

Sepsis sévère et choc septique

Rev Med Suisse 2006 ; 2 : 896-902

J. Delaloye
J.-D. Baumgartner
T. Calandra

Pr Thierry Calandra et
Dr Julie Delaloye
 Service des maladies infectieuses
 Département de médecine
 CHUV, 1011 Lausanne
 Thierry.Calandra@chuv.ch

Dr Jean-Daniel Baumgartner
 Service de médecine
 Hôpital de zone de Morges
 1110 Morges

Severe sepsis and septic shock

Severe sepsis and septic shock are frequent pathologies accounting for approximately 11% of all admissions in intensive care units (ICU). In the United States, between 1979 and 2000 the incidence of sepsis increased by 8,7% annually and septic shock remains the second most frequent cause of death in non-coronary ICU. Although our understanding of the host defense mechanisms against infections and of the pathogenesis of septic shock have progressed during the last decade, these progresses have not yet yielded the anticipated advantages. Recent new therapeutic approaches, especially early-goal directed therapy, activated protein C (drotrecogin alpha activated), moderate doses of corticosteroids and intensive insulin therapy have given encouraging results.

La sepsis sévère et le choc septique sont des pathologies fréquentes, représentant jusqu'à 11% des admissions dans les unités de soins intensifs. Aux Etats-Unis, l'incidence globale de la sepsis a augmenté de 8,7% par année de 1979 à 2000 et le choc septique reste la deuxième cause de décès dans les unités de soins intensifs non coronaires. Bien que notre compréhension des mécanismes de défenses de l'hôte contre les infections et de la pathogenèse du choc septique ait progressé rapidement durant la dernière décennie, ces progrès n'ont pas encore apporté les bénéfices cliniques escomptés. Des nouvelles approches thérapeutiques récentes, notamment la réanimation hémodynamique précoce, l'utilisation de la protéine C activée, les glucocorticoïdes et le contrôle de la glycémie ont cependant apporté des résultats encourageants.

INTRODUCTION

La sepsis sévère et le choc septique sont les complications redoutées de tout processus infectieux. Malheureusement, leurs survenues sont de nos jours encore grevées d'une morbidité et d'une mortalité très élevées. Dans cet article, nous passons en revue les concepts de base et les développements récents relatifs à l'épidémiologie, la pathogenèse, les mesures diagnostiques et les nouveaux traitements des syndromes septiques.

DÉFINITIONS

Une standardisation de la nomenclature des syndromes septiques (sepsis, sepsis sévère et choc septique) a été proposée par un groupe d'experts dans les années 1980^{1,2} (tableau 1). Cette classification, qui avait pour but de distinguer des tableaux cliniques principaux pour faciliter le déroulement, l'analyse et la publication des résultats d'études cliniques, est toujours en usage de nos jours faute de mieux.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La sepsis sévère et le choc septique représentent la deuxième cause de décès dans les unités de soins intensifs non coronaires.³ Une étude portant sur les années 1979 à 2000 révèle une augmentation annuelle de l'incidence de 8,7% par année durant cette période.⁴ Cette augmentation s'explique principalement par le vieillissement de la population, par l'augmentation de la survie de patients avec maladies chroniques et par l'utilisation croissante de techniques invasives et de traitements immunosuppresseurs. La mortalité intrahospitalière a, quant à elle, baissé de 27,8% à 17,9%, bien que le nombre total de décès ait continué d'augmenter.⁴ De nos jours, les sepsis sévères représentent 2% de toutes les admissions à l'hôpital et 11% des admissions en soins intensifs.⁵ Malgré une amélioration notable de la qualité des soins aigus, la mortalité hospitalière globale reste de



Tableau 1. Définitions

Sepsis : réponse inflammatoire attribuable à une infection et au moins deux des critères suivants :

- température $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$
- pulsations $> 90/\text{min}$
- fréquence respiratoire $> 20/\text{min}$ ou $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
- leucocytes $> 12\,000/\text{mm}^3$ ou $< 4\,000/\text{mm}^3$ ou $> 10\%$ de neutrophiles non segmentés

