Médecine intensive

Une relation au banc d'essai

Katja Auinger, Marco Maggiorini

Medizinische Intensivstation, UniversitätsSpital, Zürich

Septicémie, choc septique et «early goal-directed therapy» – une question qui divise la communauté scientifique

L'ère de la «thérapie ciblée» a vu le jour en 1988 avec Shoemaker et al., lorsque ces derniers étudiaient le concept d'une thérapie orientée sur des valeurs cibles hémodynamiques définies chez un collectif hétérogène de patients présentant un risque chirurgical élevé. L'élévation des variables essentielles du transport de l'oxygène à des valeurs supranormales a permis d'améliorer le devenir des patients. Inspirés par ce concept et par les débats sur son efficacité pratique qui en ont découlé, Rivers et al. ont réussi à prouver en 2001 [2] que le recours à une «early goal-directed therapy» (EGDT) chez les patients présentant une septicémie sévère/un choc septique a réduit la mortalité de 16% comparativement au traitement standard. L'algorithme de l'EGDT prévoit que, dans les 6 premières heures suivant l'admission, tous les composants nécessaires à l'approvisionnement des tissus en oxygène soient optimisés afin de tenir compte de la consommation tissulaire accrue en oxygène. Complété par d'autres aspects thérapeutiques essentiels, l'EGDT a été résumée en 2004 dans une série de recommandations thérapeutiques (la série Surviving Sepsis Campaign [SSC]) et elle est toujours d'actualité [3]. Toutefois, différents points de cette SSC restent sujets à controverse: les recommandations reposent sur une seule étude [2] dont le collectif de patients n'a jusqu'à aujourd'hui pas pu être reproduit et reste mal défini. Cela concerne particulièrement les valeurs initiales de la saturation veineuse centrale en oxygène extraordinairement basses ($ScvO_2$) (tab. 1).

Un autre point qui reste jusqu'à aujourd'hui flou est de savoir si l'amélioration de l'issue dépend de l'utilisation de la série complète des recommandations ou si l'efficacité dépend plutôt de certains aspects isolés (détection précoce, administration précoce de liquide, administration précoce d'antibiotiques, etc.), alors que d'autres aspects ne sont plus justifiés. Dans ce contexte, la communauté des médecins traitant la septicémie est divisée depuis dix ans sur la question de savoir si la surveillance de la pression veineuse centrale (PVC) et de la $ScvO_2$ ainsi que l'adaptation du traitement selon ces valeurs est nécessaire ou non au succès du traitement de la septicémie.

Katja Auinger

© Danutdo 1 | Dreamstime.com

Les essais cliniques ProCESS et ARISE au premier abord

Avec l'étude ProCESS [4] de mai 2014 et l'étude ARISE d'octobre 2014, deux études multicentriques randomisées et contrôlées se consacrent à la question et apportent la réponse anticipée selon laquelle le cathéter veineux central n'est plus nécessaire. Mais seulement au premier abord.

Dans l'essai ProCESS, le total de 1341 patients présentant un choc septique et recrutés dans 31 services d'urgence américains a été réparti en trois groupes pour la stabilisation hémodynamique initiale dans les 6 premières heures: «protocol-based (pb) EGDT», «pb standard therapy» et «usual care». L'algorithme du groupe «pb-EGDT» correspondait à celui de l'étude de Rivers et comportait des mesures de la PVC et de la $ScvO_2$ ainsi qu'une conduite du traitement en fonction de ces valeurs. Dans le groupe «pb standard therapy», le traitement était orienté en se basant sur la pression sanguine systolique et l'index de choc; en premier lieu, du liquide a été administré jusqu'à l'apparition de signes cliniques d'une hypervolémie, en second lieu, des vasopresseurs ont été administrés. Les mesures de la PVC et de la $ScvO_2$ n'étaient pas autorisées. Dans ce bras de l'étude, le déclencheur pour la transfusion de concentrés d'érythrocytes se trouvait, avec une valeur d'Hb de 7,5 g/dl, largement en dessous des valeurs seuils de l'étude de Rivers et du bras «pb-EGDT» (pour tous les deux, hématocrites

Tableau 1: Comparaison des trois essais EGDT [2, 4, 5].

