UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2006 **N°111**

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de MEDECINE INTERNE

par

Alice COTTEREAU

née le 05 novembre 1977, au Mans

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2006

-Drotrécogine alpha activée et sepsis : 3 ans de prescription dans un service de réanimation polyvalente-

Président : **Monsieur le Professeur M. HAMIDOU**
Directeur de thèse : **Monsieur le Docteur J. REIGNIER**

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION 1

II. MATERIEL ET METHODES 6

I- Organisation de l' étude 6

II- Protocole d'administration de la Drotrécogine Alpha Activée (Xigris®) dans le service 6

Iii- Définitions 7

1- Infections, SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrom), Sepsis 7

2- Antibiothérapie 8

3- Défaillances d'organes 8

IV- Données recueillies 9

V- CONSENTEMENT 9

VI- Analyse statistique 10

III. RÉSULTATS 11

I- Données générales 11

II- Caractéristiques des patients septiques ayant nécessité un traitement par DrotAA. Comparaison aux patients septiques ne requérant pas de DrotAA selon le protocole du service. 12

III- Spécificités des patients traites par DrotAA 14

1- Analyse des défaillances d'organes (DO) 14

1- Modalités d'administration des traitements 18

IV- Caractéristiques des infections 20

1- Les sites infectieux 20

2- Les agents infectieux 20

3- Antibiothérapie 22

V- Patients traités par DrotAA : comparaison des décédés et des sortis vivants 23

VI- Analyse des événements indésirables 25

1- Les hémorragies extériorisées: 26

2- Les complications neurologiques : 27

3- Les complications ischémiques : 27

4- Autres 27

VII -THROMBOPENIE 28

IV. DISCUSSION 29

1- Analyse de la mortalité observée 29

2- Analyse des complications 34

3- Analyse des pratiques du service temps 36

4- Limites 38

V. CONCLUSION 39

VI. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 40

VII. ANNEXES 43

Scores mesurant l'état antérieur 43

1- Etat fonctionnel : Score KNAUS 43

2- Echelle Mac Cabe 43

Score de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) 44

VIII. TABLE DES TABLEAUX 45

IX. TABLE DES FIGURES 45

I. INTRODUCTION

En France, plus de 80.000 personnes par an sont hospitalisées pour une infection grave [1]. On observe, avec le vieillissement de la population, la diffusion des traitements immunosuppresseurs ou des thérapeutiques invasives, un accroissement régulier (évalué à 8,7 % par an) de l'incidence du sepsis [2]. Parallèlement, bien qu'une tendance à l'amélioration du pronostic ait été observée ces dix dernières années [3], l'infection demeure, dans ses formes graves, grevée d'une lourde mortalité et le sepsis reste encore une des premières causes de décès en réanimation dans le monde. En effet, si les progrès concernant les traitements antibiotiques ont permis un meilleur contrôle « bactériologique » de l'infection, celle-ci peut se compliquer d'une atteinte plus générale, évoluant schématiquement en plusieurs stades de gravité croissante. Le stade initial, le sepsis, est défini par la présence, chez un patient infecté, d'au moins deux signes de réponse inflammatoire systémique (hyperthermie, polypnée, tachycardie ou hyperleucocytose). La survenue d'une seule défaillance vitale (rénale, respiratoire, hématologique ou métabolique) signe le sepsis sévère. On parle de choc septique lorsqu'il existe une défaillance circulatoire, et de défaillance multiviscérale lorsqu'il existe au moins deux défaillances d'organe. La mortalité atteint 10 à 15 % en cas de sepsis, 20 à 30 % en cas de sepsis sévère, 40 à 50 % au stade de choc septique et 70% en cas de défaillance multiviscérale [3]. Cette affection reste ainsi un problème majeur de santé publique qui fait l'objet de nombreux travaux en recherche fondamentale et clinique.

Ces travaux ont permis de mieux appréhender la physiopathologie complexe du sepsis et ses cibles thérapeutiques potentielles : les mécanismes de présentation des antigènes *via* les récepteurs spécifiques des cellules immunitaires (les « pattern recognition receptors »), les interactions entre médiateurs pro-inflammatoires (IL-1, TNF-α, GM-CSF, PAF, MIF) et anti-inflammatoires (IL-10, TGF, IL-4, IL-13, IFN-γ), les dysfonctions de l'endothélium et de la cascade de coagulation, les rôles du NO, du système nerveux autonome, des catécholamines dans le tonus vasculaire, les modifications du système endocrinien, l'importance des facteurs génétiques [4].

Au niveau endothélial et leucocytaire plus spécifiquement, sont observées, en réponse à l'agression bactérienne, fongique ou virale, une surexpression du facteur tissulaire, une libération de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8) et une surexpression de molécules d'adhésion qui amplifient la dysfonction endothéliale et participent à la dysrégulation du système de la protéine C. Cette cascade favorise l'apparition d'un état procoagulant pouvant se compliquer de coagulation intra-vasculaire disséminée, de nécrose tissulaire et de dysfonctions d'organes [5]. De par ses propriétés anticoagulantes [6], profibrinolytiques [7], [8] et anti-inflammatoires [9], [10], le système de la protéine C joue, avec son récepteur cellulaire EPCR (Endothelial Protein C Receptor) et le récepteur PAR-1 (Protease-Activated Receptor -1) [11], un rôle pivot à la phase initiale du sepsis.

Il a été montré chez l'homme présentant un sepsis qu'un déficit en protéine C était associé à un plus mauvais pronostic [12], [13], [14], [15]. La correction du taux de protéine C permet de traiter les déficits congénitaux en protéine C et leurs complications : purpura fulminans, thromboses et coagulation intra-vasculaire disséminée, proches de celles observées au cours de certains sepsis [16], [17]. Utilisée en thérapeutique chez l'animal, la protéine C activée réduit la mortalité au cours d'expériences d'infections induites [18].

Chez l'homme, après une première étude de phase I (non publiée) sur 72 volontaires, une étude de phase II au cours du sepsis sévère a montré une réduction relative mais non significative du risque de décès après un traitement par protéine C activée recombinante (rhAPC ou Drotrécogine alpha activée ou DrotAA) *versus* placebo, sans différence significative quant aux complications [19]. Enfin, l'étude PROWESS, phase III incluant 1690 patients en sepsis sévère ou en choc septique, a montré une réduction significative du risque de décès à 28 jours de 19,4 % et du risque absolu de 6,4 % chez les patients traités par protéine C activée en comparaison de ceux traités par placebo [20]. Ce résultat a été observé malgré un nombre significativement plus élevé des hémorragies graves dans le groupe DrotAA.

En novembre 2001, la FDA (Food Drug Administration) a donné son approbation pour l'utilisation de la Drotrécogine alpha activée (DrotAA ; Eli Lilly and Compagny ; Indianapolis, IN) pour le traitement des sepsis sévères de l'adulte « à haut risque de mortalité ». La DrotAA a obtenu son autorisation de mise sur le marché en Europe en août 2002. Sa prescription est réservée aux services de réanimation pour le traitement des patients adultes présentant un sepsis sévère

avec au moins deux défaillances d'organe, en particulier une hypotension persistante, en association avec les traitements conventionnels, c'est-à-dire la prescription d'antibiotiques adéquats, le contrôle de la porte d'entrée de l'infection et les traitements de suppléance (remplissage vasculaire, inotropes vasopresseurs et support des organes défaillants).

L'apparition du traitement par DrotAA est par ailleurs concomitante d'une évolution plus générale de la prise en charge des patients septiques admis en réanimation. D'autres études récentes ont en effet montré l'intérêt de traitements ou procédures adjuvantes telles qu'un contrôle strict de la glycémie [21], une supplémentation en hydrocortisone [22] et une nutrition entérale précoce. Ces traitements, DrotAA inclus, ont récemment fait l'objet de recommandations internationales issues des sociétés savantes européennes et américaines [23].

Néanmoins, en pratique clinique, la prescription de DrotAA reste controversée. Le risque hémorragique lié à cette molécule, de même que son coût élevé, sont des freins à son utilisation. Depuis décembre 2002, notre service a choisi d'inclure le traitement par protéine C activée recombinante dans la prise en charge des patients présentant un sepsis sévère, en association aux autres thérapeutiques à l'efficacité établie. Peu d'études se sont intéressées à la « vraie vie », c'est-à-dire à la faisabilité d'un tel traitement au lit du malade, aux complications réelles observées et au devenir des patients traités. Dans ce contexte, nous avons constitué un observatoire prospectif incluant tous les patients de notre service recevant un traitement par DrotAA.

L'objectif de ce travail est donc de présenter les résultats de cette étude prospective : les caractéristiques des patients traités par Drotrécogine alpha activée, de leur sepsis et d'analyser les pratiques de notre service.

II. MATERIEL ET METHODES

I- ORGANISATION DE L' ÉTUDE

Notre étude a été conduite dans le service de réanimation médico-chirurgicale (12 lits) du Centre Hospitalier Départemental de La Roche sur Yon (LRY).
Tous les patients traités par DrotAA (Xigris®) entre le 01 janvier 2003 (date à laquelle le traitement par DrotAA a été introduit dans le service) et le 31 décembre 2005 ont été inclus dans un observatoire prospectif. Il n'y avait pas de critères d'exclusion.

II- PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DE LA DROTRÉCOGINE ALPHA ACTIVÉE (XIGRIS®) DANS LE SERVICE

La DrotAA était prescrite dans le cadre d'un protocole de prise en charge globale des patients présentant un sepsis sévère. Ce protocole, reposant sur les publications et recommandations récentes, comprenait aussi la prescription d'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC), l'administration d'une nutrition entérale précoce, un contrôle strict de la glycémie et un volume courant limité à 6-8 ml/kg pour les patients traités par ventilation mécanique et présentant un SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigu) [21], [22], [24], [25].

La DrotAA était prescrite à la posologie de 24 µg/kg/h pendant une durée totale de 96 heures chez tous les patients présentant une infection compliquée d'au moins deux défaillances d'organes aiguës, incluant obligatoirement une défaillance hémodynamique requérant un traitement par amines vasoactives.

En raison de ses propriétés anticoagulantes, la DrotAA devait être temporairement interrompue lors d'une intervention chirurgicale ou d'une technique invasive.

Notre protocole prévoyait par ailleurs la possibilité d'interrompre prématurément le traitement en cas d'évolution rapidement favorable, définie par six heures consécutives d'arrêt des amines vasoactives.

Les patients en « limitation de traitements » dès l'admission en réanimation ne recevaient pas de DrotAA.

Pendant la période de l'étude, certains patients ont été traités par DrotAA dans le cadre de deux protocoles de recherche clinique. Le premier évaluait l'efficacité d'un traitement plus prolongé de la DrotAA en cas de défaillance hémodynamique persistante au-delà de 96 heures ; le second évaluait la possibilité d'associer un traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique.

