

Type of the Paper (Article)

ÉTATS DE CHOC : VERS UNE PHYSIOPATHOLOGIE RENOUVELEE SHOCK STATES: TOWARD A REVISED PATHOPHYSIOLOGICAL CONCEPT

Habiba HEMAMID ^{a,*}

^aService de réanimation médicale
CHU Saadna Mohamed Abdenmour Sétif
Université Ferhat Abbas Sétif -1

* Corresponding authors: habibahemamid@yahoo.com,
Tel: 0699889563

Résumé

La compréhension contemporaine des états de choc s'éloigne du modèle traditionnel « pompe-pression-volume » pour adopter un paradigme centré sur l'endothélium, la microcirculation et la bioénergétique mitochondriale. La dégradation du glycocalyx et l'endothéliopathie induite par le choc (SHINE), parfois amplifiées par les thérapeutiques de réanimation (resuscitation associated endotheliopathy, RAsE), entraînent perméabilité capillaire, coagulopathie et hétérogénéité de perfusion, expliquant la décorrélation macro-/microcirculatoire. Parallèlement, la dysfonction mitochondriale limite l'utilisation de l'oxygène malgré un apport adéquat, définissant l'hypoxie cytopathique.

Ces avancées éclairent l'évolution récente des pratiques : après la phase de sauvetage, les essais CLASSIC et CLOVERS soutiennent une réanimation liquidienne plus restrictive et l'initiation précoce de la noradrénaline, dans une logique d'optimisation de la gestion des fluides (modèle ROSE). Le recours aux tests dynamiques permet d'identifier la précharge-dépendance, tandis que l'évaluation échographique de la tolérance veineuse (score VExUS) vise à prévenir la congestion. En parallèle, des indicateurs cliniques simples de perfusion, comme le temps de recoloration capillaire (CRT, essais ANDROMEDA-SHOCK), gagnent en légitimité pour guider la réanimation précoce. Une PAM autour de 65 mmHg demeure une cible populationnelle raisonnable, à ajuster selon les comorbidités ; en cas de vasoplégie réfractaire, la vasopressine réduit l'exposition à la noradrénaline et l'angiotensine II peut être envisagée en dernier recours.

Dans le choc cardiogénique, la classification SCAI structure l'orientation vers les supports circulatoires mécaniques, mais l'essai ECLS-SHOCK incite à la prudence vis-à-vis d'une ECMO VA précoce non sélective. En choc hémorragique, les stratégies d'hémostase dirigée, l'intégration progressive du sang total faible titre s'imposent. Enfin, dans le choc obstructif par embolie pulmonaire, la thrombolyse systémique reste la référence en cas d'instabilité, complétée lorsque nécessaire par les techniques endovasculaires.

Au total, la réanimation moderne ne vise plus seulement à normaliser pression ou débit, mais à réconcilier microcirculation, microcirculation et bioénergie, à limiter la surcharge hydrique et la congestion, et à intégrer les phénotypes cliniques, biomarqueurs endothéliaux et endpoints microcirculatoires pour promouvoir une réanimation de précision, véritablement centrée sur le patient.

Mots clés : état de choc, microcirculation, endothélium, réanimation de précision

Abstract

Modern understanding of shock moves beyond the "pump pressure volume" triad to a framework that foregrounds the endothelium, the microcirculation, and mitochondrial bioenergetics: shock induced endotheliopathy (SHINE), often exacerbated by our own interventions (resuscitation associated endotheliopathy, RAsE), disrupts the glycocalyx, drives permeability and coagulopathy, and produces heterogeneous capillary perfusion, thereby explaining hemodynamic incoherence between macro and microcirculation and a "cytopathic hypoxia" wherein DO_2 is adequate but VO_2 is impaired; this pathophysiology underpins evolving practice: following initial salvage, CLASSIC and

Citation: To be added by editorial staff during production.

