

Sepsis : définitions et validations

Sepsis: Definitions and Validations

N. Lemachatti · Y. Freund

Reçu le 20 janvier 2017 ; accepté le 25 janvier 2017
© SFMU et Lavoisier SAS 2017

Résumé Le sepsis est un syndrome complexe regroupant plusieurs entités cliniques. Il reste associé à une mortalité élevée. La reconnaissance précoce des patients à risque d'évolution défavorable est un des éléments déterminants du pronostic. Cette identification s'appuyait jusqu'en 2016 sur une classification datée de 1991 et réactualisée en 2001. Elle distinguait quatre entités considérées comme les phases d'aggravation progressive de l'infection et de la réponse inflammatoire à celle-ci : l'infection, le sepsis, le sepsis sévère et le choc septique. Ces définitions présentaient plusieurs limites, expliquant la démarche initiée en 2016 par un groupe international d'experts (SEPSIS-3) visant à simplifier et améliorer la classification des états septiques aigus. On distingue désormais uniquement le sepsis et le choc septique. Ces nouvelles définitions mettent l'accent sur la notion de dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital. L'association entre mortalité et défaillance d'organe se retrouve dans le score SOFA (*Sequential [Sepsis-Related] Organe Failure Assessment*) et sa version simplifiée le qSOFA (*quick SOFA*). Ces nouveaux critères issus de données rétrospectives à partir de populations sélectionnées nécessitent une validation prospective, notamment dans les services d'urgence. Cette validation a été récemment menée dans le contexte de l'étude internationale SCREEN, confirmant entre autres, les performances pronostiques du score qSOFA.

Mots clés Sepsis · qSOFA · Mortalité

Abstract Sepsis is a complex syndrome including several clinical entities. It remains associated with a high mortality. Early recognition of patients at risk of unfavorable evolution is one of the determining elements for the prognosis. This identification leaned until 2016 on a classification dated in

1991 and updated in 2001. It distinguished four entities considered as the phases of progressive worsening of the infection and the inflammatory answer to this one: infection, sepsis, severe sepsis and septic shock. These definitions presented several limits, explaining the approach introduced in 2016 by an international group of experts (SEPSIS-3) to simplify and improve the classification of sepsis, which recognizes from now on only sepsis and septic shock. These new definitions emphasize the notion of life-threatening organ dysfunction. The association between mortality and organ dysfunction is based on the SOFA (*Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment*) score and its simplified version the qSOFA score (*quick SOFA*). These new criteria extracted from retrospective data and selected populations require a prospective validation, particularly in the emergency department setting. This validation was recently led in the context of the international study SCREEN, confirming among others, the predictive validity of the qSOFA score.

Keywords Sepsis · qSOFA · Mortality

Introduction

Le sepsis et le choc septique sont des pathologies fréquentes dont l'incidence est en constante augmentation. L'analyse d'une base de données américaine de 750 millions d'hospitalisations sur une période de 22 ans a objectivé une incidence de 240,4 cas pour 100 000 en 2000 contre 82,7 pour 100 000 en 1979, soit une augmentation annuelle de 8,7 % [1]. Cette tendance à l'augmentation peut s'expliquer par le vieillissement de la population, la fréquence croissante des comorbidités associées, une sensibilisation à la détection et une prise en charge de plus en plus intensive de ces pathologies [2]. Ils constituent l'une des principales causes de décès dans le monde. La mortalité associée au sepsis peut atteindre 25-30 %, voire 40-50 % en cas de choc septique [3]. Près de 30 % des patients admis en réanimation le sont pour un sepsis ou vont développer un sepsis au cours de leur

N. Lemachatti (✉) · Y. Freund
Sorbonne Universités, UPMC Paris Univ-06, Paris, France
e-mail : lemnajla@gmail.com

Service d'accueil des urgences, hôpital Pitié-Salpêtrière,
Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP),
47-83 boulevard de l'hôpital, F-75013 Paris, France

hospitalisation [3]. En France, malgré une tendance à l'amélioration du pronostic, le choc septique reste grevé d'une lourde mortalité hospitalière. L'étude française EPISS, menée entre 2009 et 2011, dans 14 services de réanimation, rapportait un taux de mortalité intrahospitalière de 42 % à 28 jours [4]. Le sepsis et le choc septique impactent également le pronostic à long terme et la qualité de vie, ces patients étant plus à risque d'être à nouveau hospitalisés et de développer certaines complications [5].