III- DÉFINITIONS

1- Infections, SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrom), Sepsis

Une infection était définie par la présence d'un foyer clinique et/ou la présence de microorganismes pathogènes dans un site normalement stérile, conduisant à la prescription d'un traitement anti-infectieux. Etaient définies comme septicémies les endocardites et les infections documentées sur hémocultures, sans autre site infectieux retrouvé.

L'infection était classée comme nosocomiale si elle survenait plus de 48 heures après le début d'hospitalisation.

Un SIRS était défini par la présence d'au moins deux des critères suivants : température >38°5C ou <36°C ; fréquence respiratoire >20 cycles/min ou PaCO2 <32 mmHg ou nécessité de ventilation mécanique; fréquence cardiaque >90 bpm ;

globules blancs >12.000 éléments/mm^3 ou <4.000/mm^3 ou >10 % de cellules immatures.

Un sepsis était défini par la présence d'une infection (documentée ou fortement suspectée) associée à au moins deux critères de SIRS, mais sans dysfonction d'organe. Le sepsis était dit sévère s'il était associé à au moins une défaillance d'organe.

Le choc septique était défini par la présence d'un sepsis sévère et d'une hypotension persistante (<60 mmHg, ou <80 mmHg si hypertension préalable) malgré un remplissage vasculaire adéquat et/ou la nécessité de drogues vaso-actives pour maintenir une pression artérielle >60 mmHg (>80 mmHg si hypertension préalable.

2- Antibiothérapie

L'antibiothérapie a été évaluée et classée en «adaptée», «inadaptée», «appropriée» ou «inappropriée». Elle était considérée comme adaptée lorsqu'au moins un des antibiotiques reçus était efficace au vu de l'antibiogramme; dans le cas contraire, elle était dite inadaptée. L'antibiothérapie était qualifiée d'« appropriée », lorsqu'elle était adaptée ou, en l'absence de documentation microbiologique, lorsqu'elle correspondait aux recommandations de prescription, en fonction du foyer infectieux.

3- Défaillances d'organes (DO)

Les définitions des défaillances d'organes étaient celles de l'étude PROWESS, elles-mêmes adaptées de celles présentées par Bone [20] , [26].

Défaillance cardiovasculaire : Pression artérielle systolique ≤90 mm Hg ou pression artérielle moyenne ≤70 mm Hg pendant au moins une heure malgré un remplissage vasculaire adéquat, une volémie adéquate ou la nécessité d'utilisation d'amines vasoactives pour maintenir une pression artérielle systolique ≥90 mm Hg ou une pression artérielle moyenne ≥70 mm Hg.

Défaillance rénale : Diurèse <0,5 ml/Kg de poids/h pendant une heure, malgré un remplissage vasculaire adéquat.

Défaillance respiratoire : Rapport PaO2/FIO2 ≤250 en présence d'autres dysfonctions d'organes ou de systèmes, ou PaO2/FIO2 ≤200 si la défaillance respiratoire était isolée.

Défaillance hématologique : Numération plaquettaire <80.000/mm^3 ou diminution de 50 % dans les trois jours précédant l'inclusion.

Défaillance métabolique : En cas d'acidose métabolique inexpliquée, le pH devait être ≤7,30 ou le déficit en bases ≥5 mmol/l, et le taux de lactates plasmatiques >1,5 fois la limite supérieure de la valeur normale donnée par le laboratoire.

IV- DONNÉES RECUEILLIES

Les caractéristiques des séjours de tous les patients admis en réanimation étaient colligées quotidiennement par le personnel médical et paramédical du service dans la base de données du service (DocVue, Philips, France).

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Caractéristiques de l'état antérieur des patients : âge, sexe, antécédents et autonomie (selon les classifications de Knaus et de Mac Cabe ; cf Annexes) ;
- Caractéristiques du séjour : date d'admission en réanimation, dates de sortie de réanimation et de l'hôpital ; motif d'hospitalisation ; scores de gravité (IGSII); modes de sortie de réanimation et de l'hôpital (vivant ou décédé).

Les données complémentaires suivantes étaient recueillies pour les patients inclus dans l'observatoire :

- Les défaillances d'organes telles que définies précédemment et le score de défaillances vitales (SOFA ; cf Annexes).
- Les caractéristiques de l'infection à l'origine du sepsis: site, germe, caractère nosocomial ou non ; antibiothérapie reçue.
- Date et heure de début et de fin des traitements: antibiotiques, HSHC, amines, DrotAA. Par convention, lorsque l'antibiothérapie était débutée avant l'admission en réanimation, l'heure de début était celle de l'heure d'admission en réanimation.
- DrotAA : cause d'arrêt prématuré, inclusion dans les protocoles de recherche clinique.
- Relevé des événements indésirables : hémorragies, thrombopénie ou autres.

V- CONSENTEMENT

Selon la loi française et s'agissant d'une étude observationnelle évaluant des pratiques en cours dans le service, le recueil du consentement du patient ou de ses proches n'était pas nécessaire.

VI- ANALYSE STATISTIQUE

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Statview®. Les variables qualitatives ont fait l'objet d'une description en termes d'effectif et de pourcentage. Les variables quantitatives ont fait l'objet d'une description en termes de moyenne et d'écart-type.

Les liaisons ont été testées, lorsque cela était pertinent, par le test du Chi2 ou de Fisher selon les effectifs pour les variables qualitatives. Pour les variables quantitatives, le test de Student ou le test non paramétrique de Wilcoxon ont été utilisés selon les effectifs. Les tests ont été considérés significatifs au seuil de 5%.

III. RÉSULTATS

I- DONNÉES GÉNÉRALES

Pendant la période de l'étude, 2354 patients ont été admis dans le service de réanimation ; 73 % de ces patients l'ont été pour une raison médicale. Une ventilation mécanique a été instituée dans 72,9 % des cas (plus de 48 heures pour 37,4% des patients). L'âge moyen était de 61 (± 18 ans), l'IGS II moyen de 43 (± 22), la mortalité en réanimation de 17,6% et la mortalité hospitalière de 22,2%.

Six cent un patients (25,5 %) présentaient un sepsis. La comparaison des 1753 patients ne présentant pas de sepsis et des patients septiques montre que le *sex ratio* était identique (1,6 vs. 1,8 ; p=0,8), de même que le niveau d'autonomie (institutionnalisés : 6,1% vs. 7,8% ; p=0,17; incapables de se déplacer : 2,3% vs. 2,5% ; p =0,9 ; et fonctions supérieures altérées : 2,2% vs. 1,7% ; p=0,5). En revanche, les patients non septiques étaient plus jeunes (60 ± 18 vs. 64 ± 16 ans ; p<0.001) et avaient un état antérieur moins altéré que les patients septiques à l'admission (Mac Cabe 1 ou 2 : 40,1% vs. 46,4% ; p<0,01 ; Knaus C ou D : 52.9% vs. 61.6% ; p<0,001; présence d'une pathologie chronique antérieure 40,8% vs. 47,4% ; p<0,01). Les patients non septiques étaient plus souvent admis pour un motif médical (71,7% vs. 76,9% ; p<0,05), séjournaient moins longtemps en réanimation (5 ± 9 j vs. 8 ± 10 j ; p<0,001) mais globalement aussi longtemps à l'hôpital (16 ± 18 j vs. 17 ± 19 j ; p=0,1), étaient aussi souvent traités par ventilation mécanique (72.8% vs. 73%) mais pendant une durée plus courte (5 ± 8 j vs. 8 ± 11 j ; p<0,001), avaient un score IGS II moins élevé (40 ± 20 vs. 53 ± 25 ; p<0,001) et un taux de mortalité moindre (en réanimation : 12,4% vs. 23,9% ; p<0,001 et hospitalière : 16,4% vs. 39,1% ; p<0,001).

II- CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS SEPTIQUES AYANT NÉCESSITÉ UN TRAITEMENT PAR DROTAA. COMPARAISON AUX PATIENTS SEPTIQUES NE REQUÉRANT PAS DE DROTAA SELON LE PROTOCOLE DU SERVICE.

Quatre vingt trois patients septiques ont été traités par DrotAA et inclus dans l'observatoire, soit 13,8 % des patients admis pour sepsis et 3,5 % de tous les patients admis pendant la période de l'étude.

Les patients septiques traités par DrotAA étaient plus jeunes (61± 15 ans vs. 64 ± 16 ans ; p=0,046) que les patients n'ayant pas reçu de DrotAA, mais ne différaient pas quant à la répartition homme/femme (1,4 vs. 1,9 ; p=0,2) (tableau 1). Les patients traités par DrotAA avaient un état antérieur moins altéré que les autres patients septiques (Mac Cabe 1 ou 2: 34% vs. 48,3% ; p=0,02 ; Knaus C ou D : 42 % vs. 64,7 % ; p<0,001 ; vie en institution:1% vs. 8,9% ; p= 0,01) et étaient moins fréquemment admis pour un motif médical (63 % vs. 79,5 % ; p<0,01), même si dans les deux cas, le motif d'admission en réanimation restait majoritairement médical.

Les patients traités par DrotAA étaient plus graves (IGS II à 60 ± 18 vs. 52 ± 25 ; p<0,001), plus souvent ventilés mécaniquement (95 % vs. 69,3 % ; p<0,001) et plus longtemps (11 ± 11 vs. 7 ± 10; p=0,02) ; ils étaient aussi hospitalisés plus longtemps à la fois en réanimation (15 ± 19 vs. 7 ± 9; p<0,001) et à l'hôpital (29 ± 42 vs. 16 ± 16 ; p<0,01). La mortalité en réanimation du groupe des patients traités par DrotAA était plus élevée que celle du groupe des patients non traités par DrotAA (45 % vs. 31 % ; p=0,02) ; la mortalité hospitalière ne différait pas de façon significative entre les deux groupes (46 % chez les patients traités par DrotAA vs. 38% chez les patients non traités.

Tableau 1 : Comparaison des patients septiques traités par DrotAA et de ceux non traités par DrotAA.

