Stratégies thérapeutiques actuelles du choc septique : point particulier sur l'utilisation de la Drotrécogine Alfa Activée (XIGRIS®) au CHU de Nancy

Solène Collin

▶ **To cite this version:**

Solène Collin. Stratégies thérapeutiques actuelles du choc septique : point particulier sur l'utilisation de la Drotrécogine Alfa Activée (XIGRIS®) au CHU de Nancy. Sciences pharmaceutiques. 2009. hal-01738985

HAL Id: hal-01738985
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738985

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABRÉVIATIONS ..... **III**

LISTE DES TABLEAUX ..... **V**

LISTE DES FIGURES ..... **VI**

INTRODUCTION **7**

OBJECTIFS DU TRAVAIL **9**

LE CHOC SEPTIQUE **10**

1. DEFINITION 10
2. EPIDEMIOLOGIE ET MORTALITE 12
3. PREDISPOSITION GENETIQUE 12
4. PHYSIOPATHOLOGIE 13
   - 4.1. Présentation de l'antigène au système immunitaire : la cascade inflammatoire 13
     - *4.1.1. La réponse inflammatoire incontrôlée (SIRS)* *14*
     - *4.1.2. La réponse anti-inflammatoire exagérée (CARS)* *17*
     - *4.1.3. Le syndrome de réponse antagoniste mixte (MARS)* *17*
     - *4.1.4. Les eléments cellulaires impliqués dans la réponse inflammatoire* *17*
   - 4.2. La coagulation au cours du choc septique 21
     - *4.2.1. Le facteur tissulaire : point de départ du syndrome d'activation systémique de la coagulation (SACS)* *21*
     - *4.2.2. Cascade de l'inflammation et de la coagulation : le cercle vicieux* *23*
     - *4.2.3. Une balance coagulation/anticoagulation dérégulée* *25*
       - 4.2.3.1. L'inefficience du système fibrinolytique 25
       - 4.2.3.2. La défaillance des systèmes anticoagulants 26
   - 4.3. La défaillance vasculaire 29
     - *4.3.1. L'endothélium vasculaire* *29*
     - *4.3.2. Dysfonction endothéliale* *31*
       - 4.3.2.1. Lésions endothéliales 31
       - 4.3.2.2. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) 31
       - 4.3.2.3. Hyperperméabilité capillaire ou syndrome de fuite capillaire 32
     - *4.3.3. Défaillance vasculaire et anomalie de la contractilité du muscle lisse vasculaire* *33*
       - 4.3.3.1. Physiologie vasculaire : vasoconstriction et vasodilatation 33
       - 4.3.3.2. Principaux mécanismes impliqués dans l'hyporéactivité vasculaire du choc septique 36
   - 4.4. Défaillance myocardique 45
     - *4.4.1. Définition* *45*
     - *4.4.2. Mécanismes du dysfonctionnement myocardique au cours du choc septique* *46*
       - 4.4.2.1. Implication du NO dans le coeur 46
       - 4.4.2.2. Homéostasie calcique intracellulaire et couplage excitation-contraction 46
       - 4.4.2.3. Anomalies de la transduction du signal bêta-adrénergique 47
       - 4.4.2.4. Anomalies structurales et apoptotiques 47
       - 4.4.2.5. Atteinte des fonctions systolique et diastolique 48
   - 4.5. Altérations métaboliques et dysfonction d'organes 49

STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU CHOC SEPTIQUE **50**

1. REANIMATION INITIALE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'INFECTION 50
   - 1.1. Réanimation initiale au cours des 6 premières heures 50
   - 1.2. Diagnostic de l'infection 52
   - 1.3. Antibiothérapie 52
2. TRAITEMENT HEMODYNAMIQUE DE LA DEFAILLANCE CARDIOVASCULAIRE 54
   - 2.1. Solutés de remplissage 54
     - *2.1.1. Les cristalloïdes* *55*
     - *2.1.2. Les colloïdes* *55*
   - 2.2. Agents vasopresseurs 58
     - *2.2.1. Les catécholamines* *58*
       - 2.2.1.1. Pharmacologie des principales catécholamines 59
       - 2.2.1.2. Classification des récepteurs adrénergiques 61
       - 2.2.1.3. Mode d'action des catécholamines 62
     - *2.2.2. La vasopressine* *64*
   - 2.3. Agents inotropes 65

3. AUTRES TRAITEMENTS DU CHOC SEPTIQUE 65
3.1. Les corticoïdes 65
3.2. La drotécogine alfa activée (Xigris®) 66
4. TRAITEMENTS SPECIFIQUES VISANT À CONTROLER LA REPONSE INFLAMMATOIRE 66

LE SYSTEME DE LA PROTEINE C 67

1. ACTEURS DU SYSTEME, VOIES D'ACTIVATION ET D'INHIBITION 67
2. LES EFFETS DU SYSTEME DE LA PROTEINE C ACTIVEE 68
2.1. Le rôle anticoagulant 68
2.2. Le rôle profibrinolytique 70
2.3. Le rôle anti-inflammatoire 70
2.4. Le rôle anti-apoptotique 71
3. UN SYSTEME MIS EN DEFAUT : LE CAS DU CHOC SEPTIQUE 72
4. LES FONDEMENTS DE L'UTILISATION DE LA PROTEINE C ACTIVEE AU COURS DU CHOC SEPTIQUE 73
5. LA DROTRECOGINE ALFA (ACTIVEE) OU XIGRIS® 74
5.1. Structure 74
5.2. Production 74
5.3. Propriétés pharmacologiques 75
5.3.1. Propriétés pharmacodynamiques 75
5.3.2. Propriétés pharmacocinétiques 75
5.4. Indication de la drotrécogine alfa (activée), Xigris®, dans le choc septique 77
5.5. Prescription 77
5.6. Posologie et voie d'administration 77
5.7. Contre-indications 78
5.8. Interactions médicamenteuses 79

BILAN D'UTILISATION DE LA DROTRECOGINE ALFA ACTIVEE (XIGRIS®) AU CHU DE NANCY . 80

1. PATIENTS ET METHODES 80
2. RESULTATS 84
2.1. Caractéristiques des patients 84
2.1.1. Démographie 84
2.1.2. Score de gravité 84
2.1.3. Durée moyenne de séjour 84
2.1.4. Motif d'admission 86
2.1.5. Défaillances d'organes 86
2.2. Prise en charge thérapeutique globale 89
2.3. Modalités d'utilisation de la drotrécogine alfa activée 90
2.4. Thérapies adjuvantes 92
2.5. Evaluation des critères d'efficacité de la rhPCA 93
2.6. Evaluation de la tolérance 95
2.6.1. Complications hémorragiques majeures 95
2.6.2. Complications hémorragiques mineures 96
2.6.3. Autres événements indésirables 97

DISCUSSION 98

CONCLUSION 103

ANNEXES 105

BIBLIOGRAPHIE 111

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACCP : *American College of Chest Physicians*

ADP : adénosine diphosphate

ADDRESS : *Administration of Drotrecogin alfa (activated) in Early stage Severe sepsis*

AMM : autorisation de mise sur le marché

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

APACHE : *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

AT : antithrombine

ATP : adénosine triphosphate

BK_{Ca} : canaux potassiques calcium-dépendants de haute conductance

CARS : *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CMLV : cellule musculaire lisse vasculaire

DAG : diacylglycérol

ENHANCE : *Extented Eval uation of Recombinant Human Activated Protein C*

EPCR : récepteur endothélial à la protéine C

ESICM : *European Society of Intensive Care Medecine*

FT : facteur tissulaire

GMPc : guanidine monophosphate cyclique

HAS : Haute Autorité de Santé

IFNγ : interféron gamma

IGS : indice de gravité simplifié

IL : interleukine

INDEPTH : *International Integrated Database for the Evaluation of Severe Sepsis and Drotrecogin alfa (activated) Therapy*

iNOS : monoxyde d'azote synthase inductible

IP3 : inositol trisphosphate

K_{ATP} : canaux potassiques ATP-dépendants

Kir : *potassium inwardly rectifying channel*

LPS : lipopolysaccharide

MLCK: *Myosin Light Chain Kinase*

NK : *Natural Killer*

NO : monoxyde d'azote

NOS : monoxyde d'azote synthase

PAD : pression artérielle diastolique

PAF : *Platelet Activating Factor*

PAI-1 : *Plasminogen Activator Inhibitor-1*

PAM : pression artérielle moyenne

PAMP : *Pathogen Associated Molecular Patterns*

PAR : *Protease Activated Receptor*

PAS : pression artérielle systolique

PCa : protéine C activée

rhPCa : protéine C activée recombinante humaine

PIP2 : phosphatidylinositol bisphosphate

PROWESS : *Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*

PRR : *Pattern Recognition Receptors*

PS : protéine S

PVC : pression veineuse centrale

RCPG : récepteurs couplés aux protéines G

RESOLVE : *REsearching Severe Sepsis and Organ Dysfunction in Children : a gLobal Perspective*

