre de l'équipe soignante.

### Question

2. Quels antibiotiques doit-on administrer?

### Recommandation

L'administration des antibiotiques appropriés doit assurer une couverture appropriée contre tous les agents pathogènes susceptibles d'être en cause et se fonder sur les caractéristiques des patients et sur l'épidémiologie et les modes de résistance locaux. (Catégorie B)

### Justification

Il est déjà bien établi que l'administration d'une antibiothérapie initiale réduit la morbidité et la mortalité associées au sepsis. Plusieurs études réalisées auprès de patients atteints bactériémie gram-négative ont fait état d'une réduction d'environ 50 % de la mortalité grâce à l'antibiothérapie appropriée<sup>17-20</sup>. La recommandation d'antibiothérapies spécifiques excède le cadre du présent document, mais plusieurs directives ont été publiées à cet effet<sup>83,84</sup>. Il faut insister sur une antibiothérapie initiale à large spectre efficace contre l'agent pathogène le plus probablement incriminé dans l'infection et adaptée aux modes de résistance locaux. Selon les données disponibles, dans les cas non compliqués, la monothérapie ou la bithérapie sont acceptables.

### Question

3. Certaines circonstances particulières influent-elles sur les recommandations en matière d'antibiothérapie pour les patients des DU?

### Recommandation

Chez les patients qui souffrent de neutropénie ou d'immunodéficience, la possibilité d'une infection à *Pseudomonas* est à envisager. On aura alors préférentiellement recours à deux agents antimicrobiens efficaces contre cet agent pathogène. (Catégorie D)

### Justification

Les patients immunodéficients sont exposés à un risque élevé d'infection grave à *Pseudomonas*. On ne s'entend pas sur l'avantage d'administrer deux antibiotiques plutôt qu'un seul en traitement prolongé, mais on s'accorde généralement pour dire qu'une double antibiothérapie initiale est appropriée lors d'infections graves<sup>81,83,84</sup>. La Société américaine d'inféctiologie a récemment publié des lignes directrices pour trancher cette question<sup>85</sup>.

Parmi les autres circonstances particulières, mentionnons les patients de centres hospitaliers de soins de longue durée, les patients qui ont récemment reçu leur congé d'un établissement de soins de santé et ceux qui sont traités ou ont été traités peu de temps auparavant (< 3 mois) par antibiothérapie. Les médecins d'urgence doivent tenir compte de ces facteurs au moment de choisir l'antibiothérapie appropriée.

### J. Vérification de la source de l'infection

#### Question

Est-il important de vérifier la source de l'infection chez les patients atteints de sepsis grave?

#### Recommandation

Le traitement optimal doit tenir compte de tous les foyers infectieux potentiels et être axé sur leur contrôle ou leur élimination subséquente. Tout comme le choix des antimicrobiens, la vérification de la source de l'infection est un élément primordial de la prise en charge du sepsis au DU. (Catégorie D)

#### Justification

Le contrôle des foyers infectieux est indispensable à toute prise en charge initiale des patients atteints de sepsis au DU<sup>44,86</sup>. Malheureusement, on néglige souvent la reconnaissance et l'éradication d'un foyer infectieux. Entre autres exemples, mentionnons l'élimination des cathéters veineux potentiellement infectés, le drainage des abcès et le débridement des tissus nécrosés (en présence de fasciite nécrosante). Les recommandations se fondent, pour une bonne part, sur l'opinion des experts plutôt que sur les études randomisées<sup>86</sup>. Plusieurs séries et rapports de cas ont évoqué la supériorité d'un contrôle précoce du foyer infectieux plutôt que son éradication tardive ou l'absence totale d'éradication. Par exemple, une petite série de cas sur des enfants atteints de fasciite nécrosante a révélé qu'un retard du débridement des tissus infectés avait été associé à des taux de mortalité plus élevés<sup>87</sup>. C'est pourquoi il faut vérifier la source du foyer infectieux le plus rapidement possible<sup>44,86</sup>.

## K. Utilisation de la protéine C activée (PCA) au DU

### Question

Quel est le rôle de la PCA au DU?

### Recommandation

Les perfusions de PCA sont à envisager chez les patients adultes atteints d'un sepsis grave (échelle APACHE [pour *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*] II  $\geq$  25 ou plus de deux défaillances viscérales) dans les 24 heures suivant le diagnostic. (Catégorie B)

On dispose de peu de données sur l'utilisation de la PCA au DU.