Sepsis sévère : sepsis accompagnée

- d'une dysfonction d'organe :
 - système respiratoire ($\text{PO}_2/\text{FIO}_2 : \leq 400 \text{ mmHg}$)
 - système rénal (créatinine sérique $< 106 \mu\text{mol/l}$)
 - système hépatique (bilirubine sérique $< 20,5 \mu\text{mol/l}$)
 - système hématologique (thrombocytes $\leq 150 \times 10^3/\mu\text{l}$)
 - système nerveux central (score de Glasgow < 15)
- de signes d'hyperfusion :
 - acidose lactique (acide lactique sérique $> 1 \text{ mmol/l}$)
 - oligurie (débit urinaire $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$)
 - altération de l'état mental (score Glasgow < 15)
- d'hypotension :
 - tension artérielle systolique inférieure à 90 mmHg

Choc septique : tension artérielle systolique persistante $< 90 \text{ mmHg}$ ou baisse de plus 40 mmHg en l'absence d'une autre cause de choc, ou besoin d'agents vasopresseurs pour maintenir une pression satisfaisante malgré un remplissage vasculaire adéquat

30% pour la sepsis sévère et de plus de 50% pour le choc septique.⁶

Le profil des micro-organismes isolés chez des patients avec sepsis s'est modifié au cours des dernières décennies. Alors que les infections dues à des bactéries Gram-négatives prédominaient dans les années 1960-70, 50% des cas de sepsis sévères sont maintenant dus à des bactéries Gram-positives.⁴ *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* représentent les trois causes les plus fréquentes de sepsis à bacilles Gram-négatifs, qui proviennent des voies respiratoires basses, du tractus gastro-intestinal ou des voies urinaires. Les staphylocoques dorés (*S. aureus*) et coagulase-négatifs et les streptocoques (*S. pyogenes*, streptocoques viridans et *S. pneumoniae*) sont à l'origine de la majorité des sepsis à cocci à Gram-positifs. Ces microbes sont responsables principalement d'infections cutanées et des tissus mous, d'infections de cathéters, d'infections respiratoires et de bactériémies sans foyer clinique décelable. Les infections fongiques, dont le représentant principal est *Candida*, sont la cause d'environ 5% des sepsis sévères.⁷ Ces infections surviennent chez les patients chirurgicaux et ceux hospitalisés dans des unités de soins intensifs et chez l'hôte immunocompromis. L'incidence des sepsis fongiques est en constante augmentation depuis le début des années 1980.⁴

PATHOGENÈSE

Classiquement divisé en deux composantes, l'immunité innée ou naturelle et l'immunité acquise ou adaptative, le système immunitaire joue un rôle fondamental dans les mécanismes de défense de l'hôte contre les infections.⁸ L'immunité innée représente la première ligne de défense

antimicrobienne de l'hôte. Composé d'éléments cellulaires (comme les monocytes, les macrophages, les neutrophiles et les cellules dendritiques) et de molécules solubles (système du complément : voie alterne et des lectines, protéines de la phase aiguë et cytokines), le système immunitaire inné est activé en quelques minutes suite au passage d'un micro-organisme au travers des barrières de défenses naturelles. La réponse inflammatoire, qui résulte de l'activation du système immunitaire inné, est une composante essentielle de la lutte antimicrobienne. Elle a pour buts d'éradiquer, ou tout au moins de freiner, l'invasion microbienne, d'initier les processus de réparation tissulaire et d'activer la réponse immunitaire adaptative, responsable de la « mémoire immunologique ».

La régulation de l'activation du système immunitaire est cruciale. En effet, une réponse insuffisante risque de causer une défaillance de la défense antimicrobienne favorisant la prolifération microbienne. A l'inverse, une réponse inflammatoire exubérante peut provoquer des lésions tissulaires, une défaillance multi-organique et un collapsus cardiovasculaire. Ainsi, la sepsis sévère et le choc septique peuvent donc être considérés comme l'expression clinique d'une dérégulation, par défaut ou par excès, de la réponse immunitaire antimicrobienne de l'hôte.⁷