Ry-R : canaux récepteurs à la ryanodine

SSC *:* *Surviving Sepsis Campaign*

SCCM : *Society of Critical Care Medecine*

SDMV : syndrome de défaillance multiviscérale

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

SIRS : *Systemic Inflammatory Response Syndrome*

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

SUR : s*ulfonylureas receptor*

TAFI : *Thrombin Activable Fibrinolysis Inhibitor*

TFPI : *Tissue Factor Pathway Inhibitor*

TLR : *Toll-Like Receptors*

TM : thrombomoduline

TNF : *tumor necrosis factor*

t-PA : activateur du plasminogène tissulaire

t-PA : activateur du plasminogène urinaire

vWF : facteur von Willebrand

XPRESS : Xigris *and Prophylactic HepaRin Evaluation in Severe Sepsis*

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Critères diagnostiques de SIRS, sepsis et choc septique [d'après Bone et coll., 1992] 11

Tableau II : Cellules immunocompétentes et médiateurs pro- et anti-inflammatoires..... 18

Tableau III : Organisation et fonctions tissu-spécifiques des canaux K_{ATP} : quelques exemples..... 40

Tableau IV : Antibiothérapie initiale au cours du choc septique et posologies proposées chez l'adulte (Groupe transversal sepsis, Réanimation, 2006)..... 53

Tableau V : Expansion volémique et demi-vie des principaux solutés de remplissage 56

Tableau VI : Composition du plasma comparé aux principaux cristalloïdes utilisés..... 56

Tableau VII : Caractéristiques des patients en choc septique de janvier 2005 à décembre 2008 au niveau des deux unités de réanimation médicale du CHU de Nancy..... 85

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Déterminants cliniques de l'activation du système immunitaire [Charbonneau et coll., 2008] 15

Figure 2 : Représentation schématique des évènements cellulaires à l'échelon d'un vaisseau en cas d'activation de la cascade de l'inflammation lors du choc septique 20

Figure 3 : Schéma de la coagulation [Hoffman, 2003] 22

Figure 4 : Effets de la thrombine via les récepteurs PAR 24

Figure 5 : Schéma représentant les inhibiteurs de la coagulation et leur(s) action(s) 27

Figure 6 : Mécanismes de la contraction-relaxation de la cellule musculaire lisse vasculaire (CMLV) (Collin et coll., 2008) 34

Figure 7 : Mécanisme d'activation des canaux potassiques ATP-dépendants 40

Figure 8 : Démarche diagnostique et thérapeutique initiale devant un syndrome septique (Groupe transversal sepsis, 2007) 51

Figure 9 : Biosynthèse des catécholamines endogènes 60

Figure 10 : Activation de la protéine C [Faust et coll., 2001] 69

Figure 11 : Site d'infection dans le groupe de patients traités par rhPCA 87

Figure 12 : Répartition microbiologique des agents infectieux mis en évidence pour les patients traités par rhPCA (n=58) 87

Figure 13 : Nombre de défaillances d'organes des patients en choc septique 88

Figure 14 : Fréquence de chaque défaillance d'organe à l'inclusion 88

Figure 15 : Délai de mise en route de l'antibiothérapie et survie à J28 91

Figure 16 : Délai de mise en route du traitement par rhPCA et survie à J28 91

Figure 17 : Taux de mortalité à J28, à la sortie de réanimation et à 1 an, comparé au taux de mortalité prédit par le score IGS II chez les patients traités par la rhPCA 94

Figure 18 : Taux de mortalité en réanimation observé et prédit par le score IGS II dans le groupe de patients non traités par la rhPCA 94

INTRODUCTION

Le choc septique est la conséquence d'une insuffisance circulatoire aiguë, qui altère de façon durable l'oxygénation et le métabolisme des différents tissus et organes, en réponse à l'invasion massive de l'organisme par un agent infectieux. L'hypoxie cellulaire se traduit notamment par le développement du métabolisme anaérobie avec production et libération d'acide lactique, la production d'espèces radicalaires et l'altération de l'homéostasie cellulaire. La défaillance cardiocirculatoire que l'on observe associe une hypovolémie absolue, altérant les conditions de charge ventriculaire, une atteinte myocardique précoce et une vasodilatation périphérique avec une distribution anormale voire inadaptée des débits sanguins régionaux, entraînant une diminution de la perfusion tissulaire, une altération de la microcirculation et pouvant aboutir à une défaillance multiviscérale.

Malgré l'amélioration de nos connaissances sur la physiopathologie du sepsis au cours de ces deux dernières décennies, ces états infectieux graves représentent aujourd'hui encore une source importante de morbidité et de mortalité dans les unités de soins intensifs.

Le 2 octobre 2002 était publiée, lors du congrès de *l'European Society of Intensive Care Medecine* (ESICM), la « déclaration de Barcelone ». Faite sous l'égide de l'ESICM, de la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) et de *l'International Sepsis Forum* (ISF), elle rappelle le mauvais pronostic des états septiques graves et conclut que la prise en charge des patients pourrait être améliorée. L'objectif de cette déclaration est de réduire de 25 % en cinq ans la mortalité du sepsis sévère et du choc septique. Elle est le point de départ de la rédaction de recommandations publiées en 2004 [Dellinger *et coll.*, 2004], réactualisées en 2008, sous le nom de *« Surviving Sepsis Campaign »* et signe une volonté internationale de mettre en oeuvre les mesures nécessaires à l'amélioration du pronostic des patients atteints d'état septique grave [Dellinger *et coll.*, 2008].

L'état de choc septique est une urgence qui impose deux démarches simultanées : une démarche thérapeutique, initialement symptomatique pour assurer la survie immédiate, et une démarche étiologique pour adapter le traitement à la cause et définir un pronostic.

La prise en charge initiale globale, étiologique et symptomatique, repose en particulier sur l'utilisation précoce d'une antibiothérapie probabiliste appropriée associée à une réanimation volémique initiale agressive, cette dernière reposant principalement sur le remplissage vasculaire (correction de l'hypovolémie) et l'utilisation de catécholamines (correction de l'hypotension artérielle persistante).

En outre, en cas d'échec de la réanimation initiale, d'autres approches plus spécifiques ont également permis d'améliorer significativement le pronostic du choc septique, notamment par l'utilisation d'agents pharmacologiques tels que les corticoïdes à faibles doses chez les patients présentant une insuffisance surrénalienne relative (réduction absolue de 10 % de la mortalité à 28 jours) [Annane *et coll.*, 2002] et la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®), ou protéine C activée recombinante humaine, chez les patients ayant au moins deux défaillances d'organe (réduction absolue de 6,1 % de la mortalité à 28 jours) [Bernard *et coll.*, 2001].

OBJECTIFS DU TRAVAIL

Le choc septique représente un véritable problème de santé publique puisqu'il est la principale cause de décès dans les services de réanimation. On estime à 30 000 le nombre de chocs septiques survenant par an en France. Malgré une meilleure connaissance de sa physiopathologie, sa mortalité reste élevée et avoisine encore 50 %. La moitié de ces patients décède par défaillance multiviscérale même si une prise en charge précoce semble nettement diminuer ce pourcentage. L'autre moitié succombe de défaillance cardiovasculaire qui devient ainsi l'une des principales cibles de recherche et de développement de nouvelles thérapeutiques.

Après l'échec des essais utilisant des inhibiteurs naturels de la coagulation tels que l'antithrombine ou l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire, ceux utilisant la drotrécogine alfa (activée), analogue recombinant de la protéine C activée humaine (rhPCa), commercialisée sous le nom de XIGRIS®, la présentent comme la première molécule aux propriétés anticoagulantes permettant de réduire la mortalité liée au sepsis sévère. Depuis août 2002, date de son autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe, une littérature abondante est parue à ce sujet. Toutefois, sept ans après, son utilisation dans la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique fait toujours l'objet de polémiques.

Ainsi, la première partie de cette thèse est consacrée à la physiopathologie du choc septique, la seconde partie est dédiée aux stratégies thérapeutiques actuellement employées dans cette pathologie, suivie, dans une troisième partie, d'un point particulier sur le bilan d'utilisation de la drotrécogine alfa (activée) (XIGRIS®) chez les patients atteints de choc septique au CHU de Nancy.