### Justification

La PCA est un anticoagulant qui combat les états d'hypercoagulation associés au sepsis par le biais de divers mécanismes<sup>88,89</sup>. Son administration repose sur un protocole établi en fonction du poids du patient pour une perfusion de 96 heures, allié à d'autres mesures standard de soutien thérapeutique. Sur la base d'une étude contrôlée et randomisée prospective ayant regroupé 1690 patients atteints de sepsis grave selon laquelle on obtenait une réduction absolue de la mortalité de 6,1 %, la PCA est utilisée pour la prise en charge des patients atteints de sepsis grave<sup>15</sup>.

Aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé la PCA pour l'indication traitement du sepsis grave chez des patients qui présentent un score APACHE II de 25 ou plus. La plupart des instances sanitaires canadiennes ont adopté cette indication, bien que certains centres utilisent plutôt à titre indicatif la défaillance de plus de deux organes. Les patients opérés et ceux qui présentent un saignement actif ou qui sont exposés à un risque hémorragique important ne sont pas de bons candidats pour le traitement par PCA puisqu'elle fait augmenter le risque hémorragique. De plus, la PCA n'est pas indiquée chez les patients atteints de sepsis qui présentent un faible risque de mortalité ni chez les enfants (score APACHE II  $<$  25 ou  $\leq$  1 défaillance viscérale)<sup>90</sup>.

Les données sur l'utilisation de la PCA dans les DU sont incomplètes. À ce jour, on ne dispose d'aucune étude contrôlée et randomisée, à double insu, avec témoins sous placebo, qui ait spécifiquement déterminé quel est le meilleur moment pour administrer la PCA. L'analyse *a posteriori* des données disponibles donne à penser que le pronostic pourrait être meilleur lorsque l'on administre la protéine plus tôt à certains patients<sup>91</sup>.

Étant donné que le critère d'utilisation de la PCA est un

score APACHE II  $\geq$  25 chez les patients atteints de sepsis, et compte tenu des données limitées sur son utilisation dans les DU, son utilisation ne devrait pas s'y faire d'emblée sauf sur la recommandation d'un intensiviste ou d'un infectiologue.

## L. Corticothérapie chez les patients atteints de sepsis au DU

### Question

1. Quand faut-il utiliser des corticostéroïdes chez les patients atteints de sepsis au DU?

### Recommandation

On peut envisager le recours à une corticothérapie substitutive à faible dose au DU chez les patients qui sont hémodynamiquement instables et qui ne répondent ni aux mesures de réanimation par expansion volémique ni aux perfusions d'agents vasopresseurs. (Catégorie D)

### Justification

L'utilisation de corticostéroïdes à faible dose dans les cas de sepsis grave s'appuie sur de récentes méta-analyses, bien qu'une importante controverse demeure<sup>16,92-95</sup>. Annane et coll. ont assigné aléatoirement des patients atteints de sepsis et dépendants d'agents vasopresseurs, soit à un placebo, soit à de l'hydrocortisone à raison de 50 mg par voie intraveineuse (IV) toutes les six heures et à de la fludrocortisone à raison de 50  $\mu$ g par voie orale, une fois par jour<sup>16</sup>. Les patients ont subi un test de stimulation à l'ACTH (pour *adrenocorticotropic hormone*) à raison de 0,25 mg dans les deux groupes, ce qui a permis de déterminer la réponse surrénalienne à la stimulation directe. Parmi les sujets qui n'ont pas répondu à l'ACTH, la mortalité à 28 jours a significativement diminué dans le groupe sous corticostéroïdes, soit 53 %, contre 63 % dans le groupe témoin ( $p = 0,04$ )<sup>16</sup>. On n'a noté aucune différence statistique quant aux complications liées à la corticothérapie, par exemple, surcroît d'infections ou hémorragies digestives<sup>16</sup>.

D'autres auteurs ont également étudié l'utilité de la corticothérapie chez les patients atteints de sepsis<sup>92-95</sup>. Deux méta-analyses ont conclu à l'existence d'un avantage associé à l'administration d'une corticothérapie à faible dose (200–300 mg/jour d'équivalents-hydrocortisone) chez des patients de soins intensifs en choc septique<sup>96,97</sup>. Annane et coll. ont passé en revue des études sur une corticothérapie à faible dose pendant une durée d'au moins cinq jours et ont noté une baisse significative de la mortalité (risque relatif [RR] 0,80, intervalle de confiance [IC] à 95 %, 0,67 à

0,95,  $p = 0,01$ )<sup>98</sup>. De plus, une méta-analyse réalisée par Menneci et coll. a déterminé que les glucocorticostéroïdes à faible dose procuraient un avantage sur la survie (RR 1,23, IC à 95 %, 1,01 à 1,50,  $p = 0,036$ ) et la correction de l'état de choc (RR 1,71, IC à 95 %, 1,29 à 2,26,  $p < 0,001$ )<sup>96</sup>.

