

Choc septique réfractaire à la noradrénaline

Zoé Meresse, Sophie Medam, Calypso Mathieu, Marc Leone

*Aix Marseille Université, Service d'anesthésie et de réanimation, Hôpital nord, APHM,
13015 Marseille, France*

Auteur correspondant : Pr Marc Leone
Email : marc.leone@ap-hm.fr

Conflits d'intérêts : Marc Leone a des conflits d'intérêts avec Aguettant, MSD et Pfizer. Les autres auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Points Essentiels

- Un choc réfractaire à la noradrénaline, en l'absence de définition consensuelle, peut être évoqué devant un choc vasoplégique ne répondant pas à une dose supérieure à 1 $\mu\text{g/kg/min}$ de noradrénaline.
 - La vasopressine a une action synergique avec la noradrénaline. Son utilisation en dernier recours devant un choc réfractaire à la noradrénaline n'a jamais démontré son efficacité en termes de survie.
 - Des études cliniques ont montré l'efficacité de l'angiotensine II est en termes de vasoconstriction mais elles ne permettent pas de conclure en termes d'efficacité sur la survie et la résolution des défaillances d'organe.
 - Les inhibiteurs du monoxyde d'azote étaient une voie prometteuse pour contrecarrer la vasoplégie observée dans le choc septique mais une étude randomisée a résulté sur une surmortalité dans le groupe traité.
 - Les bêtabloquants sont une piste à envisager dans des sous-groupes de patients en choc septique, du fait de leurs propriétés sur le couplage cardiovasculaire et la microcirculation.
 - La vitamine C est un antioxydant en cours d'évaluation dans le choc septique. Son administration à forte dose (4 à 6 g par jour) serait associée à une amélioration du pronostic. Toutefois, des études de large ampleur restent nécessaires pour confirmer cette tendance.
 - Les techniques d'épuration de l'endotoxine par de la polymyxine B n'ont pas démontré leur efficacité en termes de survie et de résolution des défaillances d'organe dans les dernières études randomisées.
 - Les assistances circulatoires extracorporelles restent une technique de sauvetage envisageable en dernier recours chez le patient en choc septique.
 - A ce jour, aucune intervention n'a été associée avec une amélioration de la survie.
- Une stratégie de prise en charge multimodale et précoce mérite d'être testée dans de futures études.

1. Choc réfractaire : définition et dose de vasopresseur

Le choc septique est un syndrome posant un problème de santé publique majeur. La mortalité reste importante malgré la mise en place de recommandations internationales [1]. En 2016, a été publiée une nouvelle définition du choc septique. Elle associe dans un contexte de sepsis, une augmentation d'un score reflétant les défaillances d'organe (sequential organ failure assessment : SOFA) de 2 points, la nécessité d'avoir recours à des vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) à 65 mmHg et une lactatémie plasmatique supérieure ou égale à 2 en l'absence d'hypovolémie [2].

Le choc septique réfractaire reste une entité obscure. La vasoplégie est la conséquence de différentes causes reliées à la production initiale de médiateurs inflammatoires (Figure 1). En effet, la littérature ne fournit pas de définition consensuelle du choc septique réfractaire mais évoque un choc septique qui ne répondrait pas au traitement conventionnel. Certains auteurs ajoutent une dose-seuil de noradrénaline allant de 0,25 à 4 $\mu\text{g/kg/min}$ qui définit pour leur population le passage à l'état réfractaire [3–7]. Notre groupe a tenté de donner une dimension clinique à ce concept en déterminant la posologie maximale de noradrénaline pour laquelle la mortalité dépassait 90% des cas. Une posologie supérieure à 1 $\mu\text{g/kg/min}$ définissait ce seuil [8]. Cette dose-seuil définissant les chocs septiques réfractaires a été reprise par Auchet *et al.* qui concluaient qu'une posologie de noradrénaline supérieure à 0,75 $\mu\text{g/kg/min}$ et un score SOFA supérieur à 10 étaient des facteurs de risque indépendants de mortalité [9] (Tableau 1).

En conclusion, le choc septique réfractaire pourrait être défini par une dose de noradrénaline au-delà de laquelle la mortalité atteint un seuil très élevé. En considérant des populations relativement larges de patients en choc septique, il semble qu'une dose de noradrénaline supérieure à 1 $\mu\text{g/kg/min}$ soit associée à une mortalité supérieure à 80%, suggérant le besoin

d'implémenter des stratégies alternatives. Toutefois, des cas individuels de survie sont rapportés avec des doses plus élevées de noradrénaline [5,10].

2. Les vasopresseurs alternatifs à la noradrénaline

Une approche multimodale de la défaillance vasculaire dans le choc septique représente une alternative à l'augmentation des doses de noradrénaline, cette dernière stratégie étant associée à une forte mortalité [8].

2.1 Vasopressine

La vasopressine est synthétisée par l'hypothalamus et libérée par l'hypophyse postérieure. Elle stimule les récepteurs V1 localisés majoritairement au niveau des cellules musculaires lisses, les récepteurs V2 localisés au niveau des tubules collecteurs rénaux et les récepteurs V3 localisés au niveau de l'adénohypophyse. Lorsque les récepteurs V1 sont stimulés, ils induisent une vasoconstriction en augmentant la concentration cytoplasmique de calcium ionisé et en activant la protéine kinase C via une protéine Gq ainsi que différents seconds messagers.

Il existe dans le choc septique réfractaire aux catécholamines un déficit relatif en vasopressine [11–13]. Quelques études observationnelles ont suggéré que la vasopressine ou son analogue la terlipressine augmentait la pression artérielle chez des patients non répondeurs à la noradrénaline [6,7].

L'étude randomisée VASST (n = 778) a évalué les effets de la vasopressine par rapport à l'administration de noradrénaline seule chez des patients en choc septique recevant au moins 5 µg/min de noradrénaline. Elle n'a retrouvé aucune différence entre les deux groupes en

termes de mortalité, sévérité des défaillances d'organe et survenue de complications. Une différence de mortalité a été observée en faveur de la vasopressine chez les patients ayant des posologies de noradrénaline entre 5 et 15 $\mu\text{g}/\text{min}$ avant randomisation. L'application des nouvelles définitions du choc septique 3.0 à la population de l'étude VASST confirme cette tendance. La mortalité était diminuée dans le groupe vasopressine si la lactatémie initiale était inférieure ou égale à 2 mmol/L [14]. Un meilleur pronostic des patients ayant une lésion rénale dans le groupe vasopressine était suggéré dans une analyse de sous-groupe [15].

De ce fait, l'étude VANISH a randomisé l'administration de vasopressine (jusqu'à 0,06 U/min) ou de noradrénaline (jusqu'à 12 $\mu\text{g}/\text{min}$), en association ou non avec de l'hydrocortisone, chez 409 patients en choc septique [16]. Le nombre de jours sans insuffisance rénale et la mortalité à J28 ne différaient pas entre les groupes mais le recours à l'épuration extra-rénale était plus faible dans les groupes vasopressine (25,4% vs. 35,3%, - 9,9%).