LE CHOC SEPTIQUE

1. DEFINITION

En 1992, *l'American College of Chest Physicians (ACCP)* et la *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* publient conjointement une conférence de consensus centrée sur la définition et la classification des états septiques [Bone *et coll*., 1992]. Ces définitions ont été récemment reprises par les sociétés savantes françaises dans un texte de conférence d'experts intitulé « Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant » [Groupe transversal sepsis, 2007]. Les recommandations internationales, récemment actualisées et publiées en janvier 2008 sous le nom de « *Surviving Sepsis Campaign* », utilisent elles aussi ces définitions [Dellinger *et coll*., 2008].

La classification des états septiques est basée sur l'intensité de la réponse de l'organisme à l'infection. Elle distingue le sepsis « non compliqué » du syndrome septique grave et du choc septique, correspondant chacun à une entité clinico-biologique précise.

Ainsi, le sepsis est défini comme une réponse systémique inflammatoire (ou SIRS, pour *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) secondaire à une infection cliniquement ou biologiquement documentée. Le sepsis sévère correspond à un sepsis compliqué de la défaillance d'au moins un organe et/ou d'une hypotension artérielle et/ou de signes d'hypoperfusion. Et enfin, la persistance de l'hypotension artérielle ou de signes francs d'hypoperfusion malgré les manœuvres initiales de remplissage vasculaire au cours d'un sepsis sévère définit le choc septique (tableau I).

A chaque stade de l'infection correspond un pronostic, des données épidémiologiques propres et des mesures thérapeutiques bien définies visant à limiter la progression et la pérennisation de l'état septique.

Tableau I : Critères diagnostiques de SIRS, sepsis et choc septique [d'après Bone *et coll.*, 1992]

SIRS	Deux ou plus des signes suivants : - **Température** > 38,3°C ou < 36,0°C ; - **Fréquence cardiaque** > 90/min ; - **Fréquence respiratoire** > 20/min ou **$PaCO_2$** < 32 mmHg ou ventilation mécanique ; - **Compte leucocytaire** > 12000/mm^3 ou < 4000/mm^3 ou > 10 % de cellules immatures.
Sepsis	***SIRS*** + **infection** « cliniquement ou microbiologiquement documentée »
Sepsis sévère	***Sepsis*** + au moins un signe d'hypoperfusion ou d'une dysfonction d'organe : - **Fonction circulatoire :** • hypotension artérielle (PAS < 90 mmHg ou PAM < 60 mmHg) ; • hyperlactatémie artérielle (lactate > 2 mmol/l) ; - **Fonction respiratoire :** • hypoxémie (PaO2/FIO2 < 300) ; - **Fonctions supérieures :** • présence d'une encéphalopathie ou syndrome confusionnel (score Glasgow < 14) ; - **Fonction rénale :** • oligurie (débit urinaire < 0,5 ml/kg/h persistant malgré le remplissage) ; • créatinine > 177 µmol/l (20 mg/l) ; - **Coagulation :** • thrombopénie < 100 000/mm^3 ; - **Fonction hépatique :** • hyperbilirubinémie > 34 µmol/l ;
Choc septique	***Sepsis sévère*** + persistance, malgré un remplissage vasculaire adapté, de : - **hypotension artérielle** (PAS < 90 mmHg, PAM < 60 mmHg), - **signes d'hypoperfusion** (lactatémie > 4 mmol/l, oligurie, troubles de la conscience,…).

2. EPIDEMIOLOGIE ET MORTALITE

Le choc septique représente un véritable problème de santé publique puisqu'il est la principale cause de décès dans les services de réanimation. Le choc septique est la cause d'environ 3 à 4 % des admissions en réanimation chez l'adulte et l'on estime à 30 000 le nombre de cas par an en France. La mortalité due au choc septique reste élevée et avoisine encore 50 % malgré une meilleure connaissance de sa physiopathologie et les progrès thérapeutiques effectués au cours des dernières années. La mortalité est plus élevée chez des patients débilités, âgés, diabétiques ou immunodéprimés [Marik *et coll.*, 2007 ; Raghavan *et coll.*, 2006 ; Rivers *et coll.*, 2001].

3. PREDISPOSITION GENETIQUE

La prédisposition individuelle génétique à être victime d'un choc septique sévère, suspectée depuis très longtemps sur des cohortes de malades, est aujourd'hui prouvée. Des travaux récents [Mira *et coll.*, 1999] mettent en évidence que le polymorphisme du gène codant pour le TNF (*Tumor Necrosis Factor*) expose de façon aléatoire le sujet à une mortalité plus ou moins élevée ou à une expression clinique plus ou moins sévère lors du choc septique.

Les mécanismes connus à l'origine d'états gravissimes lors d'infections sont notamment les déficits de l'adhésion et de la migration des leucocytes, les déficits partiels du système du complément [Ross *et coll.*, 1984] et les déficits en récepteurs aux immunoglobulines G. Le polymorphisme du gène codant pour le TNF est une nouvelle acquisition, qui sera sans doute suivie de la découverte de connaissances, dans le même domaine, de particularités génétiques concernant l'ensemble de la réaction inflammatoire (cytokines pro et anti-inflammatoires, expression individuelle et variable de certains systèmes enzymatiques de la coagulation, des toll-récepteurs et de l'ensemble des molécules impliquées dans la réponse de l'hôte à l'agent infectieux, etc…). Ces notions fondamentales permettront de déterminer les groupes de patients susceptibles de bénéficier d'essais thérapeutiques mieux ciblés et stratifiés que ceux qui ont été menés au cours des dernières années, en particulier dans l'utilisation des anti-endotoxines ou des anticytokines [Abraham, 1999 ; Barber *et coll.*, 2006]. Le domaine de la pharmacogénétique va transformer à court terme la prise en charge thérapeutique du choc septique [Barber *et coll.*, 2006 ; Villar *et coll.*, 2004].

4. PHYSIOPATHOLOGIE

Le choc septique doit être considéré comme une succession biologique d'événements survenant extrêmement rapidement après l'introduction anormale dans l'organisme d'un composant étranger d'origine infectieuse (endotoxine, exotoxine, protéine virale, élément constitutif d'un champignon ou d'un parasite).

Cette succession d'événements met en cause le système immunitaire de défense de l'organisme, les médiateurs cellulaires de ce système et les conséquences de l'action de ces médiateurs sur les différents organes, en particulier, le coeur et le système vasculaire, les poumons, le foie, les reins, le cerveau et le système digestif. Ainsi, le « choc » du sepsis sévère correspond à une défaillance du système cardiocirculatoire secondaire à une diminution du tonus vasoconstricteur et de la contractilité myocardique avec hypovolémie.

Pour des raisons de clarté, seront successivement envisagées :

- ✓ la présentation de l'antigène au système immunitaire et la cascade inflammatoire ;
- ✓ la coagulation au cours du choc septique ;
- ✓ la défaillance vasculaire ;
- ✓ et la défaillance myocardique.

4.1. PRESENTATION DE L'ANTIGENE AU SYSTEME IMMUNITAIRE : LA CASCADE INFLAMMATOIRE

L'inflammation est une réponse physiologique normale, immédiate et transitoire à toute agression compromettant l'intégrité de l'organisme. La réponse inflammatoire à l'infection est biphasique, d'abord de type pro-inflammatoire qui contribue à l'éradication du micro-organisme, puis de type anti-inflammatoire destinée à contrôler cette première réponse.

Selon la sévérité de l'infection, ces phénomènes initialement locaux peuvent dépasser les limites du site infecté pour devenir systémiques. L'apparition de cytokines dans la circulation générale assure le recrutement des cellules immunocompétentes vers le site infecté et contribue localement au contrôle de l'infection. Au cours du choc septique, la survenue d'un déséquilibre dans la balance pro et anti-inflammatoire entraîne en revanche une réaction systémique massive avec un emballement asynchrone des deux cascades, conduisant à un état

dynamique de suractivation de la réponse inflammatoire (SIRS : *Systemic Inflammatory Response Syndrome)*, suivi d'une réponse anti-inflammatoire exagérée (CARS : *Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*) [Bone *et coll.*, 1997 ; Hotchkiss *et coll.*, 2003 ; Annane *et coll.*, 2005 ; Sessler *et coll.*, 2004], dont les effets peuvent devenir davantage délétères pour l'hôte que pour l'agent pathogène lui-même.