De récents travaux ont démontré que la reconnaissance des microbes par l'hôte se fait par l'intermédiaire de récepteurs exprimés par les cellules immunitaires innées reconnaissant des structures moléculaires microbiennes spécifiques, telles que l'endotoxine, le peptidoglycane, la flagelline, ou encore l'ADN ou l'ARN bactérien ou viral.⁹ La découverte récente de deux nouvelles familles de molécules, les récepteurs *Toll-like* (TLR) et les protéines intracellulaires de la famille NLR, comprenant les Nods (*Nucleotide-binding oligomerization domains*) et les NALPS (*NACHT-, LRR- and pyrin domain (PYD)-containing proteins*), a grandement contribué à une meilleure compréhension du fonctionnement de la réponse immunitaire innée antimicrobienne et par voie de conséquence de la pathogenèse de la sepsis. Les TLR sont exprimés à la surface cellulaire et dans le compartiment endosomal, et permettent ainsi la reconnaissance à la fois des micro-organismes extra- et intracellulaires. Les molécules Nod et NALPS sont des protéines de surveillance cytoplasmique qui jouent un rôle dans la reconnaissance des structures moléculaires microbiennes dans le milieu intracellulaire.^{10,11}

Les récepteurs Toll-like

Les TLR sont une famille de protéines transmembranaires de type I remarquablement conservées chez les eucaryotes.¹² Découvertes lors de l'étude de l'embryogenèse chez la drosophile, ces récepteurs sont composés d'un domaine extracellulaire riche en leucine, leur conférant leur spécificité, et d'un domaine intracellulaire, homologue au récepteur à l'interleukine 1 (appelé domaine TIR), permettant l'activation de la cascade de signalisation intracellulaire. Treize récepteurs TLR ont été mis en évidence chez les mammifères et reconnaissent un spectre varié de composants microbiens (figure 1). Ainsi, le TLR4 est le récepteur pour l'endotoxine (ou lipopolysaccharide, LPS) des bactéries à Gram-négatives. Le TLR2 est impliqué dans la répon-

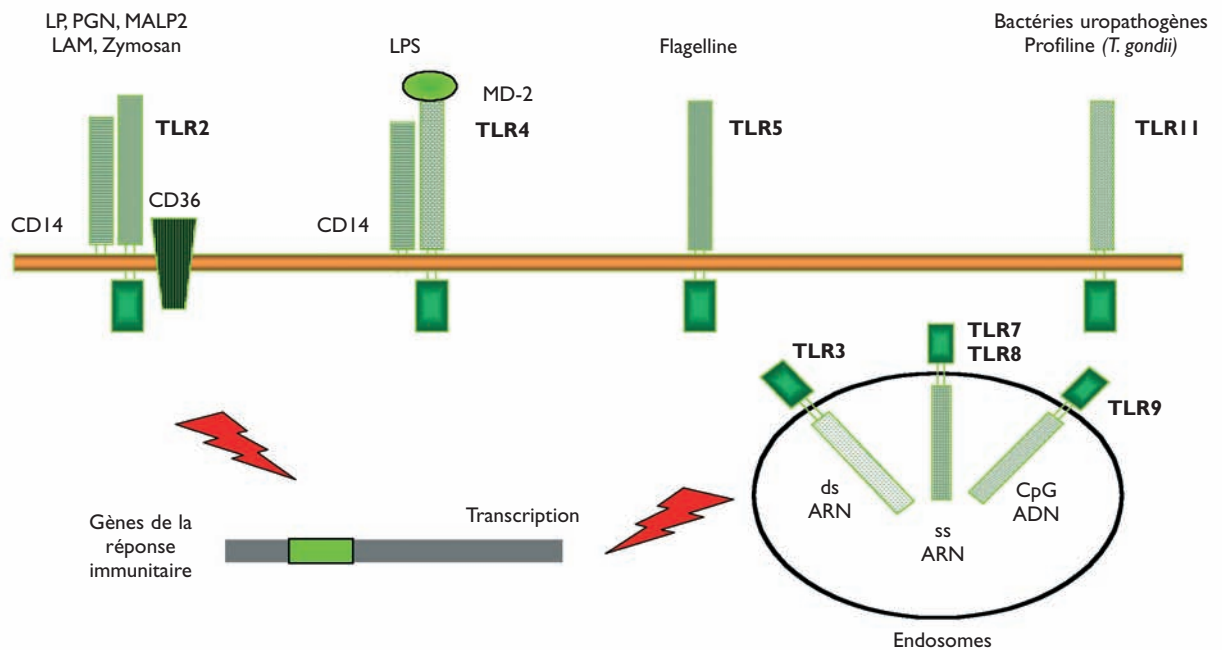


Figure 1. Reconnaissance des agents microbiens par les récepteurs Toll-like (TLR) exprimés à la surface des cellules immunitaires

