

Faut-il systématiquement intuber et ventiler les patients souffrant de sepsis ou de choc septique ?

Should we Systematically Intubate and Ventilate Patients suffering from Sepsis or Septic Shock?

F. Vincent

Reçu le 11 juin 2017 ; accepté le 28 août 2017
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Abréviations non explicitées dans le texte :

IGS II : indice de gravité simplifié ou SAPS II [1]
IQR : *interquartile range* (écart interquartile en français)
PaCO₂ : pression artérielle partielle de dioxyde de carbone
PaO₂ : pression artérielle partielle d'oxygène
PaO₂/FiO₂ : rapport pression artérielle en oxygène sur fraction inspirée d'oxygène
SOFA : *Sequential Organ Failure Assessment* [2]

Introduction

Bien qu'il s'agisse de la première cause de recours à la réanimation, avec une incidence qui croît chaque année et une mortalité qui ne diminue pas de façon significative, la question de l'intubation et de la ventilation mécanique invasive (VMI) au cours du choc septique n'est que très peu étudiée et non évoquée dans les dernières recommandations internationales des experts de la *Surviving Sepsis Campaign* [3,4]. Celles-ci ne précisent que l'objectif de SpO₂ à atteindre chez les patients intubés et traités par VMI, sans préciser quelles sont les indications à l'instauration de ce traitement. Le sujet n'est pas non plus abordé dans une revue récente sur le traitement du choc septique publiée dans le *New England Journal of Medicine* [5]. La VMI au cours du choc septique pourrait maintenir l'oxygénation, réduire les efforts liés à la respiration et protéger les fibres musculaires diaphragmatiques de l'inflammation (cette donnée étant discutée, voire infra.) (Fig. 1) [6]. Cependant, elle peut entraîner des effets indésirables graves tels que l'aggravation hémodynamique (interaction cœur-poumons ventilés, analgésie-sédation),

les lésions pulmonaires de type baro- et/ou volo-traumatisme(s), la survenue de pneumonie liée aux soins ou un dysfonctionnement diaphragmatique, débutant au bout d'un à trois jours, et augmentant au fil du temps, principalement chez les patients septiques (Fig. 1) [7]. Peu de données sont actuellement disponibles sur le sujet et cette question n'apparaît pas dans l'agenda de recherche sur la prise en charge du choc septique très récemment publié par Perner et al., suggérant la persistance d'incertitudes sur une problématique pourtant quotidienne [8]. La réponse est en général assez évidente lorsque le choc septique est à point de départ pulmonaire, associé à des signes d'insuffisance respiratoire aiguë, ou lorsque celui-ci est responsable d'altération sévère des fonctions supérieures. Elle est cependant beaucoup moins claire lorsqu'il est d'origine extrapulmonaire et en cas d'administration de faibles posologies de vasopresseur (s). Cet éditorial rapportera les pratiques actuelles, les résultats disponibles dans les grandes études prospectives, interventionnelles disponibles sur la prise en charge du sepsis ou du choc septique en soulignant le potentiel impact sur le devenir du patient septique et finalement insistera sur la nécessité de réaliser des études prospectives randomisées sur ce sujet. En effet, à l'heure actuelle, aucun essai clinique n'a comparé une stratégie avec intubation et ventilation mécanique systématiques à une stratégie sans intubation systématique dans la prise en charge des chocs septiques, les seules données disponibles provenant d'études observationnelles ou d'études comparatives non centrées sur cette question. Par ailleurs, aucune d'entre elles ne repose sur la définition récente du sepsis [9]. Ceci laisse encore plus de champs à d'autres travaux.

