

Management du choc septique en réanimation polyvalente au CHU de Treichville : fréquence, prise en charge et pronostic

Management of septic shock in a polyvalent intensive care unit at Treichville University Hospital, Abidjan: frequency, management and outcome

Adingra SCE¹², Diomande SE¹², Kone K¹⁴, Kouame KA¹², Sai S¹², Mel KF², Koffi A³, Diaby K², Gla A², Ango P¹²⁴, Boua N¹²

1. Université Félix Houphouët-Boigny, UFR des Sciences Médicales, Abidjan, Côte d'Ivoire

2. Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

3. Service d'Anesthésie-Réanimation, Institut de Cardiologie, Abidjan, Côte d'Ivoire

4. Service des Urgences Médicales, CHU de Treichville, Abidjan, Côte d'Ivoire

Auteur correspondant : Dr ADINGRA Stéphane Charles-Evrard Email : charlesevrarda@gmail.com Tel : +225 07 47 97 54 67

Objectifs.

Introduction Le choc septique demeure l'une des premières causes de mortalité en réanimation et les données ouest-africaines restent rares. L'objectif était d'étudier le management du choc septique au service de réanimation du CHU de Treichville. **patients et méthodes.** Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, menée du 1er janvier au 31 décembre 2022 au service de réanimation polyvalente du CHU de Treichville. Étaient inclus les patients admis en choc septique selon les critères Sepsis-3. Les dossiers incomplets n'étaient pas analysés. Les paramètres rapportés étaient ceux de l'admission. **Résultats.** Cinquante patients étaient analysés sur 341 admissions, soit 14,7 %. L'âge moyen était de 42 ± 17 ans et le sex-ratio de 1,3. La détresse respiratoire (72 %) et les troubles de la conscience (44 %) dominaient les motifs d'admission. Une oligurie était présente chez 86 % des patients et une désaturation chez 74 %. Le qSOFA était à 3 chez 54 % des patients et l'IGS II dépassait 50 points chez 60 %. La porte d'entrée était pulmonaire dans 26 % des cas. L'hémoculture n'était réalisée que chez 10 % des patients. Tous recevaient de la noradrénaline et une antibiothérapie probabiliste, triple dans 78 % des cas. La mortalité s'élevait à 76 %. Les troubles de la conscience, la défaillance cérébrale, la défaillance respiratoire et l'intubation étaient associés au décès. **Conclusion.** Le choc septique concernait un patient sur sept admis en réanimation et s'accompagnait d'une mortalité très élevée. L'accès limité au diagnostic microbiologique et la gravité des patients à l'admission constituent les principaux axes d'amélioration.

Mots-clés : choc septique ; réanimation ; noradrénaline ; mortalité ; Côte d'Ivoire

Abstract

Introduction. Septic shock remains a leading cause of death in intensive care units, and data from sub-Saharan African critical care units are scarce. This study aimed to assess the management of septic shock in the intensive care unit of Treichville University Hospital. **Methods.** A retrospective descriptive and analytical study was conducted from January 1 to December 31, 2022. Patients admitted with septic shock, defined according to Sepsis-3 criteria, were included. Records with incomplete data were not analysed. Variables were collected on admission. **Results.** Out of 341 admissions during the study period, 57 patients presented with septic shock; seven records were incomplete and 50 patients were analysed, giving a frequency of 14.7%. Mean age was 42 ± 17 years (range 7–78) and the sex ratio 1.3. Patients came from the operating theatre in 24% of cases and from obstetrics in 18%. Respiratory distress (72%) and impaired consciousness (44%) were the main reasons for admission. Tachycardia was present in 96% of patients, oliguria in 86%, desaturation below 90% in 74%, and a Glasgow Coma Scale below 13 in 82%. qSOFA was 3 in 54% of patients and SAPS II exceeded 50 points in 60%. The pulmonary tract was the most frequent portal of entry (26%), followed by the digestive (20%) and gynaecological (18%) tracts. Anaemia was found in 94% of patients, leucocytosis in 68% and raised creatinine in 60%. Blood cultures were performed in only 10% of patients and chest radiography in 8%. All patients received norepinephrine and empirical antibiotics, triple therapy in 78%; ceftriaxone (88%), metronidazole (76%) and imipenem (74%) were the most frequently prescribed agents. Renal replacement therapy was available for seven patients. Mean length of stay was 6 ± 4 days and mortality reached 76%, mainly from acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. On univariate analysis, impaired consciousness on admission, cerebral failure, respiratory failure and the need for intubation were significantly associated with death. **Conclusion.** Septic shock affected one in seven patients admitted to intensive care and carried a very high mortality. Limited access to microbiological diagnosis and severity on admission are the main areas for improvement.