L'interaction entre micro-organismes et récepteurs TLR active la cascade de signalisation intracellulaire aboutissant à l'expression des gènes de la réponse inflammatoire. LP: lipoprotéines; MALP2: *macrophage activating lipopeptide-2*; LAM: lipoarabinomannane.

se cellulaire aux mycobactéries et aux bactéries à Gram-positives par la reconnaissance de lipoprotéines, de composants du peptidoglycane et de l'acide lipotéichoïque. Le TLR3 reconnaît l'ARN viral double brin, tandis que les TLR7 et TLR8 reconnaissent l'ARN viral simple brin. Le TLR5 reconnaît la flagelline, composant essentiel des flagelles bactériens. Quant au TLR9, il reconnaît des motifs d'ADN bactériens non méthylés. Enfin, le TLR11 exprimé chez la souris, mais pas chez l'homme, est impliqué dans la reconnaissance de souches uropathogènes d'*E. coli* et d'une protéine apparentée à la profiline du parasite *Toxoplasma gondii*. L'interaction microbe-récepteur, par des mécanismes encore mal connus sur le plan moléculaire, induit une cascade de signalisation intracellulaire, faisant intervenir des molécules adaptatrices (MyD88, TRIF, TICAM, etc.) et plusieurs familles de kinases phosphorylatrices. Cette cascade conduit à l'activation de facteurs transcriptionnels (NF- κ B, AP-1, Fos, Jun), qui régulent l'expression d'une multitude de médiateurs de l'inflammation, entre autres les cytokines, qui jouent un rôle essentiel dans l'orchestration des réponses immunitaires innée et adaptative.

MESURES DIAGNOSTIQUES

En cas de suspicion de sepsis, il est recommandé d'effectuer des cultures microbiologiques avant le début de l'antibiothérapie (deux paires d'hémocultures au minimum, une culture des urines et de tout autre liquide biologique ou tissu suspect d'être infecté: LCR, expectorations, liquide abdominal, tissu sous-cutané, etc.).¹³ La recherche d'un

marqueur biologique spécifique de la sepsis est restée jusqu'à présent infructueuse. La mesure de routine de la protéine C réactive, de la procalcitonine ou de l'endotoxine n'est pas recommandée. La procalcitonine est probablement le meilleur marqueur de sepsis à disposition à l'heure actuelle, mais des concentrations élevées ont aussi été mesurées lors de maladies inflammatoires. L'imagerie radiologique (ultrasons, scanner, résonance magnétique) est d'une grande utilité diagnostique (localisation du foyer primaire, ponction à but diagnostique) et thérapeutique (drainage), mais ne devra en aucun cas retarder la mise en route du traitement anti-infectieux.

TRAITEMENT

Le soutien hémodynamique précoce (apport liquidien par voie intraveineuse, transfusions, traitement vasopresseur), l'antibiothérapie, l'évaluation rapide de la nécessité ou non d'intervenir sur le foyer infectieux primaire (débrièvement, drainage chirurgical ou percutané, ablation de cathéters) et le recours à des traitements adjuvants métaboliques ou immunomodulateurs sont des éléments essentiels du traitement d'un patient septique.

Traitement anti-infectieux

De récents articles de revue ont traité de manière exhaustive de l'antibiothérapie et du contrôle de la source infectieuse chez le patient atteint de sepsis sévère ou de choc septique.^{14,15} Nous rappellerons brièvement les principes généraux à suivre en ce qui concerne le traitement anti-



biotique. Un diagnostic clinique et microbiologique le plus précis possible est essentiel afin d'adapter le traitement antimicrobien au type d'infection en cause. Etant donné que la survie est meilleure lorsque le traitement antibiotique initial est efficace, la marge d'erreur étant mince chez ces patients sévèrement atteints, il est indiqué de commencer le traitement par une antibiothérapie à large spectre plutôt que de la restreindre sur des données de probabilité (figure 2). L'antibiothérapie doit être réévaluée dès que possible en fonction des résultats microbiologiques et de l'évolution clinique.