Academic Editor: First name Last name

Received: date : 06/08/2025
Revised: date: 16/10/2025
Accepted: date: 10/11/2025
Published: date: 04/01/2026

Copyright: © 2024 by the authors.
Submitted publication under the terms and conditions of the Creative Commons

CLOVERS support fluid parsimony with early norepinephrine, embedded in fluid stewardship (the ROSE framework), while fluid decisions are guided by dynamic preload tests and assessment of venous congestion with VExUS; in parallel, tissue perfusion targets such as capillary refill time (CRT) from ANDROMEDA SHOCK provide pragmatic resuscitation endpoints, whereas a MAP around 65 mmHg remains a reasonable population target (SEPSISPAM) pending individualization; for refractory vasoplegia, vasopressin reduces norepinephrine exposure and angiotensin II remains a rescue option. In cardiogenic shock, SCAI staging organizes referral to mechanical circulatory support, yet ECLS SHOCK cautions against routine early VA ECMO. In hemorrhagic shock, damage control hemostasis, institutional whole blood programs are central, while in obstructive shock due to pulmonary embolism, systemic thrombolysis is first line in instability with PERT coordination and catheter based options as needed; ultimately, the aim is not merely to normalize pressure or flow but to re align macro and microcirculation with cellular bioenergetics, minimize fluid overload and congestion, and converge clinical phenotypes, endothelial biomarkers, and microcirculatory endpoints toward genuinely precision resuscitation.

Key words: shock states, microcirculation, endothelium, precision resuscitation.

Introduction :

Du modèle « pompe-pression-volume » à un paradigme endothélio microcirculatoire

Les états de choc restent une cause majeure de mortalité en soins critiques, qu'il s'agisse du choc septique (prépondérant), du choc cardiogénique, hémorragique (hypovolémique) ou obstructif [1]. Historiquement, leur compréhension a été structurée par une lecture essentiellement macrocirculatoire articulée autour du modèle "pompe-pression-volume" ; la pompe (cœur), la pression (tonus vasculaire) et le volume (précharge), avec comme objectifs la restauration d'un débit cardiaque et d'une pression de perfusion adéquats [2]. Les deux dernières décennies ont pourtant déplacé le centre de gravité vers des mécanismes plus profonds, faisant émerger un paradigme dans lequel l'endothélium, la microcirculation et la bioénergétique mitochondriale jouent un rôle déterminant dans la genèse des défaillances d'organe [3-6]. Cette évolution conceptuelle a mis en lumière un phénomène désormais bien documenté : la « décorrélation hémodynamique » entre macro- et microcirculation [7-9]. Ainsi, une pression artérielle ou un débit cardiaque apparemment restaurés ne garantissent pas la normalisation de la perfusion tissulaire ni la résolution de la dysoxie cellulaire. Cette dissociation souligne les limites d'une approche thérapeutique centrée exclusivement sur des cibles macro-hémodynamiques.

Les recommandations internationales récentes, notamment celles de la Surviving Sepsis Campaign [10], reflètent ce changement de paradigme : tout en réaffirmant les principes usuels (cible de PAM à 65 mmHg, noradrénaline de première ligne, réévaluation de la précharge dépendance), elles reconnaissent la nécessité d'intégrer des déterminants plus fins de la perfusion tissulaire et de la fonction cellulaire.

1. L'endothélium et la microcirculation au cœur du choc

Endothéliopathie de l'agression critique et glycocalyx

Le choc est désormais conçu comme une endothéliopathie systémique : l'activation sympatho-adrénergique et la tempête inflammatoire dégradent le glycocalyx, exposent l'endothélium aux interactions cellulaires (leucocytes, plaquettes), augmentent la perméabilité vasculaire et favorisent la coagulopathie [11,12]. Le concept de shock-induced endotheliopathy (SHINE) propose un modèle physiopathologique intégrant des coagulopathies observées dans le sepsis, les traumatismes et d'autres états de choc [13]. À ce modèle s'ajoute la resuscitation-

associated endotheliopathy (RASE), décrivant l'iatrogénie potentielle liée aux fluides et aux vasopresseurs, qui peuvent contribuer à l'altération du glycocalyx et amplifier la dysfonction endothéliale [14].

