

Médecine intensive: Recommandations septicémie 2008

Deux pas en avant, un pas en arrière

Martin Siegemund, Hans Pargger

Operative Intensivbehandlung, Departement Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsspital Basel

«Tant qu'il agit, l'homme est sujet à faillir.»

J.W. Goethe, Faust I, Prologue dans le Ciel

La mortalité des pathologies septiques n'a pu être que très peu abaissée ces dernières 50 années, et la mortalité du sepsis sévère, du choc septique et des multiples insuffisances organiques qui en résultent varie actuellement entre 25 et 30% [1] ou 40 et 70% [2], selon le collectif examiné. Compte tenu des maladies concomitantes et de l'âge toujours plus élevé de nombreux patients aux soins intensifs, du nombre croissant d'infections à germes résistants, des patients ayant un système immunitaire affaibli et de ceux ayant subi une chirurgie tumorale étendue, il est à prévoir que le nombre de pathologies septiques va continuer à augmenter dans les services de soins intensifs suisses [3]. C'est pour toutes ces raisons que les recommandations sur le traitement du sepsis sévère et du choc septique publiées en 2004 par les experts de la Surviving Sepsis Campaign (SSC) ont représenté un progrès en médecine intensive [4]. Ce fut en effet la première tentative de rédiger des recommandations standards sur le traitement de la septicémie, basées sur des preuves, dans le but d'abaisser la mortalité des pathologies septiques particulièrement élevée depuis plusieurs dizaines d'années. Suite à cette publication, certaines parties de ces recommandations, comme

le contrôle de la glycémie sur des valeurs à jeun, ont été discutées dans des congrès et dans la littérature avec une ardeur parfois quasi religieuse. Une grande critique faite à ces recommandations, certainement bonnes dans leur intention, fut que l'entreprise Eli Lilly, productrice de la spécialité de protéine C activée préconisée par les recommandations, a assuré à 90% le soutien financier de la SSC et qu'il y a manifestement eu un conflit d'intérêt dans la rédaction de certaines parties de ces recommandations [5, 6]. Ces recommandations se sont principalement appuyées sur les études randomisées et contrôlées publiées au début de cette décennie sur les traitements de soutien généraux, qui ont aussi inclus des patients non septiques [7, 8] et ont eu une mortalité exceptionnellement élevée dans le groupe témoin [9] ou n'ont montré un effet que dans des analyses de sous-groupes [1]. Tout ceci a fait que des traitements d'emblée du sepsis sévère, tels qu'éradication du foyer, antibiotiques, substitution volumique et catécholamines, ne sont pas entrés dans une comparaison directe et randomisée et n'ont obtenu qu'un niveau de preuve inférieur à celui des traitements intensifs «uniquement» de soutien, sous le sceau de l'évidence randomisée et contrôlée.

Pour tenir compte de cette critique et des nouvelles données basées sur des preuves actuellement à disposition, de nouvelles recommandations SSC sur le traitement de la septicémie ont été publiées au début 2008 [10]. Avec l'introduction d'une nouvelle systématique d'appréciation de la preuve scientifique, dite système GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) [11], certaines mesures thérapeutiques sont entièrement révisées (tab. 1) et le lecteur a la possibilité de suivre les discussions de la commission, manifestement controversées, sur certains points du traitement et leurs inconvénients. Au cas où aucun consensus n'a pu être trouvé sur certains sujets, comme l'indication à la protéine C activée, à la corticothérapie ou à la décontamination intestinale sélective, les résultats du vote des membres de la commission sont présentés en annexe. De plus, ces recommandations font une distinction nette entre mesures visant l'étiologie du sepsis et le traitement uniquement de soutien. Les mesures thérapeutiques avec preuve solide (recommandation) ont été séparées de celles avec preuve faible (suggestion), dans leur contenu et leur graphisme. Une recommandation forte pour une étape du traite-

Tableau 1. Critères GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) [10, 11].

Facteurs déterminants des recommandations fortes et faibles		
1	Recommandation	Qualité de l'évidence Importance clinique du paramètre principal Pondération des bénéfices, risques et effets indésirables
2	Possibilité	Charge médicale et économique Importance absolue de l'effet Coût
Méthodologie et niveau d'évidence		Facteurs influençant l'évidence
A	Etude randomisée et contrôlée (Randomized Controlled Trial, RCT) – élevé.	Evidence élevée: – Effet marqué (risque relatif >2) sans facteur d'influence apparent – Effet très marqué (risque relatif >5) et plausibilité élevée (peut faire monter de 2 le niveau d'évidence)
B	RCT dévalorisé et étude d'observation survalorisée – modéré.	Evidence faible: – Mauvaises planification et réalisation des RCT présents – Résultats contradictoires (analyses de sous-groupes)
C	Etude d'observation bien conçue et réalisée – faible.	– Collectifs, interventions, groupes témoins et paramètres différents
D	Casistique et opinion d'experts – très faible.	– Résultats imprécis – Haute probabilité d'idées préconçues

ment a imposé l'accord de 80% des 55 experts SSC. Ces recommandations ont été approuvées par 16 sociétés de discipline. La société de médecine intensive d'Australie et de Nouvelle-Zélande les a jugées certes très importantes, mais a renoncé à les approuver officiellement en raison de certaines options thérapeutiques différentes (par ex. albumine comme colloïde standard [12]) et de l'absence d'importantes études [13].