		Caractéristiques initiales					
Essai	**Groupe de l'étude**	**APACHE II**	**Liquide intra-veineux (ml/kg)**	**Pression artérielle systolique (mm Hg)**	**Lactate (mmol/l)**	**PVC (mm Hg)**	**$ScvO_2$ (%)**
Rivers	EGDT	21,4 ± 6,9	(20–30)*	106 ± 36	7,7 ± 4,7	5,3 ± 9,3	48,6 ± 11,2
	Standard	20,4 ± 7,4	(20–30)*	109 ± 34	6,9 ± 4,5	6,1 ± 7,7	49,2 ± 13,3
ProCESS	pb-EGDT	20,8 ± 8,1	30,5 ± 22,3	100,2 ± 28,1	4,8 ± 3,1	np	71 ± 13
	pb-Standard	20,6 ± 7,4	29,2 ± 19,1	102,1 ± 28,7	5 ± 3,6		
	Usual care	20,7 ± 7,5	18 ± 21	99,9 ± 28,5	4,9 ± 3,1		
ARISE	EGDT	15,4 ± 6,5	34,6 ± 19,4	78,8 ± 9,3**	6,7 ± 3,3	np	72,7 ± 10,5
	Usual care	15,8 ± 6,5	34,7 ± 20,1	79,6 ± 8,4**	6,6 ± 2,8		

		Aspects de l'EGDT 0 à 6 heures après l'initiation du traitement				Issue
Essai	**Groupe de l'étude**	**Liquide intraveineux (ml)**	**Vasopresseurs (%)**	**Dobutamine (%)**	**Transfusion sanguine (%)**	**Mortalité hospitalière**
Rivers	EGDT	4981 ± 2984	27,4	13,7	64,1	30,5
	Standard	3499 ± 2438***	30,3	0,8***	18,5***	46,5***
ProCESS	pb-EGDT	2805 ± 1957	54,9	8,0	14,4	21
	pb-Standard	3285 ± 1743	52,2	1,1	8,3	18,2
	Usual care	2279 ± 1881****	44,1****	0,9****	7,5****	18,9
ARISE	EGDT	1964 ± 14 15	66,6	15,4	13,6	14,5
	Usual care	1713 ± 1401***	57,8***	2,6***	7,0***	15,7

* 20–30 ml/kg selon le protocole d'étude, quantité exacte administrée non précisée. ** Pression artérielle systolique au moment de l'atteinte du critère, PAM au moment de la randomisation, toutefois de 69,4 ± 14,9 mm Hg (EGDT) et 70,5 ± 16,0 mm Hg (usual care) (selon le supplément). *** Différence significative par rapport à l'EGDT. **** Différence significative pour les trois bras de l'étude. PVC = pression veineuse centrale; $ScvO_2$ = saturation veineuse central en oxygène; EGDT = early goal-directed therapy; pb = protocol-based; np = non précisé.

de 30%). Le traitement du bras «usual care» a été mené sans protocole.

L'essai ARISE a recruté 1600 patients de 51 centres (Australie, Nouvelle-Zélande, Finlande, Hong-Kong, Irlande) et s'est limité à deux groupes d'étude: un groupe «EGDT» et un groupe *«usual care»*.

Les conclusions des deux études sont les suivantes: premièrement, la surveillance de la PVC et de la $ScvO_2$ n'apportent aucun avantage en matière de survie (en supposant une administration rapide du traitement antibiotique et des apports liquidiens adaptés); deuxièmement, un traitement suivant l'*«usual care»* n'est pas inférieur à un traitement suivant le protocole (EGDT). Ainsi, après plus de dix ans, la menace plane non seulement sur la PVC et la $ScvO_2$, mais également sur toute l'EGDT. En est-il vraiment ainsi?

