



Article scientifique

Article

2016

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Sepsis chez le sujet âgé : quelles spécificités ?

Roux, Xavier; Huttner, Benedikt; Pugin, Jérôme; Prendki, Virginie; Reny, Jean-Luc

How to cite

ROUX, Xavier et al. Sepsis chez le sujet âgé : quelles spécificités ? In: Revue médicale suisse, 2016, vol. 12, n° 538, p. 1917–1921.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:99545>

Sepsis chez le sujet âgé: quelles spécificités?

Drs XAVIER ROUX^a, BENEDIKT HUTTNER^b, Pr JÉRÔME PUGIN^c, Dr VIRGINIE PRENDKI^a et Pr JEAN-LUC RENY^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 1917-21

Le sepsis est une pathologie fréquente, caractérisée par une réponse inflammatoire systémique inappropriée, consécutive à une infection, à l'origine de dysfonctions d'organes mettant en jeu le pronostic vital. Chez le sujet âgé, le sepsis est souvent de diagnostic difficile. De nouvelles définitions, aidées par des scores clinico-biologiques, permettent une reconnaissance plus précoce des états septiques à risque de mauvaise évolution. La précocité de la prise en charge, chez des sujets âgés aux défenses immunitaires et réserves physiologiques diminuées, est un élément essentiel du pronostic. Les principes de prise en charge du sepsis chez le sujet âgé diffèrent peu du sujet plus jeune avec néanmoins la problématique de l'admission ou non en milieu de soins intensifs en fonction du niveau de soins préalablement défini, des comorbidités du patient et des objectifs de soins.

Sepsis: particularities in the elderly patients

Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to an infection. The clinical presentation of sepsis in the elderly is very variable and sepsis is therefore challenging to diagnose in this population. The new sepsis definitions published in 2016, which are based on objective clinical and biological scores, should lead to earlier recognition and diagnosis. Treatment should start as soon as possible because the specific pathophysiological changes of aging increase the risk of a sudden deterioration to septic shock. Physicians should treat elderly patients with sepsis according to internationally recommended guidelines but should take into account specific aspects related to the elderly. These aspects include the presence of specific comorbidities and the need to clarify the overall objectives of care when deciding to admit a patient to the intensive care unit.

INTRODUCTION

Le sepsis constitue une des principales causes de mortalité d'origine infectieuse tant en médecine ambulatoire qu'en milieu hospitalier chez le patient d'âge gériatrique. Sa mortalité varie de manière importante selon les séries, de 17 à près de 40% pour les sepsis avec état de choc. Il semble néanmoins que la mortalité soit à la baisse en raison des progrès de la réanimation et d'une meilleure reconnaissance des états septiques graves.¹ Chez le sujet âgé, la fréquence du sepsis est élevée et le pronostic généralement plus sévère. A la baisse des défenses immunitaires liées à l'âge s'ajoutent bien souvent

le retard diagnostique, le caractère pauci-symptomatique des états septiques graves, masqué par les médicaments et comorbidités associées, ainsi que le manque de réserves physiologiques à l'origine de la dégradation rapide des fonctions vitales, notamment hémodynamique. L'enjeu de la prise en charge chez le sujet âgé est donc multiple: diagnostiquer le plus précocement les patients en sepsis ou susceptibles de le devenir, débiter une réanimation guidée par les recommandations de la Société européenne de soins intensifs de 2012 en tenant compte des spécificités du sujet âgé et envisager, le cas échéant, une limitation thérapeutique selon les objectifs de soins de chaque patient, en cas de non-réponse initiale ou encore d'évolution secondairement défavorable.²

SEPSIS ET CHOC SEPTIQUE: DE NOUVELLES DÉFINITIONS

Le sepsis et le choc septique ont connu plusieurs définitions au cours du temps, variant en fonction des connaissances physiopathologiques ainsi que de la nécessité d'un diagnostic le plus précoce des états infectieux susceptibles d'évoluer vers l'état de choc septique. Les recommandations internationales de 2012 (Surviving Sepsis Campaign²) distinguaient plusieurs niveaux de sévérité: 1) le sepsis comme étant un état inflammatoire selon les critères SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) en relation avec une cause infectieuse, 2) le sepsis sévère correspondant à un sepsis avec apparition d'une défaillance d'organe et 3) le choc septique, défini comme un sepsis sévère avec une altération hémodynamique persistante après remplissage vasculaire. De nouvelles définitions ont été proposées par un groupe d'experts internationaux (Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)) en février 2016 dans l'idée de simplifier les définitions des états infectieux sévères et d'identifier plus précocement ces états susceptibles d'évolution défavorable en l'absence d'un traitement rapide et bien conduit.³ Le but en était d'éliminer les critères de SIRS car il a bien été établi qu'une proportion non négligeable de patients avec sepsis avérés n'étaient pas admis avec les critères de SIRS.⁴ Le score SOFA (Sequential (Sepsis related) Organ Failure Assessment Score) permet l'évaluation des défaillances d'organes, même débutantes, liées au sepsis et repose sur l'évaluation de six items: fonction neurologique, respiratoire, hépatique, hémodynamique, rénale et coagulation.