Toutefois, l'étude CORTICUS (pour *Corticosteroid Therapy of Septic Shock*), au cours de laquelle 499 patients atteints de sepsis grave ont été assignés aléatoirement soit à une corticothérapie, soit à un placebo, n'a pas réussi à confirmer l'avantage de la corticothérapie dans le sepsis<sup>99</sup>. Au cours de cette étude, la mortalité n'a subi aucune influence de l'utilisation des corticostéroïdes malgré une correction plus rapide de l'instabilité hémodynamique chez les patients sous corticothérapie. De plus, on a noté une incidence accrue des complications infectieuses chez les patients sous corticothérapie. Malheureusement, cette étude n'était pas dotée d'une puissance statistique suffisante en raison de son arrêt prématuré faute d'un nombre de participants et de financement suffisants. De plus, chez les patients qui ont eu besoin d'une intubation, l'étomidate a été reconnu comme un facteur potentiel de confusion puisqu'il a été associé à l'insuffisance surrénalienne.

Si l'on se fie aux preuves disponibles, la corticothérapie peut être envisagée chez les patients atteints de sepsis grave et d'instabilité hémodynamique. L'utilité des corticostéroïdes reste à confirmer.

### Question

- Comment doit-on administrer les corticostéroïdes chez les patients qui présentent un choc septique?

### Recommandation

Des doses quotidiennes de 200 à 300 mg par jour peuvent être envisagées chez les patients qui ont besoin d'agents vasopresseurs. (Catégorie D)

### Justification

Une corticothérapie substitutive à faible dose peut être envisagée chez les patients en choc septique. À l'exception d'une étude<sup>92</sup>, les critères d'admissibilité aux études portant sur la corticothérapie à faible dose incluaient le recours à des agents vasopresseurs<sup>16,93-95</sup>. Annane et coll. exigeaient une tension artérielle systolique inférieure 90 mm Hg pendant au moins une heure, malgré un traitement d'expansion volémique adéquat et l'utilisation de dopamine à raison de plus de 5 µg/kg/min ou un traitement concomitant par noradrénaline ou adrénaline<sup>16</sup>.

L'hydrocortisone peut être utilisée comme glucocorticostéroïde de remplacement à raison de 200 à 300 mg/jour

en doses fractionnées (toutes les six à huit heures). L'utilisation de suppléments additionnels de minéralocorticoïdes est controversée.

L'emploi fortement variable du test de stimulation à l'ACTH<sup>100-104</sup> a mené une récente analyse à conclure que ce test est facultatif<sup>105</sup>. De plus, certains centres peuvent prendre plusieurs jours avant de donner les résultats des tests de stimulation à l'ACTH, ce qui en réduit la pertinence. L'administration de corticostéroïdes ne doit pas être retardée pendant que l'on attend les résultats du test à l'ACTH. Il faut plutôt effectuer le test à l'ACTH, expédier les spécimens sanguins au laboratoire, puis administrer immédiatement les corticostéroïdes alors que le patient se trouve encore au DU. L'USI qui recevra le patient pourra ensuite réévaluer le bien-fondé du maintien de la corticothérapie lorsque les résultats du test à l'ACTH seront connus.

Les médecins d'urgence peuvent aussi administrer de la dexaméthasone (4–6 mg par voie IV), qui n'interférera pas avec les résultats d'éventuels tests de stimulation à l'ACTH ni avec le dosage du cortisol plasmatique et procurera l'effet corticothérapeutique voulu.

### M. Transfusions sanguines chez les patients atteints de sepsis au DU

#### Question

Faut-il administrer des culots globulaires aux patients qui entrent en choc septique au DU?