De nombreuses études menées au début des années 2000 ont objectivé l'importance d'une prise en charge précoce et intensive pour réduire la morbidité associée au sepsis [6-8]. La reconnaissance des états septiques constitue un préalable indispensable pour atteindre cet objectif. Les dernières décennies ont vu évoluer les définitions du sepsis et choc septique, tendant plus récemment vers une simplification des critères diagnostiques. L'objectif de cette mise au point est de retracer l'évolution et la réflexion menées autour de ces définitions.

Anciennes définitions

En dépit des nombreux progrès réalisés en termes de thérapeutique, la mortalité attribuable au sepsis reste conséquente. La difficulté à reconnaître les signes de gravité sur la base de définitions permettant d'englober l'hétérogénéité des différentes présentations cliniques est une des raisons pouvant être invoquées. Cette problématique est toujours d'actualité, les experts se heurtant à plusieurs contraintes [9]. Les définitions proposées doivent pouvoir refléter l'histoire naturelle et les mécanismes physiopathologiques des différentes entités du sepsis et intégrer les dernières avancées. Elles doivent également être pragmatiques et facilement applicables de façon à pouvoir détecter précocement les patients les plus graves. Ce dernier aspect fondamental est étroitement lié au pronostic sévère du sepsis et aux objectifs de prise en charge préconisés par les recommandations internationales de la *Surviving Sepsis Campaign* [10]. On notera aussi que ces définitions sont utilisées d'une part comme outil de surveillance épidémiologique et d'autre part comme critères d'inclusion des essais cliniques. Elles doivent donc être le plus rigoureuse possible, au vu des implications thérapeutiques et pronostiques. Sur la base de l'ensemble de ces éléments, les définitions des états septiques ont ainsi fait l'objet de plusieurs conférences de consensus.

Les critères de Bone, définis en 1992, sous l'égide de deux sociétés savantes, American College Of Chest Physicians (ACCP) et Society of Critical Care Medicine (SCCM), ont permis d'établir une classification composée de quatre entités nosologiques : le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), le sepsis, le sepsis sévère et le choc septique [11]. Le SIRS est défini par la présence de deux critères

sur un ensemble de quatre critères clinicobiologiques (Tableau 1). La conférence de consensus souligne que le SIRS peut être déclenché par une infection localisée ou généralisée, un traumatisme, lors d'une brûlure ou d'un processus inflammatoire stérile, tels que la pancréatite aiguë. Le sepsis est présenté comme la réponse inflammatoire systémique à une infection, cliniquement ou microbiologiquement documentée. Il est considéré comme sévère lorsqu'il entraîne une hypoperfusion tissulaire ou la défaillance aiguë d'un ou plusieurs organes. On parle de choc septique devant un sepsis sévère associé à une hypotension artérielle (PAS <90 mmHg) réfractaire à un remplissage vasculaire adéquat et nécessitant l'introduction d'amines vasopressives.