Le système immunitaire inné est la première ligne de défense contre l'infection. Ce système fait intervenir des éléments solubles (système du complément, protéine de la phase aiguë, cytokines) et des éléments cellulaires (monocytes, macrophages, polynucléaires neutrophiles, cellules folliculaires dendritiques, lymphocytes notamment *natural killers* et cellules endothéliales) qui sont directement impliqués dans la reconnaissance et la destruction de l'agent infectieux.

4.1.1. LA REPONSE INFLAMMATOIRE INCONTROLEE (SIRS : « *SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME* »)

Parmi les antigènes microbiens, regroupés sous l'acronyme anglais de PAMP (*Pathogen Associated Molecular Patterns*), susceptibles d'activer le système immunitaire, citons l'endotoxine, constituant lipopolysaccharidique de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, l'acide lipoteichoïque pour les bactéries à Gram positif, les glycolipides et les acides mycosiques pour les mycobactéries ou encore certaines lipoprotéines ou enveloppes externes pour les spirochètes [Bochud *et coll.*, 2003]. Les protéines des champignons et certains constituants protéiques viraux sont également susceptibles d'activer le système immunitaire [Roitt *et coll.*, 1998].

Cette activation touche, soit des lymphocytes, notamment *natural killers* (NK) susceptibles alors de sécréter de l'interféron gamma (IFNγ) et d'activer les polynucléaires neutrophiles, soit le système macrophagique responsable de la sécrétion de cytokines (figure 1). Certains antigènes sont également susceptibles d'activer directement les neutrophiles.

L'activation des macrophages a une double conséquence :

- ✓ par le biais du TNF et de l'IL-12, d'activer les lymphocytes NK;
- ✓ par le biais d'autres cytokines, de permettre l'adhésion des phagocytes aux cellules endothéliales et d'activer l'endothélium lui-même, qui exprime alors à sa surface des protéines d'adhésion susceptibles de capter les phagocytes (rôle majeur des adhésines, des intégrines, et des sélectines).

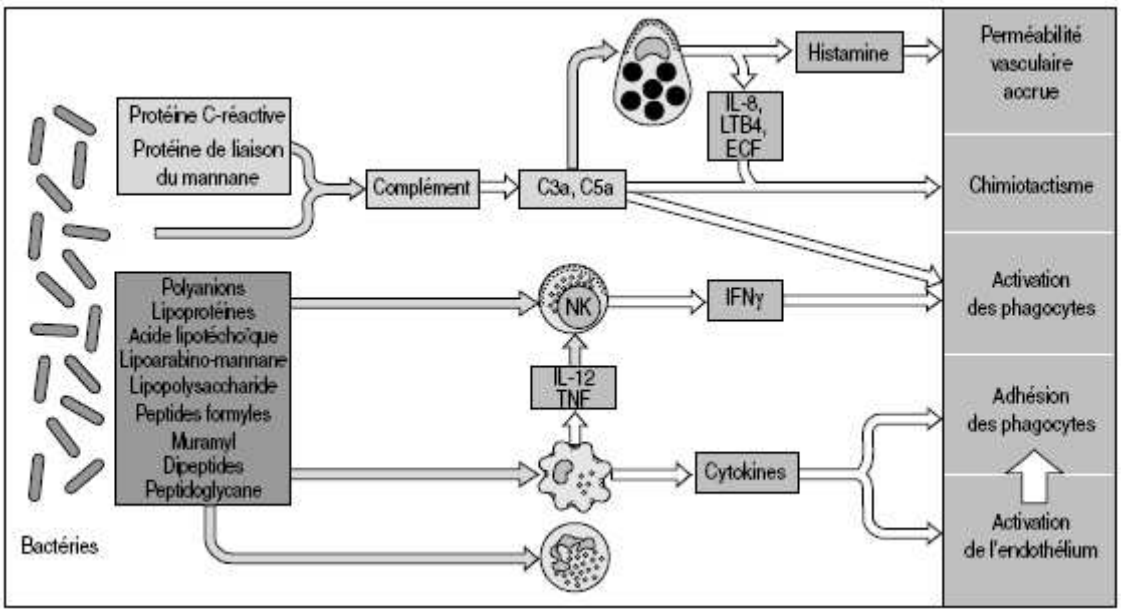


Figure 1 : Déterminants cliniques de l'activation du système immunitaire

[Charbonneau *et coll.*, 2008]

La reconnaissance de l'agent infectieux fait intervenir un ensemble de récepteurs exprimés à la surface des cellules de l'immunité innée, appelés PRR (*Pattern Recognition Receptors*), dont les *Toll-Like Receptors* (TLR) constituent le prototype [Bochud *et coll.*, 2003 ; Annane *et coll.*, 2005]. Les TLR sont exprimés à la surface de nombreuses cellules : celles directement impliquées dans la réponse immunitaire (polynucléaires neutrophiles, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B et T, cellules épithéliales), mais également celles impliquées dans la réponse systémique (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses et cardiomyocytes). Dix TLR ont été identifiés à ce jour et sont spécifiques de leurs antigènes [Medzhitov, 2001 ; Janeway *et coll.*, 2002]. Par exemple, le TLR4 reconnaît spécifiquement l'endotoxine des bacilles à Gram négatif.

De façon plus détaillée, l'endotoxine, ou lipopolysaccharide (LPS), libérée dans l'organisme à partir d'un foyer infectieux est immédiatement captée par des protéines plasmatiques, les LBP (*LPS Binding Protein)*, puis présentée au système immunitaire et plus particulièrement aux macrophages. Le complexe ainsi formé se fixe sur le récepteur CD14 du macrophage, via le TLR4, et conduit à l'activation de ce dernier [Henneke *et coll.*, 2002].

Les TLR sont ainsi le point de départ de voies de signalisations intracellulaires aboutissant à l'activation de nombreux facteurs de transcription (NF-κB, AP-1) responsables du contrôle de l'expression de gènes codants pour les médiateurs de la réponse immunitaire tels que des cytokines pro-inflammatoires (TNFα, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, INFγ), des radicaux libres oxygénés, des sélectines (E-selectine, P-selectine), des molécules d'adhésion cellulaire (ELAM-1, VCAM-1, ICAM-1) ou des enzymes (monoxyde d'azote synthase inductible, cyclooxygénase II) [Bochud *et coll.*, 2003].

D'une part, ces médiateurs vont être capables d'amplifier la réaction cellulaire en activant la production de leurs propres facteurs de transcription. C'est le cas du TNFα et de l'IL-1 qui vont amplifier la production du facteur NF-κB, agissant à son tour comme un promoteur de leurs gènes. D'autre part, ils sont le point de départ de plusieurs cascades, en activant les effecteurs de la réponse immunitaire, les voies de la coagulation ou en modulant la réponse inflammatoire et l'apoptose. Le but final étant la destruction de l'agent pathogène.

De façon simultanée à l'activation cellulaire par les antigènes bactériens, les protéines de liaison du mannane ou la protéine C réactive (CRP) sont susceptibles d'activer le complément et d'exprimer ainsi, dans la circulation, la fraction C3a et C5a du complément (figure 1). Ces éléments contribuent à l'activation des phagocytes, au chimiotactisme des polynucléaires

neutrophiles et à l'activation des mastocytes. Ces cellules sont susceptibles de sécréter des médiateurs (IL8, LTB4, ECF) responsables eux-mêmes de l'activation des polynucléaires, de l'histamine ou des bradykinines modifiant considérablement la perméabilité vasculaire.

4.1.2. LA REPONSE ANTI-INFLAMMATOIRE EXAGEREE (CARS : « *COMPENSATORY ANTI-INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME* »)

Secondairement, l'organisme réagit en produisant des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, IL-13, TGFβ) et des inhibiteurs solubles (sTNFr I et II, sIL-1r, IL-1rA) dont le but premier est de contenir la réaction inflammatoire. L'emballement de cette cascade, quand il survient, entraîne un état d'immunodépression dont la persistance dans le temps expose au risque d'infections secondaires.

A cette pluie de cytokines anti-inflammatoires s'associe la mort des cellules immunocompétentes. En effet, le compte cellulaire des lymphocytes circulants et les autopsies de patients décédés suite à un sepsis ont mis en évidence une profonde et progressive perte de cellules immunitaires par apoptose [Hotchkiss *et coll.*, 2003]. Il en résulte à terme un état d'anergie ou état de non réponse immunitaire à la présence d'un antigène, état corrélé à une surmortalité.