État des pratiques

En l'absence de défaillance(s) respiratoire(s) et/ou neurologique(s) associé(es), qui peuvent être des indications formelles de VMI au cours du choc septique, l'extrême

F. Vincent (✉)
Réanimation polyvalente,
groupe hospitalier intercommunal Le-Raincy Montfermeil,
10, avenue du Général Leclerc, F-93370 Montfermeil, France
e-mail : frncsvnt@aol.com

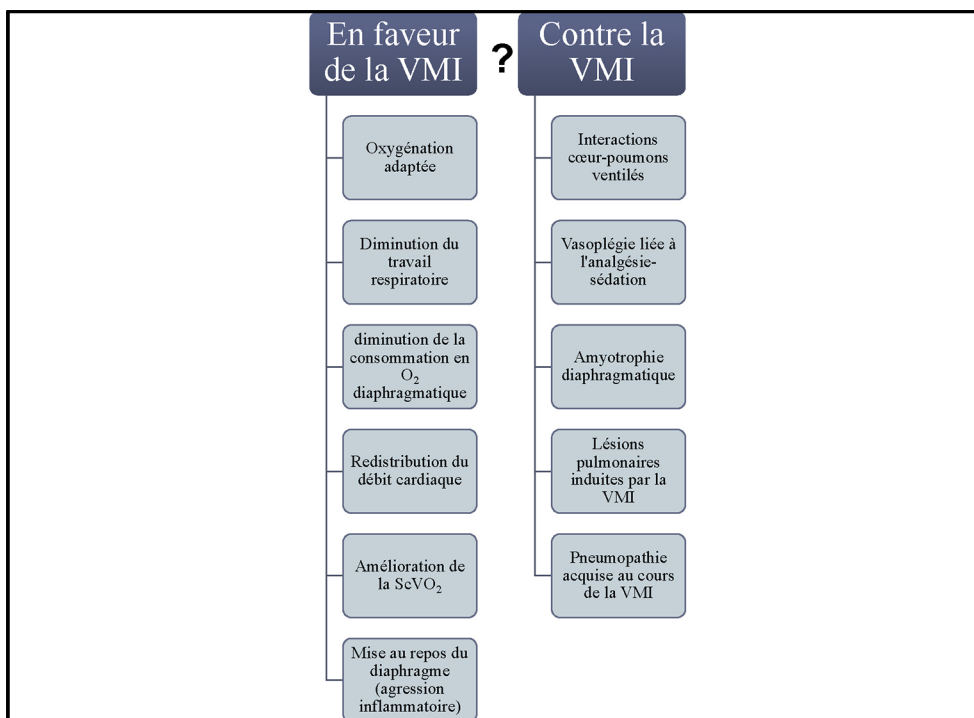


Fig. 1 Arguments pour et contre la VMI au cours du choc septique

hétérogénéité des pratiques a été soulignée par l'enquête déclarative internationale, récemment publiée, réalisée sous l'égide de l'*European Society of Intensive Care Medicine* auprès des membres de la *Systemic Inflammation and SEPSIS (SIS) section* [10]. Il s'agit du seul article disponible sur le sujet. Le questionnaire était accessible par Internet. Il comprenait 23 questions réparties en quatre sections : 1) caractéristiques des répondants ; 2) indications ou non de VMI dans la prise en charge du choc septique ; 3) critères utilisés pour l'initiation de la VMI chez les patients souffrant de choc septique ; 4) utilisation de la ventilation non invasive (VNI) chez ces patients et critères utilisés pour passer de la VNI à la VMI (réponses : 186/1657 [11,2 %] ; Europe : 81 % ; anesthésistes : 55,4 % ; hôpital universitaire : 69 %). Quarante-vingt-treize pourcents de répondants considéraient que la question de l'initiation ou non de la VMI au cours du choc septique était pertinente, soulignant ainsi l'intérêt de cet éditorial. Pour 50,6 %, le simple fait d'être admis en réanimation pour choc septique représentait une indication à la VMI l'indication reposant sur le « bon sens » (85,5 %), des données de physiologie humaine (84,4 %), des données issues d'études rapportant la survie au cours du choc septique (55,3 %), ce qui peut paraître surprenant puisqu'il n'en existe pas à notre connaissance en dehors de celle de Delbove et al. [11]) et de données expérimentales. Les facteurs invitant à l'instauration d'une VMI « précoce » étaient : un choc septique d'origine respiratoire (81,5 %), l'existence associée d'une pathologie neuromusculaire (79,1 %), d'une