#### Recommandation

Lors de mesures de réanimation pour sepsis aigu, les patients dont la TVC est normale (c.-à-d., 8–12 mm Hg) et dont la saturation veineuse centrale en oxygène est basse (< 70 %) devraient recevoir des transfusions sanguines de manière à obtenir un hémocrite > 30 %. (Catégorie B)

#### Justification

Le taux optimum d'hémoglobine (Hb) en présence de sepsis grave n'a pas été clairement établi. L'étude TRICC (pour *Transfusion Requirements in Critical Care*) a étudié de grands malades euvoémiques et les a assignés aléatoirement soit à des transfusions lorsque l'Hb d'un patient était < 70 g/L vs < 100 g/L<sup>106</sup>. Le paramètre principal, la mortalité à 30 jours, n'a pas significativement différé entre les deux groupes. L'analyse de sous-groupes a révélé des taux de mortalité inférieurs chez les patients pour qui le seuil de transfusion correspondait à un Hb de 70 g/L, chez les patients qui étaient moins gravement atteints et plus jeunes, et des taux de mortalité similaires chez les patients

atteints de coronaropathie (IAM ou angine). Toutefois, dans une analyse de sous-groupe, on a noté une tendance à une mortalité accrue chez les patients souffrant de maladie cardiaque ischémique grave. C'est pourquoi une mesure recommandée chez les grands malades euvoémiques est l'administration de transfusions dès que l'Hb est  $< 70$  g/L ou lorsqu'elle atteint  $< 90$ – $100$  g/L en présence d'antécédents de maladie coronarienne<sup>106</sup>.

Toutefois, les patients en choc septique sont souvent hypovolémiques et instables. C'est pourquoi ils diffèrent de la population de l'étude TRICC. En revanche, lors de l'étude *Early Goal Directed Therapy*, Rivers et coll. ont administré des transfusions pour l'obtention d'un Ht à 30 % dans le cadre d'un algorithme thérapeutique de réanimation pour le sepsis<sup>12</sup>. En vertu de cet algorithme thérapeutique, les patients dont la TVC et la tension artérielle moyenne étaient adéquates, mais la saturation veineuse centrale en oxygène faible ont reçu des culots globulaires. L'utilisation de cet algorithme a donné lieu à une réduction substantielle de la mortalité chez les patients. Malheureusement, l'impact de l'administration de culots globulaires à cet égard n'a pas été évalué de manière indépendante<sup>12</sup>. Les médecins d'urgence doivent s'assurer que les patients reçoivent suffisamment de globules rouges capables de transporter l'oxygène et si la saturation veineuse centrale en oxygène d'un patient est  $< 70$  %, l'administration de culots globulaires s'impose pour l'obtention d'un Ht  $> 30$  %.

### ***N. Ventilation mécanique chez les patients atteints d'un sepsis nécessitant une intubation au DU***

#### **Question**

1. Comment faut-il ventiler les patients atteints d'un sepsis qui manifestent une insuffisance respiratoire?

#### **Recommandation**

On peut recourir à la ventilation assistée contrôlée (VAC) comme mode initial de ventilation avec, pour débiter, une  $FiO_2$  de 1, un PEEP (pour *positive end expiratory pressure* ou pression expiratoire positive) de 5–15 cm H<sub>2</sub>O; une FR de 15–25 respirations par minute. (Catégorie D)

L'objectif est d'obtenir une saturation artérielle en oxygène  $> 90$  %; un pH  $> 7,25$  et une  $FiO_2 \leq 0,6$ . (Catégorie B)

#### **Justification**

L'objectif de la ventilation mécanique est de maintenir l'oxygénation des tissus et d'éviter la fibrose sévère tout en réduisant l'aggravation de l'atteinte pulmonaire et la pro-

gression de la défaillance pluriviscérale<sup>107,108</sup>. Durant la réanimation aiguë, l'oxygénation tissulaire et la prévention de l'acidose marquée (pH  $< 7,25$ ) sont les premiers objectifs biologiques de la ventilation, malgré une augmentation transitoire des pressions respiratoires et des volumes courants. Toutefois, l'affaissement et la dilatation en alternance des alvéoles seraient propices à la propagation de l'atteinte pulmonaire; par conséquent, il faut utiliser des procédés pour minimiser le barotraumatisme et le «volotraumatisme» une fois le patient stabilisé<sup>44, 107–111</sup>.

Bien que peu d'essais aient démontré le mode de ventilation optimal, la VAC est souvent utilisée après des mesures de contrôle respiratoire urgentes car le patient reçoit souvent des sédatifs et des bloqueurs neuromusculaires au DU. Les réglages du ventilateur, par exemple la  $FiO_2$ , la fréquence respiratoire et le PEEP, doivent être adaptés au cas par cas. À ce titre, de nombreux patients peuvent débiter une VAC avec une  $FiO_2$  à 1, un PEEP à 5–15 cm H<sub>2</sub>O et une fréquence respiratoire à 15–25 respirations par minute. Dans l'ensemble, l'objectif principal est d'obtenir une saturation artérielle en oxygène  $> 90$  % et un pH  $> 7,25$ . Les objectifs secondaires incluent une  $FiO_2 \leq 0,6$ , des pressions respiratoires maximales  $< 40$  cm H<sub>2</sub>O et des pressions de plateau  $< 30$  cm H<sub>2</sub>O.