Sur le plan purement physiopathologique, le sepsis peut se définir comme la réponse inflammatoire inappropriée à une infection, le plus souvent bactérienne, conduisant à une ou plusieurs défaillances d'organes. On distingue donc le sepsis et, a fortiori le choc septique, des états infectieux à réponse

^aService de médecine interne et réhabilitation, Département de médecine interne, réhabilitation et gériatrie, site des Trois-Chêne, ^bService des maladies infectieuses, Département des spécialités médicales, ^cService des soins intensifs, Département d'anesthésiologie, pharmacologie et des soins intensifs, HUG, 1211 Genève 14 xavier.roux@hcuge.ch

TABLEAU 1**Critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS)****Le SIRS est défini par la présence d'au moins 2 des 4 critères suivants**

- Température fièvre > 38° C ou < 36° C
- Tachycardie > 90 pouls/min
- Tachypnée avec FR > 20/min ou PaCO₂ < 4,3 kPa
- Hyperleucocytose avec GB > 12 000 ou < 4 000/mm³ ou > 10% de formes immatures

(D'après la réf. 26).

appropriée. Cependant, la définition clinique du sepsis est plus difficile, notamment chez le sujet âgé, en raison du caractère fruste de certains symptômes à un âge avancé, des comorbidités pouvant interférer avec le tableau clinique de sepsis, ainsi que la polymédication masquant ou aggravant les symptômes (β-bloquants, diurétiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques notamment).^{5,6} La nécessité de mettre en évidence une ou plusieurs défaillances d'organes dans un contexte infectieux et inflammatoire avéré a conduit à l'élaboration de scores, cliniques et biologiques, utiles pour le clinicien.

Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) permet de définir un état de réponse inflammatoire systémique le plus souvent consécutive à une infection. Un SIRS d'origine infectieux définit l'«état septique» sans distinguer les réponses physiologiques à l'infection (fièvre et hyperleucocytose notamment) des réponses pathologiques susceptibles de conduire à une ou plusieurs défaillances d'organes (**tableau 1**).

Le sepsis s'est défini donc comme un état inflammatoire d'origine infectieuse (répondant ou non aux critères de SIRS) avec une ou plusieurs défaillances d'organes basées sur un score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) supérieur ou égal à 2 (**tableau 2**). Le score SOFA est fait de six items évaluant la gravité des principales fonctions vitales du patient avec une addition des points pour chaque organe testé. Ce score est essentiellement clinique et biologique. En cas de défaillance hémodynamique objectivée par une hypotension artérielle persistante (pression artérielle moyenne < 65 mmHg) ou un lactate sanguin > 2 mmol/l ne répondant pas à un remplissage initial bien conduit, on parle de choc septique.

PARTICULARITÉS GÉRIATRIQUES

Le sepsis est une pathologie dont la fréquence augmente avec l'âge⁷ et constitue la première cause de mortalité d'origine infectieuse notamment dans la population gériatrique. Sur le plan physiopathologique, une réponse immunitaire inadaptee, consécutive à l'immunosénescence, est souvent invoquée chez le patient âgé. Cette baisse des défenses immunitaires pourrait expliquer la susceptibilité accrue des patients âgés à l'infection, à son développement systémique et à sa rapide aggravation dans le temps.^{8,9}

En pratique clinique, la difficulté de la prise en charge du sepsis et/ou choc septique chez le sujet âgé est triple:

- difficulté diagnostique avec une symptomatologie infectieuse souvent fruste (absence d'état fébrile plus fréquente) parfois masquée par une polymédication (anti-inflammatoires, β-bloquants). Les signes cliniques sont volontiers peu

TABLEAU 2**Score SOFA**

SOFA: Sequential (Sepsis related) Organ Failure Assessment Score;
PAM: pression artérielle moyenne; PaO₂: pression artérielle partielle en O₂;
FiO₂: fraction d'O₂ inspiré. Dose des catécholamines en µg/kg/min.

