

## Les grands essais cliniques en médecine d'urgence. Sepsis sévère et choc septique

Y.-E. CLAESSENS

### Points essentiels

- Les infections graves aux urgences ont fait l'objet d'études d'impact au cours des 20 dernières années.
- Ces études ont été intégrées dans les recommandations et ont modifié les pratiques des urgentistes.
- Ces pratiques impactent la précocité de l'antibiothérapie et un support hémodynamique agressif basé sur des objectifs.
- La sélection des patients et les difficultés de transfert des procédures en pratique clinique représentent les principales limites de ces études, limites souvent sous-tendues par l'incapacité à détecter précocement la sévérité.

Alors que la seconde partie du XX<sup>e</sup> siècle a vu considérablement s'améliorer le pronostic des patients souffrant d'infarctus du myocarde, celui des patients en sepsis sévère et choc septique ne s'est que peu modifié. Depuis le début des années 90, des efforts considérables ont été consentis pour améliorer le traitement et la prise en charge globale des patients souffrant des formes les plus graves d'infection. Lors d'une conférence de consensus tenue au mois d'août 1991, les sociétés nord-américaines de médecine thoracique (American College of Chest Physicians, ACCP) et de réanimation (Society of Critical Care Medicine, SCCM) se sont accordées pour proposer une définition des patients qui devaient être identifiés comme développant une infection sévère (1). Cette classification

*Correspondance* : Yann-Erick Claessens – Service des Urgences – Hôpital Cochin, AP-HP, & Université Paris Descartes – 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14 (France).  
Tél. : (+33)1 58 41 27 07. Fax : (+33)1 58 41 25 34. E-mail : yann-erick.claessens@cch.aphp.f



avait pour principal objet de permettre aux médecins et aux chercheurs qui s'intéressaient à l'infection d'inclure dans les essais cliniques des populations de patients homogènes et comparables. Après cette réunion, de nombreuses études ont été menées sur le sujet dont certaines ayant eu un impact majeur sur la prise en charge des malades. Cependant, sur cette même période, la mortalité des patients septiques s'est peu modifiée (2), suggérant la nécessaire diffusion des connaissances issues de l'*evidence-based medicine*. Cette observation a provoqué le partenariat de onze sociétés savantes impliquées dans la prise en charge des infections sévères pour édicter des recommandations communes de prise en charge des infections graves. Ce guide de bonnes pratiques, reconnu depuis 2001 sous l'appellation « Surviving Sepsis Campaign », a été élaboré sur la base des études dont la validité scientifique était la plus élevée. Les recommandations pour la pratique professionnelle recouvraient la prise en charge spécifique, incluant les règles d'antibiothérapie, la gestion hémodynamique et les médicaments adjuvants, et les traitements de supports tels que la sédation, le contrôle de la glycémie et la ventilation artificielle (3). Ce guide de pratiques a régulièrement été actualisé depuis sa première diffusion, et a inspiré les sociétés savantes françaises à l'initiative des recommandations nationales. Concernant la prise en charge aux urgences, les principes se résument à un support hémodynamique basé sur des objectifs prédéterminés en couplant oxygénothérapie, expansion volémique (et introduction précoce des drogues vasoactives quand cela est nécessaire), le contrôle du foyer infectieux, et les moyens d'évaluer l'impact du traitement. Cette revue a pour ambition de rappeler les études à l'origine des recommandations actuelles, en en soulignant les intérêts et les limites.

## 1. Contrôle du foyer infectieux : une antibiothérapie précoce

L'infection sévère procède de la rencontre de l'hôte et du pathogène. Le doublement en milieu liquide des populations bactériennes usuellement rencontrées dans les formes graves d'infections n'excède pas 30 minutes. Ainsi, le contrôle précoce du foyer infectieux résonne comme une évidence afin de limiter l'impact de l'inoculum microbien. Intuitivement, une antibiothérapie précoce semble indispensable dans ce contexte. Aucune étude interventionnelle n'a testé le bénéfice du délai antibiotique. Il est peu probable que des études d'impact spécifiques de ce sujet puissent avoir lieu. Les données disponibles proviennent de l'analyse de cohortes. L'étude d'une série de 2 000 patients de réanimation a permis de « quantifier » la perte de chance d'une antibiothérapie différée lors d'une infection grave, définie par la présence d'une hypotension artérielle (4) : à partir du moment où le patient était hypotendu, chaque heure sans antibiotique augmentait de 7,6 % le risque de décès dans les 6 premières heures. La nécessité d'introduire précocement une antibiothérapie fait partie des éléments intégrés dans les recommandations nationales et internationales (5), l'adhésion et l'application de ces dernières permettant d'accroître la qualité des soins apportés aux patients septiques (6). Il faut noter cependant que l'application de ces procédures de soins