Choudhury *et al.* ont comparé l'administration randomisée de noradrénaline titrée jusqu'à 60 $\mu\text{g}/\text{min}$ et de terlipressine (1,3 – 5,2 $\mu\text{g}/\text{min}$) chez 84 patients cirrhotiques en choc septique [17]. En cas d'échec de la monothérapie, une combinaison ou un changement des vasopresseurs étaient possibles. Le maintien d'une PAM supérieure à 65 mmHg à la 48^{ème} heure était obtenu chez 93% des patients du groupe terlipressine contre 69% du groupe noradrénaline ($p = 0,005$). En revanche, les effets adverses étaient plus nombreux dans le groupe terlipressine.

Bien que la *Surviving Sepsis Campaign* suggère l'adjonction de vasopressine à la noradrénaline en cas de choc réfractaire, les données actuelles ne montrent pas de bénéfice de cette stratégie [18]. Un potentiel bénéfice existe si la vasopressine est introduite précocement en association avec la noradrénaline du fait d'une synergie entre les deux agents [19] mais des études supplémentaires sont nécessaires.

2.2 Angiotensine

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) joue un rôle prépondérant dans la régulation de la pression artérielle et l'homéostasie hydrosodée. Ce système est composé d'une cascade enzymatique aboutissant à la synthèse de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I par l'enzyme de conversion. L'angiotensine II active principalement deux récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à des protéines G : AT-1 et AT-2. Ces deux récepteurs ont une distribution tissulaire large. L'activation des récepteurs AT-2 a des effets vasodilatateurs. A l'inverse, l'activation des récepteurs AT-1 entraîne vasoconstriction, réabsorption hydrosodée par les cellules tubulaires proximales, sécrétion d'aldostérone et de vasopressine, et effets pro-inflammatoires et pro-coagulants [20]. L'angiotensine II, via le récepteur AT-1, a une action vasoconstrictrice des artéioles efférentes du rein, responsable d'une augmentation du débit de filtration glomérulaire. Dans le choc septique, le SRAA est activé en réponse à l'hypoperfusion rénale [21]. Des études expérimentales ont montré une diminution de l'expression du récepteur AT-1 dans le sepsis entraînant une moindre sensibilité vasculaire à l'angiotensine II [22,23]. L'administration d'angiotensine II restaure la pression artérielle, augmente la diurèse et la clairance de la créatinémie malgré une diminution du débit sanguin rénal [24]. Toutefois, les effets de l'angiotensine II sur l'inflammation, la coagulation et la microcirculation justifient des recherches supplémentaires [25].

Peu d'études cliniques ont évalué l'administration d'angiotensine II dans le choc septique réfractaire. Les cas cliniques rapportés montraient une augmentation de la pression artérielle et une diminution des besoins en noradrénaline après introduction de l'angiotensine II [26,27]. L'étude ATHOS, contrôlée, randomisée, de phase 2 a comparé l'administration d'angiotensine II pendant 6 heures (débutée à 20 ng/kg/min et titrée pour maintenir une PAM à 65 mmHg) vs. placebo chez 20 patients en choc distributif (score SOFA minimal à 4 et

index cardiaque supérieur à 2,4 L/min/m²) [28]. Une dose de 5 à 40 ng/kg/min d'angiotensine II répondait à l'objectif. Le faible nombre de patients et le design de l'étude ne permettaient pas de conclure avec fiabilité sur d'autres effets.

Ces premiers résultats ont conduit à mener une étude de phase 3 (ATHOS-3) [29]. Les patients en choc distributif recevant plus de 0,2 µg/kg/min de noradrénaline pendant au moins 6 heures étaient randomisés entre l'administration d'angiotensine II débutée à 20 ng/kg/min et titrée pour obtenir une PAM minimale à 75 mmHg ou un placebo. Le critère de jugement principal, une augmentation de la PAM d'au moins 10 mmHg ou une PAM au moins à 75 mmHg à la 3^{ème} heure, sans augmentation des doses des autres vasopresseurs, était atteint chez 69,9 % des patients du groupe angiotensine II contre 23,4 % du groupe placebo ($p < 0,001$). Les besoins en vasopresseur à la 3^{ème} heure étaient moindres dans le groupe angiotensine II. Le score de SOFA cardiovasculaire était amélioré à la 48^{ème} heure dans le groupe angiotensine II. L'étude n'a pas montré de différences significatives sur la mortalité à 28 jours (46 % vs. 54%) et la survenue d'effets indésirables. En revanche, chez les patients nécessitant une épuration extra-rénale au moment de la randomisation, la survie à 28 jours et le nombre de patient sevré de l'épuration extra-rénale au 7^{ème} jour étaient plus élevés dans le groupe angiotensine II [30].

A l'heure actuelle, les données de la littérature sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de l'angiotensine II dans le choc septique réfractaire. Les études ATHOS et ATHOS-3 montrent une augmentation de la PAM par l'angiotensine II dans le choc distributif et une diminution des besoins en vasopresseur [28,29]. Un bénéfice pourrait être observé chez les patients en choc distributif nécessitant une épuration extra-rénale.

2.3 Inhibiteurs du NO et bleu de méthylène

Le monoxyde d'azote (NO) a des effets vasodilatateurs. Dans le choc septique, l'augmentation du rapport des concentrations nitrite/nitrate, reflet de la production du NO, suggère son implication dans la vasoplégie [31]. Une corrélation est retrouvée entre les concentrations musculaires en nitrite/nitrate et la sévérité du sepsis [32]. Le NO est également impliqué dans l'hyporéactivité vasculaire aux catécholamines [33–35]. Son inhibition est donc une piste séduisante dans le traitement de la défaillance vasculaire dans le choc septique.

Des études randomisées ont évalué un inhibiteur non sélectif du NO (L-NNMA) dans le choc septique [36–38]. Les résultats d'une étude de phase II (n = 312) montrant une supériorité du groupe L-NNMA en termes de sevrage des vasopresseurs à la 72^{ème} [36,37] n'ont pas été confirmés par une étude multicentrique de phase III (n = 797) résultant sur une surmortalité à 28 jours dans le groupe traité par L-NNMA (59% versus 49%, $p < 0,001$) [39]. Le niveau très élevé de PAM obtenu dans le groupe traité est une hypothèse expliquant cette surmortalité [40]. Dans des modèles expérimentaux de sepsis, les inhibiteurs sélectifs du NO ont des effets contradictoires. Ils atténuent l'hypotension mais n'ont pas d'effet sur les défaillances d'organes [41–44]. A notre connaissance, l'inhibition sélective du NO n'a jamais été étudiée chez l'humain.