4.1.3. LE SYNDROME DE REPONSE ANTAGONISTE MIXTE (MARS : « *MIXED ANTAGONIST RESPONSE SYNDROME* »)

La pérennisation des deux états précédents, pro-inflammatoire (SIRS) et anti-inflammatoire (CARS), de façon dérégulée aboutit à une réponse mixte antagoniste non équilibrée, aux conséquences gravissimes associant défaillance cardiocirculatoire, perte de l'homéostasie cellulaire, activation de l'apoptose, dysfonction d'organe et état d'immunosuppression. L'évolution naturelle se fait vers la défaillance multiviscérale.

4.1.4. LES ELEMENTS CELLULAIRES IMPLIQUES DANS LA REPONSE INFLAMMATOIRE

Ils sont de trois types : les cellules immunocompétentes (monocytes, macrophages, cellules folliculaires dendritiques, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes), les plaquettes et les cellules endothéliales. Ils sont à la fois le point de départ de la cascade des cytokines mais aussi sources de médiateurs secondaires impliqués dans les voies de l'inflammation, de la coagulation ou de l'apoptose (tableau II).

Tableau II : Cellules immunocompétentes et médiateurs pro- et anti-inflammatoires [Trampuz *et coll., 2003*]

Activation par des produits microbiens	Médiateurs	
	pro-inflammatoires	anti-inflammatoires
Neutrophiles		IL-4, IL-10
Monocytes/makrophages	TNF-α, IL-1, IL-2,IL-6, IL-8	sTNFr, IL-1Ra
Lymphocytes	IF-γ	TGF-β
Thrombocytes	NO, PAF	BPI, défensine
Cellules endothéliales	Facteur tissulaire, prostaglandines, leucotriènes, sérotonine séléctine,	sIL-2r
Système du complément	C5a, C3a	
Système de coagulation	Facteur XII	

NO: oxyde d'azote; PAF: facteur d'activation des plaquettes; IL-1 Ra: antagoniste du récepteur IL-1; sTNFr: récepteur TNF soluble; TGF-β: «transformine growth factor-β»; BPI: «bacterial/permeability-increasing protein»; sIL-2r: récepteur soluble IL-2

Comme nous l'avons vu, les cellules immunocompétentes produisent des médiateurs pro et anti-inflammatoires mais expriment aussi des intégrines, support de leur adhésion aux cellules endothéliales et du phénomène de *rolling*. Elles produisent des médiateurs bactéricides comme le BPI (*Bactérial Permeability-Increasing protein*) ou des radicaux oxygénés. Elles sont impliquées dans la reconnaissance des micro-organismes, dans la modulation de la réponse immunitaire et dans la destruction de l'agent pathogène.

Les plaquettes, activées par le PAF (*Platelet Activating Factor*), produisent de la sérotonine et des prostaglandines. Elles participent, conjointement avec l'activation des voies de la coagulation, à la formation de microthrombi intravasculaires. Elles entrent dans le développement de la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Les cellules endothéliales produisent des sélectines, du monoxyde d'azote (NO) et du facteur tissulaire (FT). Elles ont un rôle central dans la réponse à l'infection de par l'interaction étroite qu'elles entretiennent avec les autres types cellulaires, leur permettant de moduler les voies de l'inflammation, de la coagulation et de l'apoptose. Elles interviennent dans l'initiation de la cascade de la coagulation via le FT, et dans la modulation de la vasomotricité via le NO (figure 2).

Ainsi, ces différents acteurs cellulaires, via la sécrétion de cytokines, d'intégrines et de médiateurs aux effets inflammatoire, procoagulant et vasorelaxant participent certes à la destruction de l'agent pathogène, mais conduisent progressivement à la dysfonction endothéliale, l'augmentation de la perméabilité microvasculaire, l'activation des voies de la coagulation, la défaillance des systèmes anticoagulants et fibrinolytiques, la formation de microthrombi intravasculaires, l'apparition de troubles de la perfusion capillaire et d'ischémie tissulaire, laissant ainsi s'installer l'état de choc septique et la défaillance d'organe [Sessler *et coll.*,2004 ; Leone *et coll.*, 2003].

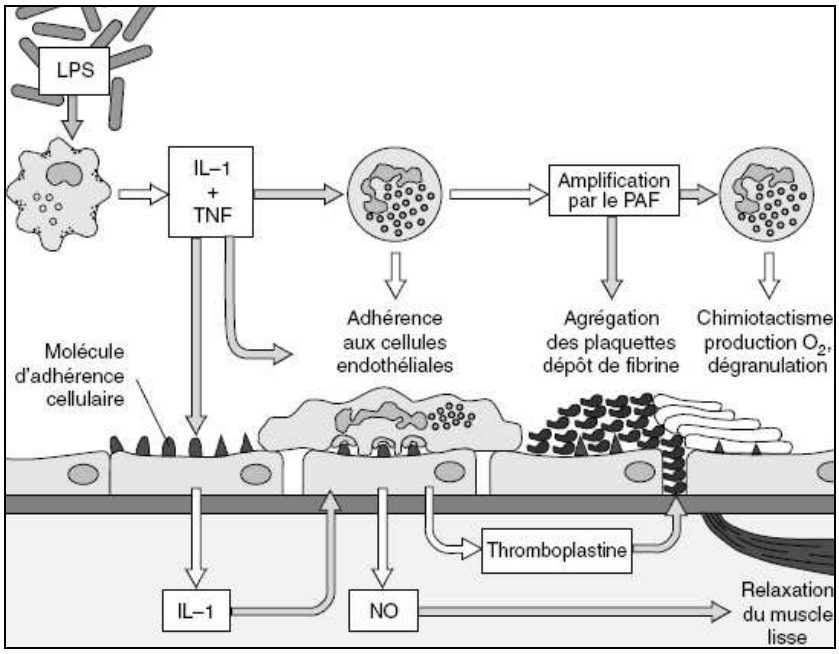


Figure 2 : Représentation schématique des évènements cellulaires à l'échelon d'un vaisseau en cas d'activation de la cascade de l'inflammation lors du choc septique

[Charbonneau *et coll.*, 2008]

4.2. LA COAGULATION AU COURS DU CHOC SEPTIQUE

Le rôle de la coagulation est central dans le développement des dysfonctions d'organe, au moins autant que le processus inflammatoire. Au cours du sepsis, il existe de façon quasi-constante une activation anormale de la coagulation dans la microcirculation [Diehl *et coll.*, 2005].

Cet état procoagulant est entretenu par une inefficience relative des systèmes anticoagulants endogènes et une inhibition de la fibrinolyse [Ozier *et coll.,* 2004 ; Fourier, 2006]. La survenue d'une CIVD peut en être la conséquence.

4.2.1. LE FACTEUR TISSULAIRE : POINT DE DEPART DU SYNDROME D'ACTIVATION SYSTEMIQUE DE LA COAGULATION (SACS)

L'activation de la coagulation au cours du sepsis sévère est secondaire à la mise en jeu du FT. Glycoprotéine de structure proche des récepteurs aux interleukines, il est physiologiquement exprimé au niveau du sous-endothélium et n'est normalement pas en contact direct avec le sang [Pawlinski *et coll.,* 2004]. Les lésions endothéliales secondaires au sepsis mettent à nu le sous-endothélium et permettent un contact direct entre FT et facteurs circulants de la coagulation. De plus, les composants bactériens et les cytokines pro-inflammatoires (TNFα, IL-1) entraînent la synthèse et l'expression du FT par les monocytes, les macrophages et les cellules endothéliales elles mêmes.

Ainsi, l'exposition du FT conduit à la formation d'un complexe FT/facteur VIIa à la surface des cellules l'exprimant, dont la résultante est l'activation de la cascade de la coagulation. En effet, le complexe FT/facteur VIIa formé active simultanément les facteurs IX et X, les facteurs IXa et Xa activant à leur tour les facteurs X et II (prothrombine) respectivement. Ces activations enzymatiques se déroulent en présence de calcium et sont focalisées à la surface de phospholipides membranaires plaquettaires. Au terme de cet enchaînement de réactions, les premières molécules de thrombine (facteur IIa) sont ainsi générées (figure 3).