	Septiques avec DrotAA (N=83)	**Septiques sans DrotAA (N=518)**	***p***
Age, années, moyenne ± DS	61 ± 15	64 ± 16	0.046
Sexe ratio, n M/F (ratio)	48/35 (1.4)	336/182 (1.9)	0.2
Pathologie chronique antérieure [1]	34 (41)	253 (48.8)	0.19
Hépatique [2]	1 (1)	21 (4)	
Cardiaque [3]	4 (5)	8 (1.5)	
Respiratoire [4]	11 (13)	82 (15.5)	
Rénale [5]	1 (1)	2 (0.4)	
Cancer/immunodépression [6]	25 (30)	175 (33.1)	
Mac Cabe, n (%)			0,02
0	55 (66)	268 (51.7)	
1+2	28 (34)	250 (48.3)	
KNAUS, n (%)			<0.001
A+B	48 (58)	183 (35.3)	
C+D	35 (42)	335 (64.7)	
Autonomie, n (%)			
Vit en institution	1 (1)	46 (8.9)	0.01
Incapable de marcher	2 (2)	14 (2.7)	1
Fonctions supérieures altérées	0 (0)	9 (1.7)	0.6
Type d'admission, n (%)			
médical	52 (63)	412 (79.5)	<0.01
chirurgical	31 (37)	106 (20.5)	
IGS II, moyenne ± DS	60 ± 18	52 ± 25	<0.001
Patients traités par VM, n (%)	79 (95)	359 (69.3)	<0.001

[1] Pathologie chronique antérieure: définie par la présence d'au moins une défaillance chronique d'organe ou un cancer ou un état d'immunodépression

[2] Hépatique: antécédent de cirrhose ou d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hémorragie digestive liée à une hypertension portale

[3] Cardiaque: dyspnée de stade IV de la classification NYHA

[4] Respiratoire: Dyspnée stade III ou IV de la NYHA, et/ou oxygénothérapie à domicile ou ventilation à domicile

[5] Rénale: dialyse chronique

[6] Cancer/immunodépression: cancer prouvé et/ou métastase prouvée et/ou chimiothérapie ou radiothérapie dans les 6 mois et/ou déficit immunitaire congénital et/ou corticothérapie à 0,3 mg/kg/j et/ou lymphome, leucémie aiguë, leucémie chronique, myélome.

Durée de VM, jours ± DS	11 ± 11	7 ± 10	0.02
Mortalité, n (%)			
En réanimation	37 (45)	161 (31)	0.02
Hospitalière	38 (46)	197 (38)	0.18
Durée de séjour, jours ± DS			
En réanimation	15 ± 19	7 ± 9	<0.001
Hospitalière	29 ± 42	16 ±16	<0.01

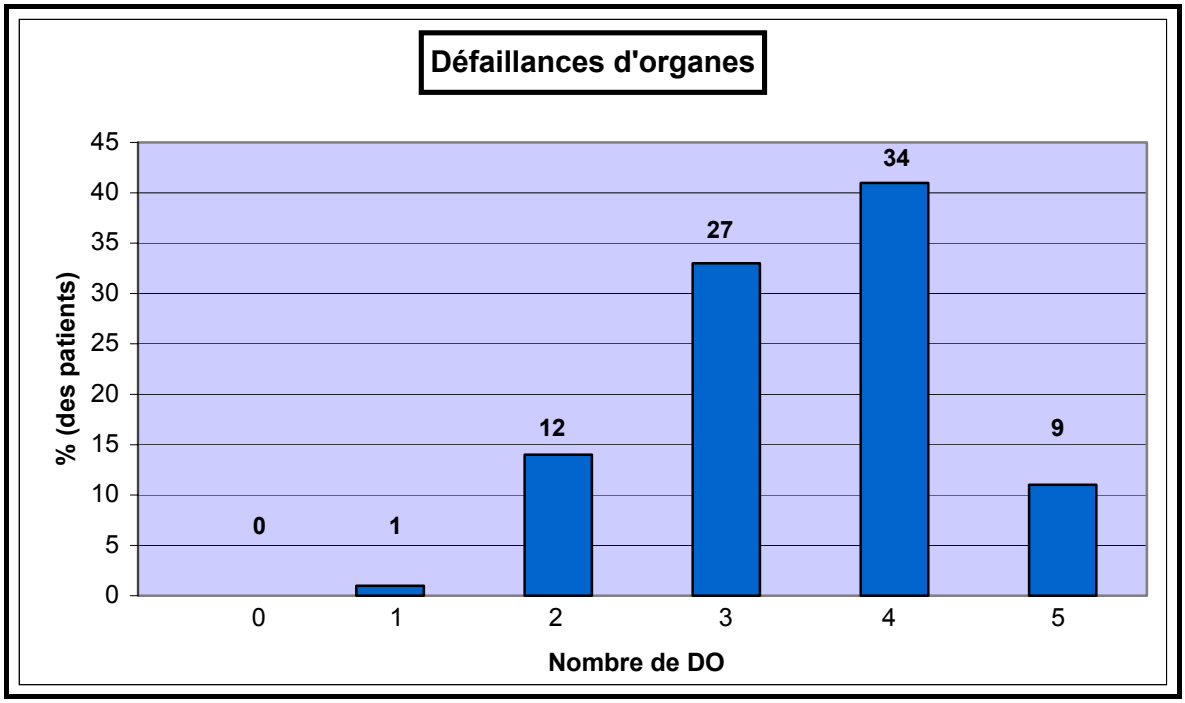
III- SPÉCIFICITÉS DES PATIENTS TRAITES PAR DROTAA

1- Analyse des défaillances d'organes (DO)

Les patients de l'étude avaient un score SOFA égal à 11 ± 3 à l'admission en réanimation et identique le jour de l'institution du traitement par DrotAA. La valeur maximale moyenne était de 12 ± 3 pendant le séjour.

Quatre vingt dix neuf pourcent des patients de notre étude avaient au moins deux défaillances d'organe et 84 % au moins trois (figure 1). Un seul patient ne présentait qu'une défaillance hémodynamique ; il était ventilé mécaniquement en post-opératoire d'une chirurgie urgente mais sans avoir les critères de défaillance respiratoire.

Figure 1 : Répartition des patients par nombre de défaillances d'organes dans les 24 premières heures de réanimation.



L'analyse des différentes défaillances d'organes (figure 2) montre les résultats suivants :

o *Défaillance respiratoire :* 73 patients (88%) présentaient une défaillance respiratoire. L'un d'entre eux n'était pas ventilé. En revanche, 95 % des patients étaient ventilés mécaniquement, soit pour défaillance respiratoire, soit en post-opératoire, soit pour troubles neurologiques. Vingt-quatre patients (29 %) ont été traités par ventilation mécanique non invasive au cours de leur hospitalisation : soit comme seule assistance respiratoire (trois patients), soit avant intubation, soit en sevrage de la ventilation mécanique invasive. La durée moyenne de ventilation mécanique était de 11 jours ± 11.

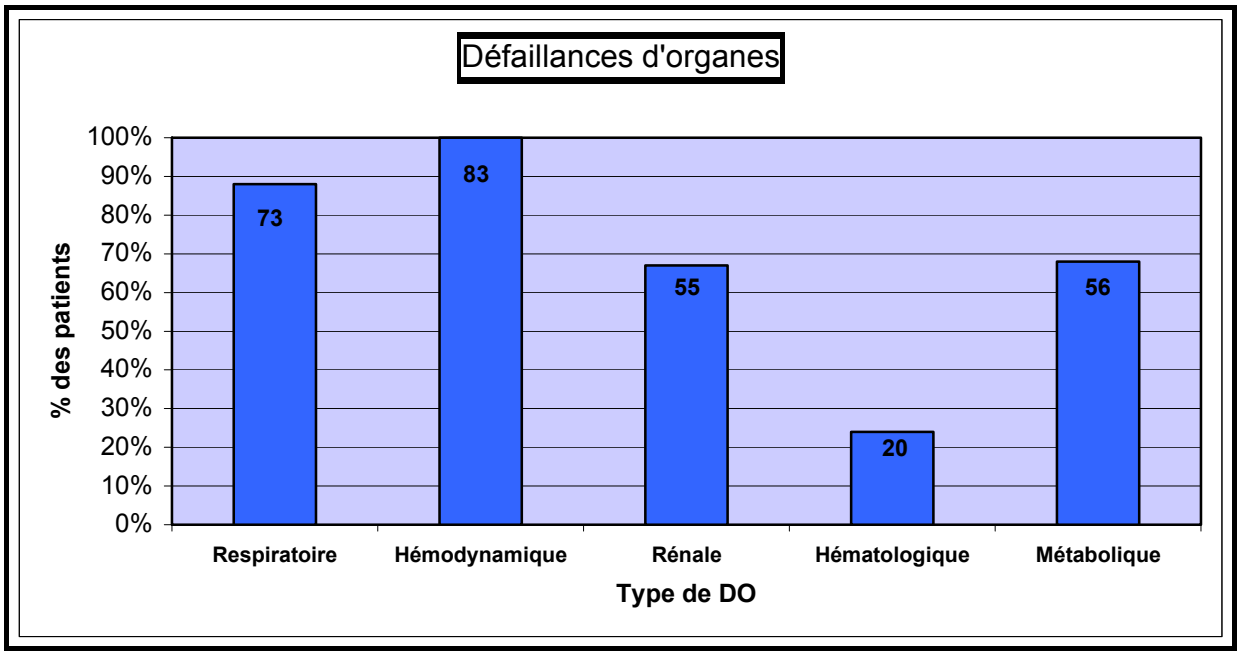
o *Défaillance hémodynamique :* 100 % des patients présentaient une défaillance hémodynamique et tous recevaient des amines vasopressives.

o *Défaillance rénale :* 55 patients (66 %) des patients présentaient une défaillance rénale. Une épuration extra-rénale a été instaurée chez 27 de ces patients (33% de l'ensemble).

o *Défaillance hématologique :* 20 patients (24 %) présentaient une défaillance hématologique.

o *Défaillance métabolique :* 56 patients (67 %) présentaient une défaillance métabolique.

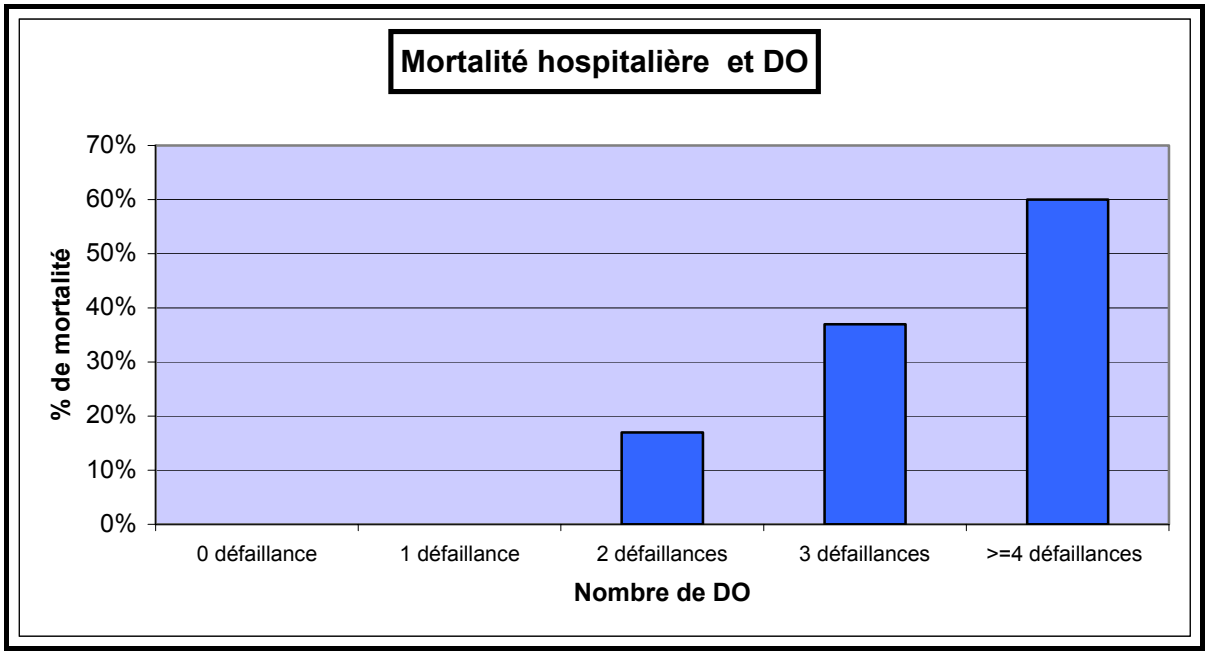
Figure 2 : Fréquence de chacune des défaillances d'organes dans les 24 premières heures de réanimation.