n'est pas associée à la mise en œuvre plus rapide de l'antibiothérapie. Quoique évidente, cette notion ne doit pas occulter une autre réalité ; chez l'adulte, le poids de l'hôte est très supérieur à celui du pathogène. Pour exemple, une étude menée sur un collectif de 2 000 malades présentant une infection à colibacille prouvée microbiologiquement, a clairement identifié l'impact marginal du germe alors que les comorbidités définissaient le pronostic des patients. Cette étude corrobore l'ensemble des travaux sur les facteurs pronostiques de l'infection.

## 2. Expansion volémique : le choix des cristalloïdes

Rétablir la volémie est le premier objectif du traitement « supportif » lors de l'infection grave (7). Historiquement, le premier soluté employé a été un colloïde, l'albumine, largement discuté depuis (8). Un débat permanent est alimenté par la littérature quant à la meilleure famille de soluté à utiliser pour une expansion volémique adéquate. En effet, le choix entre cristalloïdes et colloïdes reste controversé.

Le pouvoir d'expansion de ces deux catégories de fluides est différent. Les colloïdes ont un pouvoir d'expansion supérieur, une demi-vie plus longue, pour un volume maximum de 33 ml.kg<sup>-1</sup>. Ces avantages théoriques sont mis en défaut par les études où les colloïdes n'améliorent pas le volume d'éjection systolique et de délivrance en oxygène (9). Par contre, leur néphrotoxicité et leur rôle dans l'hémostase contribuent au bénéfice à l'utilisation de cristalloïdes (10, 11). Une étude récemment menée souligne à nouveau l'effet négatif des gélatines dans la réanimation des infections graves (12). Dans son format actuel, le Groupe Transversal Sepsis a jugé raisonnable de recommander préférentiellement l'utilisation des colloïdes. Pourtant, la position de la Surviving Sepsis Campaign est plus modérée, et laisse à l'utilisateur le choix du traitement. En effet, les plus récentes études ont utilisé des produits dont la densité est supérieure à celle des solutés les plus répandus, et dont l'utilisation est restreinte. De plus, la plupart des études comparant cristalloïdes et colloïdes montrent une équivalence en termes d'efficacité de restauration hémodynamique et de morbi-mortalité.

## 3. Support hémodynamique guidé par des objectifs

Plus que les outils employés, c'est la finalité du traitement qui est le critère le plus pertinent. La normalisation précoce de paramètres physiologiques dans le cadre d'un polytraumatisme conduit au concept de « golden hour » où se joue le pronostic vital. Améliorer dans les délais les plus brefs les paramètres physiologiques tels que la pression artérielle et la délivrance en oxygène est un enjeu évident du traitement du sepsis, souligné par les conférences d'experts depuis les années 90 (13). La célèbre étude d'Emmanuel Rivers (14) a apporté la preuve de ce concept dans le sepsis et relancé le débat sur la nécessaire application des mesures de soins

les plus élémentaires. En effet, cette étude phare a montré que l'amélioration de l'oxygénation tissulaire par des mesures symptomatiques élémentaires permettait de inverser le cours de l'histoire naturelle de la maladie infectieuse. Afin d'obtenir ces résultats, les auteurs proposaient de guider le traitement hémodynamique sur des objectifs physiologiques prédéterminés tels que la pression artérielle moyenne, la saturation veineuse centrale en oxygène (ScvO<sub>2</sub>). Pour atteindre ces objectifs, il était préconisé d'utiliser les traitements de support que sont l'expansion volémique, la transfusion de globules rouges, l'utilisation de catécholamines, et la ventilation mécanique précoce.

L'étude de Rivers proposait d'obtenir dès que possible le niveau physiologique de paramètres hémodynamiques que sont la pression artérielle et la Les résultats démontrés par cette équipe ont été reproduits par de nombreuses équipes à modifier leurs pratiques et leurs organisations en se conformant aux procédures de l'étude princeps (15) ou en les adaptant à leur système de soins (16).