D'autres modes de ventilation, comme l'aide inspiratoire, servent parfois chez les patients stables.

#### **Question**

2. Quels sont les paramètres importants en matière de ventilation mécanique pour réduire l'aggravation de l'atteinte pulmonaire?

#### **Recommandation**

Il faut administrer aux patients des volumes courants de 6 mL/kg de poids corporel idéal et maintenir des pressions de plateau télé-inspiratoires de  $< 30$  cm H<sub>2</sub>O pour prévenir l'aggravation de la dysfonction pulmonaire. (Catégorie B)

#### **Justification**

L'atteinte pulmonaire aiguë peut résulter d'un traumatisme pulmonaire direct (p. ex., pneumonie, aspiration) ou d'une réaction systémique à une maladie non pulmonaire (sepsis non pulmonaire grave)<sup>110,111</sup>. La ventilation mécanique optimale peut exercer un effet «protecteur» en réduisant l'aggravation de la lésion pulmonaire induite par le ventilateur<sup>107, 108, 112–114</sup>.

L'aggravation de l'atteinte pulmonaire peut découler d'une distension régionale excessive due à de forts volumes inspiratoires («volotraumatisme»), à des pressions élevées (barotraumatisme) et à l'affaissement et à la dilatation en

alternance des alvéoles susceptibles d'occasionner des lésions par cisaillement<sup>112,113,115-119</sup>. Une étude multicentrique au cours de laquelle on a progressivement réduit les volumes courants à 6 mL/kg de poids corporel idéal (par opposition à 10–12 mL/kg) et qui visait des pressions de plateau télé-inspiratoires < 30 cm H<sub>2</sub>O, a fait état d'une baisse de 22 % de la mortalité<sup>109</sup>. La diminution du volume ventilatoire suppose que l'on tolère une hypercapnie modérée. Toutefois, l'hypercapnie «permissive» est sécuritaire, à la condition d'éviter une acidose grave et dans la mesure où, sur le plan hémodynamique, le patient peut tolérer les sédatifs nécessaires pour abolir ses réflexes respiratoires<sup>112,115</sup>. Par opposition à l'instauration immédiate de cette approche, la réduction du volume courant échelonnée sur quelques heures atténue les conséquences hémodynamiques de l'hypercapnie aiguë (acidose, vasodilatation, augmentation de la pression ventriculaire droite)<sup>44</sup>. Il faut parfois administrer du bicarbonate de sodium en bolus ou en perfusion si l'acidose devient plus marquée<sup>107,108,112,115</sup>.

### O. Contrôle glycémique au DU

#### Question

Faut-il contrôler la glycémie chez les patients atteints de sepsis au DU?

#### Recommandation

Il faut éviter l'hyper- et l'hypoglycémie lors d'un sepsis aigu. La glycémie doit demeurer dans les limites de la normale (4–8 mmol/L) chez les patients atteints de sepsis au DU. (Catégorie D)

#### Justification

Une étude européenne menée dans un seul centre auprès de 1 600 patients de soins intensifs chirurgicaux a comparé l'utilisation d'une perfusion d'insuline pour le maintien d'une glycémie de 4,4–6,1 mmol/L (maîtrise glycémique dite «stricte») par rapport à une glycémie de 10–12 mmol/L (maîtrise glycémique «classique»). La maîtrise glycémique stricte a été associée à de meilleurs taux de mortalité et de morbidité<sup>17</sup>. Toutefois, on ignore s'il convient d'appliquer d'emblée cette maîtrise glycémique stricte aux patients au premier stade du sepsis étant donné que cette étude portait sur des patients dans un contexte post-opératoire. Une autre analyse, cette fois sur des patients de soins intensifs médicaux, a aussi fait état d'un avantage sur le plan de la morbidité, mais n'a enregistré aucun avantage global sur la mortalité avec la maîtrise glycémique stricte. Malheureusement, cette étude

a révélé une incidence substantielle d'hypoglycémie associée à la maîtrise glycémique stricte<sup>120</sup>.