La mortalité était corrélée au nombre de défaillances d'organes : plus les patients présentaient de défaillances d'organes dans les 24 premières heures de

l'admission en réanimation, plus le taux de mortalité hospitalière observé était élevé (Figure 3). Les patients avec trois défaillances d'organes avaient une mortalité de 33%. Elle atteignait 60 % lorsque le nombre de défaillances d'organes était supérieur ou égal à quatre.

Figure 3 : Mortalité hospitalière et nombre de défaillances d'organes (dans les 24 premières heures de réanimation).



1- Modalités d'administration des traitements

a) Antibiothérapie

Quatre patients ont été traités par DrotAA pour une infection nosocomiale acquise en réanimation. Pour les 79 autres patients, l'antibiothérapie a été débutée en moyenne 1 h 46 (± 6 h 42) après l'admission en réanimation, et dans les six premières heures de l'hospitalisation en réanimation dans 90 % des cas. Elle était instaurée avant la réanimation dans plus de 50 % des cas.

Pour deux patients, l'antibiothérapie initiale « inadaptée » n'a pas été corrigée. Pour les 77 autres patients, l'antibiothérapie était « appropriée » dans un délai moyen de 2 h 19 (± 7 h 37) après l'admission.

L'initiation de l'antibiothérapie précédait la prescription d'amines vasoactives dans 87% des cas. Pour ces 72 patients, l'antibiothérapie était débutée en moyenne 3 h 20 (± 5 h 44) avant les amines.

b) Hémisuccinate d'hydrocortisone

Tous les patients, sauf un déjà traité par méthylprednisolone, ont reçu une supplémentation en HSHC (200 mg/24 h IVSE). Elle a été débutée en moyenne 10 h 27 après les amines vasopressives, pour une durée moyenne de traitement de 128 heures et 34 minutes, soit un peu plus de six jours.

c) Drotrécogine Alpha Activée

15 patients ont reçu de la DrotAA avant l'HSHC. Pour les 68 autres, la DrotAA a été débutée en moyenne 16 h 32 après les amines vasopressives et 9 h 27 après l'HSHC.

Pour 35 patients, l'administration de DrotAA a été retardée par une cause identifiée : par la réalisation d'un geste invasif et/ou par le contexte péri-opératoire (33 cas), par un TP effondré (un cas), par un relais d'héparine (un cas).

La DrotAA a été interrompue avant les 96 heures recommandées chez 40 patients. Les causes de ces arrêts prématurés étaient :

- 17 décès en cours de traitement
- 18 évolutions favorables
- 1 erreur
- 4 complications ou situations à risque de complications (un hématome au point de ponction d'un cathéter jugulaire, une CIVD avec syndrome hémorragique diffus, une thrombopénie profonde, une hémorragie ORL).

Parmi les 18 patients pour lesquels le traitement a été arrêté prématurément pour évolution initiale favorable, un seul est décédé secondairement dans le service. Il a présenté sept jours après l'arrêt du traitement une nouvelle défaillance multiviscérale d'évolution très rapidement défavorable et attribuée à une pneumopathie nosocomiale non documentée.

Chez vingt deux patients (26.5%), la DrotAA a été administrée dans le cadre d'un protocole de recherche clinique : dix-sept dans le protocole évaluant la possibilité d'associer un traitement prophylactique de la maladie thrombo-embolique et cinq dans le protocole évaluant l'efficacité d'un traitement plus prolongé de DrotAA en cas de défaillance hémodynamique persistante au-delà de 96 heures.

L'inclusion dans l'un ou l'autre des protocoles de recherche clinique a retardé la prescription de DrotAA de 4 h 30 en moyenne.

d) <u>Nutrition et insuline</u>

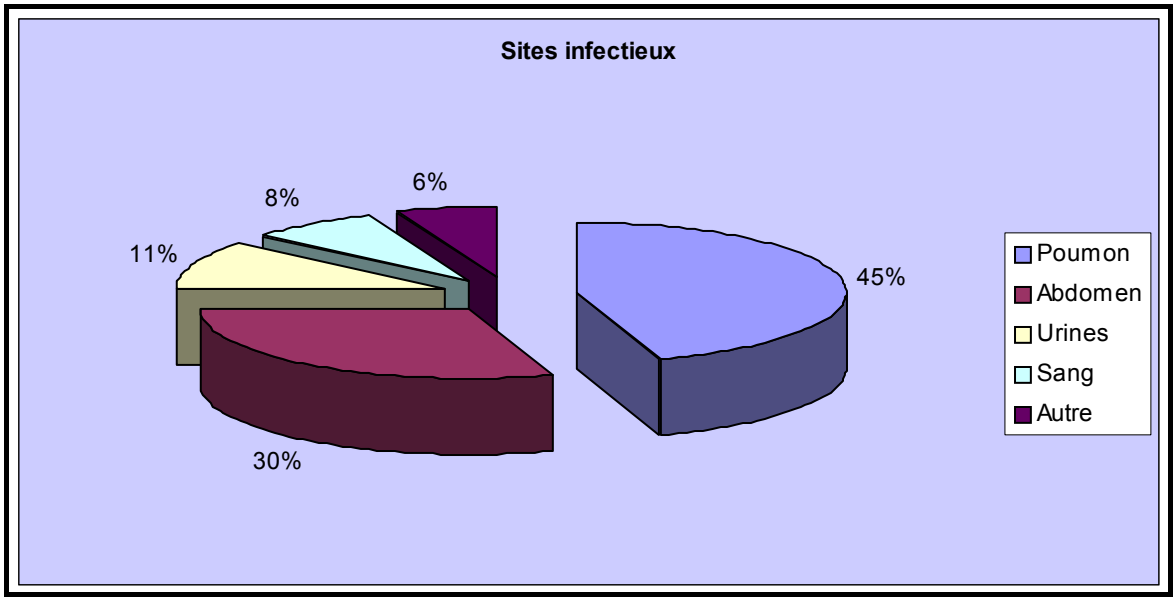
- Cinquante cinq patients (66%) ont reçu une nutrition entérale précoce, c'est-à-dire dans les 48 premières heures d'hospitalisation en réanimation. Différentes circonstances expliquent le défaut de nutrition entérale précoce : six cas de pathologie digestive chirurgicale, une pancréatite, une intolérance alimentaire, cinq décès précoces (trois dans les 48 premières heures et deux dans les 72 premières heures), deux reprises d'alimentation orale à J3.
- Soixante quatre patients (77 %) ont été traités par insuline.

IV- CARACTÉRISTIQUES DES INFECTIONS

1- Les sites infectieux

Le poumon et l'abdomen représentaient 3/4 des sites infectieux incriminés (respectivement 37 et 25 patients) (Figure 4). Neuf patients présentaient une infection urinaire, sept patients présentaient une septicémie (dont deux dans le cadre d'une endocardite), trois patients une infection d'un autre site (une méningo-encéphalite, un cas d'abcès rétro-péritonéaux multiples, une médiastinite) et deux patients une infection de site non connu.

Figure 4 : Sites infectieux incriminés.



2- Les agents infectieux

Cinquante neuf infections (71 %) étaient documentées.

L'infection était communautaire pour 71 patients. Elle était nosocomiale pour 12 patients, acquise avant l'admission en réanimation pour huit, acquise en réanimation pour quatre.

Les infections étaient le plus souvent à Gram négatif, devançant de peu en fréquence les infections à Gram positif (Tableau 2). Un champignon a été retrouvé chez six patients mais le sepsis n'était attribuable à un champignon (*Aspergillus fumigatus*) sans autre agent infectieux bactérien associé que dans un seul cas. Quarante et une infections étaient monomicrobiennes.

Tableau 2 : Classification des agents infectieux retrouvés.

GERMES	Effectif	% des patients
Gram positif seul	23	28
Gram négatif seul	29	35
Gram positif et Gram négatif	6	7
Champignon seul	1	1
Non documenté	24	29

Les germes identifiés sont présentés dans le tableau 3.

Parmi les bactéries à Gram positif, *Streptococcus pneumoniae* a été le plus fréquemment retrouvé. Les infections à *SARM* étaient peu fréquentes (deux cas, soit 3% des infections documentées). Elles étaient d'origine nosocomiale : l'une acquise en réanimation et l'autre hors réanimation. Un *Enteroccocus faecalis* a été retrouvé en post-opératoire d'une chirurgie digestive urgente. Aucun sepsis à méningocoque n'a reçu de DrotAA pendant la période d'étude.

Parmi les bactéries à Gram négatif, *E. coli* était le plus représenté (40 % des infections documentées). Les entérobactéries étaient impliquées dans plus de 50 % des sepsis documentés. On notait trois sepsis à *Legionella pneumophila*.

Six patients présentaient une infection fongique : une aspergillose pulmonaire invasive nosocomiale sur terrain d'immunodépression et cinq infections à *Candida*. Celles-ci étaient deux endocardites (l'une à *Candida albicans*, l'autre à *Candida krusei* dans le cadre d'une infection nosocomiale de réanimation, polymicrobienne) et trois péritonites post-opératoires.

Tableau 3 : Agents infectieux identifiés.

GERMES	Effectif (n)	% des patients	% des infections documentées
GRAM +			
SASM	6	7,2	10,2
SARM	2	2,4	3,3
Streptococcus pneumoniae	11	13,3	18,6
Autres streptococcus	6	7,2	10,2
Enterococcus sp	1	1,2	1,7
Autres G + (Eubacterium)	1	1,2	1,7
GRAM -			
E coli	23	27,7	38,9
Pseudomonas aeruginosa	7	8,4	11,8
Klebsiella sp	4	4,8	6,8
Autres entérobactéries	5	6	8,5
Stenotrophomonas maltophilia	1	1,2	1,7
Legionnella pneumophila	3	3,6	5,2
Bacteroïdes	3	3,6	5,2
Autres G – (Fusobacterium)	1	1,2	1,7
Champignons			
Candida albicans	3	3,6	5,2
Candida krusei	1	1,2	1,7
Candida glabrata	1	1,2	1,7
Aspergillus	1	1,2	1,7

3- Antibiothérapie

Tous les patients ont reçu une antibiothérapie. Les 24 patients présentant une infection non documentée ont reçu une antibiothérapie « appropriée ». Parmi les 59 patients ayant une infection documentée, 51 patients ont reçu une antibiothérapie adaptée dès l'admission. Six des huit antibiothérapies inadaptées ont été secondairement réajustées. Le traitement anti-infectieux n'a pas été révisé chez deux patients : l'un en raison de son décès d'une pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa* « sauvage », dès le lendemain de son admission en réanimation ; l'autre du fait de l'identification tardive d'une aspergillose invasive nosocomiale.