Le mécanisme d'action du bleu de méthylène (BM) n'est pas clair. Il agirait directement sur la NO synthase mais inhiberait également les effets du NO en bloquant la guanylate cyclase [45,46]. Deux études randomisées contrôlées de petites tailles ont comparé BM et placebo dans le sepsis [47,48]. Dans une étude prospective randomisée, Kirov *et al.*, en utilisant une administration continue de BM chez 20 patients en choc septique [47], mettaient en évidence une moindre diminution du volume d'éjection systolique (VES) et de l'index de travail systolique du ventricule gauche, une augmentation de la PAM et une diminution des besoins en vasopresseurs à la 24^{ème} heure. Memis *et al.* ont également comparé l'administration de BM

pendant 6 heures à un placebo chez 30 patients septiques [48]. La PAM augmentait dans le groupe BM.

L'utilisation de médicaments agissant sur les voies du NO dans le sepsis montre des résultats expérimentaux et cliniques non concluants. Bien que le NO soit impliqué dans la vasoplégie, certains de ses effets restent probablement bénéfiques. En conséquence, l'utilisation d'inhibiteur non sélectif du NO n'est pas recommandée dans le choc septique. Le BM nécessite des études de plus grandes tailles afin d'évaluer son intérêt et ses effets secondaires (Tableau 2).

2.4 Les stratégies alternatives

2.4.1 β -bloquants

Le système β adrénergique joue un rôle important dans le choc septique. Deux sous-types de récepteurs β adrénergiques prédominent : les récepteurs β_1 , principalement situés sur le cœur et les récepteurs β_2 , prédominant au niveau des muscles lisses des vaisseaux. La stimulation agoniste des récepteurs β_1 , au niveau cardiaque, entraîne la formation d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) par l'adénylate cyclase. Cette activation des voies de signalisation intracellulaire conduit à la libération de calcium du réticulum sarcoplasmique vers le cytosol permettant la contraction des cellules myocardiques. Cependant, la stimulation adrénergique prolongée et excessive est néfaste pour la contractilité cardiaque [49]. La stimulation β -adrénergique augmente initialement la fréquence cardiaque et la contractilité mais également les besoins myocardiques en oxygène. Lorsque les besoins en oxygène sont supérieurs aux apports, une apoptose des cardiomyocytes est observée. Pour prévenir ces dommages, les cellules myocardiques diminuent leurs besoins en oxygène par down-régulation des récepteurs β -adrénergiques et par dépression des voies de signalisation post-récepteur [50]. Dans un modèle murin endotoxinique, la sensibilité des cardiomyocytes à

un β -agoniste augmente dans les 12 premières heures puis diminue à la 36^{ème} heure [51]. Les récepteurs β 1-adrénergiques semblent précocement externalisés puis internalisés avec réduction de leur densité membranaire [52,53]. Ces données expliquent le manque d'efficacité des β -agonistes dans la dysfonction myocardique du sepsis. Dans plusieurs études, la réponse hémodynamique à l'administration de dobutamine à doses croissantes chez des patients en choc septique était altérée [54,55]. Chez des patients de réanimation, l'administration de dobutamine dans le but de maintenir un débit cardiaque élevé a résulté sur une augmentation de la mortalité dans le groupe traité [56]. Ces résultats suggèrent un effet délétère d'une stimulation β 1 excessive.

Dans des modèles expérimentaux de sepsis, l'esmolol, un β 1-bloquant sélectif, améliore la contractilité cardiaque, le VES et la vasoréactivité à la noradrénaline [57–59]. Des effets positifs au niveau de la microcirculation et du couplage cardiovasculaire sont également rapportés [60–63]. Chez l'humain, plusieurs études observationnelles ont suggéré la tolérance des β 1-bloquants sélectifs chez des patients en choc septique avec une amélioration de la relaxation cardiaque et une diminution des doses de noradrénaline [64–67]. Une étude randomisée de phase 2, ouverte, a comparé 77 patients en choc septique, traité par esmolol contre placebo [68]. La fréquence cardiaque était diminuée dans le groupe esmolol et le VES augmenté. Il n'y avait pas une augmentation des besoins en noradrénaline pour maintenir une PAM cible. La mortalité à 28 jours était réduite dans le groupe esmolol comparée au groupe contrôle (49,4 vs. 80,5%, $p < 0,001$)

Au total, l'utilisation des β 1-bloquants sélectifs est une piste intéressante dans la prise en charge du choc septique. Les études humaines montrent une amélioration des performances cardiaques en prévenant la dysfonction myocardique liée au sepsis. Cependant, des études de phase 3 sont nécessaires afin de confirmer ces résultats (Tableau 3).

2.4.2 Antioxydants et vitamine C

Le sepsis est marqué par un stress oxydatif participant à la dysfonction mitochondriale [69]. Une piste de traitement possible est donc l'adjonction de médicaments antioxydants. La *Surviving Sepsis Campaign* s'est positionnée contre l'adjonction de sélénium ou d'arginine dans le choc septique devant le manque d'efficacité clinique retrouvé dans les études actuellement [18]. En revanche, la vitamine C n'est pas mentionnée dans ces recommandations, probablement par défaut d'étude clinique lors de leur production (Tableau 3).

La vitamine C ou acide ascorbique possède des activités anti-oxydantes, joue un rôle important dans la synthèse du cortisol, des catécholamines et de la vasopressine et est impliquée dans les fonctions immunitaires [70]. Une diminution des concentrations plasmatiques en vitamine C est observée chez les patients graves [71,72]. Ce déficit est associé à une augmentation de l'inflammation, des défaillances d'organe et de la mortalité [73].

L'adjonction de vitamine C dans le sepsis est donc une piste attractive. Dans une étude contrôlée, randomisée, de phase I, 24 patients en sepsis sévère étaient randomisées entre l'administration intraveineuse de vitamine C à 50 mg/kg/24heures, à 200 mg/kg/24 heures ou placebo pendant 4 jours [74]. Aucun événement indésirable n'était observé chez les patients traités par vitamine C pendant les 4 jours. Le score SOFA des patients traités par vitamine C diminuait pendant les 4 jours. Zabet *et al.* ont comparé l'administration de vitamine C (100 mg/kg/24heures) pendant 72 heures à un placebo chez 28 patients en choc septique [75]. La dose et la durée d'administration de noradrénaline et la mortalité à 28 jours étaient diminuées dans le groupe traité par vitamine C. Dans une étude rétrospective de type avant/après, Marik *et al.* ont évalué l'administration intraveineuse conjointe de vitamine C (6 g/j pendant 4 jours), d'hydrocortisone (200 mg/j pendant 7 jours) et de thiamine (400 mg/j pendant 4 jours)

[76]. Quarante-sept patients consécutifs admis pour choc septique ou sepsis sévère avec une concentration plasmatique en procalcitonine supérieure à 2 ng/mL recevant ce traitement étaient comparés à 47 contrôles appariés. La mortalité hospitalière était diminuée dans le groupe traité (8,5 % vs. 40,4%). Les patients du groupe traité avaient une diminution significative des doses de noradrénaline et du score de SOFA. Etant donné le type d'étude, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Les premiers résultats cliniques sur l'adjonction de vitamine C dans le sepsis sont encourageants. Cependant, ces études sont monocentriques avec un faible nombre de patients. Des études de plus grandes ampleurs sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

3. Les assistances circulatoires

3.1 Polymyxine

Au cours des infections à bactéries à Gram négatif, l'endotoxine ou lipopolysaccharide initie la première étape de la transduction du signal activant l'expression de médiateurs pro-inflammatoires. L'inhibition de l'endotoxine est donc un objectif cohérent dans la recherche de thérapies adjuvantes du choc septique.