Les patients à haut risque d'après la $ScvO_2$

Les trois objectifs principaux de l'EGDT sont l'optimisation de la précharge, de la perfusion ainsi que de l'apport en oxygène en se basant respectivement sur les paramètres substituts (PVC, pression artérielle et $ScvO_2$). Dans une forme simplifiée, la $ScvO_2$ reflète l'équilibre entre l'offre et la consommation d'oxygène (fig. 1). En y regardant de plus près, les mécanismes de l'apport en oxygène (macrocirculation), la distribution (microcirculation) ainsi que la transformation de l'oxygène (fonction mitochondriale) doivent fonctionner de manière adaptée pour maintenir un métabolisme aérobie. Une chute de l'apport en oxygène (dysfonctionnement de la macrocirculation) et/ou une extraction de l'oxygène élevée entraînent une chute de la $ScvO_2$. L'algorithme de l'EGDT vise le dysfonctionnement de la macrocirculation (par l'élévation de la saturation artérielle en oxygène, l'optimisation du débit cardiaque et l'amélioration de la teneur en oxygène).

En cas de défaillance de la microcirculation (*shunting*, œdème interstitiel, thrombose microvasculaire) et/ou de la fonction mitochondriale, la $ScvO_2$ peut être augmentée. Pour ces deux états, il n'existe à ce jour aucune option thérapeutique. Il s'agit cependant de considérer ces patients comme des patients à haut risque: différentes études [6, 7] indiquent que les patients septiques aux valeurs pathologiques initiales, abaissées ou élevées, présentent une mortalité élevée en comparaison aux patients aux valeurs initiales normales ($ScvO_2$ 70–80%). Ces données proviennent toutefois d'analyses rétrospectives, cette problématique n'ayant jamais été étudiée de manière prospective et randomisée.

Les essais cliniques ProCESS et ARISE au deuxième abord

Les valeurs initiales de $ScvO_2$ des deux groupes de l'étude EGDT, avec respectivement 71 ± 13% (ProCESS)