Système	Score 0	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FiO ₂ mmHg (kPa)	≥ 400 (53,3)	< 400 (53,3)	< 300 (40)	< 200 (26,7) avec support respiratoire	< 100 (13,3) avec support respiratoire
Coagulation Plaquettes × 10 ³ /µl	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hépatique Bilirubine, mg/dl	< 1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2-5,9 (33-101)	6-11,9 (102-204)	> 12 (204)
Cardiovasculaire	PAM ≥ 70 mmHg	PAM < 70 mmHg	Dopamine < 5 ou dobutamine	Dopamine 5,1-15 ou adrénaline ≤ 0,1 ou noradrénaline ≤ 0,1	Dopamine > 15 ou adrénaline > 0,1 ou noradrénaline > 0,1
Système nerveux central Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Fonction rénale créatininémie mg/dl (µmol/l) Diurèse ml/jour	< 1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440) < 500	5 (440) < 200

spécifiques (état confusionnel, anxiété, faiblesse généralisée, incontinence nouvelle).^{10,11} De plus, il existe de nombreux facteurs confondants que constituent les comorbidités fréquemment rencontrées chez le patient gériatrique: insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, état cognitif sous-jacent altéré. Ces difficultés peuvent parfois conduire à un retard de prise en charge, l'étiologie infectieuse n'étant pas rapidement identifiée comme cause de la symptomatologie du patient et des dégradations de ses fonctions vitales.

- Difficulté de traitement: les grands principes de prise en charge du sepsis ou du choc septique chez le sujet âgé diffèrent peu de l'adulte jeune. La précocité de l'antibiothérapie et une réanimation liquidienne et hémodynamique, basée sur le rétablissement d'une perfusion tissulaire adéquate rapide, sont également applicables chez le sujet âgé. Néanmoins, le choix de l'antibiotique doit tenir compte des spécificités gériatriques avec un risque augmenté de bactéries multirésistantes (BMR) chez des patients en contact plus fréquent avec les milieux de soins hospitaliers, et plus souvent exposés aux antibiotiques. La provenance du patient (EMS) peut également le prédisposer au portage de BMR, bien que la pertinence clinique de ce point reste débattue par rapport au choix initial de l'antibiothérapie. Notamment, dans le contexte d'un portage connu de BMR et/ou d'un traitement antibiotique récent (surtout avec des fluoroquinolones ou des céphalosporines), le seuil pour mettre des antibiotiques à large spectre doit être relativement bas. Toutefois, un abus de traitements

antibiotiques à large spectre est également à éviter, car il favorise ultérieurement la propagation de BMR. Dans la réalité clinique, il peut être difficile de réconcilier les principes d'un usage responsable des antibiotiques et l'intérêt d'offrir le traitement « optimal » pour le patient individuel au début de la prise en charge d'un sepsis.

La réanimation liquidienne initiale est souvent rendue compliquée par l'existence de comorbidités notamment cardiaque avec rapidement une surcharge pulmonaire liquidienne par rapport au sujet jeune lors du remplissage initial en raison d'une défaillance cardiaque gauche plus fréquente. L'utilisation précoce d'amines et un monitoring cardiaque invasif sont souvent utiles chez le sujet âgé afin de guider au mieux l'apport liquidien et ainsi diminuer le risque de surcharge cardiaque gauche.^{12,13}

- Difficultés de prise en charge globale: la survenue d'un état septique chez le patient d'âge gériatrique entraîne bien souvent des décompensations de pathologies préexistantes. Il a été notamment mis en évidence un risque accru d'événements vasculaires, coronariens ou cérébraux.¹⁴⁻¹⁶ L'atteinte cérébrale lors d'un sepsis est à l'origine d'aggravation de troubles cognitifs durables dans le temps.¹⁷ La difficulté consiste aussi à définir très clairement et précocement les objectifs thérapeutiques et le pronostic, non seulement en termes de survie, mais également de pronostic fonctionnel à long terme. Cette évaluation est difficile, mais nécessaire afin d'adapter le niveau de soins au patient, en ayant préalablement pris l'avis du patient lui-même, ou de son représentant thérapeutique si l'état du patient ne lui permet pas de s'exprimer. L'expression de directives anticipées et la définition du niveau de soins voulu par le patient avant ou dès son hospitalisation doivent être encouragées.