La thrombine amplifie immédiatement sa propre formation :

- d'une part, elle active les facteurs VIII et V, agissant alors comme cofacteurs, respectivement des facteurs IXa et Xa ; ainsi le complexe tenase IXa-VIIIa accélère l'activation du facteur X en Xa (phénomène d'amplification) ; et le complexe prothrombinase Xa-Va accélère l'activation de la prothrombine (II) en thrombine (IIa) ;

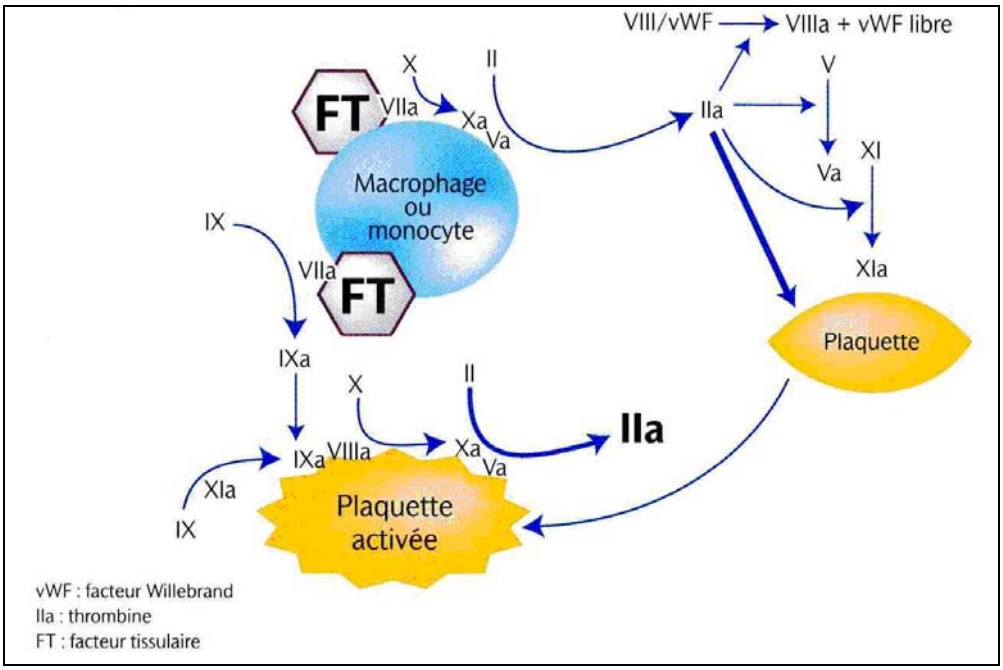


Figure 3 : Schéma de la coagulation [Hoffman, 2003]

- d'autre part, la thrombine active rétroactivement le facteur XI, lui aussi capable d'activer le facteur IX en IXa, renforçant ainsi les réactions qui mènent à sa propre production.

Le facteur XII, la prékalicréine (PK) et le kininogène de haut poids moléculaire (KHPM) participent aussi à l'activation du facteur XI et constituent une boucle d'amplification supplémentaire, même si leur rôle est probablement mineur, comme en témoigne l'absence de syndrome hémorragique dans les déficits en facteur XII, PK et KHPM.

Lorsque la concentration de thrombine générée atteint un certain seuil, la thrombine convertit le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. La fibrine forme une solide enveloppe autour de l'agrégat de plaquettes pour réaliser le caillot. La thrombine, par l'activation du facteur XIII en facteur XIIIa, permet par ailleurs la consolidation du caillot de fibrine.

4.2.2. CASCADE DE L'INFLAMMATION ET DE LA COAGULATION : LE CERCLE VICIEUX

Comme nous l'avons vu précédemment, l'expression anormale de FT active la cascade de la coagulation et aboutit à la génération de thrombine dont la finalité première est la formation de fibrine.
Toutefois, les fonctions de la thrombine ne se limitent pas à ses propriétés prothrombotiques. D'une part, elle active les systèmes anticoagulants et régule ainsi sa propre génération ; d'autre part, elle inhibe la fibrinolyse ; enfin, elle exerce une action d'activation des plaquettes, des cellules endothéliales et des leucocytes induisant, pour ces deux dernières cellules, des effets pro-inflammatoires et pro-apoptotiques. Elle est ainsi au centre de l'interaction coagulation et inflammation qui caractérise le sepsis.

La majorité des effets de la thrombine passe par la protéolyse de récepteurs couplés à des protéines G, nommés PAR (*Protease-Activated Receptors*) et dont les voies d'activation sont résumées dans la figure 4 [Pawlinski *et coll.*, 2004] :

- L'effet procoagulant est la conséquence de sa fonction principale, le clivage du fibrinogène en fibrine. La thrombine intervient aussi dans l'activation des plaquettes en stimulant la libération de PAF par les cellules endothéliales et favorise, par ces deux mécanismes, la formation de microthrombi.

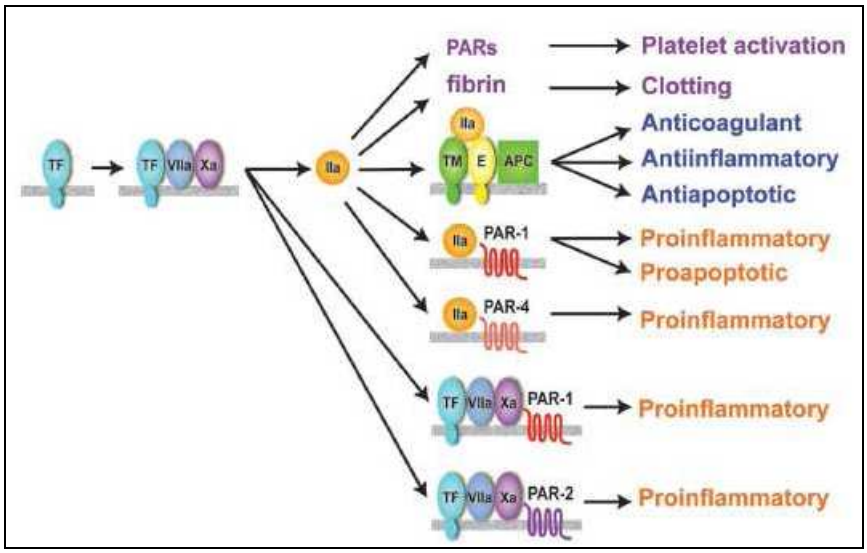


Figure 4 : Effets de la thrombine via les récepteurs PAR

[Pawlinski *et coll.*, 2004]

- L’effet antifibrinolytique est secondaire à l’activation de l’inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine, le TAFI (*Thrombin Activable Fibrinolysis Inhibitor*). En inhibant les mécanismes de destruction des réseaux de fibrine, la thrombine intervient une fois de plus dans la formation de microthrombi.
- L’effet anticoagulant induit par la thrombine constitue une boucle d’autorégulation de sa propre génération. Elle implique la thrombomoduline et met en jeu le système de la protéine C dont une des fonctions est de limiter la thrombinoformation. Ces mécanismes seront détaillés ultérieurement dans un chapitre indépendant.
- Les effets cellulaires sont de deux ordres : pro-inflammatoires et pro-apoptotiques. Tous les deux sont sous la dépendance des récepteurs PAR, activés directement par la thrombine ou, à un niveau antérieur, par le complexe FT-VIIa-Xa. Ils sont le point de départ d’une activation de voies de signalisation intracellulaires dont la principale est celle du NF-κB. Cette activation favorise l’expression des gènes codants pour des cytokines pro-inflammatoires, des molécules d’adhésion cellulaires, des médiateurs pro-apoptotiques et intervient dans l’activation d’enzymes (cyclooxygénase, NO synthase inductible) impliquées dans la production de médiateurs pro-inflammatoires (NO, thromboxanes, leucotriènes, PAF) [Pawlinski *et coll.,* 2004].

Ainsi, au cours du sepsis, l’inflammation et la coagulation sont intimement liées et s'influencent l’une et l’autre dans une multitude de boucles de renforcement dépassant largement les seuls effets du FT et de la thrombine.

4.2.3. UNE BALANCE COAGULATION/ANTICOAGULATION DEREGULEE

4.2.3.1. L’inefficience du système fibrinolytique

L’activation de la cascade de la coagulation induit physiologiquement, en contrepartie, l’activation du système fibrinolytique, processus au cours duquel la fibrine va être scindée par la plasmine en produits de dégradation solubles.

La plasmine est issue de la protéolyse du plasminogène par deux enzymes : l’activateur du plasminogène de type tissulaire (t-PA) et de type urinaire (u-PA). Dans les états septiques, la fibrinolyse connaît successivement une brève phase d’activation suivie d’une phase d’inhibition soutenue [Zeerleder *et coll.,* 2005]. La diminution de l’activité fibrinolytique est en relation avec des concentrations élevées en médiateurs inhibiteurs de la fibrinolyse.

Le premier de ces médiateurs est l'inhibiteur des activateurs du plasminogène 1 (PAI-1). Il est produit par les cellules endothéliales et les plaquettes et inhibe rapidement l'activité des t-PA et u-PA, empêchant la conversion du plasminogène en plasmine. Les endotoxines bactériennes stimulent son activité et inhibent la synthèse endothéliale de t-PA.

