

Le choc septique de l'adulte en France : vingt ans de données épidémiologiques

Septic Shock in Adult in France: 20 years of Epidemiological Data

J.P. Quenot · A. Pavon · I. Fournel · S.D. Barbar · R. Bruyère

Reçu le 10 décembre 2014 ; accepté le 2 mars 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé Alors même que la fréquence du choc septique (exprimée pour 100 admissions en réanimation) est en augmentation croissante au cours des 20 dernières années (8,2 en 1993 à 15,4 en 2010), on relève une diminution significative de sa mortalité en réanimation (60,1 % en 1993 à 39,5 % en 2010) et, à un moindre degré, à l'hôpital (62 % en 1997 à 48,7 % en 2011). Cette diminution de la mortalité est sans doute en partie liée à l'intérêt porté par les réanimateurs à cette pathologie ces dernières années, ainsi qu'à l'optimisation des prises en charge des patients. Quoiqu'il en soit, les chiffres de mortalité restent très élevés et pourraient être expliqués par des facteurs peu modifiables, comme l'âge et les comorbidités des patients, plutôt que par les types d'infections à l'origine des chocs septiques. Un suivi à moyen et long termes des patients ayant présenté un choc septique avec une évaluation de leur qualité de vie est une donnée qui devrait être évaluée dans les études épidémiologiques futures.

Mots clés Choc septique · Épidémiologie · Réanimation · France

Abstract Despite the increase in frequency of septic shock (indicated for 100 intensive care admissions) in the last 20 years (8.2 in 1993 compared to 15.4 in 2010), a significant decrease in mortality in the intensive care unit has been observed (60.1 % in 1993 compared to 39.5 % in 2010) and less drastically, overall at the hospital as well (62 % in 1997 compared to 48.7 % in 2011). This decrease in mortality is partly related to the interest that intensive care physicians have shown towards this pathology in the last few years, and to the optimization of patient management. Nonetheless, mortality rates remain very high and can be explained by non modifiable factors such as age and patient comorbidities, rather than by the infections that can be a cause of septic shock. Long- and medium-term follow-ups of patients that have had a septic shock in the past with an evaluation of their quality of life should be evaluated in future epidemiological studies.

Keywords Septic shock · Epidemiology · Intensive care unit · France

J.P. Quenot (✉) · A. Pavon · R. Bruyère
Service de réanimation médicale
du centre hospitalier universitaire de Dijon, bocage central,
14 rue Paul Gaffarel, BP 77908, F-21079 Dijon cedex, France
e-mail : jean-pierre.quenot@chu-dijon.fr

J.P. Quenot (✉) · A. Pavon · R. Bruyère · J.P. Quenot ·
I. Fournel · S.D. Barbar
UMR 866, Université de Bourgogne, 7 boulevard Jeanne d'Arc,
BP 87900, F-21079 Dijon cedex, France
e-mail : jean-pierre.quenot@chu-dijon.fr

J.P. Quenot · I. Fournel
CIC 1432 module épidémiologie clinique du CHU de Dijon,
Faculté de médecine, 7 boulevard Jeanne d'Arc, BP 87900,
F-21079 Dijon cedex, France

S.D. Barbar
Service de réanimation médicale
du centre hospitalier universitaire de Nîmes, France,
place du Professeur Robert Debré, F-30029 Nîmes cedex 9

Introduction

Le choc septique a été défini par Bone et al. [1] en 1991 lors de la conférence de consensus associant deux sociétés savantes nord-américaines : l'American College of Chest Physicians (ACCP) et la Society of Critical Care Medicine (SCCM). Il s'agit d'un sepsis avec hypotension persistante (PAS < 90 mmHg ou une réduction de 40 mmHg par rapport à des chiffres de base en l'absence d'une autre cause d'hypotension) malgré un remplissage vasculaire adéquat, associé à la présence d'anomalies de la perfusion tissulaire (acidose lactique, oligurie, altération de l'état de conscience). Cette définition du choc septique fera sans doute l'objet de modifications dans les années à venir [2]. Les données épidémiologiques concernant le sepsis et le sepsis sévère (incluant le choc septique) sont connues depuis

longtemps aux États-Unis [3,4]. Un point méritait donc d'être fait en France en raison : 1) du vieillissement de la population ; 2) des moyens diagnostiques mis à notre disposition ; 3) d'une meilleure compréhension du sepsis sur le plan physiopathologique ; et 4) des moyens de prise en charge actuelle. Sur les 20 dernières années, nous avons recensé 12 études épidémiologiques s'intéressant au choc septique et réalisées dans des réanimations françaises, représentant un total de 60 196 patients (Tableau 1).