PRISE EN CHARGE ET GRADATION/LIMITATION DES SOINS

Le sepsis et le choc septique du sujet âgé doivent être regardés comme une pathologie infectieuse sévère à haut risque de mauvaise évolution chez un patient aux réserves physiologiques souvent limitées. L'âge est un facteur de risque indépendant de mortalité. Cependant, il est important de garder à l'esprit que de nombreux patients d'âge gériatrique répondront favorablement à une prise en charge précoce et adaptée. La précocité de l'initiation d'une antibiothérapie efficace, souvent intraveineuse à large spectre, prend toute son importance chez le patient gériatrique, avant que n'apparaissent des défaillances d'organes rapidement irréversibles.¹² Pour aider le clinicien, le score Quick SOFA (qSOFA) est proposé par le groupe d'experts international à l'origine du dernier consensus sur les états septiques (Sepsis-3).³ Il s'agit d'un score clinique simple, applicable au lit du patient, qui permet d'alerter le clinicien sur un état septique poten-

tiellement sévère (**tableau 3**). Cette évaluation permet d'identifier rapidement les patients à risque, et doit être confirmée secondairement par la réalisation du score SOFA. Un score qSOFA égal ou supérieur à 2 indique un risque de sepsis (selon les nouvelles définitions) et doit faire pratiquer un score SOFA.

La discussion du lieu de prise en charge du patient doit tenir compte de plusieurs paramètres, basés sur l'attitude générale et le niveau de soins préalablement défini. Tout sepsis, a fortiori choc septique, devrait être admis dans une unité monitorée en continu, de type soins intensifs ou soins intermédiaires, en fonction de la profondeur et du type de défaillance d'organes. La prise en charge dans une unité hospitalière standard ne se conçoit que chez les patients avec une attitude de soins limités en raison de la volonté du patient, des comorbidités ou d'un état général qui rendrait toute réanimation futile. En raison du caractère aigu et souvent rapidement réversible du sepsis, une prise en charge en soins intermédiaires ou intensifs est malgré tout envisageable pour bon nombre de patients âgés avec une évolution souvent favorable dès lors qu'il n'y a pas nécessité d'une ventilation mécanique ou d'une épuration extrarénale. La mise en place de moyens intensifs, chez des patients âgés sélectionnés, augmente leur survie de manière significative.¹⁸⁻²⁰ L'âge pris isolément ne semble pas être un bon critère prédictif de la survie comme le montrent plusieurs études.²¹ A cet égard, les unités de soins intermédiaires, en l'absence de la nécessité de toute ventilation mécanique, semblent adaptées chez les patients pour lesquels une réanimation intensive ne sera pas envisagée.

Les deux principales sources à l'origine des sepsis chez le sujet âgé sont les infections pulmonaires et urinaires.²² La prise en charge du sepsis et du choc septique a fait l'objet de recommandations de la Surviving sepsis campaign, connue sous le nom de Early goal-directed therapy (EGDT). Ces principes de prise en charge ont montré leurs bénéfices en termes de survie.²³ Chez le sujet âgé, ces recommandations restent pertinentes, mais doivent être adaptées au niveau de soins défini préalablement, au lieu de prise en charge, et à certaines spécificités concernant notamment la tolérance au remplissage initial et aux éventuelles limitations des mesures dites invasives. Si la précocité du traitement antibiotique et le contrôle des foyers infectieux semblent à l'origine du bénéfice de l'EDGT en termes de survie, la mesure et la surveillance dans le temps des paramètres invasifs tels que SvO₂ (nécessitant la mise en place d'un cathéter veineux central) ne semblent pas avoir d'effet significatif sur la survie à 60 jours.^{24,25}

PERSPECTIVES

Dans un contexte de vieillissement global de la population et d'une utilisation rationnelle des ressources à disposition, la prise en charge du sepsis du sujet âgé constitue un défi pour le clinicien. L'orientation du patient dans un milieu de soins intermédiaires ou soins intensifs se basera sur le terrain et les comorbidités plus que l'âge en lui-même. Les scores pronostiques permettant d'envisager l'utilité d'une prise en charge invasive, avec des chances réelles de bonne évolution, sont souvent pris à défaut dans cette population. Il a été démontré

	TABLEAU 3	Score Quick SOFA	
--	-----------	------------------	--

SOFA: Sequential (Sepsis related) Organ Failure Assessment Score.