L'utilisation d'une circulation extracorporelle avec une membrane ayant un haut pouvoir d'adsorption sur des composés endogènes qui ont des effets potentiellement néfastes est une approche intéressante. La neutralisation précoce de l'endotoxine par adsorption prévient la progression de la cascade pro-inflammatoire au cours du sepsis. L'épuration de l'endotoxine circulante est pratiquée à l'aide d'une colonne similaire à celle utilisée pour l'hémodiafiltration et met en œuvre de la polymyxine B immobilisée sur une membrane de polystyrène. Cet antibiotique cationique cyclique lie l'endotoxine circulante avec une haute affinité. La toxicité rénale et neurologique de la polymyxine B limite son utilisation par voie systémique.

L'hémoperfusion sur colonnes recouvertes de polymyxine B est largement utilisée au Japon depuis 1994 [77]. En pratique, cette hémoperfusion est réalisée avec des machines d'hémofiltration continue avec un débit sanguin de 80-120 ml/min. La durée de la séance est de 2 h et deux séances sont réalisées au cours des 24 premières heures de la prise en charge d'un choc septique.

Les données de la littérature sont contradictoires quant à l'efficacité de cette technique. Nakamura *et al.* a inclus 60 patients avec une bactériémie à staphylocoque doré résistant à la méticilline et une endotoxémie documentée [78]. Les patients ont été randomisés dans 4 groupes : hémoperfusion avec polymyxine, administration de teicoplanine, hémoperfusion et teicoplanine, et traitement conventionnel. Les taux de survie étaient respectivement de 53, 47, 90 et 20%. Les concentrations d'endotoxine plasmatique ont été réduites par l'hémoperfusion. La survie était plus élevée dans le groupe qui recevait l'association hémoperfusion et teicoplanine. Vincent *et al.*, dans une étude multicentrique chez des patients en choc septique à point de départ abdominal, ont trouvé une amélioration significative de l'index cardiaque et une diminution du nombre de patient ayant recours à l'épuration extra-rénale dans le groupe « hémoperfusion » [79]. Cantaluppi *et al.* ont mis en évidence un effet protecteur de l'hémoperfusion par polymyxine sur la défaillance rénale [80].

L'étude multicentrique et randomisée EUPHAS a montré le potentiel thérapeutique de l'épuration d'endotoxine chez des patients en choc septique d'origine abdominale [81]. Bien que cette étude ne possède pas une puissance nécessaire pour démontrer un effet sur la mortalité, le groupe de patients traités avait une mortalité à 28 jours de 32% vs. 53% dans le groupe contrôle. Les auteurs ont également noté une augmentation de la PAM, une diminution de l'utilisation des vasopresseurs et une récupération plus rapide des défaillances d'organe.

L'essai multicentrique Abdomix n'a pas confirmé ces résultats [82]. Les patients étaient randomisés dans le groupe « hémoperfusion par polymyxine » ($n = 119$) ou dans le groupe « contrôle » ($n = 113$). La première séance d'hémoperfusion débutait dans les 12 heures suivant la chirurgie et était répétée à 24 h. L'adéquation de la procédure chirurgicale était évaluée en aveugle par un chirurgien indépendant. La mortalité à 28 jours était de 28% dans le groupe polymyxine contre 20% dans le groupe témoin ($p = 0,1$). Des séances d'hémoperfusion par polymyxine incomplètes ont eu lieu chez 11% des patients en raison de la coagulation du circuit. Toutefois, le sous-groupe ayant eu une chirurgie optimale et 2 séances complètes d'hémoperfusion n'a pas obtenu de meilleurs résultats que leurs contrôles. L'étude EUPHRATES, menée en Amérique du Nord, a confirmé ces résultats similaires [83]. L'hémoperfusion par polymyxine était instaurée en aveugle chez des patients en choc septique avec une endotoxémie confirmée. Après l'inclusion de 446 patients, l'essai a été prématurément interrompu. Les auteurs n'ont a priori pas atteint leur objectif principal [84]. Une méta-analyse récente [85] ne retrouve pas d'effets indésirables associés à l'utilisation de cette technique. Cependant il n'a pas été démontré que son utilisation diminuait la mortalité et la morbidité. Il n'y a donc pas à ce jour de preuve solide étayant son utilisation pour la prise en charge adjuvante du choc septique réfractaire. Les principaux résultats sont résumés dans le Tableau 3.

3.2 Extra-Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

La défaillance myocardique au cours du choc septique est une réalité désormais largement démontrée retrouvée dans 50 à 60% des cas [86]. Elle est le plus souvent masquée par l'intensité de la défaillance vasculaire associée ou par la description controversée d'une dilatation ventriculaire adaptative. Elle est d'autant plus symptomatique que la fonction contractile préalable au sepsis est altérée. Une des caractéristiques majeures de cette

dysfonction est sa réversibilité avec récupération complète de la fonction cardiaque en 7-10 jours [87]. Cette dépression myocardique relève dans la majorité des cas d'un traitement médical [88].

Dans de très rares situations, une ECMO artério-veineuse est proposée pour passer le cap d'une défaillance cardiaque *a priori* transitoire. En pédiatrie, cette thérapeutique a été utilisée dans les chocs septiques réfractaires [89][90]. Dans la population adulte, la *Surviving Sepsis Campaign* n'émet aucune recommandation à ce sujet [1]. Lorsque l'ECMO artério-veineuse est implantée dans les 24 heures suivant la cardiopathie septique, Bréchet *et al.* objectivent une survie intra-hospitalière chez 10 parmi 14 patients avec récupération complète de la fonction cardiaque [91]. A contrario, dans une étude incluant 32 patients, le taux de survie intrahospitalière était de 22%, mais le recours à l'ECMO était plus tardif. Aucun des patients ayant été assistés au-delà de la 30ème heure n'a survécu [92]. Les facteurs associés à la survie ont été l'âge inférieur à 60 ans, une bactériémie à Gram positif, une pneumonie, et une durée d'ECMO inférieure à 96 heures [93].