insuffisance cardiaque gauche (72,2 %) d'une insuffisance respiratoire chronique (56,8 %). Pour 95 % des répondants, l'intubation et la VMI ne se discutaient pas en cas de défaillance(s) neurologique(s) (score de Glasgow [GCS] <8, agitation, confusion) et/ou respiratoire(s) (fréquence respiratoire [FR] >30/minute, signes de lutte [non définis], cyanose, hypoxémie [non définie], débit d'O₂ >15 L/minute au masque à réserve) associée(s) au choc septique. Les objectifs cités de la VMI étaient : induire une réduction de la consommation d'oxygène par les muscles respiratoires (85,1 %), éviter une dysfonction diaphragmatique liée au sepsis (41,3 %) et prévenir une éventuelle défaillance neurologique et/ou respiratoire (41,1 %). Paradoxalement, la VMI « précoce » était considérée comme potentiellement délétère par 51 % des répondants (aggravation de l'hémodynamique : 70,4 % ; risque accru d'infection nosocomiale : 40,7 % ; absence de possibilité d'évaluation neurologique du fait de l'analgésie-sédation : 29,6 %). Enfin, une indication d'intubation était l'obtention d'une documentation microbiologique pour 43,2 %, allant à l'encontre de ce qui a pu être démontré chez les patients d'oncohématologie souffrant d'insuffisance respiratoire aiguë [12]. De plus, en contradiction avec les recommandations actuelles, 67,5 % des praticiens déclaraient utiliser la VNI à la phase précoce du choc septique. Le recours à la VMI « tardive », après tentative de VNI, était essentiellement motivée par un taux de lactate >4 mmol/L, l'existence de signes de détresse respiratoires persistants, un score de Glasgow <8 ou une agitation.

Données des grandes études prospectives sur la prise en charge du choc septique publiées ces quinze dernières années

La question de l'intubation et de la VMI se pose en pratique dès les premiers instants de la prise en charge de ces patients (*early goal directed therapy*). Cependant, les études sur le

sujet ne permettent pas d'apporter d'élément de certitude (Tableau 1). Dans celle de Rivers et al., 53,8 % des patients randomisés dans le groupe *early goal directed therapy* étaient traités par VMI durant les six premières heures, soit significativement plus que ce qui était rapporté dans les études ProCESS (26,4 %), ARISE (22,2 %) et ProMISE (19 %) ($p < 0,0001$). La fréquence respiratoire de base était

Étude	Rivers et al. EGDT [25]		ProCESS [23]		The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. ARISE [20]		Mouncey et al. ProMISE [26]		
	T	I	T	Prise en charge « protocolisée standard »	I	T	I	T	I
n (patients)	263		1351			591		1253	
Origine respiratoire (%)	133	130	456	446	439	798	793	630	623
IRC (%)	39,5	38,5 ¹	33,1	34,1	31,9 ¹	32,8	36,5 ¹	33,2	36,2 ¹
FR (randomisation) (cycles/minute)	13,4	18 ¹	24,3	21,5	20,7 ¹	8,8	9,2 ¹	12,9	15 ¹
PaO ₂ (randomisation) (mm Hg)	30,2	31,8	25,3	25,1±7,1	25,4±7 ¹	25,1±8	24,5±7,5 ¹	-	-
PaCO ₂ (randomisation) (mm Hg)	±10,6	±10,8 ¹	±7,4	121,7	121,8±88,2	121,8	-	-	-
pH (randomisation)	±103,7			±13,8	±12,4 ¹	±12,4 ¹	35,5±12,2	35,2±11,3 ¹	-
VM globale (%)	30,6	31,5	36,9	35,7±12,4	35,7	35,5±12,2	35,2±11,3 ¹	-	-
VM avant randomisation (%)	±15,1	±15,7 ¹	±13,8	7,32	7,31	7,34	7,31±0,13	7,33	7,35±0,13
VM H0-H6 (%)	7,32	7,31	7,34	7,31±0,13	7,33	7,35±0,13	7,35±0,12 ¹	-	-
VM H6-H12 (%)	±0,19	±0,17 ¹	±0,13	±0,12 ¹	±0,12 ¹	±0,12 ¹	±0,12 ¹	-	-
Durée de VM (jours ± IQR ou écart-type)	63,1*	33*				30,7*		28,4*	
	55,6	70,6 ²	32,4	36,5	38,0 ¹	31,5	30 ¹	27,8	28,7 ¹
	-	-	13,8	14,6	13,7 ¹	16,5 ¹ (VNI : 45,8 %)	14 ¹ (VNI : 42,9 %)	-	-
	53	53,8 ²	21,7	24,7	26,4 ¹	32,9(VNI : 36,2 %)	34,8 ¹ (VNI : 31,9 %)	18,6	20 ¹
	2,6 %	16,8 ²	27,9	31,4	33,7 ¹	39,6 ¹ (VNI : 31,9 %)	38,6 ¹ (VNI : 30,1 %)	-	-
	16,8 vs 53,8 (H0 vs H6, p=0,90)		6,9±8,2	7,7±10,4	6,9±0,2 ¹	65,5±23-157,9	62,2±23,5-181,8 ⁴	-	-
	53 vs 70,6 (H0 vs H7-H72, p<0, 001)								
	55,6 vs 70 (H0-H72, p=0,02) ³								