V- PATIENTS TRAITÉS PAR DROTAA : COMPARAISON DES DÉCÉDÉS ET DES SORTIS VIVANTS

La mortalité hospitalière était de 46 %. Un seul patient, ayant présenté une infection nosocomiale de réanimation et sorti vivant du service, est décédé à l'hôpital après plus quatre mois d'hospitalisation.

Les patients décédés et ceux sortis vivants ne différaient pas quant à l'âge moyen, la répartition homme/femme, les scores de Mac Cabe et de Knaus, le type d'admission (médical ou chirurgical). Il n'y avait pas non plus de différence significative quant aux sites infectieux, aux types d'agents infectieux retrouvés, au caractère adapté ou non de l'antibiothérapie initiale et au délai de mise en route des différentes thérapeutiques.

En revanche, on retrouve plus fréquemment chez les patients décédés l'existence d'une pathologie chronique antérieure (55 %vs. 29 % ; p= 0,02), notamment un antécédent d'insuffisance respiratoire (présent chez 26 % des patients décédés versus 2 %). De plus, les index de gravité étaient plus élevés dans le groupe des patients décédés : ils avaient un IGS II plus élevé (67 ± 21 vs. 54 ± 12 ; p=0,002), un score de SOFA moyen plus élevé à J1 du traitement par DrotAA (13 ± 3 vs. 10 ± 2 ; p=0,001) et un score de SOFA maximal pendant l'hospitalisation en réanimation plus élevé (14 ± 3 vs. 10 ± 2 ; p<0,001). Les patients décédés au cours de l'hospitalisation avaient plus souvent plus de trois défaillances vitales à l'admission en réanimation que les survivants (68 % vs. 38 % ; p=0,008). Ils avaient plus fréquemment, dans les 24 heures de l'admission en réanimation, une défaillance respiratoire (97 % vs. 80 %, p=0,02), une défaillance rénale (82 % vs. 54 % ; p=0,01). Ils nécessitaient plus souvent une épuration extra-rénale (47 % vs. 20 % ; p= 0,01).

Tableau 4 : Comparaison des patients décédés et vivants, traités par DrotAA.

	DECÉDÉS N = 38	**VIVANTS** N = 45	*p*
Age, années ± DS	64 ± 14	58 ± 16	0.15
Sex ratio, n M/F (ratio)	24/14 (1,7)	24/21 (1,1)	0.38
Pathologie chronique antérieure, n (%)	21 (55)	13 (29)	0.02
Hépatique	1 (3)	0	
Cardiaque	3 (8)	1 (2)	
Respiratoire	10 (26)	1 (2)	
Rénale	0	1 (1)	
Cancer/immunosuppression	13 (34)	12 (26)	
Mac Cabe, n (%)			0.36
0	23 (61)	32 (71)	
1+2	15 (39)	13 (29)	
KNAUS, n (%)			0.26
A+B	19 (50)	29 (64)	
C+D	19 (50)	16 (36)	
Type d'admission, n (%)			1
médical	24 (63)	28 (62)	
chirurgical	14 (37)	17 (38)	
IGS II, moyenne ± DS	67 ± 21	54 ± 12	0.002
SOFA J1 DrotAA ± DS	13 ± 3	10 ± 2	0.001
SOFA maximal ± DS	14 ± 3	10 ± 2	<0.001
Défaillances d'organes, N (%)			
Défaillance respiratoire	37 (97)	36 (80)	0.02
Défaillance hémodynamique	38 (100)	45 (100)	
Défaillance rénale	31 (82)	24 (53)	0.01
EER	18 (47)	9 (20)	0.01
Défaillance hématologique	9 (24)	11 (24)	
Défaillance métabolique	27 (71)	29 (64)	0.64
Nombre de défaillances			0.02
1	0 (0)	1 (2)	
2	2 (5)	10 (22)	
3	10 (26)	17 (38)	
4	22 (58)	12 (27)	
5	4 (11)	5 (11)	
Nombre de défaillances >3	26 (68)	17 (38)	0.008

Tableau 5 suite : Comparaison des patients décédés et vivants, traités par DrotAA.

	DECÉDÉS N = 38	**VIVANTS** N = 45	*P*
Site de l'infection			0.59
Sang	4 (11)	3 (7)	
Poumon	18 (47)	19 (42)	
Urine	2 (5)	7 (16)	
Digestif	11 (29)	14 (31)	
Autre	3 (8)	2 (4)	
Type d'agents infectieux			0.74
Gram +	9 (24)	14 (31)	
Gram -	15 (39)	14 (31)	
Gram + et Gram -	2 (5)	4 (9)	
Champignon	1 (3)	0 (0)	
Non documenté	11 (29)	13 (29)	
Antibiothérapie			0.6
Adaptée	24 (63)	29 (64)	
Inadaptée	5 (13)	3 (7)	
Non documentée	9 (24)	13 (29)	
Délai DrotAA/amines	16 h 25 (± 17 h 27)	16 h 37± 10 h 56	
Délai HSHC /amines	12 h 03 (± 18 h 38)	09 h 04 (± 10 h 31)	
Inclus dans un protocole de recherche clinique	7 (18)	15 (33)	0.14

VI- ANALYSE DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES

Vingt trois évènements indésirables ont été constatés pendant la période d'hospitalisation en réanimation, concernant 20 patients :

- douze saignements extériorisés (six saignements pendant l'administration et six hémorragies à distance du traitement par DrotAA).
- une tamponnade séro-hémorragique, sans déglobulisation, survenue à un mois de la fin du traitement par DrotAA.
- deux AVC hémorragiques.
- une mort cérébrale par AVC ischémique au cours d'une endocardite.
- trois infarctus mésentériques.
- trois nécroses des extrémités.
- une cellulite du bras.

Ainsi 24 % des patients de notre cohorte ont présenté un événement indésirable pendant leur hospitalisation en réanimation.

La DrotAA a été arrêtée prématurément pour cause hémorragique dans trois cas et pour thrombopénie profonde dans un cas.

1- Les hémorragies extériorisées :

- une hémorragie ORL chez un patient traité pour une aspergillose invasive nosocomiale sur terrain d'immunodépression, en l'absence de thrombopénie. Le patient a été transfusé de quatre CGR (concentré de globules rouges). La DrotAA a été interrompue prématurément. Le patient est décédé, deux jours après l'arrêt de la DrotAA, d'une défaillance multiviscérale.
- un hématome cervical malgré l'arrêt préalable de la DrotAA mais secondaire à une ponction artérielle lors de la pose d'un KTC chez un homme non thrombopénique. La DrotAA a été arrêtée. Le patient est sorti vivant de l'hôpital.
- des hématomes « spontanés » non compressifs des deux membres supérieurs chez un patient. La DrotAA n'est pas été interrompue. Le patient est décédé ultérieurement de défaillance multiviscérale.

- deux syndromes hémorragiques diffus en contexte de CIVD. Un saignement sévère dans l'un de ces deux cas a conduit à l'arrêt prématuré de la DrotAA. Les deux patients sont décédés de défaillance multiviscérale.
- une déglobulisation à deux reprises, chez un patient thrombopénique, faisant suspecter un saignement d'origine digestive, non confirmé à l'endoscopie. Le patient a reçu six CGR, aucun concentré plaquettaire. La DrotAA a été poursuivie. Le patient est sorti vivant du service de réanimation.

2- <u>Les complications neurologiques :</u>

- deux AVC hémorragiques, découverts après la fin de traitement par DrotAA : un AVC lacunaire sylvien avec ramollissement cérébral hémorragique, et un AVC avec pétéchies du tronc cérébral, dans un contexte de thrombopénie et de complications ischémiques multiples pour le deuxième. Les deux patients sont décédés.
- un AVC ischémique (multiples lésions ischémiques) survenu dans un contexte de coagulopathie et de thrombopénie sévère (27.000/mm^3, à J3 du traitement) qui a nécessité une transfusion plaquettaire, au cours d'une endocardite à *Candida albicans* et *Bacteroïdes*. La DrotAA a été arrêtée prématurément.

3- <u>Les complications ischémiques :</u>

- trois patients ont présenté des nécroses distales des membres : dans un contexte de complications ischémiques et de thrombopénie pour l'un, d'endocardite pour un autre, et de CIVD et de syndrome hémorragique pour le troisième.
- trois patients ont présenté un infarctus mésentérique, dont deux sont décédés. L'un des patients avait également une nécrose des extrémités et un autre un AVC pétéchial du tronc cérébral.

4- <u>Autres :</u>

- une cellulite du bras a compliqué l'extravasation de DrotAA. La DrotAA n'a pas été arrêtée et l'évolution a été favorable.
- une tamponnade séro-hémorragique est survenue, un mois après l'arrêt du traitement par DrotAA. L'évolution a été favorable.

VII -THROMBOPENIE

Vingt huit patients ont présenté une thrombopénie à moins de 100.000 plaquettes/mm^3, treize une thrombopénie à moins de 50.000/mm^3 et cinq à moins de 30.000/mm^3 en cours de traitement par DrotAA.

Des transfusions plaquettaires ont été réalisées chez six patients, pendant la période de perfusion de DrotAA.

Pour l'un d'entre eux, le traitement par Drot AA a été débuté en présence d'une thrombopénie à 11.000/mm^3 à J1, nécessitant une transfusion plaquettaire. L'évolution a été rapidement favorable.

Dans un seul cas (contexte d'endocardite et de coagulopathie sévère), la thrombopénie a été la cause de l'arrêt de la DrotAA.

Tableau 5 : Effectifs des patients ayant présenté une thrombopénie ou ayant reçu une transfusion plaquettaire en cours de traitement par DrotAA.