Le deuxième est l'alpha-2-antiplasmine, enzyme synthétisée par le foie, qui inhibe la plasmine circulante en formant un complexe plasmine/antiplasmine.

Le dernier est le TAFI, carboxypeptidase présente sous forme de zymogène et activé en TAFIa par le complexe thrombine-thrombomoduline et, à un moindre degré, par la plasmine. La forme activée empêche la fixation du plasminogène et de la plasmine à la fibrine [Bajzar *et coll.*, 2004].

L'augmentation du PAI-1, la diminution de synthèse de t-PA par les cellules endothéliales et l'activation du TAFI par la thrombine au cours du sepsis inhibent le système fibrinolytique.

4.2.3.2. La défaillance des systèmes anticoagulants

Dans les conditions physiologiques, plusieurs systèmes contrôlent de façon très étroite la coagulation en limitant la génération de thrombine. Ce sont l'antithrombine (AT), l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI), et le système de la protéine C (figure 5).

L'AT est considérée comme l'inhibiteur principal de la coagulation. Comme son nom l'indique, l'AT va bloquer la thrombine mais aussi les facteurs Xa, IXa et VIIa. En situation physiologique, l'activité anticoagulante de l'AT s'exerce à la surface de l'endothélium où elle se lie à des glycosaminoglycanes. Les taux d'AT sont diminués au cours du sepsis par consommation, secondaire à sa liaison à la thrombine, à sa dégradation par l'élastase des leucocytes et à sa fuite extravasculaire. En cas de défaillance hépatique, il existe aussi un défaut de synthèse [Warren *et coll.*, 2001].

Le TFPI inhibe rapidement la réaction initiale en se liant au complexe FT-FVIIa-FXa. Le TFPI se lie d'abord au FXa, qu'il inactive, puis le complexe FXa-TFPI inactive le FVIIa. Au cours du sepsis, l'activation de la coagulation par la voie du FT n'est pas totalement contrebalancée par l'activité du TFPI car celui-ci est soit consommé, soit inhibé. Les quantités circulantes de TFPI ne sont paradoxalement pas diminuées en raison de sa mobilisation à partir du pool endothélial. Les taux sanguins reflètent de ce fait surtout l'importance de la lésion de l'endothélium et non la quantité active au niveau de ce dernier [Creasey *et coll.*, 2001].

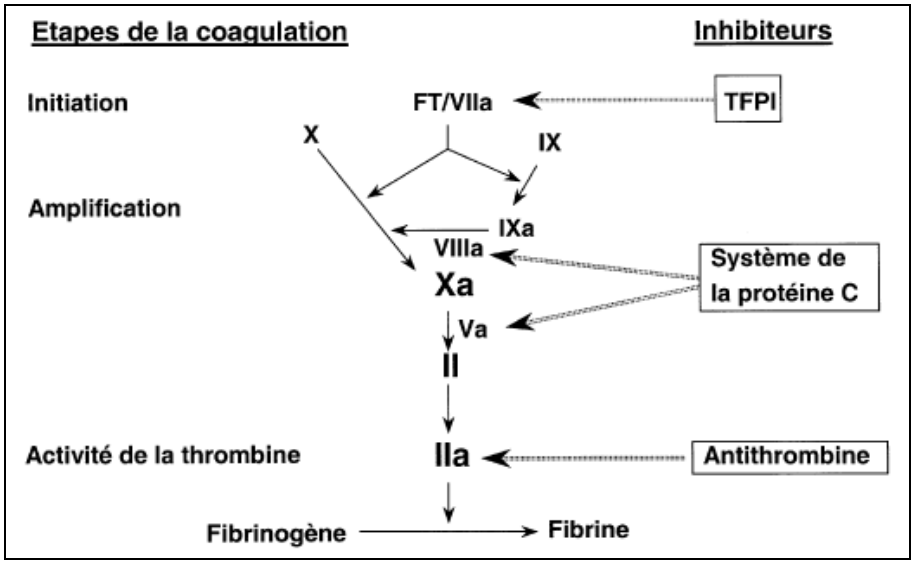


Figure 5 : Schéma représentant les inhibiteurs de la coagulation et leur(s) action(s)

Le système de la protéine C est complexe et agit comme inhibiteur de la phase d'amplification en dégradant les facteurs Va et VIIIa. Au cours du sepsis, la consommation, la fuite extravasculaire de cette protéine et son défaut d'activation sont responsables d'une diminution de ces taux circulants. Ces mécanismes et les effets précis du système de la protéine C seront développés ultérieurement.

L'endothélium est le lieu préférentiel d'expression de l'activité de ces inhibiteurs car sa surface dispose des cofacteurs indispensables à leur fonction : les glycosaminoglycanes pour le TFPI et l'AT, la thrombomoduline pour la protéine C [Diehl *et coll*., 2005].

Ces inhibiteurs permettent tous de limiter la génération de thrombine et donc la formation de microthrombi. Au cours du sepsis, l'activité de ces mécanismes inhibiteurs naturels s'abaisse rapidement et empêche l'inactivation adéquate de la thrombine.

Au total, l'activation de la coagulation, la faillite des systèmes anticoagulants naturels et l'inhibition marquée de la fibrinolyse contribuent au déséquilibre de la balance coagulation et anticoagulation lors des états septiques graves. Ils conduisent à un tableau d'activation anormale de la coagulation et à la formation de microthrombi faisant le lit d'un défaut de perfusion d'organe.

La conséquence finale de cette activation est la survenue d'une CIVD qui est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation. Ce syndrome se définit par l'association d'anomalies biologiques avec ou sans signes cliniques témoins de la formation exagérée de thrombine et de fibrine, et de la consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation. La CIVD s'inclut dans un processus complexe qui commence par un syndrome d'activation systémique de la coagulation (SACS) difficile à mettre en évidence. Il se poursuit par l'apparition de troubles patents biologiques puis cliniques de l'hémostase qui peuvent engager le pronostic vital. Sont retenus les termes de CIVD biologique lorsqu'il n'existe pas de manifestations cliniques et de CIVD clinique lorsqu'il existe des manifestations hémorragiques ou ischémiques. La CIVD est dite compliquée lorsque ces manifestations engagent le pronostic fonctionnel ou vital, ou si elle s'associe à une ou plusieurs défaillances d'organe. L'anticoagulation des patients en choc septique est évoquée depuis de nombreuses années. Différentes modalités de traitements ont été envisagées étant donné le nombre de médiateurs impliqués dans la cascade de la coagulation [Levi *et coll.,* 1999 ; Bollaert *et coll.*, 2002].

4.3. LA DEFAILLANCE VASCULAIRE

La défaillance vasculaire occupe une place centrale dans la physiopathologie du choc septique. Elle peut être divisée en deux grands segments :

- ✓ la dysfonction endothéliale (lésions endothéliales, troubles de la microcirculation et hyperperméabilité),
- ✓ la vasoplégie et les anomalies de contractilité du muscle lisse vasculaire.

4.3.1. L'ENDOTHELIUM VASCULAIRE

Au cours de la dernière décennie une meilleure connaissance de la physiopathologie du sepsis a permis de mettre en exergue le rôle fondamental que jouait l'endothélium. Initialement décrit comme étant une simple frontière entre le sang et les tissus, il apparaît maintenant clair que l'endothélium est un organe à part entière.

Physiologiquement, il constitue une interface fonctionnelle entre le flux sanguin et le sous endothélium. L'endothélium est le garant de la qualité de la macrocirculation et de la microcirculation.

L'endothélium assure quatre grandes fonctions :

- ➢ La régulation du tonus vasomoteur en synthétisant des molécules vasorelaxantes telles que le NO et la PGI-2 (prostacycline). Il est ainsi le garant d'une perfusion tissulaire adaptée au besoin métabolique.
- ➢ Le maintien de la fluidité sanguine grâce à sa surface anticoagulante et profibrinolytique via la thrombomoduline, le système de la protéine C, les activateurs du plasminogène, l'héparane sulfate qui lie l'antithrombine et le TFPI.
- ➢ La modulation de l'inflammation et de l'apoptose via la voie de signalisation intracellulaire de NF-κB qui contrôle l'expression de nombreux gènes codant pour des cytokines, des adhésines et des protéines impliquées dans l'apoptose. Il contrôle par exemple le passage des cellules immunocompétentes au niveau tissulaire, en régulant l'expression des adhésines et des facteurs chimiotactiques.
- ➢ Enfin, il participe à l'angiogénèse.

