

Pourquoi ne fais-je pas de monitoring hémodynamique ?

Shock: Why do I not use Cardiovascular Monitoring?

H. Ait-Oufella · E. Maury · B. Guidet

Reçu le 11 décembre 2014 ; accepté le 12 février 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé Le monitoring hémodynamique a toujours été le sujet de nombreuses controverses en réanimation. Bien que les différents outils d'évaluation hémodynamique aient apporté de précieuses informations physiopathologiques au cours des états de choc, il est aujourd'hui pourtant difficile de les recommander dans notre pratique quotidienne. En dehors des critiques liées à la précision des mesures ou à leur reproductibilité, ces outils n'ont jamais apporté la preuve d'une amélioration pronostique des patients en réanimation. Les raisons de leur échec clinique sont multiples et incluent l'absence d'objectifs hémodynamiques précis à atteindre et l'absence d'intervention thérapeutique consensuelle qui en découle. Plus récemment, les discordances entre les paramètres hémodynamiques globaux comme le débit cardiaque ou la pression artérielle moyenne et la perfusion microcirculatoire ont augmenté le doute quant à leur utilité. Le monitoring de la perfusion tissulaire microcirculatoire au cours des états de choc doit à l'avenir occuper une place plus importante dans la gestion de l'insuffisance circulatoire aiguë.

Mots clés Monitoring · Choc · Débit cardiaque · Pression artérielle moyenne · Microcirculation

Abstract Hemodynamic monitoring has been the subject of many controversies in intensive care unit. Although several monitoring devices have provided interesting pathophysiological information during acute circulatory failure, it is today difficult to recommend their use in daily practice. Outside criticisms related to measurement accuracy or reproduc-

ibility, no study has clearly shown that these monitoring tools improved the prognosis of critically ill patients. The reasons for their clinical failure are many and include a lack of clear hemodynamic goals to achieve and a lack of consensus resulting from therapeutic intervention. More recently, discrepancies between global hemodynamic parameters such as heart rate or mean arterial pressure and microcirculatory perfusion increased doubt on their usefulness. Monitoring of microcirculatory tissue perfusion during shock states must in the future have a more important place in the management of acute circulatory failure.

Keywords Cardiovascular monitoring · Shock · Cardiac output · Mean arterial blood pressure · Microcirculation

Introduction

La réanimation est une spécialité dont l'objectif est de prendre en charge les défaillances aiguës menaçant le pronostic vital. Dans une étude française ayant inclus 626 patients dans 66 services de réanimation, 67 % des patients avaient une défaillance circulatoire et 67 % recevaient des catécholamines pendant leur séjour [1]. Cet exemple illustre bien l'importance de l'optimisation circulatoire des patients dans les unités de réanimation et pose la question des outils d'évaluation hémodynamique qu'il convient d'utiliser ou de ne pas utiliser dans notre pratique quotidienne. Cette question doit, en plus des considérations médicales, intégrer des arguments économiques, ce d'autant que la période actuelle est marquée par une nécessité de contrôle des dépenses. On estime que plusieurs millions de cathéters artériels pulmonaires sont vendus chaque année dans le monde et que plusieurs dizaines de nouveaux outils de monitoring du débit cardiaque sont mis en vente sur le marché [2]. L'objectif de cette controverse est de réfléchir à l'utilisation des outils de monitoring hémodynamique invasif en réanimation. En nous appuyant sur des éléments de la recherche biomédicale basée sur des preuves, nous défendons le point de vue qu'aucun

H. Ait-Oufella (✉) · E. Maury · B. Guidet
AP-HP, hôpital Saint-Antoine, service de réanimation médicale,
184 rue du Faubourg Saint-Antoine, F-75571 Paris cedex 12,
Université Pierre et Marie Curie-Paris 6
e-mail : hafid.aitoufella@sat.aphp.fr

H. Ait-Oufella
Inserm U970,
centre de recherche cardiovasculaire de Paris (PARCC)

E. Maury · B. Guidet
Inserm U707, Paris, F-75012 France

outil invasif de monitoring hémodynamique n'est utile pour prendre en charge les patients en état de choc. Nous allons montrer que les études interventionnelles menées au cours du choc septique, qui ont basé leur prise en charge sur l'optimisation du débit cardiaque, n'ont pas permis d'améliorer le pronostic des patients. Ceci est lié à deux principes physiopathologiques importants : l'absence de relation stricte entre le débit cardiaque et la perfusion tissulaire d'une part et l'extrême variabilité des patients, qui compromet toute tentative de prise en charge unique et algorithmique. L'intégration de paramètres de perfusion tissulaire, qu'il conviendra de définir à l'avenir, pourrait permettre d'individualiser l'optimisation hémodynamique.