L'évaluation de biomarqueurs tels que le syndécan-1, la thrombomoduline et l'angiopoïétine-2 met en évidence leur association étroite avec la sévérité et le pronostic, soutenant le développement d'approches « glycocalyx-friendly » visant à limiter la surcharge hydrique et un choix plus raisonné des solutés [15].

Décorrélation hémodynamique.

Ince a popularisé l'idée qu'une normalisation des variables systémiques (PAM, DC) peut coexister avec une dysfonction microcirculatoire, non cohérente ; « hemodynamic coherence » rompue [16], ce qui explique la persistance d'hypoxie tissulaire et de dysfonction d'organes malgré des « bons » chiffres de monitoring macro hémodynamique. La visualisation sublinguale de la microcirculation a documenté hétérogénéité de perfusion, rareté fonctionnelle des capillaires et déficit d'extraction en sepsis [17]. Ces notions se sont étendues au choc cardiogénique où la dysfonction microcirculatoire apparaît comme un déterminant pronostique indépendant, distinct des paramètres macrocirculatoires [18].

2. Bioénergétique et hypoxie « cytopathique »

Au-delà de l'apport d'oxygène (DO_2), l'atteinte mitochondriale caractérisée par la fragmentation des organites, l'altération de l'oxydation, stress oxydatif, défaut de mitophagie – de la phosphorylation oxydative, le stress oxydatif et un défaut de mitophagie, limite profondément la capacité des cellules à utiliser l'oxygène disponible (VO_2). Cette incapacité fonctionnelle définit le concept d'« hypoxie cytopathique » [19], où l'oxygène est présent mais ne peut être efficacement exploité. De manière convergente, plusieurs revues récentes décrivent en détail ces mécanismes et discutent le potentiel diagnostique et thérapeutique des mesures de fonction mitochondriale, qu'elles soient réalisées à partir de cellules immunitaires ou de tissus périphériques [20]. Ces données apportent un éclairage majeur, car elles permettent de comprendre pourquoi les interventions centrées exclusivement sur la pression ou le volume demeurent parfois inefficaces, malgré une restauration apparente de la macrocirculation [21]. Ainsi, la prise en compte de la bioénergétique cellulaire amène à reconsidérer les cibles d'oxygénothérapie dans le sepsis, en dépassant les approches traditionnelles fondées sur les seules variables hémodynamiques.

3. De la fluidothérapie à «la gestion raisonnée des fluides » : preuves récentes

Après la phase initiale de réanimation, il apparaît de plus en plus que "moins est probablement mieux". En particulier, deux essais multicentriques récents ont remis en question l'expansion libérale des fluides au-delà de la réanimation initiale. L'essai CLASSIC [22], n'a pas démontré de bénéfice de la restriction stricte des apports de fluides sur la mortalité à 90 jours chez des patients en choc septique déjà traités, tout en confirmant l'absence de signal de nocivité. De même, l'essai CLOVERS [23], dès l'hypotension septique initiale, a comparé une stratégie restrictive (apports réduits + vasopresseurs précoces) à une stratégie libérale : aucun gain de mortalité, mais un volume de fluides nettement moindre dans le bras restrictif. Ces deux études suggèrent qu'il convient d'individualiser les apports hydriques et de limiter les volumes après la phase de sauvetage hémodynamique.

Cibler la perfusion tissulaire plutôt que le lactate seul.

Au-delà de la seule diminution du lactate, il devient essentiel de cibler directement la perfusion tissulaire. L'essai ANDROMEDA-SHOCK [24] a comparé une stratégie guidée par le temps de recoloration capillaire (TRC) à une stratégie fondée sur la clairance du lactate. Bien que l'effet sur la mortalité n'ait pas atteint

la significativité statistique, l'étude a montré des trajectoires cliniques plus favorables dans le bras TRC, incluant une normalisation plus rapide de la perfusion périphérique, une amélioration des scores de défaillance d'organe (SOFA, notamment sa composante cardiovasculaire), ainsi qu'un moindre recours aux interventions d'escalade non planifiées pour les fluides et les vasopresseurs [24]. Dans le prolongement de ces résultats, ANDROMEDA-SHOCK [25] a évalué une approche de "TRC personnalisé" face aux soins usuels, confirmant l'intérêt d'un ciblage clinique simple et reproductible de la perfusion périphérique dans les premières heures de prise en charge.