Évolution des caractéristiques des patients en choc septique au cours du temps

La fréquence du choc septique (exprimée pour 100 admissions en réanimation) est en augmentation progressive au cours du temps, de 8,2 en 1993 à 15,4 en 2010 (Fig. 1). Il s'agit essentiellement de patients issus de services à typologie médicale (Tableau 1), avec un pourcentage de patients âgés de plus de 60 ans qui augmente au cours des années (57,3 % en 1993 [5], 61,6 % en 2000 [5] et 71,2 % en 2011 [6]). Le pourcentage de patients présentant au moins une comorbidité évolue de 42 % en 1993 à 51 % en 2005 [7], pour atteindre 67 % en 2010 [8] (Fig. 2). Il s'agit essentiellement de patients immunodéprimés (cancers solides ou hématologiques, corticothérapie au long cours, etc.), dont la représentation croît de 21,9 % en 2000 [5] à 32,2 % en 2011 [6]. La gravité de ces patients à l'admission en réanimation, exprimée par l'IGS II [9], est également en augmentation croissante (Fig. 3). Cette évolution des caractéristiques des patients admis en réanimation s'explique sans doute par une admission plus large de certains types de patients, dont les progrès de la médecine laissent présager une espérance et une qualité de vie satisfaisantes.

La source de l'infection et le type de germes

Les sources de l'infection restent principalement, et par ordre décroissant, les sphères pulmonaires, puis digestives et urinaires. La fréquence du site infectieux pulmonaire augmente avec les années (35,3 % en 1993 [5], 52,6 % en 2011 [6]), alors que la responsabilité de l'infection urinaire diminue de 7,2 % en 1993 [5] à 4,2 % en 2010 [8]. La proportion de bactériémies isolées ou associées est très différente d'une étude à l'autre et varie de 34,9 % en 1993 [5] à 42,2 % en 2000 [5], mais seulement 13 % en 2011 [6]. Par contre, dans des populations plus sélectionnées, la fréquence des bactériémies atteint 55 % chez des patients porteurs d'un cancer ou d'une hémopathie maligne [10] et 75 % chez des patients atteints de cirrhose [8]. On note une augmentation de l'identification du micro-organisme présumé responsable du choc infectieux au cours du temps : 50,6 % en 1993 [5], 60,9 % en

2001 [11] et 67,2 % en 2011. Les données françaises sont sensiblement les mêmes que celles retrouvées dans les études épidémiologiques internationales [12-14]. Dans le même temps, il existe une inversion de la fréquence des Gram+ et des Gram- depuis quelques années avec 51 % de Gram+ et 41 % de Gram- en 1993 [15] à 36,4 % de Gram+ et 48,7 % en 2011 [6]. Ce changement pourrait s'expliquer par : 1) une meilleure prise en compte des chocs septiques nosocomiaux (notamment pulmonaires) dans les études épidémiologiques ; 2) des modifications de l'écologie microbiologique des services de réanimation avec l'augmentation des entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases à spectre élargi, ainsi que des souches d'*Acinetobacter* ; et 3) une diminution notable des infections à staphylocoques résistant à la méticilline.

Le pronostic des patients en choc septique s'est amélioré au fil des années

Alors que la durée de séjour en réanimation d'un patient ayant présenté un choc septique est relativement stable avec une médiane de 8,5 jours en 1993 [16], 9 jours en 2009 [17] et 9 jours en 2011 [6], la durée de séjour à l'hôpital augmente sensiblement avec une médiane de 11 jours en 1993 [16], 12,7 jours en 2008 [18] et 22 jours en 2011 [6].

