

Item 104 : Choc septique

Collège National des Enseignants de Réanimation Médicale

Date de création du document 2010-2011

Table des matières

ENC :.....	2
SPECIFIQUE :.....	2
I Définitions.....	4
II Physiopathologie.....	6
III Manifestations cliniques et biologiques.....	7
IV Traitement.....	8
IV.1 Traitement symptomatique.....	8
IV.2 Traitement anti-infectieux.....	12
IV.3 Perspectives thérapeutiques.....	13
V Annexes.....	16

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une septicémie.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

SPECIFIQUE :

- Connaître la définition des termes suivants : bactériémie, sepsis, sepsis sévère, choc septique.
- Reconnaître un choc septique et initier sa prise en charge thérapeutique.
- Identifier la porte d'entrée d'un choc septique permettant d'orienter l'antibiothérapie initiale probabiliste.
- Connaître les critères du choix d'une antibiothérapie probabiliste en première intention.

Le sepsis peut être défini comme la réponse inflammatoire systémique à l'infection. Le choc septique représente la forme la plus grave de cette réponse inflammatoire. Sa traduction clinique est représentée par un état infectieux grave associant des dysfonctions d'organes à une défaillance circulatoire ne répondant pas au remplissage vasculaire et nécessitant l'utilisation de drogues vasoactives. Le pronostic vital du patient est souvent engagé et il s'agit d'une urgence thérapeutique.

I DÉFINITIONS

Un comité d'experts a précisé en 1992 un certain nombre de définitions concernant l'infection et ses manifestations cliniques, en les graduant selon leur sévérité. Elles sont spécifiées dans le **tableau I**. Le terme de *septicémie* devrait être abandonné car il ne décrit pas correctement le processus en cause. Un état infectieux grave ou sepsis sévère est un syndrome infectieux associé à une dysfonction d'organe, une hypoperfusion ou une hypotension. On estime qu'il existe environ 70 000 sepsis sévères par an en France. Le *choc septique* est défini par la présence d'un état infectieux grave associé à une hypotension artérielle persistante malgré un remplissage adéquat et nécessitant l'utilisation de drogues vasoactives. Il s'agit de la première cause de mortalité en réanimation. Le sepsis grave précède souvent la survenue d'un choc septique. Ces définitions ont leurs limites car elles sont descriptives et non explicatives. Elles décrivent un syndrome clinique et non un processus physiopathologique biochimique ou immunologique. Ces définitions ont cependant le mérite d'exister et permettent de caractériser de manière plus précise les patients qui présentent une infection afin de déterminer des groupes homogènes de malades aux moyens d'éléments cliniques et biologiques simples.

Tableau I. Infections et manifestations cliniques

Infection	Réponse inflammatoire liée à la présence de micro-organismes. Invasion de tissus normalement stériles.
Bactériémie, virémie, fongémie, Parasitémie	Présence de bactéries (virus, champignons, parasites) viables dans le sang.
Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) à une agression aiguë.	Présence d'au moins deux des signes suivants : - température > 38 °C ou < 36 °C ; - fréquence cardiaque > 90 battements/min ; - fréquence respiratoire > 20/min ou PaCO ₂ < 32 mmHg ; - leucocytes > 12 000/mm ³ ou < 4 000/mm ³ ou > 10 % de cellules immatures.

Sepsis	Syndrome de réponse inflammatoire systémique en relation avec une infection.
Sepsis sévère ou état infectieux grave	Sepsis associé à une hypotension répondant au remplissage vasculaire et/ou hypoperfusion et/ou dysfonction d'au moins un organe : <ul style="list-style-type: none">- encéphalopathie septique ;- syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ;- oligurie < 1 mL/kg/h ;- acidose métabolique inexpliquée ;- hyperlactacidémie ;- coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
Choc septique	Sepsis sévère avec hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat et/ou la nécessité d'utilisation de drogues vasoactives associée à une hypoperfusion et/ou dysfonction d'au moins un organe.

