

Septicémie – la recherche de l'arme miracle se poursuit

Barbara Eberle Schnüriger, Marco Maggiorini

UniversitätsSpital Zürich

Au cours de la phase précoce de la septicémie, des toxines bactériennes (endotoxines) entraînent la libération de différents médiateurs (entre autres radicaux de l'oxygène, protéases, NO, cytokines, etc.) par l'activation de la cascade de la coagulation et par la stimulation de la réponse cellulaire. Ce processus est à l'origine d'un trouble de la microcirculation et finalement d'une défaillance multi-organique, qui est responsable de la mortalité élevée observée dans la septicémie. En fonction du degré de sévérité et des maladies concomitantes, la mortalité associée à la septicémie est comprise entre 20 et 62% et elle est en moyenne d'env. 35%. En tant que troisième cause la plus fréquente de décès dans les unités de soins intensifs, la septicémie constitue un thème central [1].

Remplissage vasculaire: cristalloïdes ou colloïdes?

Au cours des 10 dernières années, deux études ont tout particulièrement marqué notre concept thérapeutique de la septicémie sévère et du choc septique: l'étude «Early goal-directed therapy in severe sepsis» de Rivers et al. [2] et l'étude «Efficacy and safety of recombinant human activated protein-C for severe sepsis» du groupe de l'étude PROWESS [3]. La preuve que le remplissage vasculaire précoce et généreux par administration de cristalloïdes améliorait la survie des patients victimes de septicémie avec un taux d'hématocrite atteignant 30% et réduisait la fréquence des défaillances organiques a relancé le débat sur le choix du soluté de remplissage vasculaire à administrer. L'étude PROWESS a montré que l'administration de protéine C activée recombinante (rhAPC), une molécule à action anti-inflammatoire et anticoagulante, améliorait certes la survie, mais augmentait le risque hémorragique [3]. Des études qui concernent ces deux thèmes parfois débattus de manière virulente et qui ont des conséquences sur nos stratégies thérapeutiques ont été publiées en 2012.

L'étude scandinave 6S publiée en août a été conduite suite aux violations de protocole survenues par ex. dans l'étude VISEP [4]. Cette étude multicentrique a comparé l'effet d'un remplissage vasculaire par colloïde (hydroxyéthylamidon [HEA] 200/0,5) vs Ringer lactate et a examiné l'effet d'un contrôle glycémique strict. L'administration d'HEA 200/0,5 était plus fréquemment associée à une insuffisance rénale aiguë et à une thérapie de substitution rénale. Toutefois, les violations de protocole étaient fréquentes, avec une dose d'HEA plus élevée que la dose de 20 mg/kg de poids corporel/jour prévue dans

le protocole et l'utilisation de la solution plus toxique d'HEA 200/0,5 au lieu de l'HEA 130/0,42.

Dans l'étude scandinave randomisée et contrôlée 6S, l'HEA 130/0,42 a été comparé au Ringer lactate chez 800 patients [5]. Les patients du groupe HEA ont présenté une mortalité à 90 jours plus élevée (51% dans le groupe sous HEA vs 43% dans le groupe sous Ringer

En fonction du degré de sévérité et des maladies concomitantes, la mortalité associée à la septicémie est comprise entre 20 et 62% et elle est en moyenne d'env. 35%

lactate, RR 1,17; IC à 95% 1,01–1,36) et nécessitaient plus souvent une thérapie de substitution rénale (22% dans le groupe sous HEA vs 16% dans le groupe sous Ringer lactate, RR 1,35; IC à 95% 1,01–1,80). Pour

cette étude, il convient de préciser que 25% des patients randomisés dans le groupe HEA n'ont pas pu être traités conformément au protocole (violation du protocole en raison d'hémorragies, de réactions allergiques ou d'une thérapie de substitution rénale) et ces patients ont alors été suivis dans une analyse en intention de traiter modifiée.