La mortalité en réanimation des patients en choc septique est en baisse depuis une vingtaine d'années, de 60,1 % en 1993 à 39,5 % en 2010 (Fig. 4). La mortalité à l'hôpital diminue également de 62 % en 1997 à 48,7 % en 2011.

Cette baisse de la mortalité en réanimation et à l'hôpital peut s'expliquer par : 1) une meilleure compréhension de la physiopathologie du choc septique et de la prise en charge des patients [19,20] ; 2) la publication de plusieurs études influençant positivement le pronostic [21-27] avec un effet sans doute plus marqué de l'*Early Goal Directed Therapy* (EGDT) [28,29] et un effet plus nuancé de l'administration de l'Hémi-Succinate d'HydroCortisone (HSHC) [30] et du contrôle glycémique [31] ; 3) une large diffusion des guidelines nationaux (Société de Réanimation de Langue Française) [32] et internationaux [33] avec appropriation de ces guidelines par les équipes de soins [34-37] ; et enfin 4) une meilleure identification de ces patients au sein des services d'urgence [38].

Les données internationales confirment cette baisse de la mortalité avec des chiffres qui oscillent entre 35 et 59 %. Cette variabilité des données peut être expliquée par l'hétérogénéité des patients inclus dans ces études [12-14]. A contrario, les études interventionnelles impliquant des patients en choc septique retrouvent des mortalités plus faibles, ne reflétant probablement pas la réalité des patients admis en réanimation [21,39-42].

Tableau 1 Études épidémiologiques françaises concernant le choc septique et menées en France entre 1993 et 2011			
Auteurs / Année de publication	Type d'étude	Recrutement	N patients
Brun-Buisson et al / 1995 [14]	Cohorte prospective multicentrique 4 janvier au 28 février 1993	170 réanimations Type de réanimation • 62 % polyvalentes • 20 % chirurgicales • 18 % médicales	• 11 828 patients admis • 1064 sepsis sévères chez 1052 patients
Brun-Buisson et al / 1996 [15]	Cohorte prospective multicentrique 4 janvier au 28 février 1993	24 hôpitaux dont 7 universitaires Type • 15 377 lits de soins aigus • 29 réanimations (363 lits)	85 750 patients adultes admis dont 2345 en réanimation
Alberti et al / 2002 [48]	Cohorte prospective multicentrique	28 réanimations dont 25 (89 %) universitaires 5 réanimations en France Type de réanimation • 18 (64,3 %) polyvalentes • 8 (28,6 %) médicales • 2 (7,1 %) chirurgicales	14 364 admissions 1115 sepsis 944 sepsis sévères 1180 chocs septiques
Annane et al / 2003 [4]	Cohorte rétrospective multicentrique sur base de données (CUB-Réa, recueil prospectif) entre 1993 et 2000	22 réanimations dont 18 (81,8 %) universitaires Type de réanimation • 14 (63,6 %) médicales • 6 (27,3 %) polyvalentes • 2 (9,1 %) chirurgicales	100 554 admissions dont 8251 chocs septiques
Larché et al / 2003 [9]	Cohorte rétrospective monocentrique 1 ^{er} janvier 1995 au 31 décembre 2000	1 réanimation médicale universitaire (hôpital de 630 lits)	88 patients en choc septique avec une hémopathie maligne ou une tumeur solide
Brun-Buisson et al / 2004 [37]	Cohorte prospective multicentrique (sondage sur deux semaines) 19 novembre au 2 décembre 2001	206 réanimations dont 95 (46,1 %) universitaires Type de réanimation • 125 (60,7 %) polyvalentes • 49 (23,8 %) chirurgicales • 32 (15,5 %) médicales	3738 patients dont 621 sepsis sévères
Guidet et al / 2005 [10]	Cohorte rétrospective multicentrique sur base de données (CUB-Réa, recueil prospectif) entre janvier 1997 et décembre 2001	35 réanimations dont 23 (65,7 %) universitaires 8 (22,9 %) réanimations polyvalentes	93 193 admissions dont 20 963 en chocs septiques
Adrie et al / 2007 [6]	Étude rétrospective cas-témoin nichée dans une cohorte (base de données OUTCOMEREA, recueil prospectif) Entre janvier 1997 et septembre 2005	12 réanimations 5 (41,7 %) réanimations polyvalentes	4860 patients dont 1692 en sepsis sévères
Zahar et al / 2011 [16]	Cohorte rétrospective multicentrique sur base de données (OUTCOMEREA, recueil prospectif) Entre novembre 1996 et août 2009	12 réanimations Type de réanimation • 8 (66,7 %) médicales • 3 (25 %) polyvalentes • 1 (8,3 %) chirurgical	11 992 patients dont 3588 patients en sepsis sévères