Certaines réserves ont cependant été soulevées quant à l'applicabilité de ces mesures en pratique courante. La capacité à mettre en place et surveiller des paramètres hémodynamiques invasifs, tant en termes d'équipement, de disponibilité de personnel et de savoir faire (17, 18) est d'une grande hétérogénéité entre services d'urgence. De plus, le flux croissant de patients accueillis dans les services d'urgence compromet la qualité des soins, et ce d'autant qu'ils requièrent un haut niveau de technicité (19, 20).

Enfin, quelques études rapportent la difficulté à mettre en place le traitement optimal en Europe (21, 22) et aux États-Unis (23). Il en va de même pour l'antibiothérapie, souvent réalisée avec retard et dont la première dose est rarement administrée avant 3 heures (24), 68 % des patients ne recevant aucun antibiotique dans ce délai (21). Un nombre limité d'études a validé la faisabilité des mesures proposées par Rivers dans des services d'urgences, car beaucoup sont agressives et relèvent d'un haut niveau de technicité, et donc plus spécifiquement d'unités de réanimation. Dans certains cas, la mortalité était inchangée par les procédures permettant la coordination des soins entre urgences et réanimation (25), les efforts d'information devant se poursuivre au décours, la courbe d'apprentissage se dégradant passablement au cours du temps (26, 27).

Un point majeur du débat correspond à la définition des cibles pertinentes. La ScvO<sub>2</sub> est intéressante lorsqu'elle est anormale. Elle est cependant régulièrement normale lors des infections graves (28). Le profil hémodynamique des patients septiques est éminemment différent selon les patients, les comorbidités, le stade évolutif de l'infection, du choc hyperdynamique à l'incapacité myocardique d'origine septique. Les concentrations artérielles de lactate sont reconnues depuis longtemps comme un marqueur d'instabilité hémodynamique et de sévérité de l'infection (29). Plusieurs études récentes ont souligné l'intérêt potentiel du dosage répété de lactate ; la décroissance de ce paramètre, appelé par abus de langage « clairance du lactate », permettrait de définir les patients chez lesquels le traitement est efficace et dont l'évolution serait favorable (30). L'idée a émergé

qu'un dosage séquentiel de lactate, plus simple et moins consommateur de ressources, pourrait remplacer la ScvO<sub>2</sub> pour monitorer l'efficacité du traitement hémodynamique. Dans une étude interventionnelle, il est équivalent à la ScvO<sub>2</sub> pour la gestion hémodynamique des malades (31). Là encore, beaucoup de patients septiques vont mourir malgré un lactate normal (32) et ce marqueur souffre d'une médiocre sensibilité. L'utilisation de la pression veineuse centrale comme indicateur d'hypovolémie est également souvent mise en défaut. La baisse de la pression veineuse centrale associée à une baisse de la ScvO<sub>2</sub>, peut signifier la présence d'une défaillance cardiaque ou une inadéquation entre offre et demande en oxygène. L'interprétation ne peut qu'être intégrée dans le contexte clinique. D'autres indicateurs sont disponibles. La mesure de la variation de l'oxymétrie de pouls et de la variation de l'amplitude du volume systolique apporte des informations utiles sur la volémie. Une différence d'amplitude de 10 % ou plus est considérée comme un bon indice d'hypovolémie (33). Elle n'est pas applicable au lit du malade aujourd'hui.

L'utilisation libérale de la transfusion de concentrés érythrocytaires a été proposée pour améliorer ScvO<sub>2</sub> (14). Comme précédemment exposé, la transfusion non contrôlée est potentiellement délétère (12) mais, lors de l'infection grave, les risques théoriques sont contrebalancés par les bénéfiques sur l'oxygénation tissulaire et les paramètres de l'inflammation (34). L'intérêt de la pression veineuse centrale et de la ScvO<sub>2</sub> comme paramètres à cibler peut être débattu (35). Le plus important est de définir des objectifs raisonnables pour traiter le sepsis en utilisant les moyens dont dispose chaque structure en tenant compte des disponibilités en moyens humains et matériels, et de la maîtrise des techniques de réanimation.