Le rôle du traitement d'emblée de l'insuffisance circulatoire, si possible en suivant un protocole, l'administration sans délai d'antibiotiques [14] et le nettoyage chirurgical rapide du foyer sont encore mieux mis en évidence. Les modifications ont surtout porté sur le traitement par protéine C activée et par glucocorticoïdes et sur le contrôle


de la glycémie (tab. 2 ). Suite à de nouvelles études [13, 15, 16] avec une incidence élevée d'hypoglycémies et un bénéfice douteux chez les patients aux soins intensifs [17], la recommandation visant à obtenir une normoglycémie a beaucoup perdu de son évidence. Il est toujours recommandé de traiter les hyperglycémies marquées par insuline intraveineuse et perfusion de glucose (recommandation de degré 1B et 1C); abaisser la glycémie en dessous de 8,33 mmol/l n'a plus qu'un niveau de preuve bas. Le traitement par protéine C activée n'est recommandé qu'aux patients ayant un score APACHE II >25 ou une insuffisance multiorganique (2B) après discussion approfondie de toutes les contre-indications et effets indésirables. Chez les patients

Tableau 2. Extrait d'importantes nouveautés dans les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign (SSC) 2008.

I. Traitement du sepsis sévère		
A	Traitement initial avec volume et catécholamines	Sur la base du protocole avec administration précoce d'érythrocytes et de dobutamine, de même qu'avec des paramètres délicats tels que pression et saturation veineuses centrales, cette recommandation (1C) est réduite par rapport à celle de 2004, bien qu'elle repose sur un RCT «single-center».
B	Diagnostic	Recommandation d'avoir des cultures bactériologiques (1C) et l'imagerie diagnostique (1C) avant une antibiothérapie précoce.
C	Antibiotiques	Recommandation expresse (1B) d'un traitement par antibiotiques à large spectre adapté aux résistances [14]. De plus: traitement combiné, contrôles réguliers du spectre antibiotique, patients immunocompromis.
D	Eradication du foyer	Eradication immédiate du foyer (dans les 6h) si infections bien délimitées ou diffuses mais chirurgicalement atteignables (péritonite, fasciite nécrosante, etc. [1C et 1D]).
E	Substitution volumique	Recommandation de substitution volumique par cristalloïdes et colloïdes (1B), aucune limitation pour colloïdes synthétiques malgré l'étude VISEP [16]. Discussion du rôle de l'albumine selon SAFE [12].
F	Vasopresseurs	Malgré mortalité comparable dans l'étude CATS [21], recommandation de noradrénaline et dopamine comme vasopresseurs d'emblée pour une MAP >65 mm Hg (1C). Adrénaline et vasopressine (0,03 U/min) [22] comme traitement d'appoint (2B, 2C).
G	Augmentation de l'inotropie	Recommandation de dobutamine pour le traitement de la dépression myocardique septique (1C).
H	Corticostéroïdes	Possibilité nettement réduite (2C) de traitement par hydrocortisone <300 mg/jour si la substitution volumique et les vasopresseurs ne font pas remonter suffisamment la MAP (>65 mm Hg), malgré l'absence de baisse de la mortalité dans l'étude CORTICUS [18]. Pas de test de stimulation par ACTH (2B).
I	Protéine C activée	Traitement possible chez des patients ayant un APACHE II >25 et une insuffisance multiorganique (2C) et recommandation de ne pas administrer l'APC chez ceux ayant un APACHE II <20 ou une insuffisance d'un seul organe (1A). Discussion détaillée de la situation de l'étude et des contre-indications.
J	Produits sanguins	Seuil de transfusion à 70 g/l (1B) si pas de CI, hypoxémie grave, hémorragie aiguë ou lactatémie, pas de plasma frais pour corriger des paramètres de la coagulation (2D), pas d'érythropoïétine (1B).
II. Traitement de soutien du sepsis sévère (incomplet)		
A	Ventilation	Discussion détaillée de la ventilation avec un volume de Tidal bas (1B) et PEEP élevé (1C) et de la position (décubitus ventral 2C, surélévation du tronc 1B). Recommandation de prudence avec traitement liquidien chez les patients ayant une pathologie pulmonaire aiguë et un ARDS [23] (1C).
C	Contrôle du glucose	Evidence réduite et recommandation de maintenir la glycémie à <8,33 mmol/l (2C) sous contrôle étroit (1C). Indice d'une incidence accrue d'hypoglycémies [15, 16].
D	Techniques de substitution rénale	Hémodialyse et hémofiltration équivalentes (2B), hémofiltration meilleure chez patients instables (2D).
RCT = randomized controlled trial		
MAP = mean arterial pressure		
ACTH = hormone adrénocorticotrope		
APC = protéine C activée		
ARDS = Adult respiratory distress syndrome.		

moins gravement atteints, la protéine C activée est clairement déconseillée (1A), ce qui correspond à ce que pratiquent les soins intensifs de Suisse depuis longtemps déjà.