II PHYSIOPATHOLOGIE

Le choc septique peut être classé parmi les états de choc de type distributif. La physiopathologie du choc septique, qui résulte de l'invasion de l'organisme par des agents infectieux (bactéries à Gram négatif et à Gram positif, champignons, virus), est complexe. Au cours des états infectieux graves, il y a une activation des nombreux systèmes cellulaires (macrophages, leucocytes, plaquettes, cellules endothéliales, etc.) et humoraux (complément, coagulation, protéases). L'activation cellulaire par les produits bactériens, en particulier l'endotoxine, entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires. Parmi celles-ci, le TNF α et l'IL-1 β semblent être particulièrement incriminés dans le déclenchement des manifestations graves observées au cours du choc septique. Ces cytokines entraînent en effet la libération de nombreux autres médiateurs : NO (monoxyde d'azote), molécules d'adhésion, médiateurs lipidiques (PAF), cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8, interférons) et des cytokines anti-inflammatoires (récepteurs solubles au TNF, IL-4, IL-10, etc.).

L'activation cellulaire et la libération des médiateurs pro-inflammatoires sont responsables d'altérations cellulaires et microcirculatoires qui vont s'étendre au système vasculaire et entraîner :

- une augmentation de la perméabilité capillaire ;
- une défaillance cardiocirculatoire, qui associe une hypovolémie absolue (hyperperméabilité capillaire, augmentation des pertes insensibles, troisième secteur) à une hypovolémie relative par vasodilatation périphérique. On note en outre une atteinte myocardique précoce conduisant à une altération de la fonction systolique ventriculaire mais réversible. L'élément prédominant reste cependant la vasoplégie artérielle et veineuse, qui conditionnera le traitement symptomatique initial (remplissage + drogues vasoconstrictives) ;
- une modification de la régulation de la perfusion de chaque organe à l'origine d'une maldistribution des débits sanguins régionaux, entraînant une diminution de la perfusion tissulaire, une altération de la microcirculation et l'apparition de dysfonctions d'organes ;
- une activation de la coagulation, conduisant à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Cette CIVD est fréquente (environ 30 % des cas), d'intensité variable, corrélée à la survenue d'un syndrome de défaillance multiviscérale et à la mortalité.

Il apparaît actuellement que l'activité pro-inflammatoire semble localisée au niveau du site infecté et qu'il existe plutôt une réponse anti-inflammatoire systémique généralisée. Il est difficile de caractériser en urgence le profil immunitaire d'un patient septique, rendant complexe l'évaluation de thérapeutiques à visée inflammatoire dans cette situation. Il existe enfin probablement une composante de susceptibilité d'ordre génétique à la réponse inflammatoire à l'infection, pouvant expliquer une mortalité différente chez des patients avec un tableau clinique de gravité identique.

III MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

La reconnaissance d'un choc septique repose sur la mise en évidence d'une défaillance circulatoire aiguë associée à un foyer infectieux.

A. Manifestations cliniques

Les principaux signes cliniques sont contenus dans les définitions des états infectieux graves et du choc septique. Ils comportent une tachycardie, une hypotension artérielle, des marbrures cutanées, une polypnée, une encéphalopathie septique (agitation, confusion, troubles de conscience pouvant parfois conduire à un coma profond), une oligoanurie. L'état de choc septique sera évoqué préférentiellement en cas d'infection connue, de frissons, de fièvre ou d'hypothermie. Son diagnostic impose l'élimination des autres causes d'état de choc (cardiogénique, anaphylactique, hypovolémique). Tout état de choc ne faisant pas la preuve immédiate de son étiologie doit être considéré dans un premier temps comme un possible choc septique.

B. Portes d'entrée

On sera très vigilant à la recherche de la porte d'entrée qui conditionnera la qualité du traitement antibiotique et l'ablation éventuelle d'un matériel invasif. **Les principales portes d'entrée d'un choc septique sont les origines pulmonaire (40 %), hépatodigestive (30 %), urinaire (10 %), sur cathéter (5 %), cutanée et méningée (5 %).** En cas de choc inexplicé, on recherchera toujours un foyer pulmonaire par la réalisation d'un cliché thoracique, une infection urinaire en pratiquant une bandelette urinaire et un ECBU. On sera attentif à la recherche d'un foyer infectieux profond vésiculaire, abdominal ou urinaire, en réalisant une échographie abdominale. Au moindre doute, une ponction lombaire sera pratiquée et il faudra rechercher de manière systématique des lésions cutanées de purpura. Dans 15 à 20 % des cas, aucune porte d'entrée n'est identifiable. Il existe une bactériémie dans 30 % des cas. Environ un tiers des patients présentant un sepsis sévère ou un choc septique n'auront pas de documentation bactériologique.