#### 4. Repérage précoce de la sévérité

La progression de la réponse systémique de l'infection non compliquée au choc septique réfractaire a été définie il y a 20 ans (1). Ces définitions, formalisées pour homogénéiser les patients inclus dans les études d'impact, sont peu opérationnelles en pratique quotidienne et ne permettent pas de prédire le devenir des malades (36). Différentes équipes ont alors décidé de développer des outils opérationnels pour repérer les patients infectés les plus sévères. Les premiers scores intégraient des données non immédiatement disponibles telles que l'identification du/des microorganisme(s) à la 24<sup>e</sup> heure, données incompatibles avec la prise de décision en urgence dans le contexte de l'infection sévère. L'équipe de Boston a proposé le score MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis) prédisant par définition la mortalité à 28 jours (37) et un an. Le calcul de ce score est possible dès les urgences mais n'est théoriquement pas un score décisionnel. Malgré sa capacité à prédire la mortalité toutes causes confondues, la performance du score MEDS n'a actuellement pas été validée à l'échelon de l'individu. Il n'est pas indiqué en pratique pour le triage des patients et la décision d'admission en réanimation. Le score RISSC (Risk of Infection to Severe Sepsis and Shock Score), dérivé d'une population présentant une infection grave soignée en réani-

mation et provenant des urgences, permet de prédire quels patients sont à risque de développer une infection avec signes de sévérité (38). Ce score n'a pour l'heure pas été validé, mais semble intéressant pour dépister précocement les infections potentiellement sévères sur des signes immédiatement accessibles au lit du malade. Le problème principal de ces outils est l'absence d'étude d'impact montrant leur intérêt en pratique clinique, la présence de variables témoignant à l'évidence de l'extrême sévérité du malade, la nécessité d'intégrer des éléments biologiques dont le délai d'obtention est discordant avec les délais impartis pour optimiser le traitement.

## 5. Validité externe des études dans le sepsis sévère et le choc septique

Les recommandations pour la prise en charge s'appuient sur les preuves scientifiques les plus solides, c'est-à-dire les essais randomisés contrôlés. Le but ultime est d'offrir aux patients le meilleur niveau de soins. Les guides de prise en charge des infections les plus sévères se conforment à ce critère de qualité. Il est donc important que les malades participant à ces études soient représentatifs de ceux traités en routine. Toute entorse à ce prérequis élémentaire rendrait peu applicables les mesures proposées par les sociétés savantes. Il est donc intéressant de vérifier les critères de non inclusion des études sur le sepsis conçues depuis 1992, année où les règles d'inclusion des patients ont été proposées. Une recherche bibliographique a permis d'identifier 96 articles rapportant les résultats d'études randomisées contrôlées pour le traitement du sepsis sévère et du choc septique. Leur analyse suggère que les populations ne pouvant être incluse dans ces études correspondent à une fraction importante des malades qui vont développer une forme grave d'infection. Pour exemple, le tiers des essais ne permet pas d'inclure un patient souffrant d'insuffisance cardiaque ou traité pour cancer, ces comorbidités étant pourtant associées à un risque plus élevé d'infection grave et un plus mauvais pronostic. Ce constat pose la question de la transposabilité des résultats des essais cliniques les plus robustes en recommandations de fort niveau.

## 6. Conclusion

Les progrès de la recherche clinique ont permis d'améliorer sensiblement la qualité du traitement des malades souffrant d'infections graves. Néanmoins, des barrières pragmatiques et des interrogations sur la méthodologie des études incitent à réfléchir sur l'applicabilité des résultats des essais, et leur réelle valeur en routine.

## Références

1. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Crit Care Med Chest 1992 ; 101 : 1644-55.

2. Friedman G., Silva E., Vincent J.L. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 2078-86.
3. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H., Gerlach H., Calandra T., Cohen J. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : 858-73.
4. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., Light B., Parrillo J.E., 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 : 1589-96.
5. Bochud P.Y., Bonten M., Marchetti O., Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004 ; 32 (suppl 11) : S495-S512.
6. Girard T.D., Opal S.M., Ely E.W. Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 719-27.
7. Kollef M.H., Sherman G., Ward S., Fraser V.J. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999 ; 115 : 462-74.
8. Ibrahim E.H., Sherman G., Ward S., Fraser V.J., Kollef M.H. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000 ; 118 : 146-55.
9. Kistler A., Avila P.C., Rouskin S., Wang D., Ward T., Yagi S. et al. Pan-viral screening of respiratory tract infections in adults with and without asthma reveals unexpected human coronavirus and human rhinovirus diversity. *J Infect Dis* 2007 ; 196 : 817-25.
10. Vincent J.L., Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004 ; 32 (suppl 11) : S451-S454.
11. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998 ; 31 : 235-40.
12. Hebert P.C., Wells G., Blajchman M.A., Marshall J., Martin C., Pagliarello G. et al. Amulticenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999 ; 340 : 409-17.
13. Beale R.J., Hollenberg S.M., Vincent J.L., Parrillo J.E. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence based review. *Crit Care Med* 2004 ; 32 (suppl 11) : S455-S465.
14. 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 : 1368-77.
15. Nguyen H.B., Corbett S.W., Clark R.T., Cho T., Wittlake W.A. Improving the uniformity of care with a sepsis bundle in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2005 ; 46 : S83.
16. Rogove H., Pyle K. Collaboration for instituting the surviving sepsis campaign in a community hospital [abstract]. *Crit Care Med* 2005 ; 33 (suppl) : 110S.
17. Yu D.T., Black E., Sands K.E., Schwartz J.S., Hibberd P.L., Graman P.S. et al. Severe sepsis: variation in resource and therapeutic modality use among academic centers. *Crit Care* 2003 ; 7 : R24-R34.
18. Carlbom D.J., Rubenfeld G.D. Barriers to implementing protocol-based sepsis resuscitation in emergency department: results of a national survey. *Crit Care Med* 2007 ; 35 : 2525-32.