(Suite page suivante)

Tableau 1 (suite)			
Auteurs / Année de publication	Type d'étude	Recrutement	N patients
Zuber et al / 2012 [17]	Cohorte rétrospective multicentrique sur base de données (CUB-Réa, recueil prospectif) entre 1997 et 2008	41 réanimations Type de réanimation • 34 (82,9 %) médicales • 6 (14,6 %) polyvalentes • 1 (2,4 %) chirurgicale	225 481 patients dont 23 832 avec un cancer 3437 chocs septiques
Quenot et al / 2013 [5]	Cohorte prospective multicentrique entre octobre 2009 et septembre 2011	14 réanimations dans dix hôpitaux dont cinq universitaires Type de réanimation • 11(78,6 %) médicales • 3 (21,4 %) polyvalentes	10 941 admissions dont 1488 chocs septiques
Galbois et al / 2014 [7]	Cohorte rétrospective multicentrique sur base de données (CUB-Réa, recueil prospectif) entre 1998 et 2010	32 réanimations Type de réanimation • 25 (78,1 %) médicales • 7 (21,9 %) polyvalentes	237 797 patients dont 31 251 chocs septiques

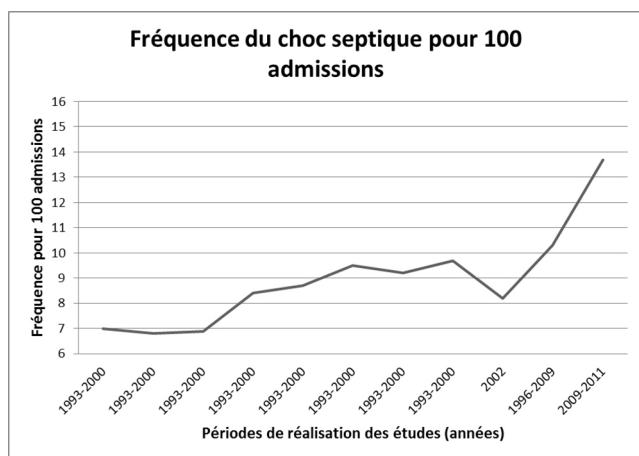


Fig. 1 Évolution de la fréquence des patients présentant un sepsis sévère pour 100 admissions en réanimation entre 1993 et 2009

L'augmentation de 5 à 10 % de la mortalité après la sortie de réanimation selon les études [6-8,43], voire de 13 % à J90 [44], est sans doute à mettre sur le compte : 1) d'une décision de ne pas initier de nouveaux traitements de suppléances ; 2) de la survenue de complications, notamment infectieuses ; 3) du caractère inapproprié de la sortie de réanimation [45] ; et 4) à un moindre degré, de la surcharge de travail occasionnée par ce type de patients [46].

Il apparaît donc fondamental de considérer que la sortie d'un patient de réanimation ne doit pas être le seul objectif et le seul critère de jugement dans les études. La survie à moyen et long termes, ainsi que la qualité de vie, sont des facteurs à prendre en compte. Un suivi avec une réhabilitation précoce pourrait cependant être proposé à certains