4. Conclusion

La défaillance vasculaire associée au choc septique est secondaire à la mise en jeu de nombreux mécanismes déclenchés principalement par la cascade inflammatoire. La notion de choc réfractaire repose sur une absence de réponse à la noradrénaline sans qu'une dose précise soit définie de façon consensuelle. Différentes approches thérapeutiques sont en cours d'évaluation incluant la voie de la vasopressine, le SRAA et l'inhibition du NO en utilisant le BM. Des stratégies alternes émergent via l'amélioration du couplage cœur-vaisseau (bêtabloquants) ou l'administration d'antioxydants (vitamine C). Les systèmes d'épuration

sanguine extracorporelle ont donné des résultats décevants. Les solutions futures pourraient être des associations multimodales précoces, à l'instar de la prise en charge de la douleur.

Références

- [1] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304–77. doi:10.1007/s00134-017-4683-6.
- [2] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10. doi:10.1001/jama.2016.0287.
- [3] Monti G, Terzi V, Calini A, Di Marco F, Cruz D, Pulici M, et al. Rescue therapy with polymyxin B hemoperfusion in high-dose vasopressor therapy refractory septic shock. *Minerva Anestesiol* 2015;81:516–25.
- [4] Svoboda P, Scheer P, Kantorová I, Doubek J, Dudra J, Radvan M, et al. Terlipressin in the treatment of late phase catecholamine-resistant septic shock. *Hepatogastroenterology* 2012;59:1043–7. doi:10.5754/hge10550.
- [5] Katsaragakis S, Kapralou A, Theodorou D, Markogiannakis H, Larentzakis A, Stamou KM, et al. Refractory septic shock: efficacy and safety of very high doses of norepinephrine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006;28:307–13. doi:10.1358/mf.2006.28.5.990203.
- [6] O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet Lond Engl* 2002;359:1209–10. doi:10.1016/S0140-6736(02)08225-9.
- [7] Leone M, Albanèse J, Delmas A, Chaabane W, Garnier F, Martin C. Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. *Shock Augusta Ga* 2004;22:314–9.
- [8] Martin C, Medam S, Antonini F, Alingrin J, Haddam M, Hammad E, et al. NOREPINEPHRINE: NOT TOO MUCH, TOO LONG. *Shock Augusta Ga* 2015;44:305–9. doi:10.1097/SHK.0000000000000426.
- [9] Auchet T, Regnier M-A, Girerd N, Levy B. Outcome of patients with septic shock and high-dose vasopressor therapy. *Ann Intensive Care* 2017;7:43. doi:10.1186/s13613-017-0261-x.
- [10] Yamamura H, Kawazoe Y, Miyamoto K, Yamamoto T, Ohta Y, Morimoto T. Effect of norepinephrine dosage on mortality in patients with septic shock. *J Intensive Care* 2018;6:12. doi:10.1186/s40560-018-0280-1.
- [11] Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC, Seo S, D'Alessandro D, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1122–5.
- [12] Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:1752–8. doi:10.1097/01.CCM.0000063046.82359.4A.
- [13] Lin I-Y, Ma H-P, Lin AC-M, Chong C-F, Lin C-M, Wang T-L. Low plasma vasopressin/norepinephrine ratio predicts septic shock. *Am J Emerg Med* 2005;23:718–24. doi:10.1016/j.ajem.2005.02.055.

- [14] Russell JA, Lee T, Singer J, Boyd JH, Walley KR, Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST) Group. The Septic Shock 3.0 Definition and Trials: A Vasopressin and Septic Shock Trial Experience. *Crit Care Med* 2017;45:940–8. doi:10.1097/CCM.0000000000002323.
- [15] Gordon AC, Russell JA, Walley KR, Singer J, Ayers D, Storms MM, et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med* 2010;36:83–91. doi:10.1007/s00134-009-1687-x.
- [16] Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M, Cepkova M, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:509–18. doi:10.1001/jama.2016.10485.
- [17] Choudhury A, Kedarisetty CK, Vashishtha C, Saini D, Kumar S, Maiwall R, et al. A randomized trial comparing terlipressin and noradrenaline in patients with cirrhosis and septic shock. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2017;37:552–61. doi:10.1111/liv.13252.
- [18] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45:486–552. doi:10.1097/CCM.0000000000002255.
- [19] Leone M, Boyle WA. Decreased vasopressin responsiveness in vasodilatory septic shock-like conditions. *Crit Care Med* 2006;34:1126–30. doi:10.1097/01.CCM.0000206466.56669.BE.
- [20] Corrêa TD, Takala J, Jakob SM. Angiotensin II in septic shock. *Crit Care Lond Engl* 2015;19:98. doi:10.1186/s13054-015-0802-3.
- [21] du Cheyron D, Lesage A, Daubin C, Ramakers M, Charbonneau P. Hyperreninemic hypoaldosteronism: a possible etiological factor of septic shock-induced acute renal failure. *Intensive Care Med* 2003;29:1703–9. doi:10.1007/s00134-003-1986-6.
- [22] Mederle K, Schweda F, Kattler V, Dobliger E, Miyata K, Höcherl K, et al. The angiotensin II AT1 receptor-associated protein Arap1 is involved in sepsis-induced hypotension. *Crit Care Lond Engl* 2013;17:R130. doi:10.1186/cc12809.
- [23] Bucher M, Ittner KP, Hobbhahn J, Taeger K, Kurtz A. Downregulation of angiotensin II type 1 receptors during sepsis. *Hypertens Dallas Tex* 1979 2001;38:177–82.
- [24] Wan L, Langenberg C, Bellomo R, May CN. Angiotensin II in experimental hyperdynamic sepsis. *Crit Care Lond Engl* 2009;13:R190. doi:10.1186/cc8185.
- [25] Antonucci E, Gleeson PJ, Annoni F, Agosta S, Orlando S, Taccone FS, et al. Angiotensin II in Refractory Septic Shock. *Shock Augusta Ga* 2017;47:560–6. doi:10.1097/SHK.0000000000000807.
- [26] Wray GM, Coakley JH. Severe septic shock unresponsive to noradrenaline. *Lancet Lond Engl* 1995;346:1604.
- [27] Thomas VL, Nielsen MS. Administration of angiotensin II in refractory septic shock. *Crit Care Med* 1991;19:1084–6.
- [28] Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, Davison D, Honiq J, Alotaibi Z, et al.

Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care Lond Engl* 2014;18:534. doi:10.1186/s13054-014-0534-9.

[29] Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med* 2017;377:419–30. doi:10.1056/NEJMoa1704154.