C. Manifestations biologiques

Sur un plan biologique, on peut noter une hypoxémie parfois sévère en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, une acidose métabolique avec un pH inférieur à 7,38, une réserve alcaline inférieure à 25, une hyperlactatémie supérieure à 2 mmol/L, une insuffisance rénale aiguë avec une augmentation de l'urée sanguine et de la créatininémie, un syndrome cytolytique et rétionnel, une CIVD (consommation des facteurs de la coagulation avec un taux de prothrombine abaissé, associé à une élévation du TCA, une diminution du taux des plaquettes et une fibrinolyse, visualisée par une augmentation des PDF ou des D-dimères). On note fréquemment une hyperleucocytose, parfois une neutropénie transitoire. Il existe souvent un syndrome inflammatoire avec augmentation de la protéine C réactive et/ou de la procalcitonine. L'absence de syndrome inflammatoire n'élimine pas l'origine infectieuse d'un état de choc.

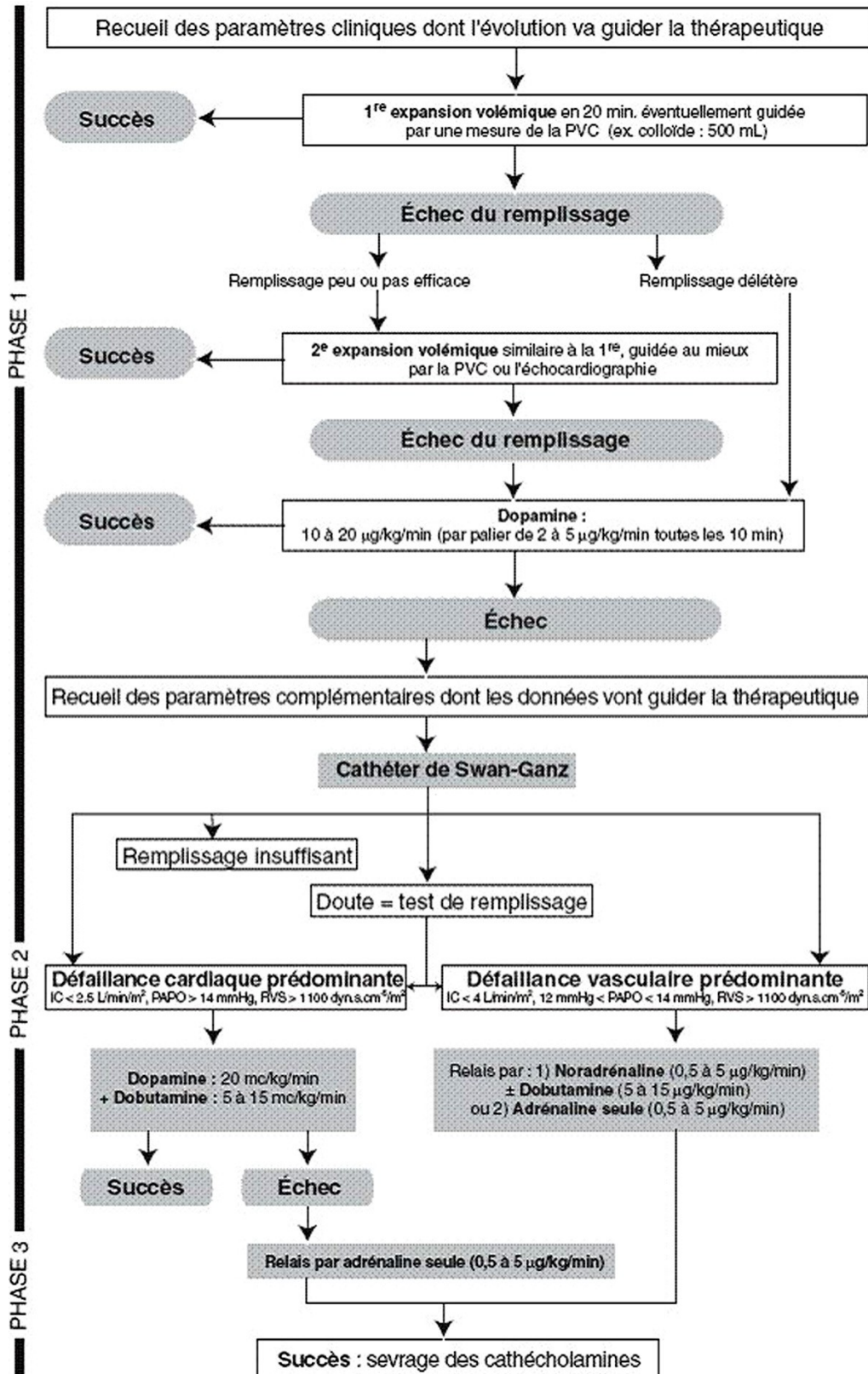
IV TRAITEMENT

Le traitement du choc septique repose sur un traitement anti-infectieux probabiliste précoce et adapté, la recherche d'un foyer infectieux nécessitant un geste chirurgical ou l'ablation d'un matériel invasif et le traitement symptomatique de la défaillance cardiocirculatoire (remplissage vasculaire, utilisation de catécholamines) et des autres dysfonctions.

IV.1 TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Les recommandations concernant la prise en charge de la défaillance cardiocirculatoire sont de niveau faible et reposent en partie sur les recommandations de la conférence de consensus de la Société de réanimation de langue française de 1996, visualisées sur la **figure 1**. Elles peuvent être individualisées en trois phases. Seule la phase 1 concerne la prise en charge aux urgences alors que les phases 2 et 3 nécessiteront l'admission dans un service de réanimation.