	J1	J2	J3	J4
Thrombopénie < 30.000/mm^3	1	2	2	3
Thrombopénie < 50.000/mm^3	5	4	5	6
Thrombopénie < 100.000/mm^3	18	15	18	14
Transfusion plaquettaire	3	1	1	2

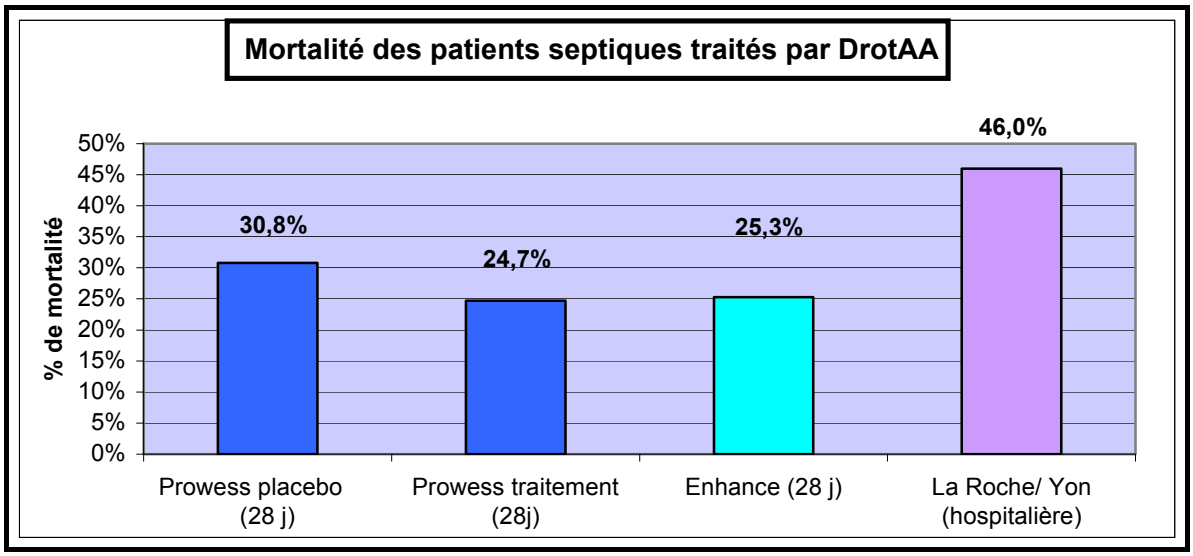
IV.DISCUSSION

Notre étude rapporte les résultats d'un observatoire prospectif de 3 ans dans un service de réanimation polyvalente, incluant tous les patients présentant un sepsis sévère et traités par Drotrécogine alpha activée. Nos résultats montrent que l'application d'un protocole réservant l'administration de la DrotAA aux sepsis graves compliqués d'au moins deux défaillances d'organes dont une défaillance hémodynamique, a conduit à la prescrire chez 14 % des patients admis pour sepsis. Si la nature des infections et des germes incriminés chez les patients traités par DrotAA étaient comparables aux données de la littérature, la mortalité hospitalière atteignait 46 % et était nettement supérieure à celle des études de référence sur la DrotAA. Les complications pendant l'hospitalisation étaient fréquentes mais plus souvent attribuables au sepsis lui-même qu'au traitement par DrotAA.

1- Analyse de la mortalité observée

Les taux de mortalité des patients recevant de la DrotAA dans les études PROWESS et ENHANCE étaient de 25% (Figure 5) [20, 27]. Il s'agissait certes de mortalité à 28 jours et non de mortalité hospitalière comme dans notre travail. Cependant, la durée moyenne de séjour à l'hôpital de nos patients était de 29 jours. La comparaison reste donc valable et le taux de mortalité de 46% observé dans notre travail apparaît donc élevé.

Figure 5 : Comparaison de la mortalité des patients septiques traités par DrotAA.



Néanmoins, les patients de notre observatoire apparaissent plus graves que ceux des études antérieures. En effet, si leur âge, les germes en cause et les sites infectieux étaient comparables, nos patients présentaient davantage de défaillances d'organes. Leur SOFA était plus élevé (11 vs. 10 dans l'étude ENHANCE) ; ils recevaient plus souvent des amines (100 % vs. 71,8 % dans PROWESS et 73,7 % dans ENHANCE) et étaient plus souvent traités par ventilation mécanique (95 % vs. 73,3 % dans PROWESS et 82 % dans ENHANCE). Enfin, si le taux de recours à la dialyse n'est pas précisé dans les études antérieures, il était élevé (33%) dans notre étude. Or, le nombre de défaillances viscérales et la survenue d'une insuffisance rénale aiguë nécessitant de recourir à la dialyse sont des facteurs pronostics péjoratifs. Dans notre étude, les patients décédés avaient un nombre de défaillances viscérales plus élevé et avaient plus souvent une pathologie chronique antérieure. Le poids des pathologies sous-jacentes et des défaillances d'organe dans le pronostic des sepsis a également été souligné antérieurement [3], [28].

Le taux de mortalité de notre cohorte peut également sembler élevé comparé à celui de travaux épidémiologiques récents sur le sepsis. Ainsi, dans l'enquête EPISEPSIS [3], menée dans 206 centres de réanimation français, incluant tous les patients présentant un sepsis sévère, la mortalité à 30 jours est de 35 %. Plus récemment encore, l'étude SOAP [28], travail multicentrique analysant l'incidence du sepsis en réanimation et les caractéristiques des patients de soins intensifs, retrouvait une mortalité hospitalière des patients septiques de seulement 32% en France et de 36% en Europe. Cependant, si l'on regarde plus particulièrement les résultats concernant les patients en choc septique (ce qui est le cas de tous nos patients puisque 100 % présentaient une défaillance hémodynamique nécessitant la mise sous amines vasopressives), on observe des taux de mortalité bien supérieurs, dépassant les 50%. La présence d'une défaillance hémodynamique alourdit en effet considérablement le pronostic des infections sévères. De plus, la comparaison des taux de mortalité en fonction du nombre de défaillances d'organes montre des taux similaires entre notre étude et l'étude SOAP [28], (Figure 6) .

Figure 6 : Mortalité en réanimation en fonction du nombre de défaillances d'organes (DO). Comparaison aux résultats de l'étude SOAP.

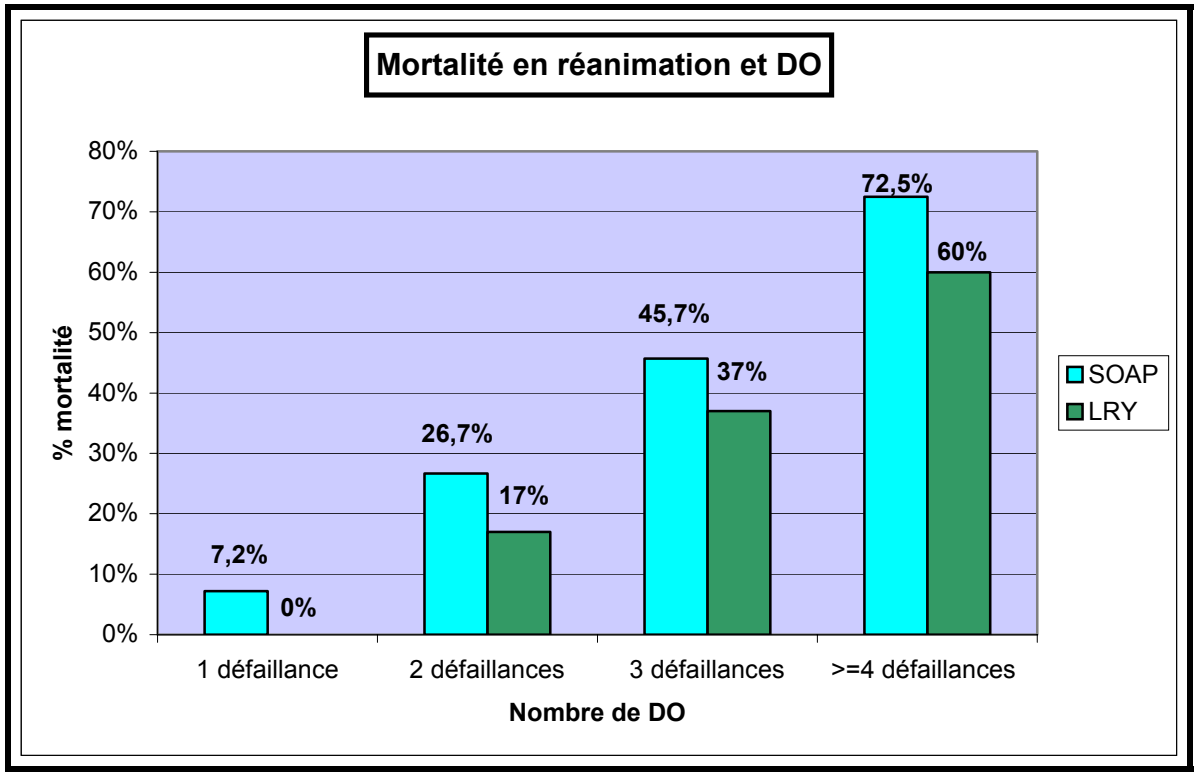


Tableau 6 : Comparaison des patients septiques traités par DrotAA dans les études PROWESS, ENHANCE et à la Roche/Yon.

	PROWESS DrotAA (n=850)	ENHANCE DrotAA (n=2375)	La Roche/ Yon DrotAA (n=83)
Age			
Années, moyenne ± DS	60,5 ± 17,2	59,1 ± 16,9	61 ± 15
≥ 65 ans, %	49	44	47
Sexe, homme %	56,1	58,2	57,8
IGS II, moyenne ± DS			60 ± 18
SAPS, moyenne ± DS	20,2 ± 7,1	18,6 ± 7,1	
Amines vasopressives, %	71,8	73,7	100
Ventilation mécanique, %	73,3	82	95
Nombre de DO, moyenne ± DS	2,4 ± 1,1	2,7 ± 1,1	4 ± 1
Nombre de DO, %			
1	25,3	16	1
2	31,8	30	14
3	25,2	30	33
4	14	18	41
5	3,6	7	11
<2 DO, %	25,4	15,6	1
≥ 2 DO, %	74,6	84,4	99
Pathologie médicale, %	73,5	59	63
Site infectieux (% des patients)			
Poumon	53,6	46,8	45
Abdomen	20	24,7	30
Urinaire	10	8,6	11
Sang		6,9	8
Autre	16,4	13	6
Germes (% des patients)			
Gram + seul	25,8	26,6	28
Gram - seul	21,8	22,9	35
Gram + et Gram -	15,6	13,3	7
Non documenté ou incertain	36,8	37,2	29
Champignon	8,4		7

La gravité particulière de nos patients découle logiquement de l'application du protocole de service qui préconisait l'administration de la DrotAA aux patients avec au minimum 2 DO, dont une défaillance hémodynamique nécessitant le recours aux amines vasopressives. Ce choix est en accord avec les travaux cités précédemment, montrant l'impact de la défaillance hémodynamique, et l'AMM européenne qui limite l'administration de DrotAA aux malades graves, présentant au moins deux défaillances d'organes, pour lesquels le gain de survie attendu est le plus grand. En effet, seuls les patients les plus graves de l'étude PROWESS (3ème quartile : 25 à 29 et 4ème quartile : 30 à 53 du score APACHE II) avaient une probabilité de survie significativement augmentée dans le bras DrotAA comparé au bras placebo [20], [29]. Notre choix a depuis été conforté par l'étude ADDRESS [30] qui a récemment montré l'absence de bénéfice d'un traitement par DrotAA chez les patients septiques « à faible risque de mortalité », c'est à dire ne présentant qu'une défaillance d'organe ou un APACHE II score <25.