[30] Tumlin JA, Murugan R, Deane AM, Ostermann M, Busse LW, Ham KR, et al. Outcomes in Patients with Vasodilatory Shock and Renal Replacement Therapy Treated with Intravenous Angiotensin II. *Crit Care Med* 2018. doi:10.1097/CCM.0000000000003092.

[31] Groeneveld AB, Hartemink KJ, de Groot MC, Visser J, Thijs LG. Circulating endothelin and nitrate-nitrite relate to hemodynamic and metabolic variables in human septic shock. *Shock Augusta Ga* 1999;11:160–6.

[32] Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet Lond Engl* 2002;360:219–23. doi:10.1016/S0140-6736(02)09459-X.

[33] Landín L, Lorente JA, Renes E, Cañas P, Jorge P, Liste D. Inhibition of nitric oxide synthesis improves the vasoconstrictive effect of noradrenaline in sepsis. *Chest* 1994;106:250–6.

[34] Pastor CM, Billiar TR. Nitric oxide causes hyporeactivity to phenylephrine in isolated perfused livers from endotoxin-treated rats. *Am J Physiol* 1995;268:G177-182. doi:10.1152/ajpgi.1995.268.1.G177.

[35] Broccard A, Hurni JM, Eckert P, Liaudet L, Schaller MD, Lazor R, et al. Tissue oxygenation and hemodynamic response to NO synthase inhibition in septic shock. *Shock Augusta Ga* 2000;14:35–40.

[36] Bakker J, Grover R, McLuckie A, Holzapfel L, Andersson J, Lodato R, et al. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe sepsis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med* 2004;32:1–12. doi:10.1097/01.CCM.0000105118.66983.19.

[37] Watson D, Grover R, Anzueto A, Lorente J, Smithies M, Bellomo R, et al. Cardiovascular effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) in patients with septic shock: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med* 2004;32:13–20. doi:10.1097/01.CCM.0000104209.07273.FC.

[38] Grover R, Zaccardelli D, Colice G, Guntupalli K, Watson D, Vincent JL. An open-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor, N(G)-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88), in patients with septic shock. *Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. Crit Care Med* 1999;27:913–22.

[39] López A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:21–

30. doi:10.1097/01.CCM.0000105581.01815.C6.

[40] Lamontagne F, Meade MO, Hébert PC, Asfar P, Lauzier F, Seely AJE, et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2016;42:542–50. doi:10.1007/s00134-016-4237-3.

[41] Rosselet A, Feihl F, Markert M, Gnaegi A, Perret C, Liaudet L. Selective iNOS inhibition is superior to norepinephrine in the treatment of rat endotoxic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:162–70. doi:10.1164/ajrccm.157.1.9701017.

[42] Kadoi Y, Goto F. Selective inducible nitric oxide inhibition can restore hemodynamics, but does not improve neurological dysfunction in experimentally-induced septic shock in rats. *Anesth Analg* 2004;99:212–20.

[43] Wray GM, Millar CG, Hinds CJ, Thiernemann C. Selective inhibition of the activity of inducible nitric oxide synthase prevents the circulatory failure, but not the organ injury/dysfunction, caused by endotoxin. *Shock* 1998;9:329–35.

[44] Rosengarten B, Wolff S, Klatt S, Schermuly RT. Effects of inducible nitric oxide synthase inhibition or norepinephrine on the neurovascular coupling in an endotoxic rat shock model. *Crit Care Lond Engl* 2009;13:R139. doi:10.1186/cc8020.

[45] Keaney JF, Puyana JC, Francis S, Loscalzo JF, Stamler JS, Loscalzo J. Methylene blue reverses endotoxin-induced hypotension. *Circ Res* 1994;74:1121–5.

[46] Mayer B, Brunner F, Schmidt K. Inhibition of nitric oxide synthesis by methylene blue. *Biochem Pharmacol* 1993;45:367–74.

[47] Kirov MY, Evgenov OV, Evgenov NV, Egorina EM, Sovershaev MA, Sveinbjörnsson B, et al. Infusion of methylene blue in human septic shock: a pilot, randomized, controlled study. *Crit Care Med* 2001;29:1860–7.

[48] Memis D, Karamanlioglu B, Yuksel M, Gemlik I, Pamukcu Z. The influence of methylene blue infusion on cytokine levels during severe sepsis. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:755–62.

[49] Dünser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med* 2009;24:293–316. doi:10.1177/0885066609340519.

[50] Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007;35:1599–608. doi:10.1097/01.CCM.0000266683.64081.02.

[51] Abi-Gerges N, Tavernier B, Mebazaa A, Faivre V, Paqueron X, Payen D, et al. Sequential changes in autonomic regulation of cardiac myocytes after in vivo endotoxin injection in rat. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1196–204. doi:10.1164/ajrccm.160.4.9808149.

[52] Tang C, Liu MS. Initial externalization followed by internalization of beta-adrenergic receptors in rat heart during sepsis. *Am J Physiol* 1996;270:R254–263.

[53] Tang C, Yang J, Wu LL, Dong LW, Liu MS. Phosphorylation of beta-adrenergic receptor leads to its redistribution in rat heart during sepsis. *Am J Physiol* 1998;274:R1078–

1086.

- [54] Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH. Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med* 1993;21:31–9.
- [55] Cariou A, Pinsky MR, Monchi M, Laurent I, Vinsonneau C, Chiche J-D, et al. Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? *Intensive Care Med* 2008;34:917–22. doi:10.1007/s00134-008-1022-y.
- [56] Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717–22. doi:10.1056/NEJM199406163302404.
- [57] Kimmoun A, Louis H, Al Kattani N, Delemazure J, Dessales N, Wei C, et al. β 1-Adrenergic Inhibition Improves Cardiac and Vascular Function in Experimental Septic Shock. *Crit Care Med* 2015;43:e332-340. doi:10.1097/CCM.0000000000001078.
- [58] Aboab J, Sebillé V, Jourdain M, Mangalaboyi J, Gharbi M, Mansart A, et al. Effects of esmolol on systemic and pulmonary hemodynamics and on oxygenation in pigs with hypodynamic endotoxin shock. *Intensive Care Med* 2011;37:1344–51. doi:10.1007/s00134-011-2236-y.
- [59] Suzuki T, Morisaki H, Serita R, Yamamoto M, Kotake Y, Ishizaka A, et al. Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit Care Med* 2005;33:2294–301.
- [60] Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Kampmeier T, Orecchioni A, et al. Microvascular effects of heart rate control with esmolol in patients with septic shock: a pilot study. *Crit Care Med* 2013;41:2162–8. doi:10.1097/CCM.0b013e31828a678d.
- [61] Morelli A, Singer M, Ranieri VM, D'Egidio A, Mascia L, Orecchioni A, et al. Heart rate reduction with esmolol is associated with improved arterial elastance in patients with septic shock: a prospective observational study. *Intensive Care Med* 2016;42:1528–34. doi:10.1007/s00134-016-4351-2.
- [62] Mathieu C, Zieleskiewicz L, Leone M. Beta-blockers in septic shock: a magnifying glass on the relation heart vessel. *J Thorac Dis* 2016;8:E802–4. doi:10.21037/jtd.2016.07.12.
- [63] Du W, Liu D, Long Y, Wang X. The β -Blocker Esmolol Restores the Vascular Waterfall Phenomenon After Acute Endotoxemia. *Crit Care Med* 2017;45:e1247–53. doi:10.1097/CCM.0000000000002721.
- [64] Macchia A, Romero M, Comignani PD, Mariani J, D'Ettorre A, Prini N, et al. Previous prescription of β -blockers is associated with reduced mortality among patients hospitalized in intensive care units for sepsis. *Crit Care Med* 2012;40:2768–72. doi:10.1097/CCM.0b013e31825b9509.
- [65] Gore DC, Wolfe RR. Hemodynamic and metabolic effects of selective beta1 adrenergic blockade during sepsis. *Surgery* 2006;139:686–94. doi:10.1016/j.surg.2005.10.010.
- [66] Schmittinger CA, Dünser MW, Haller M, Ulmer H, Luckner G, Torgersen C, et al. Combined milrinone and enteral metoprolol therapy in patients with septic myocardial