Cadres conceptuels : ROSE et fluid stewardship.

Le modèle ROSE (Resuscitation – Optimization – Stabilization – Evacuation) offre une vision phasique de la fluidothérapie, aidant à administrer, ajuster, puis éliminer les fluides en fonction de l'évolution du patient [26]. Dans cette continuité, la notion de fluid stewardship a émergé : elle consiste à considérer les fluides intraveineux comme de véritables médicaments, en appliquant les « quatre D » (drug, dosing, duration, de-escalation) pour limiter la surcharge hydrique cumulative [27]. Les publications récentes soulignent notamment le rôle central du fluid accumulation syndrome (FAS), phénotype fréquent en sepsis, associé à la dysfonction d'organe et à une mortalité accrue [28]. Enfin, plusieurs essais pilotes ont montré qu'une réduction protocolisée des fluides non réanimatoires est faisable, réduit significativement les volumes administrés et diminue le bilan hydrique cumulé, sans signal de toxicité [29, 30]. Ainsi, la fluid stewardship, constitue une prolongation naturelle du modèle ROSE, orientée vers une gestion raisonnée et proportionnée des fluides, au-delà de la phase initiale de réanimation.

4. Pression artérielle cible et vasopresseurs : vers la personnalisation

Quelle PAM viser ?

Les données disponibles convergent vers l'absence de bénéfice de mortalité à viser des cibles de PAM élevées dans le choc septique. L'essai SEPSISPAM n'a pas montré de différence de survie entre une PAM de 80-85 mmHg et de 65-70 mmHg, malgré un signal de protection rénale chez les hypertendus chroniques, au prix d'une augmentation des arythmies liées aux catécholamines [31]. À l'inverse, l'essai 65 Trial [32], chez des patients âgés en choc vasoplégique, a démontré la sécurité d'une stratégie d'hypotension permissive (60-65 mmHg), sans excès de mortalité ni de complications ischémiques, dans cette population sélectionnée. Les méta-analyses récentes confirment l'absence de bénéfice global des cibles de PAM supérieures à 65-70 mmHg, tout en suggérant une possible modulation chez certains phénotypes (hypertendus, patients à risque cardio- ou neuro-vasculaire) [33]. Les recommandations internationales [10] proposent ainsi une cible de base de 65 mmHg, à adapter au cas par cas en fonction des comorbidités, du profil hémodynamique et des signes de perfusion tissulaire.

Quand initier la noradrénaline et que faire ensuite ?

Les données récentes [34] suggèrent qu'une initiation précoce de la noradrénaline, plutôt que la répétition de bolus de cristalloïdes, permet un meilleur contrôle du choc sans signal de nocivité. L'essai CENSER [34] a montré que l'administration précoce de noradrénaline améliorerait significativement la « prise de contrôle » du choc à 6 heures, avec une normalisation plus rapide de la pression artérielle et une tendance à moins de surcharges hydriques. En seconde ligne, l'ajout de vasopressine est recommandé afin de réduire la dose de noradrénaline, avec une émergence de données soutenant une introduction plus précoce que le seuil historiquement proposé (0,25-0,5 µg/kg/min) [35].

5. **Phénotypage, endotypes et « précision » en choc septique**

Le phénotypage hémodynamique constitue l'un des premiers leviers concrets pour individualiser la prise en charge du choc septique. L'analyse princeps menée par l'équipe de Vieillard-Baron [36] a combiné données cliniques et échocardiographiques pour identifier cinq clusters cardiovasculaires distincts, reflétant des mécanismes physiopathologiques divergents. Ces clusters étaient associés à des trajectoires et pronostics différents, suggérant que la stratégie thérapeutique ; fluides, vasopresseurs, inotropes, pourrait être adaptée au phénotype hémodynamique plutôt qu'appliquée uniformément.