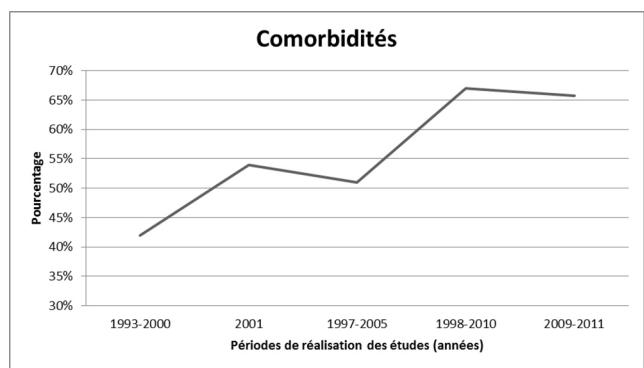


Fig. 2 Évolution de la fréquence des patients présentant plus d'une comorbidité entre 1993 et 2011

patients, permettant un retour plus rapide et dans les meilleures conditions dans leur lieu de vie habituel [47,48].

Les facteurs pronostiques de décès

Les facteurs de risques principaux de décès retrouvés chez les patients en choc septique sont l'âge et les scores de gravité (IGS II/SOFA), l'état de santé antérieur (Knaus), la présence d'au moins une comorbidité et l'infection nosocomiale [5,6,11,43]. L'infection urinaire est par contre un facteur protecteur du risque de décès [6,16]. Ces facteurs de risque sont sensiblement différents d'une étude à l'autre (du fait de l'hétérogénéité des patients) et dépendent du type d'analyse statistique réalisée, du critère de jugement (mortalité en réanimation, à l'hôpital, à J60, à J90, etc.) et des critères

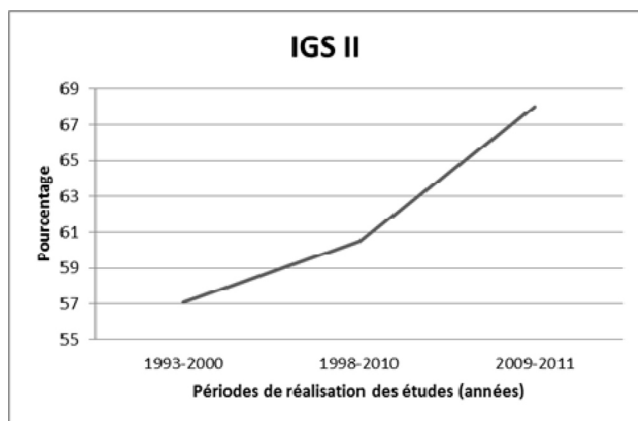


Fig. 3 Évolution de l'IGS II entre 1993 et 2011

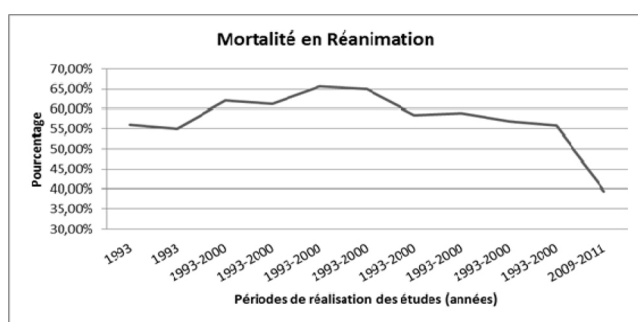
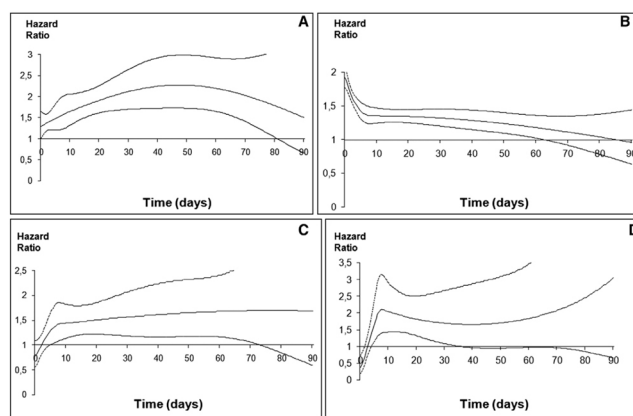