Figure 1 : Stratégie chez l'adulte du traitement de la défaillance cardiocirculatoire du choc septique



d'après la XV^e Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence : Utilisation des cathécholamines au cours du choc septique. Lille : juin 1996).

1. Objectifs thérapeutiques

Les objectifs thérapeutiques au cours du choc septique reposent sur la restauration d'un état hémodynamique stable avec correction de l'hypovolémie et sur l'amélioration des dysfonctions d'organes. Ils seront évalués sur des paramètres cliniques (disparition des marbrures cutanées, amélioration de l'état de conscience, reprise d'une diurèse, pression artérielle moyenne supérieure à 70 mmHg, diminution de la fréquence cardiaque et de la polypnée) et biologiques (normalisation du pH, diminution ou absence d'augmentation des lactates). L'absence de réponse au traitement nécessitera souvent, dans un premier temps, la mesure de la pression veineuse centrale.

2. Traitement initial symptomatique (phase 1)

Le traitement initial comporte le remplissage vasculaire. Celui-ci doit être réalisé sur une voie veineuse périphérique de bon calibre sur une période d'environ 30 min. Le choix du produit de remplissage repose sur l'utilisation de colloïdes bien que le débat reste ouvert entre les cristalloïdes et les macromolécules. En termes d'efficacité thérapeutique, ces produits semblent similaires si l'on respecte les équivalences en volume (500 mL de colloïde correspondant à environ 1,5 L de cristalloïdes). On utilise souvent en première intention un colloïde de type hydroxyéthylamidon (HEA). En cas d'absence de réponse au remplissage vasculaire (2 fois 500 mL de macromolécules), il sera nécessaire d'utiliser une drogue vasoactive, vasoconstrictive.