Enfin, si l'on se penche sur la prescription de la DrotAA au lit du malade, dans la « vraie vie », on observe que nos résultats sont similaires à ceux d'autres équipes européennes. Le Ministère Belge des Affaires Sociales, de même qu'un décret ministériel italien (mai 2003), ont rendu obligatoire la surveillance de la prescription de DrotAA dans ces deux pays. Les résultats ici présentés concernent la période de juillet 2003 à septembre 2004 pour le registre belge et de juillet 2003 à Janvier 2006 pour le registre italien (tableau 7). Dans le registre belge F1K-BX-B003 et dans le registre italien GiViTI, les patients septiques traités par DrotAA étaient, comme dans notre étude, dans un état plus grave que ceux des études de référence, et leur taux de mortalité était supérieur. Il était de 42,3 % à 28 jours en Belgique et de 48 % en réanimation en Italie.

Tableau 7 : Comparaison des patients septiques traités par DrotAA dans les observatoires belge et italien et à la roche/Yon (LRY).

	LRY n= 83	Registre Belge n=436	Registre italien n=344
Age moyen, années	61		55
≥ 65 ans	47 %	58,9 %	38,4% [7]
Sex ratio H/F	1,4	1,65	
SOFA, à l'admission moyenne ± DS	10,7 ± 3,4	11,1	11,1 ± 3,5
Médicaux, %	63		54,1
≥ 3 DO, %	84	73	
Sites infectieux, %			
Poumon	45	46	46,8
Abdomen	30	26	34
Urinaire	11	7	4,1
Sang	8		5,8 [8]
Autre	6		24,2
Non documentée	29		34,3
Mortalité, %			
A 28 jours		42,3	
En réanimation	45		45,6
Hospitalière	46	51,6	

2- Analyse des complications

De façon générale, les patients de réanimation sont graves et souvent multi-défaillants ; c'est le cas des patients de notre étude. La précarité de leur état de santé ainsi que le caractère invasif des soins qu'ils reçoivent sont des facteurs de risque de complications de toute nature. Il est alors très difficile de faire la part entre les complications liées à la pathologie et celles secondaires aux traitements, d'autant que les deux sont souvent intriquées. On peut seulement évaluer la probabilité de responsabilité du traitement dans la survenue des complications.

Vingt trois événements indésirables ont été observés pendant la période d'hospitalisation en réanimation, concernant près d'un quart des patients de notre cohorte. Dix sept événements ont été observés pendant la période de perfusion de

[7] >65 ans
[8] Infections sur cathéter incluses

la DrotAA. Dix sept patients (20 %) sont décédés en cours de traitement par DrotAA.

Certains événements indésirables ne peuvent être imputés à la DrotAA : ceux survenus très à distance de la perfusion de DrotAA (six saignements extériorisés et une tamponnade séro-hémorragique) et ceux tels que les complications ischémiques comme la nécrose des extrémités (n= 3) et l'infarctus mésentérique (n= 3), attribuables avant tout à la CIVD liée au sepsis. A part, le cas d'une patiente décédée des suites de multiples ischémies cérébrales et tissulaires autres, dans un contexte d'endocardite et de coagulopathie sévère ayant conduit à l'arrêt prématuré de la DrotAA. Il est peu probable que ce médicament ait été à l'origine des lésions cérébrales.

Dans d'autres cas, la DrotAA a pu contribuer à des saignements sur des terrains prédisposés ou les accentuer, mais l'imputabilité directe de la DrotAA reste faible. C'est le cas chez deux patients ayant présenté un syndrome hémorragique diffus, tous deux favorisés par une CIVD et/ou par une héparinothérapie au cours d'une épuration extra-rénale pour l'un d'entre eux. De même, la DrotAA a pu favoriser chez trois patients respectivement la constitution d'hématomes non compressifs des membres supérieurs, d'une cellulite du bras par extravasation de la perfusion, d'un hématome cervical déclenché initialement par une ponction artérielle. Ces trois patients ont eu une évolution favorable. C'est probablement enfin le cas d'un patient thrombopénique (dont le nadir était à 32.000/mm^3 à J2 de traitement) ayant reçu une transfusion érythrocytaire pendant le traitement par DrotAA et une 11 jours plus tard, soit six CGR au total, mais chez qui l'origine du saignement n'a pas été identifiée (l'endoscopie digestive n'a retrouvé ni saignement, ni lésion) et le traitement par DrotAA non arrêté. Le patient a quitté le service vivant.

Dans trois cas, l'imputabilité de la DrotAA apparaît forte dans la survenue de la complication. Un cas de saignement ORL sévère en l'absence de thrombopénie associée et nécessitant la transfusion de quatre CGR a conduit à l'arrêt prématuré de la DrotAA, le patient décédant deux jours plus tard de défaillance multiviscérale. Les deux autres cas sont des AVC hémorragiques découverts devant l'absence de réveil des patients à l'arrêt de la sédation. Ils étaient de présentation atypique : pétéchies du tronc cérébral dans un cas et ramollissement hémorragique dans l'autre. Pour ces deux patients, une thrombopénie était associée mais toujours

supérieure à 30. 000/mm^3 et n'apparaissant ou ne s'aggravant qu'au 4ème jour du traitement par DrotAA.

Le taux de complications semble élevé dans notre étude, mais seuls trois événements graves dont deux AVC hémorragiques sont moyennement ou fortement imputables au traitement par DrotAA. Néanmoins, ceci porte le taux d'hémorragies cérébrales à 2,4 % dans notre étude, soit dix fois plus que dans l'étude PROWESS. Il est cependant difficile de tirer des conclusions sur une petite série de patients comme la nôtre. Il apparaît par contre légitime de contre-indiquer un tel traitement chez les patients à haut risque hémorragique, et en particulier ceux atteints d'une infection neuroméningée.

Enfin, il est intéressant de noter qu'aucune complication hémorragique de site opératoire n'a été relevée chez les patients hospitalisés pour un motif chirurgical et qui représentaient pourtant plus d'un tiers des inclusions dans notre étude.

3- Analyse des pratiques du service

Notre étude montre que les patients septiques traités par DrotAA étaient différents de ceux n'ayant pas reçu ce traitement. En effet, si les patients septiques qui recevaient de la DrotAA étaient bien dans un état plus sévère, ce qui n'est pas surprenant, ils étaient aussi plus jeunes et avaient un état antérieur moins altéré (Mac Cabe, Knaus) que ceux non traités par DrotAA. Leur mortalité en réanimation était plus élevée mais la mortalité hospitalière était peu différente de celle des patients non traités par DrotAA. On observe donc que les patients traités étaient doublement sélectionnés. De manière restrictive, le protocole de prescription de la DrotAA dans le service la réservait aux malades présentant au minimum deux défaillances, ceux pour lesquels, on l'a vu précédemment, le bénéfice attendu semble être le plus important. Mais il existait vraisemblablement un second niveau de sélection, plus intuitif : ce traitement cher et à risque de complications hémorragiques était administré à ceux dont l'état de santé antérieur permettait d'envisager une sortie de l'hôpital et avec un handicap limité. En résumé, les patients traités par DrotAA étaient « sélectionnés » pour le caractère grave mais aussi aigu de leur état de santé.

Concernant les traitements associés et les délais d'administration des traitements, notre pratique apparaît conforme aux études et recommandations récentes [22, 23, 31] qui ont souligné l'intérêt d'une prise en charge précoce et adaptée.

Ainsi, dans notre observatoire, l'antibiothérapie « appropriée » a été mise en place en moyenne moins de trois heures après l'admission en réanimation, et dans les six premières heures dans 90% des cas. L'initiation de l'antibiothérapie a précédé la prescription d'amines vasoactives dans la majorité des cas ce qui suggère que la gravité des malades n'était pas due à un retard de prise en charge de l'infection en elle-même, au moins en réanimation.

De même, la supplémentation en HSHC a été réalisée chez tous les patients. On peut en revanche s'interroger sur le délai moyen d'institution de ce traitement (12h) et l'initiation de la DrotAA avant l'HSHC dans 18 % des cas. L'HSHC est pourtant un traitement simple, maniable et peu coûteux. La réalisation du test au synacthène préalable à la supplémentation en hydrocortisone pourrait expliquer en partie ce délai.

L'initiation précoce de la DrotAA, dans les 24 heures qui suivent la première défaillance d'organe, serait associée à un meilleur pronostic [27]. Dans notre étude, la DrotAA a été débutée en moyenne moins de 17 h après le début des amines. Notre délai de prise en charge est en en apparence court. Cependant, il ne prend pas en compte la date de la première défaillance d'organe mais la date de début des amines, ce qui est différent. De plus, le protocole de service qui requérait au moins deux défaillances d'organes pour débuter la DrotAA ne permettait pas de traiter tous les patients aussi précocément que dans l'étude PROWESS[20]. Enfin, les recommandations européennes préconisent aujourd'hui de traiter les patients les plus graves, mais sans retard, plutôt que de traiter très tôt les patients septiques peu graves.

Il est également intéressant de noter qu'il n'y a pas eu de différence quant aux délais de mise en route des traitements (DrotAA, amines, antibiotiques, HSHC) entre les deux groupes de patients, décédés et vivants.

Il a été possible d'arrêter prématurément la DrotAA devant une évolution favorable, définie par le sevrage en amines depuis au moins six heures, pour 18 patients (22%). Un seul décès secondaire parmi ces patients est survenu mais à distance de l'arrêt de la DrotAA et sans relation avec cet arrêt précoce. Même si ceci reste à vérifier par une étude contrôlée, une durée de traitement par DrotAA plus courte nous apparaît envisageable en cas d'amélioration rapide des défaillances vitales.

4- Limites

Notre étude a été réalisée dans un seul centre, d'effectif restreint par rapport aux essais multicentriques, ce qui pondère les résultats observés et rend difficile leur généralisation. Néanmoins, les caractéristiques de nos patients sont similaires à celles des patients des autres études concernant le sepsis et permettent ainsi des comparaisons intéressantes.

De plus, son caractère d'observatoire ne permet pas de juger de l'efficacité, en pratique clinique quotidienne, de la DrotAA. Mais l'objectif de cette étude prospective conduite sur une période de 36 mois était de décrire et d'analyser l'utilisation de la DrotAA dans la « vraie vie » et non dans les conditions irréalisables au quotidien des études de mise sur le marché.