Ces critères ont été rapidement et largement adoptés. Néanmoins, la pertinence de ces définitions a été critiquée [12]. Il a été proposé de les modifier afin de mieux refléter l'évolution des connaissances en termes de physiopathologie du sepsis [13]. Dans ce but, une nouvelle conférence internationale s'est déroulée en 2001, réunissant les experts de cinq sociétés savantes américaines et européennes : ACCP, SCCM, European Society of Intensive Care Medicine

Tableau 1 Description des différents scores

SIRS Syndrome de réponse inflammatoire systémique	Au moins deux des anomalies suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Température > 38°C ou <36°C • Fréquence cardiaque >90/min • Fréquence respiratoire >20/min ou PaCO₂ <32 mmHg • Leucocytes > 12 000 /mm³ ou <4000/mm³ ou >10 % de formes immatures
SOFA <i>Sequential (sepsis-related) organ failure assessment</i>	Six variables : <ul style="list-style-type: none"> • Fonction respiratoire : rapport PaO₂/FiO₂ • Coagulation : taux de plaquettes (/mm³) • Fonction hépatique : bilirubinémie (mg/dl ou µmol/l) • Fonction cardiovasculaire : pression artérielle moyenne (mmHg) et administration d'amines vasopressives (µg.kg⁻¹.min⁻¹) • Score de Glasgow (/15) • Fonction rénale : taux de créatinine plasmatique (mg/dl ou µmol/l) et diurèse (ml/24h)
qSOFA quick SOFA	Trois variables : <ul style="list-style-type: none"> • Fréquence respiratoire ≥22/min • Altération de la conscience : oui /non • Pression artérielle systolique ≤100 mmHg

PaCO₂ : pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel. PaO₂ : pression partielle en oxygène dans le sang artériel. FiO₂ : fraction inspirée en oxygène

(ESCIM), American Thoracic Society (ATS) et Surgical Infection Society (SIS). Le diagnostic de sepsis est à poser en présence d'une infection suspectée ou documentée, associée à certains des signes présents dans une liste de 26 critères comprenant des marqueurs de dysfonction d'organe [14]. Cette liste exhaustive doit permettre de mieux refléter la réponse clinique à l'infection. La conférence de consensus introduit également un système de classification des patients par stade de gravité. Par analogie au système TNM utilisé en cancérologie, les experts proposent une classification sous le sigle PIRO : Prédilections, nature et ampleur de l'Infection, nature et importance de la Réponse de l'hôte, et nombre de défaillances Organiques concomitantes. Ils précisent néanmoins que cette classification reste rudimentaire et nécessite d'être validée dans des études supplémentaires avant d'être adoptée en pratique courante.

Il ressort ainsi que la réactualisation des critères diagnostiques opérée en 2001 ne bouleverse pas les définitions principes proposées dix ans plus tôt. Plusieurs critiques ont été émises. La liste des critères proposée par les auteurs, de par la multiplicité des items diagnostiques, ne permet pas au final de dégager de critères pertinents [15]. Les critères de SIRS sont tellement larges qu'ils en deviennent insuffisamment spécifiques. Chez 43 % des patients vus aux urgences pour pathologie aiguë tout venant, la présence de ces critères peut s'observer en situation de stress et en dehors de tout contexte infectieux [16]. Un nombre substantiel de patients ne remplit pas les critères de SIRS alors même qu'ils présentent à l'évidence un sepsis : 34 % des patients en sepsis sévère et 24 % en choc septique pris en charge aux urgences ne présentent pas les critères de SIRS [17]. Chez les patients admis en réanimation, le SIRS méconnaît un patient sur huit en sepsis sévère [18]. L'emploi du terme « sepsis » fait aussi l'objet de débats, dans la mesure où il a été constaté que sepsis et sepsis sévère étaient utilisés de façon interchangeable par les cliniciens. Le terme de sepsis devrait être réservé aux infections les plus graves, celles dans lesquelles la réaction de l'organisme à l'infection provoque une dysfonction d'organe [15].