La dopamine (supérieure à 5 µg/kg/min) semble pouvoir être utilisée en première intention en cas de défaillance circulatoire résistant au remplissage vasculaire. Elle agit sur les récepteurs α vasculaires (vasoconstriction) et β_1 cardiaques (effet inotrope positif). Son effet est variable en fonction de la titration : effet β_1 $>$ α entre 5 µg et 10 µg/kg/min ; effet α prédominant si posologie $>$ 10 µg/kg/min. La noradrénaline (action vasoconstrictive puissante) est une alternative immédiate ou après échec d'un traitement par dopamine mais la décision doit être prise par un médecin réanimateur.

En cas de défaillance cardiocirculatoire résistant au traitement vasopresseur et inotrope, il est impératif de rechercher une insuffisance surrénale aiguë (ISA). En effet, il est absolument impossible de distinguer un tableau clinique d'ISA d'un état de choc septique. Au moindre doute, on adjoindra au traitement hémodynamique un traitement substitutif par des corticoïdes à faible dose.

3. Traitement symptomatique en réanimation (phases 2 et 3)

Un cathétérisme cardiaque droit n'est pas nécessaire à la mise en route des drogues vasoactives mais semble souhaitable dans les situations cliniques complexes (défaillance circulatoire sévère, SDRA, insuffisance rénale aiguë, etc.). L'échographie cardiaque est une alternative possible. En cas de défaillance cardiaque associée (cardiopathie sous-jacente ou

dysfonction initiale liée au sepsis définie par un index cardiaque inférieur à 2,5 L/min/m²), la dobutamine peut être associée à la dopamine et/ou la noradrénaline. L'adrénaline est une alternative mais il existe un risque d'hypoperfusion au niveau de la circulation hépatosplanchnique et d'augmentation de la lactacidémie.

En l'absence de défaillance cardiaque, la dobutamine (5 à 10 gammas/kg/min) peut être associée au traitement vasopresseur (dopamine et/ou noradrénaline) afin d'améliorer la perfusion dans certains territoires, notamment hépatosplanchnique et rénal. La place de la dopexamine reste à préciser. Il n'y a aucune indication à augmenter l'index cardiaque à des taux supranormaux (> 4,5 L/min/m²). Le monoxyde d'azote, qui exerce une puissante action vasodilatatrice, est l'un des médiateurs de la défaillance cardiocirculatoire au cours du choc septique. Cependant, l'utilisation d'inhibiteurs non sélectifs de la NO-synthase est délétère et il n'y a aucune indication à l'utilisation de bleu de méthylène. En cas d'acidose lactique, il n'y a pas d'indication d'alcalinisation.

Le traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) associé au choc septique repose sur les recommandations actuelles de la prise en charge d'un SDRA, notamment concernant une ventilation mécanique protectrice. En cas d'insuffisance rénale aiguë persistante malgré la restauration d'un état hémodynamique stable, il semble préférable d'utiliser une dialyse continue bien que le débat reste ouvert concernant l'épuration extrarénale conventionnelle.

IV.2 TRAITEMENT ANTI-INFECTIEUX

Le traitement de l'infection reste fondamental et nécessitera parfois un drainage ou une intervention chirurgicale afin de diminuer l'inoculum bactérien. Il est illusoire de penser que le seul traitement antibiotique permettra de traiter une infection en relation avec une pleurésie purulente, une cholécystite aiguë, une péritonite par perforation, un obstacle sur les voies urinaires, un abcès profond intra-abdominal ou un tableau de gangrène gazeuse. Le traitement anti-infectieux sera le plus souvent probabiliste et devra être mis en œuvre après prélèvements bactériologiques très rapidement après l'admission du patient. La qualité de la prescription anti-infectieuse conditionne le pronostic du patient et doit tenir compte des agents infectieux potentiellement en cause et de leur sensibilité aux antibiotiques. Il s'agira le plus souvent d'une double antibiothérapie par voie intraveineuse à large spectre, ayant une activité bactéricide. Afin d'optimiser ce traitement, il conviendra tout particulièrement d'analyser les éléments suivants :

- identifier la porte d'entrée, rechercher un matériel invasif et préciser l'existence d'une antibiothérapie préalable ou d'un hospitalisme antérieur;
- caractériser l'origine nosocomiale ou non de l'infection ;
- préciser le terrain sous-jacent sur lequel survient l'infection :

- patient neutropénique (polynucléaires $< 500/mm^3$),
- immunodépression (chimiothérapie, patient greffé, corticothérapie au long cours),
- sida, toxicomanie intraveineuse,
- patient asplénique,
- situations particulières : diabète, éthyliste chronique et cirrhose.