Il n'existe aucun bon outil de monitoring

Un outil de monitoring hémodynamique qu'il conviendrait de recommander doit impérativement remplir plusieurs critères [2], à savoir :

- être facile et rapide à utiliser au lit du patient ;
- fournir des mesures précises et reproductibles ;
- fournir des données interprétables ;
- fournir des données indépendantes de l'opérateur ;
- induire peu ou pas d'effets secondaires ;
- guider la prise en charge diagnostique et thérapeutique ;
- et enfin améliorer le pronostic des patients.

Au cours de cette mise au point, nous allons progressivement reprendre chacun de ces points et montrer qu'aucun outil de monitoring continu ne remplit ces conditions et ne justifie son utilisation pour la prise en charge des états de choc. Pourtant, il ne faut pas oublier que les progrès technologiques ont toujours accompagné les progrès de la réanimation. Au début des années 1960, le cathéter artériel pulmonaire de Swan-Ganz (CAP) représentait une grande avancée dans notre spécialité, puisqu'il permettait de mesurer directement et simultanément plusieurs paramètres hémodynamiques chez le patient polydéfaillant. Sur le plan physiopathologique, cet outil (et bien d'autres) a été incontestablement d'une grande utilité pour comprendre et décrire les pathologies critiques, ainsi que leur histoire naturelle [2,3]. Cependant, concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique, il est aujourd'hui difficile de justifier son utilisation.

Tout d'abord, les données fournies par le CAP sont difficiles à recueillir et à analyser au lit du patient. En 1990, Iberti et al., en utilisant un questionnaire à choix multiples adressé à 496 réanimateurs en Amérique du Nord, avaient déjà noté une hétérogénéité importante concernant le niveau des praticiens hospitaliers et leur capacité à interpréter les données hémodynamiques invasives [4,5]. Dix ans plus tard, Al-Kharrat et al. ont également souligné la faible reproductibilité des mesures de pression artérielle pulmonaire

d'occlusion entre les médecins seniors de réanimation [6]. Les résultats des mesures étant différents d'un réanimateur à l'autre, il est aisé d'imaginer que cela pouvait avoir des conséquences sur la prise en charge hémodynamique des patients critiques.

Parallèlement, il convient de s'interroger sur l'aide de ces données hémodynamiques sur les décisions thérapeutiques. En 2007, Osman et al. se sont intéressés à deux paramètres obtenus à partir du CAP, la pression artérielle pulmonaire d'occlusion et la pression veineuse centrale. À partir de 150 épreuves de remplissage vasculaire réalisées sur 96 patients, ils ont rapporté que la valeur prédictive de réponse au remplissage d'une PVC < 8 mmHg n'était que de 47 % et d'une PAPO < 12 mmHg de 54 % [7], soulignant le faible intérêt de ces paramètres pour guider le remplissage vasculaire. Plus récemment, des paramètres dynamiques beaucoup plus performants ont été développés. La variation respiratoire de la pression artérielle pulsée (delta PP) est un indice dérivé de la courbe de pression artérielle invasive, qui s'appuie sur les interactions cœur-poumon lors de la ventilation mécanique pour évaluer la pré-charge dépendance. Dans de nombreuses études, le delta PP a été montré comme très prédictif de la réponse au remplissage (définie par une augmentation de 15 % du débit cardiaque [8]) avec une AUC supérieur à 90 % [9]. Malheureusement, comme l'ont récemment rappelé Monnet et al., le delta PP n'est pas utilisable dans de nombreuses situations en réanimation [10], comme la ventilation spontanée ou la désadaptation du patient au respirateur [11], la fibrillation auriculaire, la ventilation « dite protectrice » à faible volume courant [12] ou encore le syndrome compartimental abdominal [13].