Keywords: septic shock; intensive care; norepinephrine; mortality; Côte d'Ivoire.

Conflits d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts

Introduction Le choc septique correspond à la forme la plus grave du sepsis. Les définitions issues du troisième consensus international l'identifient par la persistance d'une hypotension artérielle imposant le recours aux vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne d'au moins 65 mmHg, associée à une lactatémie supérieure à 2 mmol/L en dépit d'un remplissage vasculaire adapté [1]. Cette définition, centrée sur la défaillance circulatoire et l'anomalie métabolique qui l'accompagne, identifie un sous-groupe de patients dont la mortalité hospitalière dépasse 40 % dans les séries internationales [1]. La charge mondiale du sepsis a été réévaluée à la hausse au cours de la dernière décennie. L'analyse du Global Burden of Disease a estimé à 48,9 millions le nombre annuel de cas et à 11 millions le nombre de décès attribuables au sepsis, soit près d'un décès sur cinq dans le monde [2]. Cette charge n'est pas répartie de façon homogène : les régions à revenu faible ou intermédiaire, et l'Afrique subsaharienne au premier rang, concentrent l'essentiel des cas et des décès [2]. Les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign, actualisées en 2021, ont structuré la prise en charge autour de la reconnaissance précoce, du remplissage vasculaire initial, de l'administration rapide d'une antibiothérapie probabiliste, du contrôle de la source infectieuse et du recours aux vasopresseurs [3]. Leur application suppose toutefois une disponibilité en lits de réanimation, en monitoring hémodynamique et en microbiologie qui n'est pas acquise dans tous les contextes. C'est précisément sur ce décalage entre le référentiel et les moyens disponibles que reposent les enjeux du choc septique en Afrique de l'Ouest. Les délais d'admission en réanimation y sont souvent longs, les prélèvements microbiologiques peu accessibles et l'antibiothérapie demeure le plus souvent probabiliste, sans documentation ni désescalade ultérieure. Ces contraintes pèsent sur le pronostic, mais leur poids respectif reste mal quantifié faute de données locales publiées. Au CHU de Treichville, le service de réanimation polyvalente reçoit des patients issus du bloc opératoire, des urgences et des services de spécialité, dont une proportion notable présente un choc septique. Aucune évaluation de la prise en charge de ces patients n'y avait été conduite. Nous avons donc entrepris d'étudier le management du choc septique dans ce service. Les objectifs spécifiques étaient de déterminer la fréquence du choc septique parmi les admissions, de décrire les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients à l'admission, d'exposer les modalités thérapeutiques mises en œuvre et de déterminer l'évolution des patients. **Matériel et Méthodes** Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive et analytique, conduite au service de réanimation polyvalente du CHU de Treichville, à Abidjan. Ce service dispose de huit box équipés d'un monitoring multiparamétrique et d'un respirateur,