Dans le prolongement, des travaux utilisant l'apprentissage automatique ont mis en évidence quatre phénotypes cliniques du sepsis, chacun associé à des profils biologiques, des réponses thérapeutiques et des risques de mortalité spécifiques [37]. Parallèlement, d'autres approches ont permis d'identifier des endotypes moléculaires fondés sur des signatures transcriptomiques ou protéomiques, avec des implications thérapeutiques potentielles par exemple l'immunostimulation dans les endotypes immunodépresseurs ou la modulation inflammatoire ciblée [38,39].

Néanmoins, malgré l'intérêt conceptuel de ces sous-groupes biologiques ou hémodynamiques, les synthèses récentes soulignent la difficulté de les traduire en décisions thérapeutiques standardisées, en raison de l'absence de biomarqueurs simples, reproductibles et immédiatement disponibles au lit du malade [38]. La médecine de précision en sepsis demeure ainsi un objectif en construction, encore éloigné d'une application routinière.

6. **Outils de monitoring : du dynamique au congestif**

La prise en charge hémodynamique du choc septique évolue aujourd'hui d'une approche centrée sur la réponse aux fluides vers une lecture plus globale de la trajectoire volémique du patient. Historiquement, le monitoring reposait surtout sur les indices dynamiques [40] permettant d'évaluer la précharge-dépendance dont l'objectif était d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un apport hydrique. Cependant, cette logique « donner si réponse » ne suffit pas à elle seule : une part majeure de la morbidité du choc provient en réalité de la surcharge hydrique, longtemps restée un angle mort de la réanimation. D'où l'émergence d'un monitoring congestif, centré sur l'évaluation échographique de la congestion veineuse systémique, illustré par le score VExUS [41], capable de détecter précocement l'excès volémique et d'orienter la dé-réanimation. Ainsi, la stratégie moderne passe du dynamique au congestif : d'abord déterminer si un patient a encore besoin de fluides, puis évaluer s'il n'en a déjà trop. Cette double approche, intégrant indices dynamiques, échographie cardiaque et séméiologie de la perfusion, vise à réanimer sans sur-réanimer, dans une perspective de gestion de fluide véritablement raisonnée [42].

7. **Choc cardiogénique : de la classification SCAI aux essais de support mécanique**

Classification SCAI et trajectoires hémométaboliques.

La classification SCAI (stades A à E), actualisée et validée, structure la stratification pronostique, permet d'orienter les flux de prise en charge vers les « shock teams » et de délivrer un accès rapide aux dispositifs de support circulatoire mécanique (MCS). Des études de validation récentes montrent que le stade SCAI à l'admission ou dans les premières 24 heures reste un puissant prédicteur de mortalité hospitalière, avec des taux de décès progressant fortement du stade C vers E. [43,44].

ECMO VA précoce en infarctus avec choc : prudence.

L'essai ECLS SHOCK [45] a comparé l'utilisation précoce et non sélective de l'ECMO veino-artérielle à la prise en charge standard chez des patients avec infarctus du myocarde compliqué de choc cardiogénique. Le résultat a été négatif : pas de réduction significative de la mortalité à 30 jours par rapport à la stratégie standard, malgré une stabilisation hémodynamique plus rapide. Une méta-analyse

de quatre essais randomisés [46] a confirmé cette absence de bénéfice global et a mis en évidence un risque accru de saignement majeur et de complications vasculaires périphériques. Ces données renforcent l'idée que l'ECMO ne doit pas être proposé de manière systématique, mais strictement individualisée. Son indication doit rester hautement individualisée, réservée aux formes précoces d'échappement hémodynamique malgré un traitement optimal, ou en cas d'hypoxémie réfractaire ou d'arrêt cardiaque imminent.

Microcirculation et choc cardiogénique.

Comme dans le sepsis, le choc cardiogénique se caractérise par une décorrélation macro-microcirculatoire : la restauration du débit ou de la pression ne garantit pas une perfusion capillaire adéquate. Des travaux utilisant la visualisation sublinguale ont confirmé une altération persistante de la microcirculation, indépendamment du rétablissement macroscopique [47]. Cette observation justifie l'intégration, l'intégration d'outils microcirculatoires dans les essais futurs afin de mieux comprendre la défaillance d'organe dans le choc cardiogénique.