Un des arguments majeurs qui freine l'utilisation des outils de monitoring hémodynamique invasif en réanimation s'appuie sur le constat, plusieurs fois vérifié, qu'aucun de ces moniteurs n'a permis, ni de définir des stratégies thérapeutiques consensuelles, ni d'améliorer le pronostic des patients, que ce soit en termes de morbidité ou de mortalité. L'étude multicentrique coordonnée par C. Richard et J.L. Teboul publiée dans le JAMA en 2003 avait spécifiquement évalué l'intérêt du CAP dans la prise en charge des états de choc et des syndromes de détresse respiratoire aiguë. Les auteurs ont rapporté que l'utilisation du CAP n'avait aucun impact, ni sur la mortalité, ni sur la morbidité [14]. Ces résultats ont été secondairement confirmés dans d'autres pays [15] et dans d'autres contextes comme la réanimation périopératoire [16-18]. Parallèlement à l'absence de bénéfice apporté par ces dispositifs, se pose la question des effets secondaires qui leur sont attribuables. Dans l'étude multicentrique française, 84 effets indésirables ont été rapportés parmi les 335 patients ayant eu un CAP [14] ; dans l'étude anglaise de Harvey, 46 complications pour 486 procédures ont été enregistrées [15]. La gravité des complications était variable, allant d'un simple hématome au point de ponction à

des événements plus préoccupants comme des hémothorax ou des troubles du rythme cardiaque. Afin de limiter les complications iatrogènes, de nombreux dispositifs moins invasifs d'estimation du débit cardiaque ont été développés au cours des 15 dernières années. Ils s'appuient sur le principe de thermodilution (PICCO[®], LIDCO[™]), l'effet Doppler (échocardiographie, Doppler œsophagien), l'analyse de l'onde de pouls (Vigileo[™]), la bioimpédance (Lifegard[®]) ou bioréactance (NICOM[®]). Cependant, leur précision est variable et d'autant plus faible que le dispositif ne nécessite ni un abord intravasculaire, ni une calibration répétée [2]. Malgré le caractère moins invasif de ces dispositifs, nous savons que le risque de complication iatrogène persiste. Ce risque est acceptable si ces procédures peuvent apporter un bénéfice pour le patient. Pour la mesure du débit cardiaque, le bénéfice attendu reste à prouver.

À ce stade, il est important de préciser que l'impact du monitoring hémodynamique est variable en fonction du contexte. En réanimation périopératoire, plusieurs travaux ont montré que l'optimisation hémodynamique permettait d'améliorer le pronostic (réduction de la mortalité ou des complications postopératoires) lorsqu'elle était guidée par le CAP [19,20], le Doppler œsophagien [21,22] ou d'autres moniteurs plus récents de surveillance du débit cardiaque [23]. Il s'agit de situations périopératoires très aiguës (généralement liées à une hypovolémie) caractérisées par une détérioration en temps réel du patient qui nécessite une intervention immédiate. Dans ces cas de figure, où l'état basal préopératoire du patient est généralement stable et connu, la surveillance hémodynamique continue permet d'identifier rapidement toute détérioration et d'adapter un traitement simple. En revanche, en réanimation, aucun outil de monitoring hémodynamique n'a permis d'améliorer la mortalité précoce ou tardive. Il s'agit de situations subaiguës évoluant depuis plusieurs heures, voire plusieurs jours, dans lesquelles plusieurs problèmes physiopathologiques sont intriqués. Les objectifs hémodynamiques à atteindre, que ce soit le débit cardiaque ou la pression artérielle moyenne pour un patient donné, ne sont d'ailleurs pas bien connus et les modalités thérapeutiques qui en découlent rarement consensuelles.

Les objectifs hémodynamiques en réanimation

Le monitoring hémodynamique consiste à surveiller des paramètres qui reflètent l'état circulatoire du patient, comme le débit cardiaque ou la pression artérielle et ses dérivés. L'objectif est au quotidien d'adapter les différentes thérapeutiques, afin d'optimiser ces différents paramètres. Malheureusement, dans cette définition assez simpliste apparaît une notion problématique, qui est la valeur des paramètres dont la précision est très variable (d'un outil à l'autre) et