ainsi que d'une salle d'admission de deux lits. La période d'étude s'étendait du 1er janvier au 31 décembre 2022, soit douze mois. Étaient inclus tous les patients admis durant la période d'étude en état de choc septique. Le diagnostic reposait sur les critères Sepsis-3 : hypotension artérielle persistant après un remplissage vasculaire adéquat, nécessité de vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure ou égale à 65 mmHg, et lactatémie supérieure à 2 mmol/L [1]. N'étaient pas analysés les dossiers dont les données étaient incomplètes, c'est-à-dire ceux pour lesquels les paramètres cliniques, biologiques ou thérapeutiques nécessaires à l'évaluation de la prise en charge n'étaient pas renseignés. Les données étaient extraites des dossiers médicaux, du registre d'hospitalisation, des fiches de traitement et de surveillance et des comptes rendus d'examens complémentaires, puis reportées sur une fiche d'enquête standardisée. Sauf mention contraire, les paramètres cliniques et paracliniques rapportés étaient ceux recueillis à l'admission en réanimation. Les variables étudiées étaient démographiques (âge, sexe, provenance), cliniques (motif d'admission, température, fréquence cardiaque, pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne, fréquence respiratoire, oxymétrie de pouls, diurèse, score de Glasgow, porte d'entrée infectieuse), paracliniques (numération formule sanguine, glycémie, urée, créatininémie, taux de prothrombine, protéine C réactive, procalcitonine, lactatémie, radiographie thoracique, examen cyto bactériologique des urines, hémoculture), pronostiques (qSOFA, IGS II), thérapeutiques (oxygénothérapie et ventilation, sédation, remplissage vasculaire, antibiothérapie, vasopresseurs, corticothérapie, transfusion, épuration extrarénale, mesures préventives) et évolutives (durée de séjour, mode de sortie). Les données étaient saisies sur tableur et analysées avec le logiciel Epi Info version 7.2.2.16. Les variables qualitatives étaient exprimées en effectifs et pourcentages, les variables quantitatives en moyenne $\pm$ écart-type. Les patients étaient répartis en deux groupes selon leur devenir, survivants et décédés. La comparaison des proportions faisait appel au test du χ^2 de Pearson, remplacé par le test exact de Fisher lorsque les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5. Les risques relatifs étaient présentés avec leur intervalle de confiance à 95 %. Le seuil de signification était fixé à 0,05. L'autorisation de la Direction générale, de la Direction médicale et scientifique du CHU de Treichville et du chef de service d'Anesthésie-Réanimation avait été obtenue avant le recueil des données. Les patients, ou leurs représentants légaux, étaient informés des objectifs de l'étude et la confidentialité des données était garantie. L'étude a été réalisée conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki.

Résultats Durant les douze mois d'étude, 341 patients avaient été admis dans le service. Cinquante-sept présentaient un choc septique. Sept dossiers n'étaient pas exploitables en raison de données incomplètes, et 50 patients étaient analysés, soit une fréquence de 14,7 % des admissions. L'âge moyen était de 42 ± 17 ans,

avec des extrêmes de 7 et 78 ans. La tranche de 40 à 60 ans était la plus représentée. Le sex-ratio était de 1,3. Le bloc opératoire constituait la principale provenance, devant la gynécologie-obstétrique (**Tableau I**).

Tableau I. Caractéristiques démographiques et provenance des patients ($n = 50$)

Variable	n	%
Âge (années)		
0–20	11	22,0
20–40	13	26,0
40–60	19	38,0
≥ 60	7	14,0
Sexe		
Masculin	28	56,0
Féminin	22	44,0
Provenance		
Bloc opératoire	12	24,0
Gynécologie-obstétrique	9	18,0
Clinique privée	7	14,0
Urgences	6	12,0
Médecine	6	12,0
Chirurgie	3	6,0
Autres	7	14,0

Autres : pédiatrie (3), maladies infectieuses (2), traumatologie (1), gynécologie de suite (1). Âge moyen : 42 ± 17 ans (extrêmes 7–78).

La détresse respiratoire était le motif d'admission le plus fréquent, devant les troubles de la conscience. Les signes périphériques de choc étaient dominés par la froideur des extrémités et les sueurs. Une hyperthermie était présente chez trois patients sur cinq et une tachycardie chez la quasi-totalité d'entre eux. Tous les patients avaient une pression artérielle

moyenne inférieure à 65 mmHg ou imprenable. Une oligurie était retrouvée chez 86 % des patients et une altération de la conscience, définie par un score de Glasgow inférieur à 13, chez 82 %. La porte d'entrée infectieuse était pulmonaire dans un quart des cas (**Tableau II**).