C'est pourquoi il est prudent d'éviter autant l'hyperglycémie que l'hypoglycémie lors du traitement aigu du sepsis<sup>121</sup>. Aucune étude n'a porté spécifiquement sur des patients des DU et plusieurs études multicentriques sur les USI sont encore en cours pour confirmer l'avantage d'une maîtrise glycémique stricte. Une telle maîtrise glycémique stricte chez les patients des DU pourrait exposer ces derniers à un risque d'hypoglycémie dangereuse si elle ne s'accompagne pas d'un monitoring effractif et fréquent.

Selon les données disponibles, il semble raisonnable de viser des valeurs d'euglycémie de 4–8 mmol/L chez les patients des DU<sup>17,40,120</sup>.

Chez les patients dont l'état est critique, la réduction de l'irrigation sanguine cutanée et musculaire peut réduire l'absorption de l'insuline administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire. On privilégiera donc la voie intraveineuse pour administrer l'insuline dans le but de normaliser la glycémie au DU.

**Examineurs indépendants :** Richard I. Hall, M.D., professeur, départements d'anesthésie, médecine et pharmacologie, professeur agrégé, département de chirurgie, Université Dalhousie, Centre des sciences de la santé Reine-Élizabeth II; Lauralyn MacIntyre, M.D., M.Sc., professeure adjointe, département de médecine (division des soins critiques), chercheuse associée, Institut de recherche en santé d'Ottawa, Centre de recherche, transfusions et soins critiques, Hôpital d'Ottawa; Jason A. Lord, M.D., M.Sc., intensiviste, urgentologue, coordonnateur de la formation des résidents — Médecine de soins critiques, Centre Peter-Lougheed, région sanitaire de Calgary.

Le projet a aussi bénéficié de l'appui de Marlene Murphy, adjointe administrative, département de médecine, division médecine de soins critiques, Centre des sciences de la santé Reine-Élizabeth II, autorité sanitaire du district de la capitale, Université Dalhousie; David Urquart, expert en bases de données, département de médecine d'urgence, Université Dalhousie.

**Conflits d'intérêts :** aucun déclaré.

### Références

1. Phillips B, Ball C, Sackett D, et coll. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine levels of evidence (mai 2001). Consulté en mars 2008, [www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).
2. Strehlow MC, Emond SD, Shapiro NI, et coll. National study of emergency department visits for sepsis, 1992 to 2001. *Ann Emerg Med* 2006;48:326–31, 331.e1–3.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et coll. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;17;348:1546–54.
4. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et coll. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303–10.
5. Lambe S, Washington DL, Fink A, et coll. Trends in the use and capacity of California's emergency departments,