surtout la cible qu'il convient d'atteindre. Au cours du choc septique, il est difficile d'identifier l'objectif de débit cardiaque. D'ailleurs, la *Surviving Sepsis Campaign* ne formule aucune recommandation précise à ce sujet [24]. En 1995, Gattinoni et al. ont évalué l'impact de l'« optimisation » du débit cardiaque sur le pronostic des patients en réanimation. Deux cent cinquante patients ont été inclus dans chaque groupe, l'index cardiaque était de $3,9 \pm 1,0$ L/min/m² dans le groupe contrôle contre $4,3 \pm 1,3$ L/min/m² ($P < 0,01$) dans le groupe « optimisé ». Dans cette étude, l'augmentation de l'index cardiaque n'apportait aucun bénéfice, que ce soit en termes de survie ou de nombre de défaillances d'organes au cinquième jour [25]. Un autre travail a même rapporté une augmentation de la mortalité dans le groupe de patients dont l'index cardiaque était maintenu à plus de $4,5$ L/min/m² (mortalité hospitalière 71 % vs 52 %, $P = 0,04$) [26]. A contrario, la diminution du débit cardiaque obtenue par infusion continue d'Esmolol, un agent beta-1-bloquant, n'a pas montré d'impact négatif sur l'oxygénation tissulaire dans un modèle porcin d'endotoxémie [27] et semble même améliorer la survie chez l'homme au cours du choc septique [28]. Ce résultat publié en 2013 dans le cadre d'une étude monocentrique ayant inclus 77 patients reste cependant à confirmer à plus grande échelle. Rappelons qu'au cours du choc septique, l'index cardiaque n'a pas été identifié comme un facteur pronostique. Autrement dit, dans de nombreux essais, l'index cardiaque n'était pas différent entre les survivants et les non-survivants à J14 [29-31] ou J28 [32]. Même au cours du choc cardiogénique, l'index cardiaque n'apparaît pas non plus comme un facteur pronostique ; par contre, les paramètres d'hypoperfusion tissulaire (comme l'oligurie, l'altération de la conscience ou les extrémités froides) le sont [33]. Récemment, plusieurs études multicentriques n'ont pas réussi à démontrer l'intérêt d'une prise en charge « hémodynamique optimisée » au cours des premières heures du choc septique en se basant sur la ScvO₂ et le débit cardiaque. Dans l'étude ARISE, qui a inclus plus de 1500 patients en Océanie, l'utilisation de dobutamine était six fois plus fréquente dans le groupe « optimisé » au cours des six premières heures (15,4 % vs 2,6 %, $P < 0,001$). L'augmentation du débit cardiaque ainsi obtenue n'a eu aucun effet bénéfique, ni sur les défaillances d'organes, ni sur la mortalité [34].

Concernant la pression artérielle moyenne, il est également difficile de définir un objectif précis. Les recommandations de la *Surviving Sepsis Campaign* sont confuses à ce sujet. Tout d'abord, elles proposent lors de la réanimation initiale un objectif de pression artérielle moyenne (PAM) à 65 mmHg, alors que dans le même temps elles définissent la défaillance circulatoire du sepsis sévère comme une PAM inférieure à 70 mmHg. De plus, le seuil proposé supérieur à 65 mmHg s'appuie sur un faible niveau de preuves (grade 1C). Parmi les rares travaux sur ce sujet, nous trouvons l'étude de Bourgoin et al., qui a comparé les effets de la

variation du niveau de PAM sur les paramètres métaboliques. Deux groupes de 14 patients, chacun en choc septique, ont été pris en charge de façon identique pendant quatre heures, puis traités avec un objectif de PAM à 65 mmHg ou à 85 mmHg. L'augmentation du niveau de PAM a induit une augmentation significative du débit cardiaque, mais n'avait aucun effet, ni sur le transport et l'extraction périphérique d'oxygène, ni sur le taux de lactate artériel [35]. Très récemment, Asfar et al. ont rapporté les résultats d'un essai multicentrique français ayant inclus 776 patients dans 29 services et comparant deux objectifs de PAM au cours du choc septique, 65-70 et 80-85 mmHg. La mortalité à J28 et à 90 n'était pas différente entre les deux groupes [36]. Ces essais montrent qu'il n'y a aucun bénéfice clinique à augmenter le niveau de PAM, mais ne fournissent pas pour autant d'objectif clair à atteindre [37].