depression. *Crit Care Lond Engl* 2008;12:R99. doi:10.1186/cc6976.

[67] Balik M, Rulisek J, Leden P, Zakharchenko M, Otahal M, Bartakova H, et al. Concomitant use of beta-1 adrenoreceptor blocker and norepinephrine in patients with septic shock. *Wien Klin Wochenschr* 2012;124:552–6. doi:10.1007/s00508-012-0209-y.

[68] Morelli A, Ertmer C, Westphal M, Rehberg S, Kampmeier T, Ligges S, et al. Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1683–91. doi:10.1001/jama.2013.278477.

[69] Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth* 2011;107:57–64. doi:10.1093/bja/aer093.

[70] Teng J, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M. Vitamin C: The next step in sepsis management? *J Crit Care* 2018;43:230–4. doi:10.1016/j.jcrc.2017.09.031.

[71] Schorah CJ, Downing C, Piripitsi A, Gallivan L, Al-Hazaa AH, Sanderson MJ, et al. Total vitamin C, ascorbic acid, and dehydroascorbic acid concentrations in plasma of critically ill patients. *Am J Clin Nutr* 1996;63:760–5.

[72] Wilson JX. Mechanism of action of vitamin C in sepsis: ascorbate modulates redox signaling in endothelium. *BioFactors Oxf Engl* 2009;35:5–13. doi:10.1002/biof.7.

[73] Koekkoek WACK, van Zanten ARH. Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr* 2016;31:457–74. doi:10.1177/0884533616653832.

[74] Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med* 2014;12:32. doi:10.1186/1479-5876-12-32.

[75] Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, Khalili H. Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract* 2016;5:94–100. doi:10.4103/2279-042X.179569.

[76] Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* 2017;151:1229–38. doi:10.1016/j.chest.2016.11.036.

[77] Shoji H, Tani T, Hanasawa K, Kodama M. Extracorporeal endotoxin removal by polymyxin B immobilized fiber cartridge: designing and antiendotoxin efficacy in the clinical application. *Ther Apher Off J Int Soc Apher Jpn Soc Apher* 1998;2:3–12.

[78] Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki Y, Inoue T, Shoji H, Shimada N, et al. Combination therapy with polymyxin B-immobilized fibre haemoperfusion and teicoplanin for sepsis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect* 2003;53:58–63.

[79] Vincent J-L, Laterre P-F, Cohen J, Burchardi H, Bruining H, Lerma FA, et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock Augusta Ga* 2005;23:400–5.

[80] Cantaluppi V, Assenzio B, Pasero D, Romanazzi GM, Pacitti A, Lanfranco G, et al. Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors. *Intensive Care Med* 2008;34:1638–45. doi:10.1007/s00134-008-1124-6.

- [81] Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:2445–52. doi:10.1001/jama.2009.856.
- [82] Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med* 2015;41:975–84. doi:10.1007/s00134-015-3751-z.
- [83] Klein DJ, Foster D, Schorr CA, Kazempour K, Walker PM, Dellinger RP. The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014;15:218. doi:10.1186/1745-6215-15-218.
- [84] Dellinger P. EUPHRATES: evaluating the use of polymyxin B hemoperfusion in a randomized controlled trial of adults treated for endotoxemia and septic shock, Toronto: 2016.
- [85] Fujii T, Ganeko R, Kataoka Y, Featherstone R, Bagshaw SM, Furukawa TA. Polymyxin B-immobilised haemoperfusion and mortality in critically ill patients with sepsis/septic shock: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e012908. doi:10.1136/bmjopen-2016-012908.
- [86] Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:1701–6. doi:10.1097/CCM.0b013e318174db05.
- [87] Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;100:483–90.
- [88] Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, Beauchet A, Bourdarias JP. Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit Care Med* 1990;18:1055–60.
- [89] MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S. Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc* 2011;12:133–6. doi:10.1097/PCC.0b013e3181e2a4a1.
- [90] Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017;45:1061–93. doi:10.1097/CCM.0000000000002425.
- [91] Bréchet N, Luyt C-E, Schmidt M, Leprince P, Trouillet J-L, Léger P, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med* 2013;41:1616–26. doi:10.1097/CCM.0b013e31828a2370.
- [92] Park TK, Yang JH, Jeon K, Choi S-H, Choi J-H, Gwon H-C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory septic shock in adults. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2015;47:e68-74. doi:10.1093/ejcts/ezu462.
- [93] Cheng A, Sun H-Y, Tsai M-S, Ko W-J, Tsai P-R, Hu F-C, et al. Predictors of survival

in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation with severe infections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:1526–1536.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.08.038.