ARISE : *Australasian Resuscitation In Sepsis Evaluation* ; I : groupe interventionnel ; IQR : interquartile range ; IRC : insuffisance respiratoire chronique ; ProCESS : *Protocol-based Care for Early Septic Shock* ; ProMISE : *Protocolized Management In Sepsis* ; T : groupe témoin ; VNI : ventilation non invasive ; VM : ventilation mécanique ; VMI : ventilation mécanique invasive ; VNI : ventilation mécanique non invasive ; * : ventilation mécanique invasive et non invasive ; ¹ : p=ns (≥0,05) ; ² : p<0,001, type de ventilation mécanique non rapporté ; ³ : durée en heures/intubation après randomisation ; ⁴ : heures

la plus élevée dans l'étude princeps ($31,8 \pm 10,8$ cycles/minute vs $25,4 \pm 7$ dans l'étude ProCESS et $24 \pm 7,5$ dans l'étude ARISE ; $p < 0,0001$; [Non précisée dans l'étude PROMISE]), la différence de recours à la VMI refléterait donc davantage une défaillance respiratoire associée au sepsis plutôt qu'une prise en charge standardisée des patients septiques. Certains auteurs ont suggéré que les valeurs basses de $ScvO_2$ initiales rapportées dans l'étude de Rivers et al. étaient plus la conséquence de l'excès de travail diaphragmatique que de troubles de l'extraction tissulaire de l'oxygène [13]. Ainsi, l'amélioration de ce paramètre dans les six heures suivant le début du traitement résulterait plus d'une mise au repos des muscles respiratoires plutôt que de l'utilisation de dobutamine et/ou la transfusion de culot(s) globulaire(s) comme proposé dans l'algorithme de prise en charge. Cette analyse est cependant discutable. En effet, si la baisse de $ScvO_2$ peut être due en partie à la suractivité des muscles respiratoires chez certains patients, il est fort peu probable que ce soit au point d'entraîner une baisse de la $ScvO_2$ moyenne de la population. Ensuite, la baisse de $ScvO_2$ ne peut être due à un « trouble de l'extraction en oxygène », mais plutôt au contraire à une augmentation de cette extraction. Ces résultats discutables (présence uniquement dans l'algorithme de Rivers et al. d'un objectif de SpO_2 préalable qui a peut-être motivé le recours à la VMI, ce qui est toutefois difficile à juger, les rapport PaO_2/FiO_2 n'étant pas disponibles), sont des arguments pour l'intubation et la VMI des patients souffrant de sepsis ou de choc septique, associé à des signes de détresse respiratoire, même mineurs. Plus récemment, Seymour et al. ont rapporté leur expérience sur la prise en charge de 49 331 patients souffrant de sepsis ou de choc septique (45,3 %), suivant les nouvelles définitions de 2016, admis aux urgences de 149 hôpitaux publics de l'état de New-York entre avril 2014 et juin 2016 [9,14]. De façon surprenante, aucune donnée n'était disponible sur le recours à l'intubation et à la VMI comme facteurs pouvant influencer la mortalité intrahospitalière, chez des patients qui pourtant souffraient dans 40,9 % des cas de pneumonie.