Support hémodynamique et métabolique

Une étude a récemment mis en évidence l'importance de la réanimation hémodynamique précoce (tableau 2).¹⁶ Un soutien hémodynamique intensif visant à optimiser la fonction cardiaque et le transport d'oxygène avec des valeurs cibles à atteindre durant les six premières heures (PVC 8-12 mmHg, tension artérielle moyenne \geq 65 mmHg, débit urinaire \geq 0,5 ml/kg/h, saturation en oxygène veineuse centrale ou mixte \geq 70%) a permis de diminuer la mortalité de patients avec sepsis sévère et choc septique de 46% (groupe contrôle) à 30% (groupe traité). L'hyperglycémie et la résistance à l'insuline sont observées fréquemment chez les malades septiques. Des données récentes suggèrent que le contrôle glycémique intensif (entre 80 et 110 mg/dl ou 4,4-6,1 mmol/l) par l'administration d'insuline chez les pa-

tients de soins intensifs chirurgicaux et médicaux diminue la morbidité (incidences de bactériémies et de défaillance multi-organique secondaire à l'infection, prévention d'atteinte rénale, sevrage du ventilateur, séjour réduit aux soins intensifs et à l'hôpital) et la mortalité (globale aux soins intensifs ou hospitalière chez les patients séjournant plus de trois jours aux soins intensifs) (tableau 2).^{17,18} Toutefois, ces deux études ont donné des résultats assez discordants. L'étude effectuée chez les patients de soins intensifs médicaux étant négative, l'efficacité de l'insulinothérapie intensive reste donc encore à démontrer.

Traitements adjuvants

De nombreuses cibles thérapeutiques (toxines bactériennes, cytokines, cascade de la coagulation, etc.) ont été testées dans des essais cliniques randomisés.¹⁹ Chez l'homme, les thérapies antimicrobiennes (anticorps antiendotoxine) ou immunomodulatrices (anticytokines en particulier) se sont jusqu'à présent révélées très décevantes dans l'ensemble. Néanmoins, des résultats plus encourageants ont été obtenus dans plusieurs études cliniques récentes, en particulier avec la protéine C activée et les glucocorticoïdes à doses modérées.

Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une anomalie fréquemment rencontrée chez les patients septiques, peut jouer un rôle physiopathologique important dans la survenue des défaillances organiques. La protéine C