- Fréquence respiratoire > 22/min
- Altération de l'état de conscience
- Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg

que pour des patients âgés sélectionnés, la survie ne différerait pas des patients plus jeunes, sous réserve des comorbidités multiples surajoutées. Les unités de soins dites intermédiaires semblent une bonne option pour des patients âgés chez qui une ventilation invasive ou hémodialyse ne serait pas envisageable ou non indiquée mais pouvant répondre de manière favorable à une réanimation volémique et hémodynamique ciblée et monitorée, même de manière non invasive. La détection précoce des états septiques d'évolution défavorable est le principal challenge du clinicien chez des patients à haut risque d'infection. Les mesures précoces que sont l'antibiothérapie et le drainage des foyers infectieux, associés à une adaptation précoce des traitements (arrêt des diurétiques et IEC/sartan, correction d'un déficit hydrique débutant) permettraient probablement un gain significatif sur la survie en évitant le recours aux unités de soins intensifs. Le score qSOFA semble particulièrement intéressant dans ce contexte et devrait être appliqué tôt.

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La détection précoce du sepsis est un facteur déterminant à la mise en route d'un traitement approprié dans les meilleurs délais
- L'utilisation des scores qSOFA et SOFA en cas d'état septique constitue une aide pour le clinicien à l'orientation et au traitement du sujet âgé
- La prise en charge du sepsis chez le sujet âgé repose sur les recommandations européennes, en tenant compte des comorbidités du patient et des objectifs de soins préalablement définis

- 1 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.
- 2 *Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
- 3 **Singer M, Deutschman CS, Warren Seymour C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
- 4 Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper J, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629-38.
- 5 Prendki V, Huttner B, Perrier A, Reny JL, Stirnemann J. Pneumonie chez le sujet âgé: y a-t-il des spécificités? *Rev Med Suisse* 2014;10:2081-6.
- 6 Castle SC, Norman DC, Yeh M, Miller D, Yoshikawa TT. Fever response in elderly nursing home residents: Are the older truly colder? *J Am Geriatr Soc* 1991;39:853-7.
- 7 Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.
- 8 De Gaudio AR, Rinaldi S, Chelazzi C, Borraici T. Pathophysiology of sepsis in the elderly: Clinical impact and therapeutic considerations. *Curr Drug Targets* 2009;10:60-70.
- 9 Miller RA. The aging immune system: Primer and prospectus. *Science* 1996;273:70-74.
- 10 Wester AL, Dunlop O, Melby KK, Dahle UR, Wyller TB. Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia. *BMC Infect Dis* 2013;13:346.
- 11 Girard TD, Opal SM, Ely EW. Insights into severe sepsis in older patients: From epidemiology to evidence-based management. *Clin Infect Dis* 2005;40:719-27.
- 12 Lerolle N, Trinquart L, Bornstain C, et al. Increased intensity of treatment and decreased mortality in elderly patients in an intensive care unit over a decade. *Crit Care Med* 2010;38:59-64.
- 13 Palomba H, Corrêa TD, Silva E, Pardini A, Assuncao MS. Comparative analysis of survival between elderly and non-elderly severe sepsis and septic shock resuscitated patients. *Einstein (Sao Paulo)* 2015;13:357-63.
- 14 Wang CC, Peng CL, Wang GJ, Sung FC, Kao CH. Pneumococcal pneumonia and the risk of acute coronary syndrome: A population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2013;168:4480-1.
- 15 Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: Incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation* 2012;125:773-81.
- 16 Goss CH, Carson SS. Is severe sepsis associated with new-onset atrial fibrillation and stroke? *JAMA* 2011;306:2264-6.
- 17 Götz T, Günther A, Witte OW, et al. Long-term sequelae of severe sepsis: Cognitive impairment and structural brain alterations – an MRI study (LossCog MRI). *BMC Neurol* 2014;14:145.
- 18 Lerolle N, Trinquart L, Bornstain C, et al. Increased intensity of treatment and decreased mortality in elderly patients in an intensive care unit over a decade. *Crit Care Med* 2010;38:59-64.
- 19 Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006;34:15-21.
- 20 Lemay AC, Anzueto A, Restrepo MI, Mortensen EM. Predictors of long-term mortality after severe sepsis in the elderly. *Am J Med Sci* 2014;347:282-8.
- 21 Palomba H, Corrêa TD, Silva E, Pardini A, Assuncao MS. Comparative analysis of survival between elderly and non-elderly severe sepsis and septic shock resuscitated patients. *Einstein (Sao Paulo)* 2015;13:357-63.
- 22 Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006;34:15-21.
- 23 Jones AE, Brown MD, Trzeciak S, et al. Emergency Medicine Shock Research Network investigators. The effect of a quantitative resuscitation strategy on mortality in patients with sepsis: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2008;36:2734-9.
- 24 * Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *ProCESS Investigators. N Engl J Med* 2014;370:1683-93.
- 25 ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group P, Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-506.
- 26 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.

* à lire

** à lire absolument