Tableau 1. Etudes définissant la dose de noradrénaline associée à un choc septique réfractaire

Etudes	Nombre	Dose-seuil
Auchet <i>et al.</i> [9]	106	1 $\mu\text{g/kg/min}$
Martin <i>et al.</i> [8]	324	1 $\mu\text{g/kg/min}$
Monti <i>et al.</i> [3]	52	0,25 $\mu\text{g/kg/min}$
Svoboda <i>et al.</i> [4]	30	0,6 $\mu\text{g/kg/min}$
Katsaragakis <i>et al.</i> [5]	12	4 $\mu\text{g/kg/min}$
Leone <i>et al.</i> [7]	17	2 $\mu\text{g/kg/min}$
O'Brien <i>et al.</i> [6]	8	0,59 $\mu\text{g/kg/min}$

Tableau 2. Vasopresseurs adjonctifs à la noradrénaline

Etudes	Design	Nombre	Intervention	Résultats
Vasopressine / Terlipressine				
Russel <i>et al.</i> (VASST) [14]	Randomisée, multicentrique, patients en choc septique recevant au moins 5µg/min de noradrénaline	778	Vasopressine (0,01 à 0,03U/min) vs. Noradrénaline seule	Pas de différence sur la mortalité à 28 et 90 jours, dysfonction d'organe, durée de séjour en réanimation et à l'hôpital et complications Mortalité à 28 jours diminuée dans le groupe vasopressine dans le sous-groupe choc septique moins sévère
Gordon <i>et al.</i> (VANISH) [16]	Randomisée, multicentrique, patients en choc septique	409	Vasopressine (jusqu'à 0,06U/min) vs. noradrénaline (jusqu'à 12 µg/min) En association ou non avec de l'hydrocortisone	Pas de différence sur la mortalité à 28 jours, le nombre de jours sans insuffisance rénale, durée de séjour en réanimation et à l'hôpital et complications Recours à l'épuration extra-rénale moindre dans le groupe vasopressine
Choudhury <i>et al.</i> [17]	Randomisée, monocentrique, patients cirrhotiques en choc septique	84	Terlipressine (1,3-5,2 µg/min) vs. noradrénaline (7.5µg/min-60 µg/min)	Maintien d'une PAM > 65mmHg à 48h : 92,9% dans le groupe terlipressine vs. 69,1% dans le groupe noradrénaline Mortalité à 48h et saignement varice diminués dans le groupe terlipressine Effets adverses et recours à une thérapie de sauvetage

augmentés dans le
groupe terlipressine

Angiotensine II

Chawla <i>et al.</i> (ATHOS) [28]	Randomisée, monocentrique, phase 2 patients en choc distributif	20	Angiotensine II (débutée à 20 ng/kg/min et titrée pour maintenir une PAM à 65 mmHg) vs. placebo pendant 6 heures	Dose d'angiotensine II pour obtenir PAM à 65 mmHg : 5-40 ng/kg/min Tendance à une diminution des doses de noradrénaline à H1 et H2 dans le groupe angiotensine II Pas de différence sur mortalité à 30 jours et complications
Khanna <i>et al.</i> (ATHOS 3) [29]	Randomisée, patients en choc distributif et plus de 0,2 μ g/kg/min de noradrénaline (ou équivalent) pendant au moins 6 heures	344	Angiotensine II (débutée à 20 ng/kg/min et titrée pour obtenir une PAM minimale à 75 mmHg) vs. placebo	Objectif principal : augmentation de la PAM d'au moins 10 mmHg ou au moins à 75 mmHg à la 3 ^{ème} heure, sans augmentation des doses des autres vasopresseurs, atteint chez 69,9 % des patients du groupe angiotensine II contre 23,4 % du groupe placebo Besoin en vasopresseur à H3 et SOFA cardiovasculaire à H48 moindre dans le groupe angiotensine II Pas de différence sur les effets indésirables graves et sur la mortalité à 28 jours

Bétabloquants

Morelli <i>et al.</i> [68]	Randomisée, phase 2 patients en choc septique	154	Esmolol titré pour diminuer la fréquence cardiaque entre 80 et 94 btm/min	Fréquence cardiaque, besoin en noradrénaline, remplissage vasculaire et mortalité à 28 jours diminués dans le groupe esmolol Volume d'éjection systolique augmenté dans le groupe esmolol
----------------------------	---	-----	---	--

Vitamine C

Fowler <i>et al.</i> [74]	Randomisée, monocentrique, phase 1 patients en sepsis sévère	24	Vitamine C à 50 mg/kg/24heures, à 200 mg/kg/24 heures ou placebo pendant 4 jours	Aucun effet indésirable observé Diminution du score de SOFA dans les groupes vitamine C
Zabet <i>et al.</i> [75]	Randomisée, monocentrique patients en choc septique	28	Vitamine C (100mg/kg/24heures) pendant 72 heures vs. placebo	Dose et la durée d'administration de noradrénaline ainsi que la mortalité à 28 jours significativement diminuées dans le groupe vitamine C
Marik <i>et al.</i> [76]	Rétrospective type avant-après, patients en choc septique ou sepsis sévère	47	Administration intraveineuse conjointe de vitamine C (6 g/j pendant 4 jours), d'hydrocortisone (200 mg/j pendant 7 jours) et de thiamine (400 mg/j pendant 4 jours)	Diminution de la mortalité hospitalière, des besoins en noradrénaline et du score de SOFA

Tableau 3. Méthodes de suppléance de la dysfonction vasculaire impliquant une circulation extracorporelle

Etudes	Design	Nombre	Intervention	Résultats
Nakamura <i>et al.</i> [78]	Randomisée, patients en choc septique documenté à SARM	60	4 groupes : hémoperfusion de polymyxine, teicoplanine, teicoplanine et hémoperfusion de polymyxine, conventionnel	Meilleure survie dans le groupe traité par association de teicoplanine et hémoperfusion de polymyxine
Vincent <i>et al.</i> [79]	Randomisée, multicentrique, patients en choc septique à point de départ abdominal	36	Traitement conventionnel vs. traitement conventionnel associé à 1 séance d'hémoperfusion	Pas de différence de score SOFA entre les 2 groupes Augmentation de l'index cardiaque dans le groupe hémoperfusion
Cantaluppi <i>et al.</i> [80]	Randomisée, multicentrique, patients en choc septique avec bactériémie à BGN	60	Traitement conventionnel selon les recommandations de la SSC vs. traitement conventionnel associé à 2 séances d'hémoperfusion	Moins d'insuffisance rénale aigüe dans le groupe hémoperfusion
Cruz <i>et al.</i> (EUPHAS) [81]	Randomisée, multicentrique, patients en choc septique à point de départ abdominal	64	Traitement conventionnel vs. traitement conventionnel associé à 2 séances d'hémoperfusion	Niveau de PAM plus élevé, diminution recours aux vasopresseurs dans le groupe hémoperfusion
Payen <i>et al.</i> (ABDOMIX) [82]	Randomisée, multicentrique, patients en choc septique à point de départ abdominal	243	Traitement conventionnel vs. traitement conventionnel associé à 2 séances d'hémoperfusion	Pas de différence sur la mortalité à 28 jours
Klein <i>et al.</i> [83] Dellinger (EUPHRATES) [84]	Randomisée, multicentrique, aveugle, patients en choc septique avec endotoxémie $\geq 0,6$	446	2 séances d'hémoperfusion	Pas de différence sur la mortalité à 28 jours

BGN: bacille gram négatif

PAM: pression artérielle moyenne

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assessment

SSC : Surviving Sepsis Campaign

Figure 1. Les différentes interventions devant un choc vasoplégique. Aucune stratégie n'a démontré son efficacité sur la survie.