- 1990–1999. *Ann Emerg Med* 2002;39:389–96.
6. Meggs WJ, Czaplinski T, Benson N. Trends in emergency department utilization, 1988–1997. *Acad Emerg Med*. 1999;6:1030–5.
  7. Parkhe M, Myles PS, Leach DS et coll. Outcome of emergency department patients with delayed admission to an intensive care unit. *Emerg Med (Fremantle)* 2002;14:50–7.
  8. Nelson M, Waldrop RD, Jones J, et coll. Critical care provided in an urban emergency department. *Am J Emerg Med* 1998;16:56–9.
  9. Varon J, Fromm RE Jr, Levine RL. Emergency department procedures and length of stay for critically ill medical patients. *Ann Emerg Med* 1994;23:546–9.
  10. Svenson J, Besinger B, Stapczynski JS. Critical care of medical and surgical patients in the ED: length of stay and initiation of intensive care procedures. *Am J Emerg Med* 1997;15:654–7.
  11. Sampalis JS, Denis R, Lavoie A, et coll. Trauma care regionalization: a process-outcome evaluation. *J Trauma* 1999;46:565,79; discussion 579–81.
  12. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et coll. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–77.
  13. Cannon CP, Gibson CM, Lambrew CT, et coll. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction. *JAMA* 2000;283:2941–7.
  14. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. the national institute of neurological disorders and stroke rt-PA stroke study group. *N Engl J Med* 1995;333:1581–7.
  15. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et coll. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699–709.
  16. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et coll. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862–71.
  17. van den BG, Wouters P, Weekers F, et coll. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–67.
  18. Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, et coll. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S495–512.
  19. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, et coll. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2742–51.
  20. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et coll. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998;244:379–86.
  21. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, et coll. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: Adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003;31:462–7.
  22. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et coll. 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250–6.
  23. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138–50.
  24. Rivers EP, McIntyre L, Morro DC, et coll. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *CMAJ* 2005;173:1054–65.
  25. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et coll. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644–55.
  26. Rivers E. The outcome of patients presenting to the emergency department with severe sepsis or septic shock. *Crit Care* 2006;10:154.
  27. Hebert PC, Drummond AJ, Singer J, et coll. A simple multiple system organ failure scoring system predicts mortality of patients who have sepsis syndrome. *Chest* 1993;104:230–5.
  28. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et coll. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637–42.
  29. Pinsky MR. Cardiovascular effects of ventilatory support and withdrawal. *Anesth Analg* 1994;79:567–76.
  30. Sugeran HJ, Diaco JF, Pollock TW, et coll. Physiologic management of septicemic shock in man. *Surg Forum* 1971;22:3–5.
  31. Turnaoglu S, Tugrul M, Camci E, et coll. Clinical applicability of the substitution of mixed venous oxygen saturation with central venous oxygen saturation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:574–9.
  32. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1999;27:639–60.
  33. Rackow EC, Falk JL, Fein IA, et coll. Fluid resuscitation in circulatory shock: A comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch, and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 1983;11:839–50.
  34. Finfer S, Norton R, Bellomo R, et coll. The SAFE study: Saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill. *Vox Sang* 2004;07(Suppl 2):123–31.
  35. Bunn F, Alderson P, Hawkins V. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD001319.
  36. Roberts I, Alderson P, Bunn F, et coll. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients (Revue systématique Cochrane). *Bibliothèque Cochrane* 2004; (4):CD000567.
  37. Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et coll. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Base de données des revues systématiques Cochrane* 2004;(4):CD001208.
  38. Upadhyay M, Singhi S, Murlidharan J, et coll. Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer from degraded gelatin in saline) in pediatric septic shock. *Indian Pediatr* 2005 ;42:223–31.
  39. Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32:S451–4.
  40. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et coll. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–39.
  41. Holmes CL. Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:413–7.
  42. Holmes CL, Walley KR. The evaluation and management of shock. *Clin Chest Med* 2003;24:775–89.
  43. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, et coll. Emergency Department Sepsis Education Program and Strategies to Improve Survival (ED-SEPSIS) Working Group. Severe sepsis and septic shock: Review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006;48:28–54.
  44. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et coll. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858–73.
  45. Kuhl DA. Current strategies for managing the patient with sepsis. *Am J Health Syst Pharm* 2002;02/15(Suppl 1):S9–13.
  46. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et coll. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32:1928–48.

47. De Backer D, Creteur J, Silva E, et coll. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003;31:1659–67.
48. Martin C, Viviani X, Leone M, et coll. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2758–65.
49. Martin C, Papazian L, Perrin G, et coll. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993;103:1826–31.
50. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994;272:1354–7.
51. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, et coll. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 1993;19:151–4.
52. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et coll. 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;23:282–7.
53. Desjars P, Pinaud M, Potel G, et coll. A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 1987;15:134–7.
54. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, et coll. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med* 1988;16:663–6.
55. Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, et coll. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 1989;17:426–9.
56. Hesselvik JF, Brodin B. Low dose norepinephrine in patients with septic shock and oliguria: effects on afterload, urine flow, and oxygen transport. *Crit Care Med* 1989;17:179–80.
57. Marin C, Eon B, Saux P, et coll. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 1990;18:282–5.
58. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et coll. 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;356:2139–43.
59. Kellum JA, Decker M. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2001;29:1526–31.
60. Olson D, Pohlman A, Hall JB. Administration of low-dose dopamine to nonoliguric patients with sepsis syndrome does not raise intramucosal gastric pH nor improve creatinine clearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1664–70.
61. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et coll. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002;96:576–82.
62. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, et coll. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999;47:699–703.
63. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, et coll. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 2001;27:1416–21.
64. Dufresne RG Jr. Skin necrosis from intravenously infused materials. *Cutis* 1987;39:197–8.
65. Greenwald RA, Rheingold OJ, Chiprut RO, et coll. Local gangrene: A complication of peripheral pitressin therapy for bleeding esophageal varices. *Gastroenterology* 1978;74:744–6.
66. Kahn JM, Kress JP, Hall JB. Skin necrosis after extravasation of low-dose vasopressin administered for septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1899–901.
67. Korenberg RJ, Landau-Price D, Penneys NS. Vasopressin-induced bullous disease and cutaneous necrosis. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:393–8.
68. Rudis MI, Basha MA, Zarowitz BJ. Is it time to reposition vasopressors and inotropes in sepsis? *Crit Care Med* 1996;24:525–37.
69. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, et coll. Diagnosis of infection in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S466–94.
70. Smith-Elekes S, Weinstein MP. Blood cultures. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:221–34.
71. Reimer LG, Wilson ML, Weinstein MP. Update on detection of bacteremia and fungemia. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:444–65.
72. Wilson ML. General principles of specimen collection and transport. *Clin Infect Dis* 1996;22:766–77.
73. Broder G, Weil MH. Excess lactate: an index of reversibility of shock in human patients. *Science* 1964;143:1457–9.
74. Bernardin G, Pradier C, Tiger F, et coll. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive Care Med* 1996;22:17–25.
75. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et coll. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005;45:524–8.
76. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, et coll. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med* 2007;33:970–7.
77. Aduen J, Bernstein WK, Khastgir T, et coll. The use and clinical importance of a substrate-specific electrode for rapid determination of blood lactate concentrations. *JAMA* 1994;272:1678–85.
78. Shapiro N, Howell MD, Bates DW, et coll. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med* 2006;48:583,90, 590.
79. Kumar A, Haery C, Paladugu B, et coll. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of escherichia coli septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis* 2006;193:251–8.
80. Miner JR, Heegaard W, Mapes A, et coll. Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. *J Emerg Med* 2001;21:387–92.
81. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, et coll. Timing of antibiotic administration and outcomes for medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:637–44.
82. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et coll. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589–96.
83. Bochud PY, Glauser MP, Calandra T. Antibiotics in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27(Suppl 1):S33–48.
84. Simon D, Trenholme G. Antibiotic selection for patients with septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:215–31.
85. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et coll. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730–51.
86. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, et coll. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S513–26.
87. Moss RL, Musmeche CA, Kosloske AM. Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996;31:1142–6.
88. Feistritz C, Wiedermann CJ. Effects of anticoagulant strategies on activation of inflammation and coagulation. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:855–70.