Hémodynamique globale et microcirculation

Le fait que l'optimisation hémodynamique globale ne permette pas systématiquement de corriger les défaillances d'organes et n'ait pas apporté la preuve d'un bénéfice en termes de survie a soulevé de nombreuses interrogations physiopathologiques et a motivé l'exploration en aval de la perfusion tissulaire. De nombreux travaux expérimentaux et cliniques se sont progressivement focalisés sur l'analyse du flux sanguin dans les petits vaisseaux et ont montré qu'il existe des anomalies de perfusion microcirculatoire précoces [38-40] au cours des états infectieux graves et que ces anomalies sont, au moins en partie, liées à un dysfonctionnement endothélial locorégional [41]. De plus, il a été clairement montré que la sévérité de ces anomalies microcirculatoires est corrélée au pronostic des patients [30,32]. La visualisation directe de la perfusion microcirculatoire a également souligné la complexité des désordres à travers deux concepts physiopathologiques, l'hétérogénéité de perfusion et la discordance entre l'hémodynamique globale et la microcirculation. Concernant l'hétérogénéité de perfusion, il était bien connu que la perfusion des différents organes est différente au cours de états de choc, qu'elle reste maintenue dans des organes dits « nobles » comme le cœur et le cerveau, au détriment d'autres territoires comme la peau et le tube digestif. Les travaux chez l'animal [42] et la microscopie intravitale chez l'homme [43] nous ont plus récemment montré qu'au sein de chaque organe, la perfusion est également très hétérogène, avec des territoires qui restent bien perfusés et des territoires mal perfusés, sièges d'une souffrance tissulaire. Malheureusement, aucun paramètre de monitoring continu n'est à même d'identifier ces anomalies hétérogènes de perfusion. Bien plus gênant encore, que savons-nous des relations qui lient le débit cardiaque ou encore la pression artérielle à la perfusion microcirculatoire ? Malheureusement, au cours du choc septique, le maintien

d'une pression artérielle moyenne « correcte » ne garantit en rien le maintien d'une perfusion microcirculatoire. Citons pour illustrer ce propos le travail de Dubin et al. réalisé chez le mouton. L'induction d'un choc endotoxémique induisait une chute de la PAM, ainsi qu'une diminution de la perfusion microcirculatoire intestinale. En revanche, la réanimation et la correction prolongée de la PAM à un niveau identique à celle du groupe contrôle (90 mmHg) ne permettaient pas de normaliser la perfusion microcirculatoire. Ces résultats ont été confirmés chez l'homme [44]. Les effets de l'augmentation de la PAM en utilisant des vasopresseurs sont variables et difficiles à prédire. Thooft et al. ont suivi l'évolution de la perfusion sublinguale lors de l'augmentation de la PAM de 65 à 85 mmHg chez des patients de réanimation en choc septique. Avant l'intervention, la sévérité des anomalies était très variable d'un individu à l'autre. De plus, chez certains patients, ils ont observé une amélioration du pourcentage de petits vaisseaux perfusés et chez d'autres une franche aggravation [45]. Le groupe de Ince a confirmé ces résultats sur un groupe plus important de patients [46]. Chez le patient souffrant de choc septique, l'augmentation de l'index cardiaque obtenue par infusion de dobutamine n'améliore ni les paramètres d'oxygénation tissulaire, ni la perfusion microcirculatoire [47]. D'ailleurs, au cours du choc septique réanimé, la pression artérielle moyenne et le débit cardiaque n'ont pas de valeur pronostique, alors que la sévérité des anomalies microcirculatoires et leur persistance sont significativement liées à la mortalité. Le principal défi auquel nous sommes aujourd'hui confrontés est de développer un outil facilement utilisable au lit du malade pour évaluer la perfusion microcirculatoire, un outil sensible qui permettrait d'identifier l'hypoperfusion tissulaire et de suivre son évolution au cours des différentes interventions thérapeutiques. Plusieurs travaux observationnels ont souligné la valeur pronostique de paramètres cliniques de perfusion tissulaire comme le score de marbrures [30,48], le temps de recoloration cutanée [29] ou encore la diurèse au cours des états de choc. Cependant, aucune étude n'a pour l'instant montré qu'une prise en charge s'appuyant sur ces paramètres pouvait améliorer le pronostic des patients.