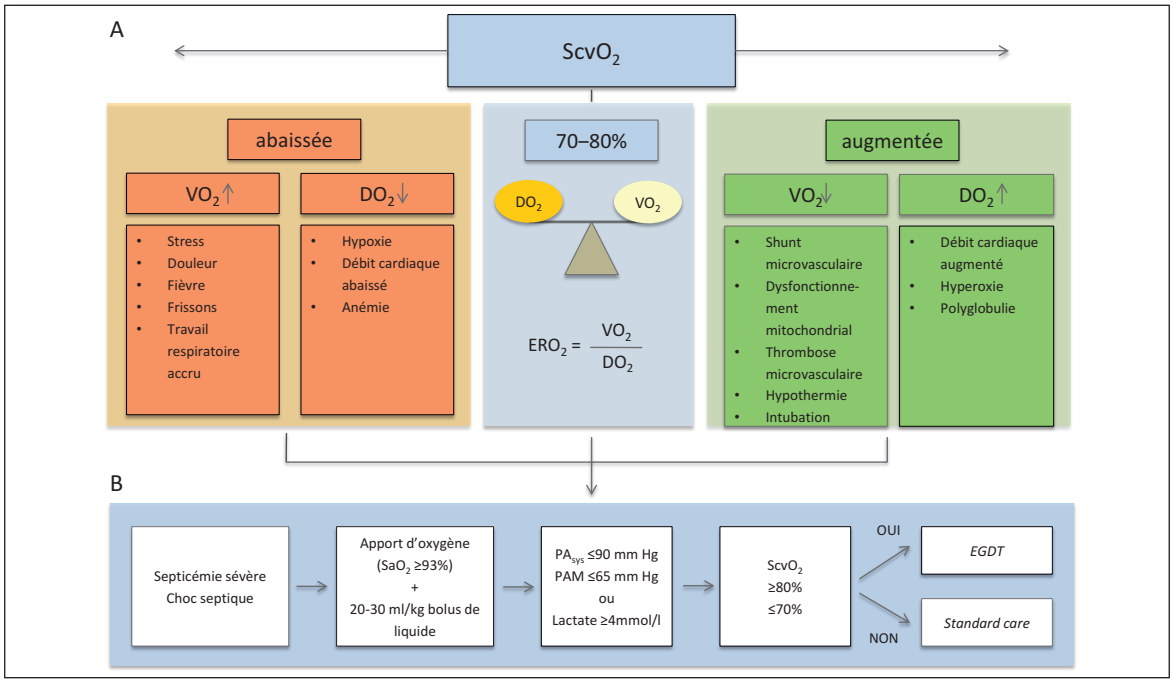

Figure 1A: Modification de la $ScvO_2$ (saturation veineuse centrale en oxygène) en termes de mécanismes physiopathologiques, ce qui entraîne une modification de la consommation d'oxygène (VO_2) et de l'apport en oxygène (DO_2).
Figure 1B: Algorithme thérapeutique. ERO_2 = taux d'extraction de l'oxygène; SaO_2 = saturation artérielle en oxygène; PAsys = pression artérielle systolique; PAM = pression artérielle moyenne.

et 72,7 ± 10,5% (ARISE), se situent au-dessus de la valeur seuil qui nécessite impérativement une intervention thérapeutique selon les recommandations EGD; ils ne reflètent donc pas le collectif des patients à haut risque ($ScvO_2$ <70% ou $ScvO_2$ >80%). Il en va de même en ce qui concerne les autres déclencheurs d'intervention (hématocrite et pression artérielle moyenne [MAP] initiales) (les valeurs de PVC ne sont données pour aucun des deux).

Les taux de mortalité des études ProCESS et ARISE sont largement inférieurs à ceux de l'étude Rivers, et également inférieurs à la mortalité «attendue» selon Kaukonen et al. [8]. En dépit de scores APACHE-II initiaux semblables, les patients de l'étude Rivers ont toutefois été plus malades, ce qui se reflète das les taux Très éléves de comorbidités (insuffisances cardiaque, rénale et hépatique). En d'autres termes: les patients des essais ProCESS et ARISE étaient trop peu malades pour apporter une réponse concluante aux problématiques posées. En voici une expression un peu plus claire: *«It seems somehow that they came in with some sort of sepsis, got their antibiotics, drank a coffee and went back home» («... c'est un peu comme s'ils étaient arrivés avec une sorte de septicémie, avaient reçu leurs antibiotiques, bu un café et étaient rentrés à la maison»)* (citation du Professeur Luciano Gattinoni, Hot-Topics Session, 28e congrès annuel, European Society of Intensive Care Medicine, octobre 2015).

Conclusion après le deuxième abord

Le renoncement à la mesure de la $ScvO_2$ et de manière générale au recours au protocole (EGDT) devrait, en raison de l'état actuel des données, être interprété avec plus de discernement: les patients présentant une $ScvO_2$ initialement basse (<70%) ou élevée (>80%) appartiennent à la catégorie des patients à haut risque et doivent être pris en charge en tant que tels. Tant que l'impact de ce renoncement à la mesure de la $ScvO_2$/à un protocole (EGDT) sur la mortalité de ces patients à haut risque reste inconnu, ces patients devraient continuer à être traités en conformité avec le protocole (EGDT) (fig. 1).

Pour les patients qui, après la stratification initiale des risques, n'appartiennent pas au groupe des patients à haut risque, il est en effet possible de renoncer au protocole (EGDT). Le traitement selon le *«standard care»* n'est ici associé à aucun inconvénient, à condition qu'il s'agisse, comme dans les groupes *«usual care»* des essais ProCESS et ARISE, d'une équipe formée au traitement de la septicémie qui, dix ans après Rivers, sait faire bonne usage des piliers du traitement de la septicémie.

Conflits d'intérêts
Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références
La liste complète et numérotée des références est disponible sur www.medicalforum.ch.

Correspondance:
Dr Katja Auinger
Medizinische Intensivstation
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
katja.auinger[at]usz.ch