8. Choc hémorragique : hémostase dirigée et « whole blood »

Les stratégies modernes de prise en charge du choc hémorragique combinent trois piliers : une réanimation par contrôle des dégâts (damage control resuscitation), une transfusion équilibrée et une hypotension permissive (hors traumatisme crânien grave). Sur le plan transfusionnel, les données récentes soutiennent l'usage de sang total à faible titre (low-titer O-whole blood, LTOWB) qui apporte en un seul produit contenant globules rouges, plasma et plaquettes tout en limitant la dilution et la coagulopathie [48], même si la preuve randomisée reste à consolider.

9. Ciblage thérapeutiques discutés à la lumière de la physiopathologie

Corticostéroïdes dans le choc septique

Les grands essais réalisés dans le sepsis, avaient laissé un débat ouvert ; toutefois, plusieurs méta-analyses patient-niveau récentes confirment un effet modéré mais reproductible sur le sevrage vasopresseur, sans signal de surmortalité, soutenant l'utilisation de l'hydrocortisone en situation de choc vasopresseur-réfractaire plutôt qu'en traitement systématique [49].

Corticothérapie : quelle place dans le choc cardiogénique ?

Si la corticothérapie est désormais mieux établie dans le choc septique réfractaire, les données restent beaucoup plus limitées dans le choc cardiogénique, où l'inflammation aiguë, l'ischémie-reperfusion et la dysfonction hémodynamique peuvent pourtant suggérer un rationnel physiopathologique. Dans le choc cardiogénique, aucune étude randomisée dédiée n'existe à ce jour. Certaines séries observationnelles suggèrent que la corticothérapie pourrait améliorer la réactivité vasopressive dans les formes mixtes ou lorsque la part vasoplégique est dominante, mais l'effet sur la mortalité demeure non démontré [50,51]. Les recommandations actuelles invitent donc à extrapoler prudemment les données du sepsis, en réservant l'hydrocortisone aux états de choc cardiogénique avec forte composante vasoplégique réfractaire, après optimisation hémodynamique complète.

« Réanimation métabolique » : prudence.

L'essai LOVIT [52] a montré un sur risque du critère composite décès ou dysfonction d'organe à J28 avec de forte dose de vitamine C IV chez des patients septiques sous vasopresseurs, refroidissant l'enthousiasme suscité par les cocktails VITAMINS/VICTAS évaluant des combinaisons vitamine C ± thiamine ± hydrocortisone [53]. Dans l'état actuel des connaissances, ces données plaident pour une grande prudence vis-à-vis de la « réanimation métabolique » à base de vitamine C à forte dose, et ne justifient pas son utilisation systématique chez le patient en choc septique.

Endothélium ciblé.

Au-delà des mesures « glycocalyx friendly », des approches se développent sur le plan translationnel cherchant à stabiliser la barrière endothéliale, limiter la perméabilité et réduire la coagulopathie associée [54]. Toutefois, ces interventions demeurent pour l'heure essentiellement expérimentales : aucune thérapie ciblant spécifiquement le glycocalyx ou l'axe Angiopoïétine-Tie2 n'a encore démontré de bénéfice clinique majeur dans des essais randomisés de grande ampleur [55,56]. Elles constituent néanmoins un champ de recherche prometteur, cohérent avec la physiopathologie endothéliale des états de choc, mais encore éloigné d'une application routinière au lit du malade.

Conclusion

Le renouvellement de la physiopathologie des états de choc s'articule aujourd'hui autour de trois axes majeurs : (1) la centralité de l'endothélium et de la microcirculation comme déterminants précoces et persistants de la défaillance d'organe, (2) le rôle clé de la bioénergétique mitochondriale dans l'utilisation effective de l'oxygène, et (3) l'identification de phénotypes et d'endotypes hétérogènes, qui impose une véritable personnalisation des cibles hémodynamiques et des interventions thérapeutiques. Les essais récents menés en sepsis convergent vers des stratégies plus rationnelles en fluides, plus précoces en vasopresseurs, et davantage centrées sur des marqueurs cliniques robustes de perfusion pour guider la prise en charge. La prochaine étape consistera à aligner la macro- et la micro-hémodynamique, à intégrer systématiquement l'évaluation de la congestion, et à rendre accessible au lit du malade l'analyse de la bioénergétique cellulaire. De manière plus ambitieuse, il faudra tester des interventions qui protègent (ou réparent) l'endothélium, tout en maintenant une perfusion réellement « utile » pour les tissus. C'est à ce prix que nous pourrions convertir cette physiopathologie renouvelée en gains mesurables pour nos malades.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt.