Nouvelles définitions : SEPSIS-3

C'est dans ce contexte qu'un groupe international de dix-neuf experts sous la direction de deux sociétés savantes (SCCM et ESCIM) a entrepris entre janvier 2014 et janvier 2015 une réévaluation et mise à jour des définitions du sepsis et choc septique dites SEPSIS-3 [19-21]. Le manque de spécificité du concept de SIRS amène à l'abandonner. Le sepsis est alors défini comme une dysfonction d'organe secondaire à une réponse inappropriée de l'organisme à une infection. L'accent mis sur la défaillance d'organe dès le stade sepsis rend le terme « sepsis sévère » redondant. La notion de dys-

fonction d'organe repose sur le score SOFA [22]. Il compte six défaillances d'organe cotées chacune de 0 à 4 (Tableau 1). Un score ≥ 2 est associé à un risque de mortalité de 10 % [20]. Quant au choc septique, forme grave et continuum du sepsis, sa définition s'appuie sur plusieurs critères : sepsis avec hypotension persistante, malgré un remplissage vasculaire nécessitant le recours aux amines vasopressives, afin de maintenir une pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg et hyperlactatémie > 2 mmol/l.

La complexité du score SOFA et la nécessité de prélèvements biologiques limitent son application en dehors des services de réanimation, amenant à développer une version simplifiée le qSOFA. Il comporte trois variables (altération de la conscience, PAS ≤ 100 mmHg et FR ≥ 22 /min) cotées chacune un point et pouvant être facilement mesurées notamment aux urgences. Le qSOFA ne constitue pas un critère diagnostique de sepsis mais un outil permettant une identification rapide des patients les plus graves ou susceptibles de s'aggraver. L'association de deux variables sur trois a en effet, démontré une valeur prédictive en termes de mortalité similaire à celle du score SOFA [20] : l'aire sous la courbe ROC (*receiver operating characteristic*) était de 0,81. Cette stratification du risque a pour but de mettre l'accent sur la précocité de la prise en charge. Cette notion est d'autant plus importante qu'environ 50 % des cas de sepsis sont observés en dehors des services de réanimation [23].

Cependant, la méthodologie sur laquelle s'appuie la formulation de ces définitions pose question : données issues de l'analyse rétrospective de plusieurs cohortes de patients américains et allemands recrutés dans différents services, patients porteurs d'infections nosocomiales, variabilité des intervalles de mesure du score qSOFA une fois le diagnostic d'infection établi et absence de validation aux urgences [19,20]. L'ensemble de ces limites a engendré une certaine réticence pour l'adoption de ces nouveaux outils diagnostiques et pronostiques. Par ailleurs, des voix se sont élevées, dénonçant d'une part le risque de minimiser la gravité du sepsis en simplifiant les définitions, et d'autre part, le risque d'anéantir les efforts déployés depuis plusieurs décennies dans le cadre de la *Surviving Sepsis Campaign*, cette dernière étant basée sur les précédentes définitions [24,25].

Validation des critères SEPSIS-3

Suite à la diffusion des nouvelles recommandations et face aux interrogations relatives à la pertinence des critères SEPSIS-3, une démarche de validation de ces définitions a été entreprise par plusieurs auteurs. On rapportera ici les résultats de deux études menées pour l'une dans les services d'urgence et pour l'autre dans les services de réanimation.

Les structures d'urgence constituent la porte d'entrée de près d'un tiers des patients en sepsis [26]. Leur rôle est

particulièrement sensible dans la gestion précoce et l'orientation de ces patients. La conférence de consensus SEPSIS-3 [19] encourage de fait, et à juste titre, l'application de ces nouvelles définitions sur cette population de patients et le recours au qSOFA pour une stratification du risque. L'adoption de ces critères nécessite toutefois une validation prospective au sein de ces mêmes structures d'urgence.

L'étude internationale SCREEN [27] est l'une des premières études à avoir tenté de répondre à cet objectif. Elle portait sur une validation des performances pronostiques du score qSOFA. Cette étude de cohorte prospective a été menée dans 30 services d'urgence en France, Belgique, Suisse et Espagne. Pour une validation externe satisfaisante des critères SEPSIS 3 et du qSOFA, l'objectif était de mettre en évidence une surmortalité d'au moins 10 % dans les groupes $\text{SOFA} \geq 2$ et $\text{qSOFA} \geq 2$ comparativement aux groupes avec un score < 2 .