Les données « objectives »

Les seules « données objectives » récentes, hors essai randomisé, sont issues de trois études (celles portant sur l'opothérapie surrénalienne, le contrôle glycémique, l'utilisation de la protéine-C activée ou d'autres thérapeutiques complémentaires ayant été volontairement ignorées, car soit contredites, soit soumises à question dans les dernières recommandations sur la prise en charge du choc septique) [3,11,15,16].

La première, datant déjà de quelques années (15 022 patients inclus entre janvier 2005 et mars 2008 dans 165 unités de réanimation), est la base de données internationales

prospectives réalisées par les membres de la *Surviving Sepsis Campaign* [15]. L'origine du choc septique était considérée comme respiratoire chez 44,4 %, un peu moins d'un tiers des patients (30,8 %) présentant des signes d'insuffisance respiratoire aiguë. Alors qu'étaient considérés comme facteurs indépendants de mortalité en analyse multivariée l'origine respiratoire du choc et la présence de signes de détresse respiratoire, le recours à la VMI et son impact n'étaient pas rapportés. La seconde, plus récente, est l'étude prospective, observationnelle, multicentrique conduite par Quenot et al. dans 14 unités de réanimation françaises entre novembre 2009 et mars 2011 (1495 patients inclus souffrant de choc septique suivant la définition de l'étude PROWESS ; origine respiratoire du choc septique : 53,6 % ; insuffisance respiratoire chronique [IRC] : 7,6 %) [16,17]. Les auteurs rapportaient un taux de recours à la VMI de 83,9 % mais aussi de recours à la VNI de 24,2 %. Ces données suggèrent un taux élevé de recours à la VMI lors de la prise en charge de ces patients en réanimation, mais également l'emploi non marginal de la VNI sans qu'il ne soit cependant possible de préciser si celle-ci était instaurée à la phase précoce du choc septique ou si celle-ci pouvait être utilisée en relais de la VMI. Les auteurs ne rapportaient pas non plus si la VNI était principalement choisie dans une sous-population spécifique, telle que les immunodéprimés, et quelles en étaient les causes d'échec. Enfin le recours à la VMI n'était pas analysé comme facteur de risque de décès en réanimation ou à l'hôpital, sachant cependant que la VMI était une variable colinéaire avec les score IGS II et SOFA, ne pouvant donc être utilisée comme variable indépendante. La troisième est une analyse *post hoc* des patients inclus dans l'étude prospective multicentrique française SEPSISPAM, comparant deux objectifs de pression artérielle moyenne au cours du traitement du choc septique [11,18]. Parmi les 776 patients inclus, 82 % étaient intubés dans les douze heures suivant la randomisation (intubation précoce), 4 % ultérieurement (intubation « tardive »), et surtout 17,5 % ne l'étaient pas au cours du suivi de 28 jours (Tableau 2) [11,18]. La source de l'infection était considérée comme respiratoire chez 52 % des patients. L'analyse de la survie à J90 en fonction du recours ou non à l'intubation et à son caractère précoce ou tardif montrait que celle-ci était meilleure chez les patients jamais ventilés (85 % vs 52,6 % si intubation précoce, 43,3 % si intubation tardive ; $p < 0,001$). Il faut cependant noter que ces sous-groupes de patients étaient bien différents par certains aspects (Tableau 3). Par ailleurs, la proportion de patients traités par VNI n'était pas rapportée. Dans l'analyse multivariée, les facteurs prédictifs de recours à la VMI retenus étaient le fait d'être hospitalisé dans une unité avec un haut taux de VMI, l'origine respiratoire du choc, un score de Glasgow inférieur ou égal à 12, un rapport PaO_2/FiO_2 entre 200 et 100 mmHg ou inférieur à 100 mmHg et un taux de lactate supérieur à 2 mmol/L à l'inclusion. En revanche la