89. Baillie JK. Activated protein C: controversy and hope in the treatment of sepsis. *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8:933–8.
90. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et coll. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005 ;353:1332–41.
91. Bernard GR, Margolis BD, Shaniés HM, et coll. Extended evaluation of recombinant human activated protein C united states trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis. *Chest* 2004;125:2206–16.
92. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, et coll. Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 2002; 6:251–9.
93. Briegel J, Forst H, Haller M, et coll. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723–32.
94. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et coll. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645–50.
95. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et coll. 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;167:512–20.
96. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, et coll. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004;141:47–56.
97. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et coll. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004;329:480.
98. Annane D, Sebille V, Troche G, et coll. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000;283:1038–45.
99. Sprung CL, Annane D, Keh D, et coll. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111–24.
100. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:141–5.
101. Bourne RS, Webber SJ, Hutchinson SP. Adrenal axis testing and corticosteroid replacement therapy in septic shock patients—local and national perspectives. *Anaesthesia* 2003;58: 591–6.
102. Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, et coll. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:57–62.
103. Rothwell PM, Udawadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991;337:582–3.
104. Goodman S, Sprung CL, Ziegler D, et coll. Cortisol changes among patients with septic shock and the relationship to ICU and hospital stay. *Intensive Care Med* 2005;31:1362–9.
105. Keh D, Sprung CL. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S527–33.
106. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et coll. 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; 340:409–17.
107. Fan E, Needham DM, Stewart TE. Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2005;294:2889–96.
108. Kallet RH. Evidence-based management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2004;49: 793–809.
109. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The acute respiratory distress syndrome network. *N Engl J Med* 2000;342:1301–8.
110. Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:27–37.
111. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et coll. The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818–24.
112. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, et coll. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 1994;22:1568–78.
113. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et coll. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347–54.
114. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et coll. 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: 355–61.
115. Bidani A, Tzouanakis AE, Cardenas VJ Jr, et coll. Permissive hypercapnia in acute respiratory failure. *JAMA* 1994;272: 957–62.
116. Stocker R, Neff T, Stein S, et coll. Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997;111:1008–17.
117. Jolliet 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;26:1977–85.
118. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et coll. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568–73.
119. Papazian L, Gannier M, Marin V, et coll. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005;33:2162–71.
120. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et coll. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354: 449–61.
121. Malhotra A. Intensive insulin in intensive care. *N Engl J Med* 2006;354:516–8.

**Adresser toute correspondance au :** Dr Robert S. Green, CAEP Critical Care Interest Group, 1278 Chemin Tower, bureau 349, édifice Bethune, Halifax N.-É. B3H 2Y9; greens@dal.ca