Sur la période d'étude, 879 patients, âgés en moyenne de 67 ans ont été inclus et présentaient pour 43 % d'entre eux une infection pulmonaire. La mortalité hospitalière globale atteignait 8 % : 3 % pour $\text{qSOFA} < 2$ (IC 95 % 2 %-5 %) vs 24 % pour $\text{qSOFA} \geq 2$ (IC 95 % 18 %-30 %), soit une différence de mortalité hospitalière de 21 % (IC 95 %, 15 %-26 %). L'aire sous la courbe ROC (AUROC) du qSOFA était de 0,80 vs 0,65 pour le SIRS et le sepsis sévère ($p < 0,001$). Des résultats similaires étaient observés pour les critères de jugement secondaires. Cette étude confirme ainsi de meilleures performances pronostiques du qSOFA comparativement au SIRS et au sepsis sévère, un argument fort pour son adoption en pratique courante aux urgences, pour une détection plus précoce du sepsis. On soulignera toutefois qu'un nombre conséquent de données manquantes notamment biologiques constituent l'une des principales limites de cette étude et a pu impacter l'évaluation des performances pronostiques.

De façon comparable, la validité de ces nouvelles définitions a également été éprouvée parmi les patients suspects d'infection et admis en réanimation. Une étude australienne et néozélandaise, portant sur l'analyse rétrospective de près de 190 000 patients admis dans 182 services de réanimation, entre 2000 et 2015, a testé les performances pronostiques de l'item diagnostique score $\text{SOFA} \geq 2$, comparativement à deux critères ou plus de SIRS et un score $\text{qSOFA} \geq 2$ [28]. Près de 50 % des patients inclus étaient des femmes, âgées en moyenne de 63 ans et présentant pour près de 18 % des pneumopathies bactériennes. La mortalité hospitalière avoisinait les 19 %. Le score $\text{SOFA} \geq 2$ était beaucoup plus discriminant (AUROC 0,753) que les critères SIRS (AUROC 0,589) et le score qSOFA (AUROC 0,607) pour le critère de jugement principal ($p < 0,001$). Les auteurs rapportaient des résultats similaires pour le critère de jugement secondaire. Les performances pronostiques du score SOFA se confirmaient après analyse de sensibilité. Ces résultats sug-

gèrent qu'un score $\text{SOFA} \geq 2$ présente plus d'intérêt en réanimation que les critères SIRS et le qSOFA.

Limites et perspectives

Les données issues de ces études peuvent ainsi encourager à adopter ces nouveaux outils pronostiques. Néanmoins, plusieurs questions demeurent en suspens face à ces nouvelles recommandations. La simplification des critères diagnostiques peut être source de confusion. Les patients suspects d'infection et présentant une ou plusieurs défaillance(s) d'organe constituent un groupe très hétérogène de présentations cliniques. Les nouveaux critères ne permettent pas de rendre compte de cette diversité et d'individualiser des catégories de patients. Par ailleurs, l'infection reste hypothétique et non nécessairement prouvée. Se pose ainsi la question du recours à ces items pour, d'une part, en faire des critères d'inclusion pertinents et d'autre part, permettre de faire émerger de nouvelles thérapies efficaces sur la base de ces mêmes critères. La question de l'application de ces critères en pédiatrie et dans les populations des pays en voie de développement peut également être soulevée. On notera aussi que la complexité des précédentes définitions constituait une contrainte pour un recueil fiable et exhaustif des données épidémiologiques, amenant à probablement sous-estimer la morbidité de cette pathologie, notamment en dehors des milieux hospitaliers [9]. De fait, l'apport purement épidémiologique de ces nouveaux critères reste à définir.