Tableau 2 Recours à la ventilation mécanique invasive chez les patients inclus dans l'étude SEPSISPAM, adapté de [11,18]		
Objectif de pression artérielle moyenne	65-70 mmHg	80-85 mmHg
n (patients)	388	388
Origine respiratoire (%) ¹	51,6	52
IRC (%) ¹	12,1	14,9
PaO ₂ /FiO ₂ à l'inclusion (mmHg) ¹	198±120	199±126
pH à l'inclusion ¹	7,30±0,13	7,30±0,12
VMI globale (%)	82,5	
VMI globale (%) ¹	73,7	79,4
Patients jamais ventilés artificiellement (%)	17,5	
VMI H0-H12 (%)	81,6	
VMI au-delà de H12 (%)	3,9	
Nombre de jours sans support d'organe à J28 chez les patients non ventilés ¹	16±11	16±11
VMI : ventilation mécanique invasive ; ¹ : p=ns (≥0,05)		

posologie de catécholamine(s) (principalement de la noradrénaline) administrée(s) à l'inclusion, n'influait pas la décision de recourir à la VMI. Ceci est probablement l'un des principaux résultats de ce travail, suggérant que la « sévérité hémodynamique » du choc septique, n'invitait pas en elle-même les investigateurs à initier une VMI. Cela rejoint les données issues de l'enquête déclarative de Montmollin et al. [10]. Un autre élément intéressant issu de ces données est qu'il existait une très grande disparité de pratiques concernant l'intubation et la VMI en fonction des unités participantes. Il est enfin possible que les patients intubés, notamment

pour des raisons extraréspiratoires, aient eu des niveaux de PaO₂ plus élevés, comme le démontrent les rapports PaO₂/FiO₂ à l'inclusion (Tableau 3), expliquant, du moins en partie, la surmortalité dans ce groupe d'après des données récentes suggérant un rôle délétère de l'excès d'oxygénation [19]. Cette étude ne permet cependant pas de répondre à la question posée par cet éditorial.

Conclusions et perspectives

L'analyse de la littérature fait ressortir des arguments pour et contre le recours à l'intubation et la ventilation mécanique au cours du sepsis ou du choc septique, sans néanmoins que l'on puisse trancher (Fig. 1) [6,7]. La place de la VNI, classiquement contre-indiquée en cas de choc septique, mais utilisée par de nombreux praticiens, souvent chez des malades immunodéprimés, reste à préciser, principalement lorsque la source du choc septique est pulmonaire, comme le suggèrent les résultats d'ARISE [20]. De même, les patients d'oncohématologie inclus dans l'étude iVNIctus, dont certains étaient en état de choc puisque des posologies de noradrénaline ou d'adrénaline <0,3 µg/kg/min étaient tolérées, ne semblent pas avoir bénéficié de la VNI, la mortalité étant similaire à celle du groupe traité par oxygénothérapie seule [21]. La question est la même pour les « nouvelles » techniques d'oxygénation telle que l'oxygénothérapie à haut débit humidifiée. Les patients considérés comme hémodynamiquement instables ou recevant des catécholamines étant par exemple exclus de l'étude FLORALI puisque traités par VMI [22]. Les études citées dans cet éditorial ne prennent pas en compte, sauf une, les nouvelles définitions du sepsis et du choc septique pouvant avoir un effet sur le recours à la ventilation artificielle dans ces situations [9]. Enfin, seule

Tableau 3 Caractéristiques des patients en fonction du statut/intubation dans l'étude SEPSISPAM, adapté de [11]				
	Intubation avant H12/ randomisation	Intubation après H12/ randomisation	Jamais intubés	p
n (patients)	633	30	113	
Immunodépression (%)	24	40	46	<0,001
Point de départ pulmonaire du choc (%)	57,4	40	23,9	<0,001
Score de Glasgow à l'inclusion				
>12	63,1	94	92,9	<0,001
≤12	32,3*	6	7,1	
PaO ₂ /FiO ₂ à l'inclusion (mm Hg)	±			
Posologie de catécholamine > 0,5 µg/kg/min à l'inclusion (%)	34,6	23,3	21,2	0,01
Taux de lactate à l'inclusion (mmol/L)	3,7 ± 3,7	3,6 ± 2,9	2,3 ± 1,5	0,002
Expansion volémique de l'inclusion à H12 (ml)	3804 ± 2167	3921 ± 1763	3159 ± 1562	<0,01
* : 11 données manquantes dans ce groupe				

l'analyse *post hoc* de SEPSISPAM, tente de mesurer réellement l'influence de la ventilation artificielle sur la morbi-mortalité, les autres données étant issues d'études observationnelles, dans lesquelles les critères d'initiation de la VMI n'étaient pas prédéfinis, au mieux suggérés dans l'algorithme de ProCESS) [11,23].