En l'absence de foyer infectieux évident, le traitement comportera le plus souvent une association d'antibiotiques avec une céphalosporine de 3e génération et un aminoside, afin d'élargir le spectre et d'être rapidement bactéricide. Une réévaluation secondaire après obtention des résultats bactériologiques sera dans tous les cas nécessaire. L'absence de réponse au traitement symptomatique nécessitera de s'assurer de l'adéquation de l'antibiothérapie et de l'absence d'un foyer infectieux chirurgical.

IV.3 PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

En dépit des progrès réalisés tant dans le domaine de l'antibiothérapie que de la prise en charge des dysfonctions et défaillances viscérales, le taux de mortalité du choc septique reste élevé, autour de 50 %. Une meilleure compréhension des phénomènes concourant à la physiopathologie du choc septique a fait naître des espoirs nouveaux dans la prise en charge de ces patients. Des essais thérapeutiques récents (inhibiteurs de la coagulation, glucocorticoïdes à faibles doses, anti-TNF) ont permis de montrer une diminution significative de la mortalité et devraient permettre dans les années futures d'améliorer le pronostic du choc septique.

Perspectives thérapeutiques

La CIVD est fréquente au cours du choc septique et semble bien corrélée à la mortalité, et au syndrome de défaillances multiviscérales. De plus, il existe de nombreuses interrelations entre la coagulation et la réponse inflammatoire. Les inhibiteurs biologiques de la coagulation (antithrombine III, protéine C, protéine S, inhibiteur du facteur tissulaire) sont abaissés et pourraient être substitués. L'antithrombine III (Aclotine) possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) en cas de déficit acquis en antithrombine III (AT $< 60\%$). Cependant, une étude de phase III n'a pas permis de mettre en évidence d'effet bénéfique significatif sur la mortalité. Récemment, la protéine C activée recombinante humaine a montré des effets prometteurs chez 1 680 patients en sepsis grave, avec une réduction significative de la mortalité de 6,1 %. Une AMM est en cours d'obtention. Les mécanismes d'action supposés de la protéine C activée reposent sur l'inhibition de la coagulation, une augmentation de la fibrinolyse et une atténuation de la réponse inflammatoire.

L'inhibiteur du facteur tissulaire n'a pas montré d'effet similaire à la protéine C dans une étude de phase III, concernant un bénéfice en termes de réduction de mortalité.

La corticothérapie à fortes doses exerce des effets délétères. Il n'en est pas de même avec les glucocorticoïdes à faibles doses (300-400 mg/j), qui peuvent exercer un effet vasopresseur. Ils peuvent être instaurés immédiatement ou de manière différée après un dosage de cortisol et/ou la réalisation d'un test au synacthène, en cas de défaillance circulatoire résistant ou nécessitant de fortes doses d'un traitement vasopresseur. Un essai clinique récent a montré une réduction significative de la mortalité d'environ 10 % par l'utilisation de glucocorticoïdes (50 mg/6 h) associés à 50 mg per os de fluorocortisone chez 299 patients en choc septique et notamment chez ceux non répondeurs à un test au synacthène (variation de cortisol < 250 nmol/L à 30 min et/ou 60 min après 0,25 mg de synacthène). Il semble exister au cours du choc septique une réponse inflammatoire excessive. Cela a conduit au développement de nouvelles thérapeutiques à visée anti-inflammatoire (récepteurs antagonistes à l'interleukine-1, antibradykinine, inhibiteurs du facteur d'activation plaquettaire, anticorps monoclonaux anti-TNF, récepteurs solubles au TNF, antiprostaglandine).