19. McCaig L.F., Burt C.W. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2001 emergency department summary. *Adv Data* 2003 ; 335 : 1-29.
20. Trzeciak S., Rivers E.P. Emergency department overcrowding in the United States: an emerging threat to patient safety and public health. *Emerg Med J* 2003 ; 20 : 402-5.
21. De Miguel-Yanes J.M., Andueza-Lillo J.A., Gonzalez-Ramallo V.J., Pastor L., Munoz J. Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. *Am J Emerg Med* 2006 ; 24 : 553-9.
22. Varpula M., Karlsson S., Parvianen I., Ruokonen E., Petilla V., Finnsepsis Study Group. Community acquired septic shock: early management and outcome in a nationwide study in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007 ; 51 : 1320-6.
23. Jones A.E., Kline J.A. Use of goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock in academic emergency departments. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 1887-8.
24. Sebat F., Johnson D., Musthafa A.A., Watnik M., Moore S., Henry K. et al. A multi-disciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients. *Chest* 2005 ; 127 : 1729-43.
25. Levy M.M., Pronovost P.J., Dellinger R.P., Townsend S., Resar R.K., Clemmer T.P. et al. Sepsis change bundles: converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med* 2004 ; 32 (suppl 11) : S595-S597.
26. Trzeciak S., Dellinger R.P., Abate N.L., Cowan R.M., Stauss M., Kilgannon J.H. et al. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006 ; 129 : 225-32.
27. Beale R. Success with the sepsis bundles - Going for gold. 19<sup>th</sup> annual congress of the European Society of Intensive Care Medicine. Barcelona, Spain. 24-27 september 2006.
28. Dhainaut J.F., Schlemmer B., Monsallier J.F., Huyghebaert M.F., Brunet F., Villemant D. et al. Oxygen consumption during septic shock. Effects of inotropic drugs. *Arch Int Physiol Biochim* 1984 ; 92 : S57-S64.
29. Shapiro N.I., Howell M.D., Talmor D., Nathanson L.A., Lisbon A., Wolfe R.E. et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005 ; 45 : 524-8.
30. Nguyen H.B., Rivers E.P., Knoblich B.P., Jacobsen G., Muzzin A., Ressler J.A. et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : 1637-42.
31. Jones A.E., Shapiro N.I., Trzeciak S., Arnold R.C., Claremont H.A. et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010 ; 303 : 739-46.
32. Nguyen H.B., Rivers E.P., Havstad S., Knoblich B., Ressler J.A. et al. Critical care in the emergency department: a physiologic assesment and outcome evaluation in severe sepsis and septic shock. *Acad Emerg Med* 2000 ; 7 : 1354-61.
33. Michard F., Teboul J.L. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002 ; 121 : 2000-8.
34. Rivers E.P., Kruse J.A., Jacobsen G., Shah K., Loomba M., Otero R. et al. The influence of early hemodynamic optimization on biomarker patterns of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007 ; 35 : 2016-24.
35. Sevransky J.E., Nour S., Susla G.M., Needham D.M., Hollenberg S., Pronovost P. Hemodynamic goals in randomized clinical trials in patients with sepsis: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2007 ; 11 : R67.





36. Dremsizov T., Clermont G., Kellum J.A., Kalassian K.G., Fine M.J., Angus D.C. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest* 2006 ; 129 : 968-78.
37. Shapiro N.I., Wolfe R.E., Moore R.B., Smith E., Burdick E., Bates D.W. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 2003 ; 31 : 670-5.
38. Alberti C., Brun-Buisson C., Chevret S., Antonelli M., Goodman S.V., Martin C. et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 461-8.