Tableau II. Repartition des Présentation clinique à l'admission (n = 50)

Variable	n	%
Motif d'admission		
Détresse respiratoire	36	72,0
Trouble de la conscience	22	44,0
État de choc	9	18,0
Signes généraux		
Froideur des extrémités	17	34,0
Sueurs	14	28,0
Frissons	12	24,0
Pâleur	9	18,0
Marbrures	3	6,0
Paramètres vitaux		
Hyperthermie	30	60,0
Hypothermie	7	14,0
Tachycardie	48	96,0
Détresse respiratoire clinique	37	74,0
SpO ₂ < 90 %	37	74,0
Oligurie	43	86,0
Score de Glasgow		
12–14	9	18,0
9–12	23	46,0
6–9	11	22,0
≤ 6	7	14,0
Porte d'entrée infectieuse		
Pulmonaire	13	26,0
Digestive	10	20,0
Gynécologique	9	18,0
Uro-génitale	8	16,0
ORL	6	12,0
Cutanée	4	8,0

Motifs d'admission non mutuellement exclusifs. Tous les patients avaient une pression artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg ou imprenable.

L'anémie était présente chez 94 % des patients, sévère dans près de la moitié des cas. Une hyperleucocytose était retrouvée chez 68 % des patients et une thrombopénie chez 62 %. L'atteinte rénale était fréquente, avec une créatininémie élevée chez 60 % des patients. La lactatémie était supérieure à 2 mmol/L chez tous les patients, avec une moyenne de 2,99 mmol/L et des extrêmes de 2,04 et 4,63 mmol/L. Le

recours aux examens microbiologiques restait limité : une hémoculture n'était réalisée que chez cinq patients et un examen cytot bactériologique des urines chez dix-neuf. La radiographie thoracique n'était pratiquée que chez quatre patients. Plus de la moitié des patients avaient un qSOFA à 3 et trois sur cinq un IGS II supérieur à 50 points (**Tableau III**).

Tableau III. Repartition des Données paracliniques et scores de gravité à l'admission (n = 50)

Variable	n	%
Hémogramme		
Hyperleucocytose	34	68,0
Anémie	47	94,0
Thrombopénie	31	62,0
Biochimie		
Créatininémie élevée	30	60,0
Urémie élevée	31	62,0
Hyperglycémie	15	30,0
Hypoglycémie	7	14,0
Taux de prothrombine abaissé	14	28,0
Lactatémie > 2 mmol/L	50	100
Marqueurs et microbiologie		
CRP réalisée (toutes élevées)	27	54,0
Procalcitonine réalisée (toutes élevées)	21	42,0
ECBU réalisé	19	38,0
Hémoculture réalisée	5	10,0
Radiographie thoracique réalisée	4	8,0
Scores de gravité		
qSOFA = 3	27	54,0
qSOFA = 2	22	44,0
IGS II $\geq$ 50 points	30	60,0

Lactatémie moyenne : 2,99 mmol/L (extrêmes 2,04–4,63). Germes isolés : *Pseudomonas sp.* (2), *Acinetobacter baumannii* (1), *Klebsiella sp.* (1) sur hémoculture ; *Candida albicans* (3) sur ECBU.

Tous les patients recevaient une oxygénothérapie et une prévention de la maladie thromboembolique veineuse. Une assistance ventilatoire invasive était nécessaire chez 41 patients. La neurosédation associait le plus souvent fentanyl et midazolam. Le remplissage vasculaire reposait sur l'association de cristalloïdes et de colloïdes chez presque tous les patients, pour un volume moyen de 1900 ± 1000 mL au cours des

premières vingt-quatre heures. La noradrénaline était administrée à tous les patients. L'antibiothérapie était probabiliste et triple dans près de huit cas sur dix, la ceftriaxone, le métronidazole et l'imipénème étant les molécules les plus prescrites. Sept patients bénéficiaient d'une épuration extrarénale alors que trente présentaient une atteinte rénale biologique (**Tableau IV**).