L'ensemble des essais thérapeutiques (> 10 000 patients), au cours de ces dix dernières années, a abouti à l'absence de résultats favorables, faisant remettre en cause l'hypothèse initiale de l'existence d'un état pro-inflammatoire systémique généralisé. Cependant, il est possible de mettre en évidence une diminution significative de la mortalité, environ de 3 à 4 %, quand on réalise une méta-analyse de ces essais cliniques, témoignant éventuellement de la faiblesse des études. Il n'y a pas de cible magique du sepsis et avant d'utiliser une thérapeutique anti-inflammatoire, il est nécessaire de caractériser l'état immunitaire du patient. Récemment, une étude clinique (Ramses study) évaluant un anti-TNF a permis de mettre en évidence une réduction significative de la mortalité (4,6 %) chez des patients en sepsis sévère présentant une interleukine-6 > 1 000 pg/mL. Il apparaît actuellement que l'activité pro-inflammatoire semble localisée au niveau du site infecté et qu'il existe plutôt une réponse

anti-inflammatoire systémique généralisée conduisant à un état d'immunosuppression chez les patients septiques. De nouvelles molécules à visée pro-inflammatoire, comme le G-CSF, le GM-CSF ou l'interféron α , pourraient être une nouvelle alternative thérapeutique.

Conduite à tenir

Prise en charge d'un patient présentant un état infectieux grave dans un service d'urgences

On peut résumer la conduite pratique, face à un patient présentant un état infectieux grave, de la manière suivante :

- déshabiller et examiner le patient afin de visualiser correctement l'intensité des marbrures et l'existence de tâches purpuriques ;
- mettre en place une surveillance scopique, un saturomètre et une pression artérielle non invasive ;
- démarrer une oxygénothérapie à haut débit (> 6 L/min) sauf en cas d'insuffisance respiratoire chronique ;
- mettre en place 2 voies veineuses périphériques (une pour le remplissage, l'autre pour l'utilisation éventuelle d'une drogue vasoactive) ;
- débiter le remplissage vasculaire (1er flacon) ;
- pratiquer ECG, radiographie pulmonaire ;
- réaliser des hémocultures et un bilan infectieux en fonction de la porte d'entrée (ECBU, ponction pleurale, ponction d'ascite, PL, etc.) ;
- faire un bilan biologique à la recherche :
 - d'une hypoxémie (GDS),
 - d'une acidose métabolique (GDS) et d'une hyperlactatémie,
 - d'une CIVD (NF, coagulation),
 - d'une insuffisance rénale aiguë (ionogramme),
 - d'une inflammation (CRP, PCT) ;
- mettre en place un sondage urinaire pour surveillance de la diurèse ;
- poursuivre le remplissage vasculaire (2e flacon), en cas d'hypotension artérielle persistante malgré le remplissage initial ;
- si nécessité de drogues vasoactives, commencer par dopamine à 5 µg/kg/min, que l'on augmentera par paliers successifs de 5 µg en fonction de la réponse clinique ;
- administrer un traitement antibiotique précoce ;
- appeler le réanimateur.

CONCLUSION

Le pronostic d'un patient présentant un choc septique dépend essentiellement de la qualité de la prise en charge initiale, qui comportera la mise en œuvre de manière simultanée du traitement symptomatique (remplissage vasculaire ± drogues vasoactives) et du traitement étiologique (traitement anti-infectieux précoce et adapté, recherche d'un foyer chirurgical).

V ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- American College of Chest Physicians : Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992 ; 20 : 864-74.
- Annane D, Sébille V, Troché G et al. : A 3-Level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. JAMA 2000 ; 283 (8) : 1038-45.
- Bernard GR, Vincen JL, Laterre PF et al. : Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001 ; 344 : 699-709.
- Brun-Buisson C. : The epidemiology of the systemic inflammatory response. Intensive Care Med 2000 ; 26 : S64-S74.
- Dhainaut JF. : Sepsis et hémostasie : nouvelles perspectives thérapeutiques. Rean Urg 2000 ; 95 : 15-535.
- XVe Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence : Utilisation des catécholamines au cours du choc septique. Rean Urg 1996 ; 5 : 441-50
- XXe Conférence de Consensus en Réanimation et en Médecine d'urgence : Corticothérapie au cours du choc septique et du syndrome de détresse respiratoire aiguë. Rean Urg 2000 ; 9 : 597-603