Un débat similaire existe sur la prise en charge des arrêts cardiaques, principalement intrahospitaliers, avec des données suggérant que le recours à la VMI précoce pourrait en aggraver le pronostic [24]. Enfin, s'il est décidé d'intuber systématiquement tous les patients souffrant de sepsis ou de choc septique, ce qui peut théoriquement se justifier (Fig. 2), il n'existe, à notre connaissance, pas de données sur le niveau d'analgésie-sédation à atteindre (en dehors d'une défaillance respiratoire et/ou neurologique associée, rapportée uniquement dans l'étude PromISe), cela étant cependant à discuter, ni sur le mode de VMI à utiliser (proportionnel ou assisté), point non rapporté dans l'article relatif à l'étude *post hoc* de SEPSISPAM, bien qu'il soit précisé dans les méthodes de l'étude *princeps* que ces éléments étaient recueillis [11,18].

Un élément de réponse sera peut-être obtenu grâce aux résultats de l'étude observationnelle, prospective, multicentrique INTUBATIC, actuellement conduite dans 30 unités de réanimation françaises (NCT02780466). Cependant, seule la réalisation d'étude(s) randomisée(s) apportera des arguments forts en faveur de l'une ou l'autre de ces attitudes. Deux mises au point sont prévues sur ce sujet pour le numéro de mars 2018 de la revue : « État de choc après intubation : facteurs de risque et moyens de prévention en réanimation » par Perbet et al., et « États de choc avant intubation » par Lerolle et al., qui permettront sans doute aux lecteurs d'enrichir leur point de vue quant à la place de l'intubation dans le choc septique.

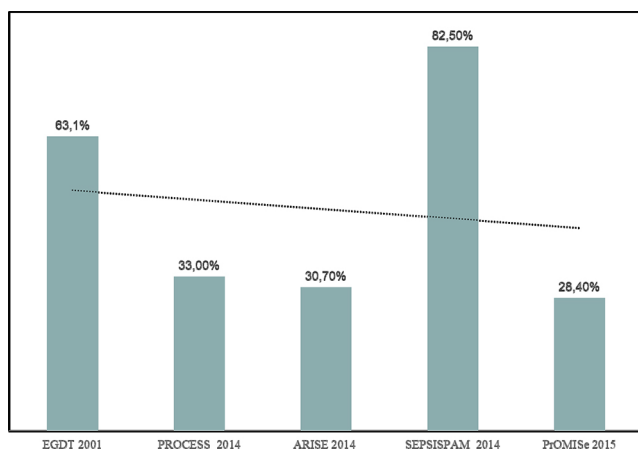


Fig. 2 Évolution du recours à la ventilation mécanique au cours du sepsis ou choc septique

Liens d'intérêts : L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F, (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270: 2957–2963
2. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG, (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine* 22: 707–710
3. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP, (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 43: 304–377
4. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M, Sepsis Definitions Task F, (2016) Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315: 775–787
5. Berger RE, Rivers E, Levy MM, (2017) Management of Septic Shock. *N Engl J Med* 376: 2282–2285
6. Ebihara S, Hussain SN, Danialou G, Cho WK, Gottfried SB, Petrof BJ, (2002) Mechanical ventilation protects against diaphragm injury in sepsis: interaction of oxidative and mechanical stresses. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 221–228
7. Petrof BJ, Hussain SN, (2016) Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: what have we learned? *Curr Opin Crit Care* 22: 67–72
8. Perner A, Gordon AC, Angus DC, Lamontagne F, Machado F, Russell JA, Timsit JF, Marshall JC, Myburgh J, Shankar-Hari M, Singer M, (2017) The intensive care medicine research agenda on septic shock. *Intensive Care Med* 2017 [in press]
9. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC, (2016) Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315: 762–774
10. de Montmollin E, Aboab J, Ferrer R, Azoulay E, Annane D, (2016) Criteria for initiation of invasive ventilation in septic shock: An international survey. *J Crit Care* 31: 54–57
11. Delbove A, Darreau C, Hamel JF, Asfar P, Lerolle N, (2015) Impact of endotracheal intubation on septic shock outcome: A post hoc analysis of the SEPSISPAM trial. *J Crit Care* 30: 1174–1178
12. Azoulay E, Mokart D, Lambert J, Lemiale V, Rabbat A, Kouatchet A, Vincent F, Gruson D, Bruneel F, Epinette-Branche G,