Fig. 4 Évolution de la mortalité en réanimation entre 1993 et 2011

d'inclusion dans les études. Pavon et al. [44], montrent clairement une diminution de l'impact du score SOFA au cours du temps, et notamment après les premiers jours (Fig. 5). Ceci peut justifier une prise en charge dite « optimisée » rejoignant le concept de réanimation « d'attente », avant d'envisager de réajuster collégialement le projet thérapeutique pour le patient (Fig. 5). Le constat est identique pour les patients porteurs d'une cirrhose évoluée (Fig. 5). La cirrhose est un facteur indépendant de mortalité en réanimation dans l'étude de Galbois et al [8], avec un odd ratio de 2,54 (2,28-2,80) et une mortalité en baisse au cours du temps [8]. Ceci peut refléter l'attention particulière portée ces dernières années par les réanimateurs à cette pathologie [49,50]. Par contre, l'âge est un facteur pronostique indépendant très important et constant au cours du temps, dont l'explication principale est sans doute une altération de l'état physiologique (Fig. 5). Angus et al. [3] démontrent qu'une prise en charge intensive n'est sans doute pas « futile » chez des patients âgés si la qualité de vie attendue est prise en compte. Les chiffres semblent tout de même parler d'eux-mêmes, avec une probabilité de survie à J28 [6] et J90 [44] respectivement de : 67,8 % et 61 % avant 60 ans et de 47,7 % et 36,4 après 80 ans.

La probabilité de décès à J28 est significativement différente entre les hommes et les femmes, respectivement



61,6 % et 55,4 % [6], avec un risque de décès plus élevé chez les hommes après 50 ans dans l'étude de Adrie et al. [7]. Par contre, le sexe n'est pas un facteur pronostique indépendamment associé à la mortalité en réanimation et à l'hôpital [44].

La précocité de l'institution d'un traitement antibiotique adapté reste un élément fondamental de la prise en charge d'un patient en choc septique [20,36]. Dans l'étude de Quenot et al. [6], 7 % des patients avaient une antibiothérapie inadaptée, sans qu'une différence significative de mortalité soit observée avec les autres patients. Le caractère adapté ou non de l'antibiothérapie ne portait que sur les patients pour lesquels un germe avait été identifié comme étant à l'origine de l'infection. Dans cette étude [6], l'effet des défaillances d'organes représenté par le score SOFA a « écrasé » l'effet de l'antibiothérapie inadaptée lors de l'analyse multivariée.

D'autres facteurs pronostiques ont été identifiés dans la littérature, comme l'exposition préalable à des antibiotiques [51] ou une balance hydrique positive [52-54]. Ils mériteraient sans doute d'être intégrés dans les futures études épidémiologiques.

D'autres facteurs pronostiques ont été identifiés dans la littérature, comme l'exposition préalable à des antibiotiques [51] ou une balance hydrique positive [52-54]. Ils mériteraient sans doute d'être intégrés dans les futures études épidémiologiques.

Forces et faiblesses

Avec un collectif de plus de 60 000 patients en choc septique inclus dans des études épidémiologiques le plus souvent prospectives, multicentriques ou réalisées sur des cohortes longitudinales (CUB-Réa/OUTCOMEREA) entre 1993 et 2011 en France, il apparaît que la mortalité au cours du temps est en baisse, même si elle reste très élevée. L'intérêt manifesté par

les réanimateurs pour cette pathologie et l'attention portée aux patients qui en sont victimes constituent certainement des facteurs déterminants de cette évolution. Par contre, il faut insister sur le fait que les études épidémiologiques manquent cruellement de données concernant la qualité de vie et le suivi à moyen et à long termes des patients.