Références bibliographiques

1. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. *Intensive Care Med.* 2014;40:1795-815.
2. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology.* Elsevier; Modèle hémodynamique classique.
3. Ince, C. (2005). The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical care*, 9(Suppl 4), S13.
4. Ait-Oufella, H., Maury, E., Lehoux, S., Guidet, B., & Offenstadt, G. (2010). The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive care medicine*, 36(8), 1286-1298.
5. Joffe, J., Hellman, J., Ince, C., & Ait-Oufella, H. (2020). Endothelial responses in sepsis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(3), 361-370.
6. Brealey, D., & Singer, M. (2003). Mitochondrial dysfunction in sepsis. *Current infectious disease reports*, 5(5), 365-371.
7. De Backer D, et al. Microcirculatory alterations in shock. *Crit Care.* 2006.
8. Sakr, Y., Dubois, M. J., De Backer, D., Creteur, J., & Vincent, J. L. (2004). Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Critical care medicine*, 32(9), 1825-1831.
9. Hernández, G., & Teboul, J. L. (2016). Is the macrocirculation really dissociated from the microcirculation in septic shock?. *Intensive care medicine*, 42(10), 1621-1624.
10. 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):1181-1247.
11. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx and shock. *Crit Care.* 2019;23:16.
12. Li Y, et al. Endothelial dysfunction in sepsis. *J Intern Med.* 2019;285(4):449-63.
13. Johansson PI, et al. Shock-induced endotheliopathy (SHINE). *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;84(3):475-82.
14. Ostrowski SR, Johansson PI. Resuscitation-associated endotheliopathy (RAE). *Crit Care.* 2016;20:262.
15. Chappell D, Jacob M. Hydration and glycocalyx protection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31(1):3-12.
16. Ince C. Hemodynamic coherence and the microcirculation. *Crit Care.* 2015;19(Suppl 3):S8.
17. De Backer D, et al. Microcirculatory alterations in septic shock. *Intensive Care Med.* 2002;28:1441-7.