Tableau IV. Repartition des Modalités thérapeutiques (n = 50)

Variable	n	%
Support respiratoire		
Oxygénothérapie	50	100
Ventilation invasive	41	82,0
Neurosédation	32	64,0
Remplissage vasculaire		
Cristalloïdes et colloïdes	48	96,0
Cristalloïdes seuls	2	4,0
Antibiothérapie		
Trithérapie	39	78,0
Bithérapie	7	14,0
Monothérapie	4	8,0
Ceftriaxone	44	88,0
Métronidazole	38	76,0
Imipénème	37	74,0
Gentamicine	33	66,0
Vancomycine	21	42,0
Autres mesures		
Noradrénaline	50	100
Corticothérapie	24	48,0
Transfusion de concentrés érythrocytaires	20	40,0
Prévention de la MTEV	50	100
Prévention de l'ulcère de stress	33	66,0
Épuration extrarénale	7	14,0

Volume moyen de remplissage des premières 24 heures : 1900 ± 1000 mL (extrêmes 500–6000). MTEV : maladie thromboembolique veineuse.

La durée moyenne de séjour était de 6 ± 4 jours, avec des extrêmes de 1 et 17 jours ; plus de la moitié des patients séjournaient moins de sept jours. Trente-huit patients décédaient, soit une mortalité de 76 %. Onze patients étaient transférés et un seul sortait du service. Les causes de décès étaient dominées par le syndrome

de détresse respiratoire aiguë et la défaillance multiviscérale. En analyse univariée, les troubles de la conscience comme motif d'admission, la défaillance cérébrale, la défaillance respiratoire et le recours à l'intubation étaient significativement associés au décès (**Tableau V**).

Tableau V. Facteurs associés à la mortalité en analyse univariée (n = 50)

Variable	Décédés	Vivants	p	RR [IC 95 %]
Trouble de la conscience	21	1	0,004	1,57 [1,15–2,14]
Défaillance cérébrale	37	7	0,001	5,04 [0,83–30,3]
Défaillance respiratoire	31	6	0,039	1,55 [0,92–2,62]
Intubation et ventilation	37	5	< 0,001	3,51 [1,05–11,7]
Défaillance rénale	10	3	0,62	1,01 [0,71–1,44]
Défaillance cardiovasculaire	11	4	0,51	0,95 [0,66–1,35]
Épuration extrarénale	3	3	0,14	0,62 [0,27–1,41]

RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance.

Discussion Le choc septique concernait un patient sur sept admis en réanimation. Cette proportion s'explique probablement par le recrutement de notre unité, qui reçoit une large part de patients postopératoires et de patients transférés tardivement. Elle témoigne aussi du fait que les formes moins sévères de sepsis sont prises en charge hors

réanimation, ce qui concentre dans le service les tableaux les plus graves. L'étude européenne SOAP retrouvait un sepsis chez 37 % des patients de réanimation, mais une proportion bien moindre de chocs constitués [4], et l'incidence du sepsis augmente de façon continue depuis deux décennies [5].

Le profil démographique, avec un âge moyen de 42 ans, tranche avec celui des séries occidentales où le choc septique touche une population plus âgée. Cette jeunesse relative reflète la pyramide des âges ivoirienne et la place des causes obstétricales et postopératoires dans notre recrutement. Elle a une conséquence pratique : des patients dont les réserves physiologiques devraient permettre une récupération si la prise en charge est précoce. La gravité à l'admission était majeure. Un qSOFA à 3 chez plus de la moitié des patients et un IGS II supérieur à 50 points chez trois sur cinq situent notre population dans les strates les plus sévères. L'altération de la conscience, la ventilation invasive chez huit patients sur dix et l'oligurie quasi constante traduisent une défaillance déjà multiviscérale à l'arrivée en réanimation. Celle-ci, à 76 %, dépasse largement les chiffres des cohortes internationales, où elle se situe entre 30 et 45 % [1,3]. Trois facteurs paraissent y contribuer. Le premier est le retard d'admission : la reconnaissance du sepsis en amont de la réanimation reste insuffisante, et les patients nous parviennent au stade de défaillance constituée. Le deuxième est l'absence quasi complète de documentation microbiologique, qui interdit toute adaptation de l'antibiothérapie. Le troisième tient aux limites de plateau technique, en particulier l'accès restreint à l'épuration extrarénale, dont seuls sept patients ont bénéficié alors que trente présentaient une atteinte rénale biologique. Le déficit microbiologique est le point le plus accessible à une amélioration. Une hémoculture n'a été prélevée que chez un patient sur dix. Les recommandations internationales placent pourtant les prélèvements microbiologiques avant l'administration des antibiotiques, à condition que ceux-ci ne soient pas retardés [3]. Faute de documentation, l'antibiothérapie est restée probabiliste et large, triple dans 78 % des cas, sans désescalade possible. Le recours à l'imipénème chez près de trois patients sur quatre en probabiliste illustre cette impasse : un carbapénème administré d'emblée et maintenu faute de résultat bactériologique épuise l'une des dernières lignes thérapeutiques disponibles. Cette pratique expose à l'inefficacité sur des germes multirésistants comme à la pression de sélection. Le renforcement du laboratoire de bactériologie et l'hémoculture systématique avant la première dose représentent l'intervention au meilleur rapport coût-efficacité dans notre contexte. La prise en charge hémodynamique était conforme aux recommandations dans son principe, avec un recours universel à la noradrénaline [3]. Le volume moyen de remplissage, de 1900 mL sur vingt-quatre heures, reste inférieur aux 30 mL/kg préconisés en phase initiale, et le recours