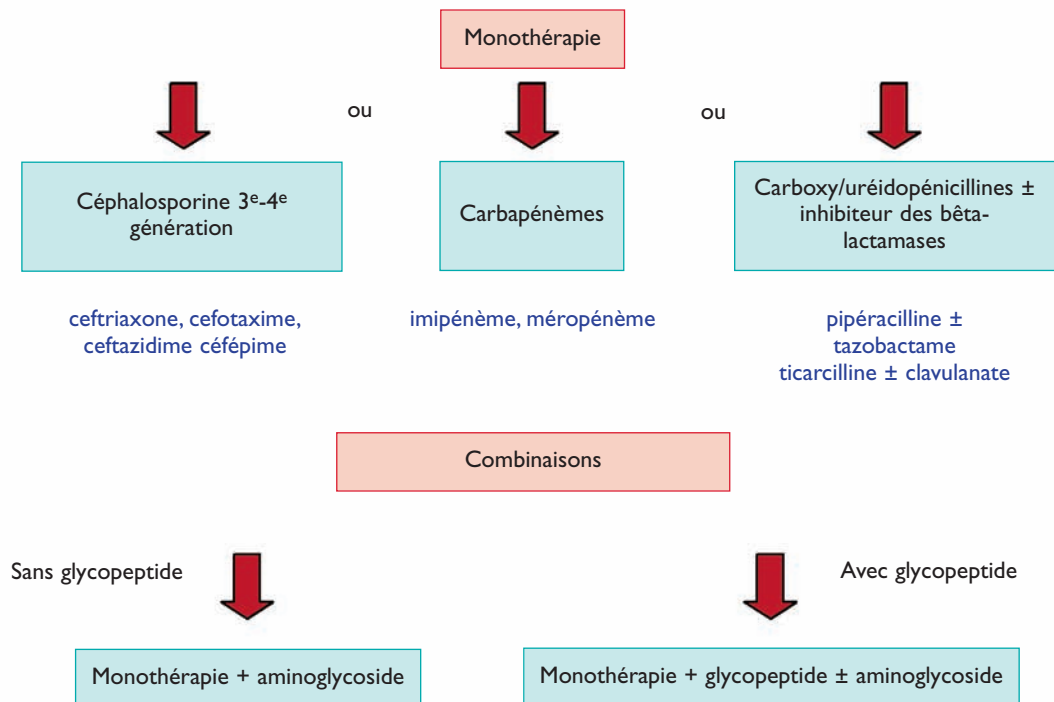


Figure 2. Antibiothérapie en cas de sepsis sévère
Glycopeptide (vancomycine, téicoplanine).



Tableau 2. Etudes cliniques

* Groupe expérimental par rapport au groupe contrôle.

	Mortalité		P	Risque relatif de décès* (IC 95%)	Référence
	Groupe contrôle	Groupe expérimental			
Réanimation hémodynamique précoce	58/133 (46,5%)	38/130 (30,5%)	0,009	0,58 (0,38-0,87)	16
Protéine C activée	259/840 (30,8%)	210/850 (24,7%)	0,005	0,80 (0,69-0,94)	20
Corticostéroïdes	73/115 (63%)	60/114 (53%)	0,04	0,54 (0,31-0,97)	23
Insulinothérapie intensive	63/783 (8,0%)	35/765 (4,6%)	0,04	0,32 (0,20-0,55)	17,18

activée est une protéine endogène antithrombotique, profibrinolytique et anti-inflammatoire. Un déficit de protéine C activée, dû à un défaut de conversion de la forme proactives en forme activée, a été documenté lors de sepsis sévère. Chez 1690 patients avec un sepsis sévère ou un choc septique, l'administration d'une perfusion de protéine C activée recombinante (drotrecogine alpha, Xigris®) pendant 96 heures s'est accompagnée d'une diminution de la mortalité à 28 jours (30,8% dans le groupe placebo et 24,7% dans le groupe traité) (étude PROWESS) (tableau 2).²⁰ L'effet de la drotrecogine alpha était indépendant du type d'infection, du site infecté ou du niveau basal de protéine C activée à la randomisation. Le risque d'hémorragie était légèrement augmenté dans le groupe traité (3,5% contre 2,0% dans le groupe placebo). L'interprétation de ces résultats est compliquée par le fait que le protocole de l'étude a été modifié après inclusion de 720 patients, excluant les cas de cancer métastatique, les pancréatites et la plupart des transplantés. Une analyse *post-hoc* a montré un bénéfice meilleur chez les patients avec un score APACHE II ≥ 25 ou une défaillance multi-organique. A la demande de la Food and Drug Administration une deuxième étude (étude ADDRESS) a été effectuée chez des patients avec un score APACHE II < 25 ou une défaillance organique unique.²¹ Planifiée pour inclure 11 000 patients, l'étude a été interrompue après qu'une analyse intermédiaire effectuée après l'inclusion de 2600 patients ait révélé une faible probabilité d'atteindre les objectifs primaires fixés. En effet, la mortalité à 28 jours était similaire dans les deux groupes (18% et 17% dans le groupe placebo), par contre il y avait davantage d'hémorragies sérieuses chez les patients traités par protéine C activée (3,9% comparés à 2,2% dans le groupe placebo). En pédiatrie, une importante étude clinique a également été stoppée prématurément lors d'une analyse intermédiaire, car la mortalité n'était pas réduite et le traitement s'accompagnait d'un risque accru d'hémorragie intracrânienne, surtout chez les enfants âgés de moins de 60 jours (www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/safety05.htm#Xigris2). En cas de sepsis sévère, la protéine C activée ne semble donc pas être indiquée chez les enfants ou chez les adultes avec un faible risque de décès (score APACHE II < 25).