Ces résultats sont confirmés par CHEST, une étude initiée par des investigateurs et conduite avec 7000 patients en soins intensifs, dans laquelle, par rapport au remplissage vasculaire par NaCl 0,9%, le remplissage vasculaire par HEA 130/0,42 était associé à davantage d'effets indésirables (5,8% vs 2,8%, $p = 0,0001$) et à une incidence accrue de thérapies de substitution rénale (7% vs 5,8%, $p = 0,04$) [6]. Des preuves issues de grandes méta-analyses, comme celle de la Cochrane Library, soutiennent ces résultats [7]. Cette dernière a inclus 66 études pour lesquelles des chiffres de mortalité sont disponibles et qui n'ont pas montré de bénéfice en termes de survie pour un soluté de remplissage vasculaire en particulier. En effet, un bénéfice en termes de survie n'a été observé ni avec l'administration d'albumine (24 études randomisées et contrôlées avec 9920 patients, RR 1,01; IC à 95% 0,92–1,10), ni avec l'administration d'HEA (21 études randomisées et contrôlées avec 1385 patients, RR 1,16; IC à 95% 0,16–1,85), ni avec l'administration de dextrane (9 études randomisées et contrôlées avec 834 patients, RR 1,24; IC à 95% 0,94–1,65). En résumé, les résultats de toutes ces études indiquent que le recours à l'HEA pour le remplissage vasculaire chez les patients en soins intensifs doit être reconsidéré. Il faut y renoncer définitivement chez les patients souffrant de septicémie. Il reste encore à démontrer si l'albumine peut remplacer l'HEA pour le remplissage vasculaire [8]. Une étude multicentrique italienne (ALBIOS) est



Barbara Eberle Schnüriger

actuellement en cours et nous attendons avec impatience les résultats pour le début de l'année 2013.

Une approche thérapeutique prometteuse a été enterrée

Avec l'étude PROWESS, il a été montré pour la première fois il y a plus de 10 ans qu'un médicament spécifique était capable de réduire la mortalité élevée dans la septicémie sévère [3]. Le traitement par rhAPC a réduit la mortalité de jusqu'à 19%. Les patients atteints de septicémie sévère ou de choc septique ont tiré le plus grand bénéfice du traitement. Les résultats de deux grandes études de suivi ont laissé planer des doutes quant à l'efficacité de la rhAPC et à sa sécurité en termes de risque

Les résultats des études indiquent que le recours à l'HEA pour le remplissage vasculaire chez les patients en soins intensifs doit être reconsidéré

hémorragique [9, 10]. Au vu de cet aspect de sécurité, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a chargé le fabricant de la rhAPC de réaliser une grande étude multicentrique chez des patients avec choc septique (étude

PROWESS Shock) [11]. Le taux de mortalité de 35% requis pour l'analyse de puissance n'a de loin pas été atteint dans les deux groupes. La mortalité à 28 jours s'élevait à 24,2% dans le groupe placebo contre 26,4% dans le groupe rhAPC (RR 1,09; IC à 95% 0,92–1,28); la mortalité à 90 jours s'élevait à 32,7% dans le groupe placebo contre 34,1% dans le groupe rhAPC (RR 1,04; IC à 95% 0,90–1,19).

Dès lors, l'étude avait une puissance insuffisante pour pouvoir montrer une différence en termes de mortalité entre les deux groupes. Parmi les explications possibles à la faible mortalité dans le groupe placebo figurent la meilleure prise en charge actuelle des patients atteints de septicémie et l'exclusion des patients atteints de septicémie les plus gravement malades. Après publication

des résultats, la rhAPC a été retirée du marché. Ainsi, après 10 années, une approche thérapeutique prometteuse pour la prise en charge de la septicémie sévère a été injustement jetée aux oubliettes et la recherche d'une «arme miracle» efficace pour le traitement de la septicémie repart de zéro.

Correspondance:

Dr Marco Maggiorini
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[marco.maggiorini\[at\]usz.ch](mailto:marco.maggiorini[at]usz.ch)

Références

- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007;33(4):606–18.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345(19):1368–77.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344(10):699–709.
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008; 358(2):125–39.
- Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012; 367(2):124–34.
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *N Engl J Med.* 2012; 367:1901–11.
- Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD000567.
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2247–56.
- Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9564):836–43.
- Laterre PF, Abraham E, Janes JM, et al. ADDRESS (ADMinistration of DRotrecogin alfa [activated] in Early stage Severe Sepsis) long-term follow-up: one-year safety and efficacy evaluation. *Crit Care Med.* 2007;35(6):1457–63.
- Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2055–64.