aux colloïdes chez la quasi-totalité des patients s'écarte des recommandations actuelles, qui privilégient les cristalloïdes balancés [3]. Le principe d'une réanimation précoce guidée par des objectifs [6] reste valide, même si cibles et moyens ont évolué au fil des révisions des recommandations [7]. Le délai d'administration de la première dose d'antibiotique n'a pu être reconstitué à partir des dossiers. Il s'agit d'une limite importante, car ce délai est l'un des déterminants les mieux établis du pronostic : chaque heure de retard s'accompagne d'une augmentation de la mortalité hospitalière [8–10]. Son recueil prospectif devrait figurer au premier rang des indicateurs de qualité à instaurer dans le service. Les facteurs associés au décès renvoient tous à la profondeur de la défaillance d'organe plutôt qu'à une caractéristique du patient ou du germe. L'association entre intubation et mortalité doit être lue comme un marqueur de gravité, non comme un effet délétère de la ventilation. Le caractère rétrospectif et monocentrique de ce travail, ainsi que l'effectif restreint, en limitent la portée. Le recueil sur dossiers n'a pas permis de documenter le statut vis-à-vis du SARS-CoV-2, alors que l'année 2022 correspondait à la dernière vague épidémique en Côte d'Ivoire : une part des tableaux de défaillance respiratoire a pu relever d'une atteinte virale associée. Il n'a pas davantage permis d'établir le délai de survenue des décès, si bien que les formes les plus fulminantes, décédées dans les toutes premières heures, ne peuvent être distinguées des autres. L'exclusion de sept dossiers incomplets a pu par ailleurs écarter préférentiellement les séjours les plus courts. Enfin, plusieurs paramètres pronostiques établis, au premier rang desquels le délai d'antibiothérapie et la clairance du lactate, n'ont pu être analysés faute de traçabilité. Une étude prospective, intégrant ces indicateurs et étendue aux autres réanimations d'Abidjan, permettrait de lever ces limites. **Conclusion** Le choc septique représentait 14,7 % des admissions en réanimation polyvalente au CHU de Treichville en 2022 et s'accompagnait d'une mortalité de 76 %. Les patients arrivaient au stade de défaillance multiviscérale constituée, et la prise en charge, conforme aux recommandations dans ses principes hémodynamiques, se heurtait à l'absence de documentation microbiologique et aux limites du plateau technique. La systématisation des hémocultures avant la première dose d'antibiotique, la traçabilité du délai d'antibiothérapie et la formation des équipes d'amont à la reconnaissance précoce du sepsis constituent les axes d'amélioration les plus immédiatement accessibles.

Références

1. **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(8):801-10.
2. **Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al.** Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-11.
3. **Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al.** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-247.
4. **Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al.** Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344-53.
5. **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(16):1546-54.
6. **Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al.** Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
7. **Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al.** Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
8. **Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al.** Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589-96.
9. **Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al.** Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014;42(8):1749-55.
10. **Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al.** Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med*. 2017;376(23):2235-44.