Optimisation de la volémie

Le monitoring hémodynamique continu permet d'évaluer le statut volémique du patient et le bénéfice éventuel d'une expansion volémique. Cependant, nous ne disposons aujourd'hui d'aucune preuve du bénéfice du remplissage vasculaire. Seule l'étude de Rivers en 2001, utilisant un algorithme d'expansion volémique « intensif », basé sur le monitoring de la PVC et de la saturation veineuse centrale en oxygène (ScvO₂), avait montré un bénéfice en termes de survie [49]. Cependant, une étude récente américaine

multicentrique au cours des états infectieux graves (sepsis sévère/choc septique) n'a pas confirmé ces résultats [50]. L'étude PROCESS publiée en 2014 dans le *New England Journal of Medicine* montre qu'une prise en charge « basique » fondée essentiellement sur des paramètres cliniques de perfusion tissulaire (marbrures, diurèse, conscience, taux de lactates) sans recours à un monitoring hémodynamique invasif continu (de la ScvO₂, de la PVC et de la pression artérielle invasive) apporte les mêmes résultats en termes de défaillance d'organes et de mortalité que la prise en charge « optimisée » de Rivers et al. Les effets bénéfiques mitigés du remplissage vasculaire sur la perfusion microcirculatoire peuvent, en partie, expliquer ces résultats négatifs. En utilisant l'imagerie SDF (*Sidestream Dark Field*) sublinguale, Pottecher et al. ont rapporté que l'expansion volémique (par l'épreuve de lever de jambe ou par la perfusion de soluté de remplissage) chez des patients « précharge-dépendants » s'accompagnait d'une augmentation du débit cardiaque et de façon parallèle d'une augmentation de la perfusion microcirculatoire [51]. Cependant, cet effet était rapidement saturable dès le début de l'épreuve de remplissage. Ospina-Tascon et al. ont confirmé que le remplissage vasculaire induisait une augmentation significative de la densité des petits vaisseaux perfusés, mais n'ont pas trouvé de relation entre les variations de débit cardiaque et les variations de perfusion microcirculatoire. De plus, l'effet bénéfique du remplissage sur la perfusion des petits vaisseaux n'existait que pour les états infectieux pris en charge précocement (<48 heures du diagnostic) [52]. Praskunas et al. ont étudié les effets hémodynamiques du remplissage vasculaire chez des patients sous catécholamines lorsque l'expansion volémique était décidée sur des paramètres cliniques d'hypoperfusion. Ils ont montré que, même chez les patients « pré-charge indépendants » (augmentation du *Stroke Volume* < 10 %, système PiCCO), l'expansion volémique pouvait quand même améliorer la perfusion microcirculatoire sublinguale [53]. Les effets bénéfiques de l'expansion volémique sur la perfusion tissulaire sont donc variables et difficiles à prévoir, même lorsqu'on utilise les indices dynamiques de pré-charge dépendance. De plus, plusieurs travaux récents soulignent que le remplissage vasculaire « excessif » peut avoir des conséquences néfastes. Boyd et al., en analysant rétrospectivement les données de l'étude VASST, ont rapporté qu'une balance hydrique positive était associée à une surmortalité au cours du choc septique, et ce après ajustement sur l'âge et la gravité [54].

Conclusion

La surveillance rapprochée de paramètres hémodynamiques tels que le débit cardiaque ou la pression artérielle (tout comme les indices qui en sont dérivés) n'a pas apporté la

preuve de son utilité dans la prise en charge des états de choc septique. Ces paramètres sont souvent pris en défaut pour évaluer la perfusion tissulaire et l'effet des différentes interventions thérapeutiques sur le flux microcirculatoire. Par conséquent, leur maniement seul n'est pas justifié et doit probablement intégrer des paramètres de perfusion d'organes, qu'ils soient cliniques ou technologiques.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Constantin JM, Leone M, Jaber S, et al (2010) [Activity and the available human resources working in 66 French Southern intensive care units]. *Ann Fr Anesth Reanim* 29:512-7
2. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, et al (2011) Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. *Crit Care* 15:229
3. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, et al (1970) Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 283:447-51
4. Iberti TJ, Fischer EP, Leibowitz AB, et al (1990) A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. Pulmonary Artery Catheter Study Group. *JAMA* 264:2928-32
5. Connors AF Jr, McCaffree DR, Gray BA (1983) Evaluation of right-heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 308:263-7
6. Al-Kharrat T, Zarich S, Amoateng-Adjepong Y, et al (1999) Analysis of observer variability in measurement of pulmonary artery occlusion pressures. *Am J Respir Crit Care Med* 160:415-20
7. Osman D, Ridet C, Ray P, et al (2007) Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 35:64-8
8. Michard F, Boussat S, Chemla D, et al (2000) Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162:134-8
9. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al (2009) Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 37:2642-7
10. Monnet X, Teboul JL (2013) Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care* 17:217
11. Teboul JL, Monnet X (2008) Prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneous breathing activity. *Curr Opin Crit Care* 14:334-9
12. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, et al (2005) Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 31:517-23
13. Jacques D, Bendjelid K, Duperré S, et al (2011) Pulse pressure variation and stroke volume variation during increased intra-abdominal pressure: an experimental study. *Crit Care* 15:R33
14. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al (2003) Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:2713-20
15. Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al (2005) Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management