D'un point de vue thérapeutique, la formulation de nouveaux items diagnostiques et pronostiques n'est pas sans conséquence. La rapidité de mise en œuvre d'une antibiothérapie adaptée et la restauration d'une hémodynamique efficace sont des facteurs pronostiques déterminants et constituent la base de l'*early goal directed therapy* (EGDT) [6]. La prise en charge du sepsis et du choc septique a été déclinée en plusieurs points (ou *bundles*) par la SSC, fixant ainsi des objectifs à atteindre dans les trois et six premières heures de prise en charge [10]. Ces recommandations ont fait la preuve de leur efficacité en termes de mortalité hospitalière [26]. Néanmoins, elles ont été récemment remises en question par plusieurs publications, la pertinence de l'EGDT étant controversée, amenant à une mise à jour de ces recommandations [29]. Ces nouvelles définitions peuvent venir ajouter à cette confusion. Une évaluation des items de la SSC incluant des patients recrutés en ayant recours aux critères diagnostiques SEPSIS-3 est nécessaire. L'impact pronostique du déclenchement et de la diffusion de protocoles de soins dès l'admission, notamment aux urgences, sur la base du score qSOFA mérite également d'être évalué. Les recommandations SEPSIS-3 le présentent comme un score reposant sur une mesure ponctuelle de trois données cliniques. Au même titre que son intérêt en tant qu'outil de triage aux

urgences, peut se poser la question d'une mesure répétée du qSOFA comme indice prédictif de mortalité. Il permettrait de guider les mesures thérapeutiques, se substituant à des méthodes de monitoring plus invasives.

Conclusions

Les dernières définitions du sepsis et du choc septique proposent de nouveaux critères simplifiés visant à détecter le plus rapidement possible ces pathologies. Le qSOFA, nouvel outil pronostique, présentant l'avantage d'être facilement reproductible au lit du patient, a montré sa valeur prédictive en termes de mortalité hospitalière.

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

Références

- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003) The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546–54
- Angus DC, van der Poll T (2013) Severe Sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 369:840–51
- Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al (2014) Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med* 2:380–6
- Quenot JP, Binquet C, Kara F, et al (2013) The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care* 17:R65
- Prescott HC, Langa KM, Iwashyna TJ (2015) Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions. *JAMA* 313:1055–7
- 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
- Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al (2007) Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit. Care Med* 35:1105–12
- Jones AE, Focht A, Horton JM, Kline JA (2007) Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. *Chest* 132:425–32
- Cohen J, Vincent JL, Adhikari NKJ, et al (2015) Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 15:581–614
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39:165–228
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al (1992) 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* 20:864–74
- Vincent JL (1997). Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 25:372–4
- Marshall JC (2000) SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? *Shock* 14:586–9
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al (2003) SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 29:530–8
- Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ (2013) Sepsis definitions: time for change. *The Lancet* 381:774–5
- Liao MM, Lezotte D, Lowenstein SR, et al (2014) Sensitivity of systemic inflammatory response syndrome for critical illness among ED patients. *Am J Emerg. Med* 32:1319–25
- Shapiro N, Howell MD, Bates DW, et al (2006). The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med* 48:583-590.e1
- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al (2015). Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 372:1629–38
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801–10
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:762–74
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315:775–87
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 22:707–10
- Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J (1996) Bacteremia and severe sepsis in adults: a multicenter prospective survey in ICUs and wards of 24 hospitals. French Bacteremia-Sepsis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 154:617–24
- Simpson SQ (2016) New Sepsis Criteria: A Change We Should Not Make. *Chest* 149:1117–8
- Cortés-Puch I, Hartog CS (2016) Opening the Debate on the New Sepsis Definition Change Is Not Necessarily Progress: Revision of the Sepsis Definition Should Be Based on New Scientific Insights. *Am J Respir Crit Care Med* 194:16–8
- Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al (2012) Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 12:919–24
- Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, et al (2017) Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *JAMA* 317:301–8
- Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al (2017) Prognostic accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA* 317:290–300
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* [in press]