- Lafabrie A, Hamidfar-Roy R, Cracco C, Renard B, Tonnelier JM, Blot F, Chevret S, Schlemmer B, (2010) Diagnostic strategy for hematology and oncology patients with acute respiratory failure: randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182: 1038–1046
13. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S, Yataco AC, Tatem G, Salem D, Moore S, Boka K, Gill JK, Gardner-Gray J, Pflaum J, Domecq JP, Hurst G, Belsky JB, Fowkes R, Elkin RB, Simpson SQ, Falk JL, Singer DJ, Rivers EP, (2016) Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Crit Care* 20: 160
 14. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, Lemeshow S, Osborn T, Terry KM, Levy MM, (2017) Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 376: 2235–2244
 15. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC, (2010) The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 36: 222–231
 16. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, Castelain V, Barraud D, Cousson J, Louis G, Perez P, Kuteifan K, Noirat A, Badie J, Mezher C, Lessire H, Pavon A, (2013) The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care* 17: R65
 17. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, Gardlund B, Marshall JC, Rhodes A, Artigas A, Payen D, Tenhunen J, Al-Khalidi HR, Thompson V, Janes J, Macias WL, Vangerow B, Williams MD, PROWESS-SHOCK Study Group, (2012) Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 366: 2055–2064
 18. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, Mira JP, Dequin PF, Gergaud S, Weiss N, Legay F, Le Tulzo Y, Conrad M, Robert R, Gonzalez F, Guitton C, Tamion F, Tonnelier JM, Guezennec P, Van Der Linden T, Vieillard-Baron A, Mariotte E, Pradel G, Lesieur O, Ricard JD, Herve F, du Cheyron D, Guerin C, Mercat A, Teboul JL, Radermacher P, SEPSISPAM Investigators, (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370: 1583–1593
 19. Asfar P, Schortgen F, Boisrame-Helms J, Charpentier J, Guerot E, Megarbane B, Grimaldi D, Grelon F, Anguel N, Lasocki S, Henry-Lagarigue M, Gonzalez F, Legay F, Guitton C, Schenck M, Doise JM, Devaquet J, Van Der Linden T, Chatellier D, Rigaud JP, Dellamonica J, Tamion F, Meziani F, Mercat A, Dreyfuss D, Seegers V, Radermacher P, Investigators HS, network Rr, (2017) Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPERSS2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med* 5: 180–190
 20. Investigators A, Group ACT, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P, (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371: 1496–1506
 21. Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pene F, Mayaux J, Faucher E, Nyunga M, Girault C, Perez P, Guitton C, Ekpe K, Kouatchet A, Theodose I, Benoit D, Canet E, Barbier F, Rabbat A, Bruneel F, Vincent F, Klouche K, Loay K, Mariotte E, Bouadma L, Moreau AS, Seguin A, Meert AP, Reignier J, Papazian L, Mehzari I, Cohen Y, Schenck M, Hamidfar R, Darmon M, Demoule A, Chevret S, Azoulay E, Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire du patient d'Onco-Hématologie, (2015) Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314: 1711–1719
 22. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottereau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herbland A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Beduneau G, Deletage-Metreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R, FLORALI Study Group; REVA Network, (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372: 2185–2196
 23. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC, (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370: 1683–1693
 24. Chong SL, Lee JH, (2017) The end of the road for early tracheal intubation in cardiac arrest? *J Thorac Dis* 9: 976–978
 25. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, Early Goal-Directed Therapy Collaborative G, (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368–1377
 26. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM, Pro MTI, (2015) Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 372: 1301–1311