Conclusion

Les données concernant l'épidémiologie du choc septique proviennent essentiellement d'études réalisées aux États-Unis. Le travail de synthèse réalisé ici et concernant les données françaises recueillies depuis une vingtaine d'années permet de conclure à : 1) une augmentation de la fréquence du choc septique en réanimation ; 2) une augmentation de l'âge et de la gravité des patients mesurées par l'IGSII ; 3) une augmentation du pourcentage de patients avec au moins une comorbidité ; 4) une meilleure identification des micro-organismes à l'origine de l'infection ; 5) une prédominance actuelle des infections à Gram- ; et 6) une diminution au cours du temps de la mortalité en réanimation et à l'hôpital. Ces dernières constatations sont probablement à mettre sur le compte d'une optimisation des prises en charge des patients sur les plans cliniques et microbiologiques, ainsi que d'un intérêt marqué pour cette pathologie au cours des dernières années.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al (1992) 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* 101:1644–55
- Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, et al (2013) Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 381:774–5
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303–10
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546–54
- Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, et al (2003) Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 168:165–72
- Quenot JP, Binquet C, Kara F, et al (2013) The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care* 17:R65
- Adrie C, Azoulay E, Francois A, et al (2007) Influence of gender on the outcome of severe sepsis: a reappraisal. *Chest* 132:1786–93
- Galbois A, Aegerter P, Martel-Samb P, et al (2014) Improved prognosis of septic shock in patients with cirrhosis: a multicenter study. *Crit Care Med* 42:1666–75
- 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* 270:2957–63
- Larche J, Azoulay E, Fieux F, et al (2003) Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 29:1688–95
- Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, et al (2005) Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest* 127:942–51
- Finfer S, Bellomo R, Lipman J, et al (2004) Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 30:589–96
- Martin CM, Priestap F, Fisher H, et al (2009) A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med* 37:81–8
- Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, et al (2003) Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 31:2332–8
- Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al (1995) Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 274:968–74
- Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J (1996) Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 154:617–24
- Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, et al (2011) Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 39:1886–95
- Zuber B, Tran TC, Aegerter P, et al (2012) Impact of case volume on survival of septic shock in patients with malignancies. *Crit Care Med* 40:55–62
- Annane D, Vignon P, Renault A, et al (2007) Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 370:676–84
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589–96
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–77
- Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862–71
- Martin CM, Doig GS, Heyland DK, et al (2004) Multicentre, cluster-randomized clinical trial of algorithms for critical-care enteral and parenteral therapy (ACCEPT). *CMAJ* 170:197–204
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359–67
- Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al (1999) 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* 340:409–17
- Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351:327–36
- Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al (2014) Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371:1381–91

28. Investigators A, Group ACT, Peake SL, et al (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371:1496–506
29. Investigators P, Yealy DM, Kellum JA, et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370:1683–93
30. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:111–24
31. Investigators N-SS, Finfer S, Chittock DR, et al (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1283–97
32. Société de Réanimation de Langue Française (French-language society of intensive care, SRLF). [<http://www.srlf.org>].
33. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39:165–228
34. Ferrer R, Artigas A, Levy mm, et al (2008) Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 299:2294–303
35. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al (2010) The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 38:367–74
36. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al (2010) Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 38:1045–53
37. Schramm GE, Kashyap R, Mullon JJ, et al (2011) Septic shock: a multidisciplinary response team and weekly feedback to clinicians improve the process of care and mortality. *Crit Care Med* 39:252–8
38. Daly K, Beale R, Chang RW (2001) Reduction in mortality after inappropriate early discharge from intensive care unit: logistic regression triage model. *BMJ* 322:1274–6
39. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344:699–709
40. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370:1583–93
41. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al (2014) Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 370:1412–21
42. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370:1683–93
43. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, et al (2004) EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 30:580–8
44. Pavon A, Binquet C, Kara F, et al (2013) Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study. *Crit Care Med* 41:2600–9
45. Goldfrad C, Rowan K (2000) Consequences of discharges from intensive care at night. *Lancet* 355:1138–42
46. Moreno R, Miranda DR, Matos R, et al (2001) Mortality after discharge from intensive care: the impact of organ system failure and nursing workload use at discharge. *Intensive Care Med* 27:999–1004
47. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al (2009) Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 373:1874–82
48. Needham DM (2008) Mobilizing patients in the intensive care unit: improving neuromuscular weakness and physical function. *JAMA* 300:1685–90
49. Sauneuf B, Champigneulle B, Soummer A, et al (2013) Increased survival of cirrhotic patients with septic shock. *Crit Care* 17:R78
50. Das V, Boelle PY, Galbois A, et al (2010) Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit Care Med* 38:2108–16
51. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, et al (2011) Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med* 39:1859–65
52. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al (2011) Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 39:259–65
53. Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, et al (2000) Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study. *Chest* 117:1749–54
54. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al (2002) Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28:108–21