18. Jentzer JC, et al. Microcirculatory dysfunction in cardiogenic shock. *Ann Intensive Care*. 2023;13:163.
19. Singer M. Cellular dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin*. 2018;34(1):51-62.
20. Jang DH, Greenwood JC, Spyres MB. Mitochondrial dysfunction in critical illness. *J Intensive Care Med*. 2023;38(2):95-108.
21. Ince C, Mik EG. Microcirculatory and mitochondrial hypoxia in sepsis, shock and resuscitation. *J Appl Physiol*. 2016;120(2):226-35.
22. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Haase N, et al. Restriction of intravenous fluid in ICU patients with septic shock. *N Eng J Med*. 2022;386:2459-70.
23. Shapiro NI, Douglas IS, Brower RG, et al. Early restrictive or liberal fluid management for sepsis-induced hypotension. *N Eng J Med*. 2023;388:499-510.
24. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(7):654-664.
25. The ANDROMEDA-SHOCK-2 Investigators. Personalized Hemodynamic Resuscitation Targeting Capillary Refill Time in Early Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Published online October 29 2025. doi:10.1001/jama.2025.20402
26. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth*. 2014;113(5):740–7.
27. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2018;8:66.
28. Messmer AS, Pfortmueller CA, Müller M, et al. Fluid accumulation syndrome in sepsis and septic shock: pathophysiology, relevance and treatment—a comprehensive review. *Ann Intensive Care*. 2024;14:
29. Boulet N, Quenot JP, Serrand C, Antier N, Garnier S, Buzancais A, et al. Impact on fluid balance of an optimized restrictive strategy targeting non-resuscitative fluids in intensive care patients with septic shock: a single-blind, multicenter, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care*. 2024;28(1):429.
30. Lindén-Søndersø A, Jungner M, Spångfors M, et al. Protocolized reduction of non-resuscitation fluids versus usual care in septic shock patients (REDUSE): a randomized multicentre feasibility trial. *Crit Care*. 2024;28(1)
31. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583-93.
32. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, et al. Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;323(10):938-49.
33. Also: Fukui S, et al. Optimal target blood pressure in critically ill adult patients with vasodilatory shock: an updated systematic review and meta-analysis. *Front Physiol*. 2022
34. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER): a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1097-105.
35. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Vasopressin vs norepinephrine as initial therapy in septic shock (VANISH). *JAMA*. 2016;316(5):509-18.
36. Geri G, Vignon P, Aubry A, Fedou AL, Charron C, Silva S, Repessé X, Vieillard-Baron A. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis. *Intensive Care Med*. 2019;45(5):657-667.
37. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes in sepsis. *JAMA*. 2019;321:2003-17.
38. Antcliffe DB, Burrell A, Boyle AJ, et al. Sepsis subphenotypes, theragnostics and personalized sepsis care. *Intensive Care Med*. 2025;51:756-768.
39. Bracht T, Kappler K, Bayer M, et al. Plasma proteomics identifies molecular subtypes in sepsis. *Crit Care*. 2025;29:392.
40. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care*. 2016;6:111.
41. Rola P, Miralles-Aguiar F, Argaz E, et al. Venous congestion and Doppler-based VExUS score: state of the art in 2024. *Crit Care*. 2024;28:122.
42. Bhardwaj V, Prowle JR. Venous congestion assessment to guide deresuscitation: practical applications of VExUS. *Chest*. 2025;158:140-52.
43. Jentzer JC, van Diepen S, Barsness GW, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the AHA. *Circulation*. 2020;141
44. Mebazaa A, Combes A, van Diepen S, et al. Management of cardiogenic shock: evolution of clinical practice and ongoing trials. *Lancet*. 2023;401
45. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Early extracorporeal life support in infarct-related cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2023;388:1233-1243.
46. Vallabhajosyula S, et al. Early ECMO for AMI-related cardiogenic shock: an individual patient-data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2023;44:
47. Jentzer JC, De Backer D. Microcirculatory dysfunction in cardiogenic shock: from pathophysiology to monitoring. *Ann Intensive Care*. 2023;13:163.

48. Cap AP, et al. Prehospital whole blood in trauma: a scoping review. *Transfusion*. 2025;65(2):327-339.
49. Pirracchio R, et al. Patient-level meta-analysis of low-dose hydrocortisone in adults with septic shock. *NEJM Evidence*. 2023;2(8)
50. Fan H-P, Zhou Y, Zhou Y, et al. Association between short-term systemic use of glucocorticoids and prognosis of cardiogenic shock: a retrospective analysis. *BMC Anesthesiology*. 2023;23:169.
51. Mekontso-Dessap A, Bagate F, Delmas C, et al. Low-dose corticosteroid therapy for cardiogenic shock in adults (COCCA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2022;23:4
52. Lamontagne F, Masse MH, Menon K, et al. High-dose vitamin C for patients with sepsis in the ICU (LOVIT). *N Engl J Med*. 2022;386(25):2387-2398.
53. Wei XB, Wang XR. Vitamin C and outcomes in sepsis: updated systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2023;13:31.
54. Schmidt EP, Overdijk EJR, et al. The endothelial glycocalyx in critical illness: pathophysiology and clinical implications. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):825-834.
55. Chappell D, Brettner F, Doerfler N, et al. Protection of glycocalyx by antithrombin in experimental sepsis. *Crit Care*. 2020;24:637.
56. Iba T, Levy JH. Sepsis-induced coagulation and endothelial dysfunction: emerging therapeutic targets. *J Thromb Haemost*. 2022;20(12):2804-2817.