Il aurait été intéressant de caractériser plus précisément les patients présentant un sepsis et non traités par DrotAA. Etaient-ils jugés trop graves ou pas assez pour recevoir de la DrotAA ? Combien étaient en limitation de soins ? Certains patients sont-ils passés à travers les mailles du « screening », pourtant quotidien, réalisé par l'équipe des attachés de recherche clinique et l'équipe médicale ?

Un observatoire multicentrique, prospectif, incluant tous les patients septiques en réanimation : leurs caractéristiques, les données concernant l'infection elle-même, les traitements reçus, l'évolution à court et moyen termes, permettrait de mieux répondre à ces questions.

V. CONCLUSION

Ce travail prospectif décrit sur trois ans, entre janvier 2003 et décembre 2005, l'utilisation de la DrotAA chez les patients septiques, dans un service de réanimation médico-chirurgicale. Près de 14 % des patients hospitalisés pour sepsis ont ainsi reçu ce traitement, pendant la période d'étude, en plus des thérapeutiques conventionnelles.

Le protocole restrictif du service, basé sur les recommandations des sociétés savantes et l'autorisation de mise sur le marché, limitait la DrotAA aux patients avec au minimum deux défaillances d'organes, et donc plus graves que dans les études de référence. Ceci explique le taux de mortalité hospitalière élevé de 46 %. Cette mortalité élevée est également retrouvée dans d'autres observatoires nationaux européens qui, tout comme le nôtre, analysent les pratiques cliniques au lit des patients.

Les effets indésirables graves observés sont avant tout hémorragiques et notamment cérébraux et ont concerné 2,4% des patients. Aucune complication du site opératoire n'a été relevée.

Il semble par ailleurs possible d'arrêter prématurément le traitement par DrotAA en cas d'évolution rapidement favorable.

VI. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Brun-Buisson C. [Epidemiology of severe sepsis]. Presse Med 2006;35(3 Pt 2):513-20.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348(16):1546-54.
3. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med 2004;30(4):580-8.
4. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. Lancet 2005;365(9453):63-78.
5. Zeerleder S, Hack CE, Wuillemin WA. Disseminated intravascular coagulation in sepsis. Chest 2005;128(4):2864-75.
6. Marlar RA, Kleiss AJ, Griffin JH. Human protein C: inactivation of factors V and VIII in plasma by the activated molecule. Ann N Y Acad Sci 1981;370:303-10.
7. Esmon CT, Fukudome K, Mather T, et al. Inflammation, sepsis, and coagulation. Haematologica 1999;84(3):254-9.
8. Bajzar L, Nesheim ME, Tracy PB. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. Blood 1996;88(6):2093-100.
9. Esmon CT. The anticoagulant and anti-inflammatory roles of the protein C anticoagulant pathway. J Autoimmun 2000;15(2):113-6.
10. Sturn DH, Kaneider NC, Feistritzer C, Djanani A, Fukudome K, Wiedermann CJ. Expression and function of the endothelial protein C receptor in human neutrophils. Blood 2003;102(4):1499-505.
11. Riewald M, Petrovan RJ, Donner A, Mueller BM, Ruf W. Activation of endothelial cell protease activated receptor 1 by the protein C pathway. Science 2002;296(5574):1880-2.
12. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. Chest 1992;101(3):816-23.
13. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. Chest 2001;120(3):915-22.

14. Liaw PC, Esmon CT, Kahnamoui K, et al. Patients with severe sepsis vary markedly in their ability to generate activated protein C. Blood 2004;104(13):3958-64.
15. Macias WL, Nelson DR. Severe protein C deficiency predicts early death in severe sepsis. Crit Care Med 2004;32(5 Suppl):S223-8.
16. Dreyfus M, Masterson M, David M, et al. Replacement therapy with a monoclonal antibody purified protein C concentrate in newborns with severe congenital protein C deficiency. Semin Thromb Hemost 1995;21(4):371-81.
17. Muller FM, Ehrenthal W, Hafner G, Schranz D. Purpura fulminans in severe congenital protein C deficiency: monitoring of treatment with protein C concentrate. Eur J Pediatr 1996;155(1):20-5.
18. Taylor FB, Jr., Chang A, Esmon CT, D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S, Blick KE. Protein C prevents the coagulopathic and lethal effects of Escherichia coli infusion in the baboon. J Clin Invest 1987;79(3):918-25.
19. Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, et al. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. Crit Care Med 2001;29(11):2051-9.
20. 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.
21. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345(19):1359-67.
22. Annane D, Sebille V, Charpentier C, 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.
23. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004;32(3):858-73.
24. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. Crit Care Med 2001;29(12):2264-70.
25. 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.

26. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101(6):1644-55.

27. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, et al. Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment. Crit Care Med 2005;33(10):2266-77.

28. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med 2006;34(2):344-53.

29. Ely EW, Laterre PF, Angus DC, et al. Drotrecogin alfa (activated) administration across clinically important subgroups of patients with severe sepsis. Crit Care Med 2003;31(1):12-9.

30. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. N Engl J Med 2005;353(13):1332-41.

31. 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.

Autres références bibliographiques:

De Baker, Erasme Uniersity Hospital, Brussels, Belgium.
CREUF 2005.

GiViTI, Gruppo Italiano per la Valutazione degli Interventi in Terapia Intensiva
www.giviti.marionegri.it/Download/RapportoXigris2.pdf-

VII. ANNEXES

SCORES MESURANT L'ÉTAT ANTÉRIEUR

1- Etat fonctionnel : Score KNAUS

Activité et suivi médical dans les six mois précédant l'admission.

A : Santé normale

B : Limitation modérée (présence d'un traitement chronique)

C : Limitation importante (handicap à l'effort, traitement anticancéreux, hémodialyse)

D : Patient grabataire, restriction majeure (hospitalisation long séjour, visite hebdomadaire d'un médecin, incapacité à 100 %).

2- Echelle Mac Cabe

Pronostic défini dans les trois mois précédant l'admission en réanimation.

0 : Maladie mortelle = aucune

1 : Maladie mortelle à 5 ans

- insuffisant cardiaque stade III NYHA
- insuffisant respiratoire sous oxygénothérapie à domicile
- cancer non métastasé
- hypertension portale

2 : Maladie mortelle à 1 an :

- insuffisant cardiaque stade IV NYHA
- insuffisant respiratoire déjà ventilé
- cancer métastasé
- décompensation hémorragique de cirrhose

SCORE DE SOFA (SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE)

	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO2/FIO2 (mmHg)	> 400	>300 et ≤ 400	> 200 et ≤ 300	> 100 et ≤ 200 et ventilation mécanique	≤ 100 et ventilation mécanique
Hémostase Plaquettes x $10^3/mm^3$	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hépatique Bilirubine µmol/l	<1,2 < 20	1,2 à 1,9 20 à 32	2,5 à 5,9 33 à 101	6 à 11,9 102 à 204	> 12 > 204
Cardiovasculaire (amines en µg/kg/min)		PAM < 70mmHg	Dopamine ≤ 5 ou Dobutamine	Dopamine ≥ 5 ou Adrénaline ≤ 0,1 ou NA ≤ 0,1	Dopamine > 15 ou adrénaline > 0,1 ou NA > 0,1
Neurologique Glasgow	15	13 à 14	10 à 12	6 à 9	< 6
Rénale Créatininémie (µmol/l) Débit urinaire (ml/24 h)	< 110	110 à 170	171 à 299	300 à 440 ou < 500	> 440 ou < 200

VIII. TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison des patients traités par DrotAA et de ceux non traités par DrotAA. 13

Tableau 2 : Classification des agents infectieux retrouvés. 21

Tableau 3 : Agents infectieux identifiés. 22

Tableau 4 : Comparaison des patients décédés et vivants, traités par DrotAA. 23

Tableau 5 : Effectifs des patients ayant présenté une thrombopénie ou ayant reçu une transfusion plaquettaire en cours de traitement par DrotAA. 28

Tableau 6 : Comparaison des patients septiques traités par DrotAA dans les 32

Tableau 7 : Comparaison des patients septiques traités par DrotAA dans les observatoires belge et italien et à la roche/Yon 34

IX.TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Fréquence et nombre des défaillances d'organe dans les 24 premières heures de réanimation. 14

Figure 2 : Fréquence de chacune des défaillances d'organes dans les 24 premières heures de réanimation. 16

Figure 3 : Mortalité hospitalière en fonction du nombre de défaillances d'organes (dans les 24 premières heures de réanimation). 17

Figure 4 : Sites infectieux incriminés.20

Figure 5 : Comparaison de la mortalité des patients septiques traités par DrotAA. 29

Figure 6 : Mortalité en réanimation et nombre de défaillances d'organes. Comparaison aux résultats de l'étude SOAP. 31

NOM : COTTEREAU PRENOM : Alice

Titre de Thèse : « Drotrécogine alpha activée et sepsis: 3 ans de prescription dans un service de réanimation polyvalente. »

RESUME

Les infections sévères, fréquentes et en incidence croissante, restent une des premières causes de mortalité en réanimation.
Le traitement substitutif par la protéine C activée recombinante (Drotrécogine alpha activée ou DrotAA), utilisé en complément des thérapeutiques conventionnelles, a permis, pour la première fois, en 2001, dans le cadre de l'étude PROWESS, d'obtenir une réduction de la mortalité des patients en sepsis sévère ou choc septique.

Depuis décembre 2002, notre service a choisi d'inclure le traitement par DrotAA dans la prise en charge globale des patients présentant un sepsis sévère.

Nous présentons ici les résultats d'une étude prospective, observationnelle, menée dans notre service de réanimation médico-chirurgicale de 12 lits, entre janvier 2003 et décembre 2005, décrivant dans la « vraie vie » l'utilisation de la DrotAA chez les patients septiques.

Quatre vingt trois patients avec un sepsis ont été traités par DrotAA, soit 13,8 % des patients admis pour sepsis et 3,5 % de tous les patients admis pendant cette période de trois ans.

Le protocole restrictif de notre service, basé sur les recommandations des sociétés savantes et l'autorisation de mise sur le marché, limitait la DrotAA aux patients avec au minimum deux défaillances d'organes, et donc plus graves que dans les études de référence ; ceci pouvant expliquer, au moins en partie, le taux de mortalité hospitalière élevé de 46 % observé dans notre cohorte.
Les complications graves observées et potentiellement attribuables au traitement par DrotAA étaient avant tout hémorragiques et notamment cérébrales pour deux patients. Aucune complication de site opératoire n'a été relevée.
Enfin, il nous semble possible d'arrêter précocément le traitement par DrotAA en cas d'amélioration rapide du patient.

Ce travail souligne l'intérêt qu'il y aurait à créer un observatoire multicentrique, prospectif sur le sepsis et sa prise en charge.

MOTS-CLES :

Sepsis sévère
Choc septique
Défaillance multiviscérale
Défaillance d'organe
Complications
Hémorragie
Thrombopénie
Mortalité
Drotrécogine alpha activée
Protéine c activée