Les glucocorticostéroïdes exercent des effets métaboliques et immunomodulateurs multiples et ont été utilisés de ce fait pour le traitement de nombreuses maladies inflammatoires. D'anciennes études n'avaient pas montré de bénéfice de l'administration de hautes doses de glucocorticoïdes quant à la survie des patients.²² Par contre, de récentes études de plus petite taille ont révélé des effets bénéfiques de doses modérées de glucocorticostéroïdes. Une grande étude multicentrique récente conduite chez 300 adultes avec choc septique a démontré une réduction de mortalité de 63% (groupe placebo) à 53% dans le groupe de patients traités par une combinaison d'hydrocortisone (4 x 50 mg/j. i.v.) et de fludrocortisone (50 µg/jour p.o.) donnée pendant sept jours et qui présentaient une insuffisance surrénalienne relative mesurée par un test à l'ACTH (Synacthen®) pratiqué à l'entrée dans l'étude (tableau 2).²³ Une seconde étude (étude CORTICUS) confirmatoire de phase III à double insu vient de se terminer et les résultats devraient être disponibles prochainement. Les recommandations actuelles préconisent d'administrer une corticothérapie lors de choc septique résistant au remplissage vasculaire, sans attendre le résultat du test au Synacthen®, quitte à interrompre le traitement si ce test ne montre pas d'insuffisance surrénalienne relative.

CONCLUSIONS

D'importants progrès ont été récemment réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de la sepsis sévère et du choc septique et plus particulièrement du rôle essentiel joué par l'immunité innée (récepteurs *Toll-like* et protéines Nods) dans la reconnaissance spécifique des divers agents microbiens responsables de sepsis. D'un point de vue thérapeutique, seuls trois des nombreux traitements expérimentaux testés (la protéine C activée, les glucocorticoïdes à doses modérées et le contrôle glycémique) ont eu un impact favorable sur la morbidité et la mortalité. Un diagnostic rapide, la mise en route d'un soutien hémodynamique précoce et une antibiothérapie à large spectre débutée dans les plus brefs délais demeurent la pierre angulaire de la prise en charge du patient septique. ■



Implications pratiques

- Sepsis sévères et chocs septiques sont la deuxième cause de décès dans les soins intensifs non coronariens et leur incidence est en augmentation
- Des découvertes récentes sur le rôle joué par l'immunité innée dans la reconnaissance des agents infectieux permettent de mieux comprendre la régulation des phénomènes inflammatoires impliqués dans les états septiques et permettent peut-être des avancées thérapeutiques
- Le traitement du choc septique repose toujours principalement sur le contrôle de l'infection par l'antibiothérapie et le drainage du site infecté
- Un soutien hémodynamique intensif permet d'améliorer la survie des patients en état de choc
- Parmi les traitements adjuvants prometteurs pour certains sous-groupes de patients septiques, encore en phase d'évaluation, il faut citer la protéine C activée, les corticostéroïdes à doses modérées et peut-être l'insulinothérapie intensive pour le contrôle de la glycémie

Bibliographie

- 1 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. 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.
- 2 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
- 3 Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:227-42.
- 4 Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
- 5 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
- 6 Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: The CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:165-72.
- 7 Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: New concepts and implications for future treatment. *BMJ* 2003;326:262-6.
- 8 * Janeway CA, Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197-216.
- 9 Kawai T, Akira S. Pathogen recognition with Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol* 2005;17:338-44.
- 10 * Martinon F, Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol* 2005;26:447-54.
- 11 Inohara N, Nunez G. NODs: Intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nat Rev Immunol* 2003;3:371-82.
- 12 Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996;86:973-83.
- 13 Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(Suppl.):S466-S94.
- 14 * Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(Suppl.):S495-S512.
- 15 Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, Dellinger EP. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(Suppl.):S513-S26.
- 16 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
- 17 Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- 18 Van Den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
- 19 Vincent JL, Sun Q, Dubois MJ. Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin Infect Dis* 2002;34:1084-93.
- 20 Bernard GR, Vincent 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.
- 21 * Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005;353:1332-41.
- 22 Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004;329:480.
- 23 Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.

* à lire

** à lire absolument