L'étude CORTICUS (Corticosteroids Therapy for Septic Shock) publiée au début de cette année [18], qui n'a pu démontrer aucune influence sur la mortalité du sepsis sévère et du choc septique, a fait que l'hydrocortisone (et pas la dexaméthasone [2B]) à une dose de moins de 300 mg/jour n'est plus recommandée comme option thérapeutique que dans le choc septique réfractaire. Ce qui est particulièrement curieux, car la corticothérapie était si bien acceptée que l'étude CORTICUS a dû être interrompue avant terme en raison de la lenteur du recrutement et de la péremption du médicament d'étude, de même que de l'interruption du soutien financier. Pour la substitution volumique, les solutions pour perfusion de cristalloïdes et de colloïdes sont toujours recommandées au même titre [1B]. Auraient été déterminantes pour cela les faiblesses méthodologiques des études [16, 19], qui ont montré une incidence élevée de l'insuffisance rénale aiguë avec les colloïdes. De plus, dans le bras colloïdes de la plus grande étude randomisée et en double aveugle SAFE (Saline vs Albumin Fluid Evaluation) [12], il y a eu une tendance en faveur d'une plus faible mortalité du sepsis sévère. D'autres détails sur les changements de la toute dernière

version des recommandations SSC peuvent être consultés dans le tableau 2.

Même si quelques traitements établis depuis la dernière version ont perdu de leur évidence et que beaucoup de ce qui semblait clair et net doit actuellement être relativisé, la troisième version 2008 des recommandations septicémie de la SSC représente un grand pas en avant. De nombreuses difficultés et points critiques des deux versions précédentes ont été repris ou écartés, et des problèmes tels que les intérêts financiers et les dépendances de la commission d'experts ont été précisés [20].

Sous cet angle, les dernières recommandations sont utiles au clinicien de médecine intensive dans son travail de chaque jour, avec le groupe hétérogène et complexe des patients gravement septiques. Elles présentent et discutent l'état actuel des connaissances (et erreurs!) médicales. Mais leur rédaction montre également les difficultés auxquelles même les revues et experts les plus renommés sont exposés dans leurs conclusions: car ce qui est encore vrai aujourd'hui pourra être réfuté demain déjà. C'est pour cette raison qu'une certaine retenue semble être de mise dans l'application clinique de toute nouvelle connaissance scientifique, et qu'il vaut mieux se fier à sa propre expérience clinique qu'accorder une confiance aveugle à des experts.

Correspondance:
Dr Martin Siegemund
Operative Intensivbehandlung
Departement Anästhesie und
Intensivmedizin
Universitätsspital Basel
CH-4031 Basel
siegemundm@uhbs.ch

Références recommandées

- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):17-60.
- Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL. Surviving sepsis practice guidelines, marketing campaigns, and Eli Lilly. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1640-2.
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommenda-

tions and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest.* 2006;129(1):174-81.

- Vincent JL, Marshall JC. Surviving sepsis: a guide to the guidelines. *Crit Care.* 2008;12(3):162.

Vous trouverez la liste complète et numérotée de la littérature sous www.forum.ch.

Sepsis Leitlinien 2008 - Zwei Schritte vor und einer zurück

Martin Siegemund, Hans Pargger

Operative Intensivbehandlung, Departement Anästhesie und Intensivmedizin, Universitätsspital Basel

Literatur

- 1 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344(10):699-709.
- 2 Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(2):165-72.
- 3 Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1699-713.
- 4 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30(4):536-55.
- 5 Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL. Separating practice guidelines from pharmaceutical marketing. *Crit Care Med.* 2007;35(12):2877-8.
- 6 Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL. Surviving sepsis--practice guidelines, marketing campaigns, and Eli Lilly. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1640-2.
- 7 van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-67.
- 8 Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301-8.
- 9 Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama.* 2002;288(7):862-71.
- 10 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):17-60.
- 11 Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: Report from an American College of Chest Physicians task force. *Chest.* 2006;129(1):174-81.
- 12 Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2247-56.
- 13 Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE - SUGAR STUDY) [<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00220987>]
- 14 Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-96.
- 15 Devos P, Preiser JC, Melot C, on behalf of the GLUCONTROL steering committee. Impact of tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycaemia: final results of the GLUCONTROL study. *Intensive Care Med.* 2007;33(S189).
- 16 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358(2):125-39.
- 17 Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354(5):449-61.
- 18 Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358(2):111-24.
- 19 Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet.* 2001;357(9260):911-6.
- 20 Vincent JL, Marshall JC. Surviving sepsis: a guide to the guidelines. *Crit Care.* 2008;12(3):162.
- 21 Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet.* 2007;370(9588):676-84.
- 22 Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358(9):877-87.
- 23 Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2564-75.