- of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 366:472–7
16. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al (2003) A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 348:5–14
 17. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al (2005) Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 294:1664–70
 18. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al (2014) Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA* 311:2181–90
 19. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al (1988) Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 94:1176–86
 20. Boyd O, Grounds RM, Bennett ED (1993) A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA* 270:2699–707
 21. Sinclair S, James S, Singer M (1997) Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *Bmj* 315:909–12
 22. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, et al (2013) Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care* 17:209
 23. Cecconi M, Bennett D (2011) Should we use early less invasive hemodynamic monitoring in unstable ICU patients? *Crit Care* 15:173
 24. Dellinger RP, Levy mm, Rhodes A, et al (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41:580–637
 25. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al (1995) A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med* 333:1025–32
 26. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al (1994) Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 330:1717–22
 27. Aboab J, Sebille V, Jourdain M, et al (2011) Effects of esmolol on systemic and pulmonary hemodynamics and on oxygenation in pigs with hypodynamic endotoxin shock. *Intensive Care Med* 37:1344–51
 28. Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al (2013) Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 310:1683–91
 29. Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, et al (2014) Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med* 40:958–64
 30. Ait-Oufella H, Lemoinne S, Boelle PY, et al (2011) Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med* 37:801–7
 31. Ait-Oufella H, Joffre J, Boelle PY, et al (2012) Knee area tissue oxygen saturation is predictive of 14-day mortality in septic shock. *Intensive Care Med* 38:976–83
 32. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, et al (2013) Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med* 41:791–9
 33. Hasdai D, Holmes DR, Jr., Califf RM, et al (1999) Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: predictors of death. GUSTO Investigators. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*. *American heart journal* 138:21–31
 34. Investigators A, Group ACT, Peake SL, et al (2014) Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 371:1496–506
 35. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al (2005) Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 33:780–6
 36. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370:1583–93
 37. Russell JA (2014) Is there a good MAP for septic shock? *N Engl J Med* 370:1649–51
 38. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al (2007) Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 49:88–98, 98 e1–2
 39. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al (2002) Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 166:98–104
 40. Ince C (2005) The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 9 Suppl 4:S13–9
 41. Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, et al (2010) The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med* 36:1286–98
 42. Morin MJ, Unno N, Hodin RA, et al (1998) Differential expression of inducible nitric oxide synthase messenger RNA along the longitudinal and crypt-villus axes of the intestine in endotoxemic rats. *Crit Care Med* 26:1258–64
 43. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, et al (2004) Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:1825–31
 44. Dubin A, Edul VS, Pozo MO, et al (2008) Persistent villi hypoperfusion explains intramucosal acidosis in sheep endotoxemia. *Crit Care Med* 36:535–42
 45. Thooft A, Favory R, Salgado DR, et al (2011) Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care* 15:R222
 46. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al (2009) Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care* 13:R92
 47. Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, et al (2013) Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med* 39:1435–43
 48. Coudroy R, Jamet A, Frat JP, et al (2014) Incidence and impact of skin mottling over the knee and its duration on outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med* [in press]
 49. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–77
 50. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370:1683–93
 51. Pottecher J, Derudder S, Teboul JL, et al (2010) Both passive leg raising and intravascular volume expansion improve sublingual microcirculatory perfusion in severe sepsis and septic shock patients. *Intensive Care Med* 36:1867–74
 52. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, et al (2010) Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 36:949–55
 53. Prankunas A, Koopmans M, Koetsier PM, et al (2013) Microcirculatory blood flow as a tool to select ICU patients eligible for fluid therapy. *Intensive Care Med* 39:612–9
 54. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al (2011) Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 39:259–65