Au cours du sepsis, les trois propriétés essentielles des cellules endothéliales que sont la thrombomodulation, la régulation de la vasomotricité et la modulation de la réaction inflammatoire, sont profondément remaniées.

- La thrombomodulation

Au cours du sepsis, l'endothélium perd ses propriétés anticoagulante et profibrinolytique pour devenir franchement procoagulant et antifibrinolytique. Cet effet passe par une diminution de l'expression de la thrombomoduline et des héparanes sulfates, empêchant le bon fonctionnement des trois systèmes anticoagulants que sont le système de la protéine C, l'antithrombine et le TFPI. De plus, les cellules endothéliales se mettent à produire du FT, des phospholipides procoagulants et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1). Il en résulte une génération de thrombine responsable de la formation de fibrine et rapidement de microthrombi.

- La régulation de la vasomotricité

L'atteinte de l'endothélium se traduit également par une perte du caractère d'adaptation du tonus vasomoteur : le vaisseau septique est vasoplégique. Ceci tient notamment à l'excès de NO produit par la NO synthase inductible (NOSi) située au niveau de la cellule musculaire lisse. Le vaisseau n'est plus capable d'adapter son tonus aux stimuli locaux, en particulier aux modifications du débit de perfusion, de pression endoluminale ou des apports en oxygène.

- La modulation de la réaction inflammatoire

Au cours du sepsis, l'endothélium exprime des molécules d'adhésion et des facteurs chimiotactiques responsables du recrutement des cellules immunocompétentes, de leur adhésion et du phénomène de *rolling*. Localement, ces cellules génèrent des radicaux libres et des protéinases (élastases des polynucléaires neutrophiles) créant des lésions de l'endothélium et aboutissement finalement à l'apoptose des cellules endothéliales. Son intégrité physique et sa fonction de barrière sont atteintes. Il devient hyperperméable et favorise l'œdème interstitiel.

La conjonction d'une dysrégulation du tonus vasculaire, de la formation de microthrombi, de l'afflux cellulaire et de l'atteinte morphologique de l'endothélium concoure à modifier les conditions rhéologiques locales et à favoriser l'hypoperfusion tissulaire, voire à oblitérer la lumière vasculaire [Vallet *et coll.*, 1999 ; Leone *et coll.*, 2003].

4.3.2. DYSFONCTION ENDOTHELIALE

4.3.2.1. Lésions endothéliales

Lors du sepsis, de nombreuses études ont mis l'accent sur une atteinte de la cellule endothéliale. Cette atteinte qualifiée de dysfonction semble participer, au même titre que les organes nobles (coeur, reins, foie, poumons), à l'apparition du syndrome de défaillance multiviscérale. De ce fait, des études cliniques se sont spécifiquement intéressées au traitement de la dysfonction endothéliale, afin d'améliorer le pronostic des patients atteints de choc septique.

L'équipe de Mutunga *et coll.* est l'une des premières à avoir montré l'existence de lésions endothéliales au cours du sepsis chez l'homme, et ce par la mise en évidence de la dissémination des cellules endothéliales dans la circulation. Des échantillons sanguins ont été prélevés chez 11 volontaires sains, 9 patients contrôles ventilés en unité de soins intensifs sans sepsis, 8 patients présentant un sepsis mais sans choc et 15 patients en état de choc septique. Les cellules endothéliales étaient identifiées par immunofluorescence indirecte en utilisant des anticorps dirigés contre le facteur von Willebrand (vWF) et le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium (EGFR). Le compte des cellules endothéliales vWF positives était significativement plus élevé chez les patients présentant un sepsis et un choc septique que chez les volontaires sains ou les patients contrôles. Le compte des cellules endothéliales EGFR positives était également plus élevé chez les patients septiques et en état de choc [Mutunga *et coll.*, 2001].

4.3.2.2. Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

L'activation des cellules endothéliales par des médiateurs pro-inflammatoires produits *in situ* ou circulants, tels que les cytokines, provoque une activation de la coagulation locale pour réaliser un tableau de CIVD.

La cinétique des événements est aujourd'hui parfaitement décrite [Ten Cate *et coll.*, 1993] : elle met en jeu l'activation du système procoagulant, le « dépassement » du système fibrinolytique et l'agrégation des plaquettes associée à un dépôt de fibrine, élément initial de la CIVD.

Son expression biologique, précoce, est plus spécifiquement représentée par la présence de complexes solubles, de produits de dégradation de la fibrine et d'une diminution de la concentration plasmatique en ATIII. Les organes concernés par ce phénomène sont les poumons, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau, etc.

L'initiation de la CIVD est de deux ordres :

- d'ordre microcirculatoire, ralentissement microcirculatoire, anomalies de la distribution du flux sanguin locorégional (ouverture des shunts artérioveineux), augmentation de la viscosité sanguine favorisée par la fuite liquidienne interstitielle et diminution de la déformabilité des globules rouges, *pooling capillaire* ;
- d'ordre « biochimique », activation des facteurs de la coagulation sous l'effet des médiateurs pro-inflammatoires.

L'obstruction microvasculaire observée en *post mortem* chez certains sujets décédés de choc septique permet d'expliquer que cette CIVD contribue largement à l'hypoxie de tous les organes. Ceci est particulièrement vrai au sein des poumons et du cerveau ou visible au niveau des extrémités dans la situation particulière de la méningococcémie fulminante.

4.3.2.3. Hyperperméabilité capillaire ou syndrome de fuite capillaire

L'activation des cellules endothéliales au sein des différents tissus par les médiateurs circulants et plus particulièrement les cytokines, l'histamine et la bradykinine entraînent une modification de la jonction serrée des cellules endothéliales et la possibilité pour les petites et moyennes molécules, de passer du secteur vasculaire dans le secteur interstitiel. La traduction clinique de l'augmentation de la perméabilité capillaire est, de ce fait, une augmentation du volume interstitiel responsable de l'hypovolémie bien documentée à la phase initiale du choc septique.

Les conséquences viscérales de l'augmentation de la perméabilité capillaire et de la formation d'oedème, sont une hypoxie tissulaire, une hypoperfusion et la constitution des trombi vasculaires. L'hypo-oxygénation tissulaire caractéristique du choc septique est en partie due à cet oedème qui augmente la distance à parcourir pour la molécule d'oxygène entre le vaisseau et la cellule cible [Vallet *et coll.*, 1994].

4.3.3. DEFAILLANCE VASCULAIRE ET ANOMALIE DE LA CONTRACTILITE DU MUSCLE LISSE VASCULAIRE

L'hyporéactivité vasculaire peut être définie par une augmentation moindre de la pression artérielle pour une même dose d'agent vasopresseur.

L'évidence clinique démontre cette hyporéactivité vasculaire puisque les patients en choc septique réanimés sur un plan volémique restent hypotendus malgré des concentrations élevées de catécholamines endogènes et exogènes et une activation maximale du système rénine-angiotensine. L'administration de doses majeures de catécholamines est alors nécessaire pour augmenter leur pression artérielle.

Bellissant *et coll.* ont ainsi comparé 20 patients en choc septique à 12 sujets sains. Des courbes doses-réponses à la phényléphrine, agoniste alpha-adrénergique pur, ont été établies et ont montré une moindre réponse à la stimulation alpha-adrénergique chez les patients septiques [Bellissant *et coll.*, 2000].

4.3.3.1. Physiologie vasculaire : vasoconstriction et vasodilatation (figure 6)

- La vasoconstriction

La vasoconstriction résulte de l'augmentation de calcium dans la cellule musculaire lisse vasculaire (CMLV). Deux systèmes dépendants et synergiques peuvent être mis en jeu.

D'une part, l'augmentation de calcium intracytoplasmique peut résulter de l'action de ligands neuronaux ou hormonaux tels que l'angiotensine II ou la noradrénaline via leurs récepteurs membranaires spécifiques sur la cellule musculaire lisse (récepteurs couplés à une protéine G). Une cascade enzymatique se déclenche alors mettant en jeu dans la majorité des cas la phospholipase C, laquelle hydrolyse le phosphatidylinositol bisphosphate (PIP2) de la bicouche phospholipidique membranaire, en inositol trisphosphate (IP3) et en diacylglycérol (DAG). L'IP3 libéré va se fixer sur des canaux calciques réticuloplasmiques récepteurs à l'IP3, induire leur ouverture et la libération du calcium selon son gradient de concentration vers le cytoplasme. De plus, la libération des stocks réticuloplasmiques de calcium est majorée par l'activation de canaux calciques sensibles au calcium (*calcium induced calcium release*) via les récepteurs canaux sensibles à l'IP3 et surtout via les récepteurs canaux à la ryanodine.

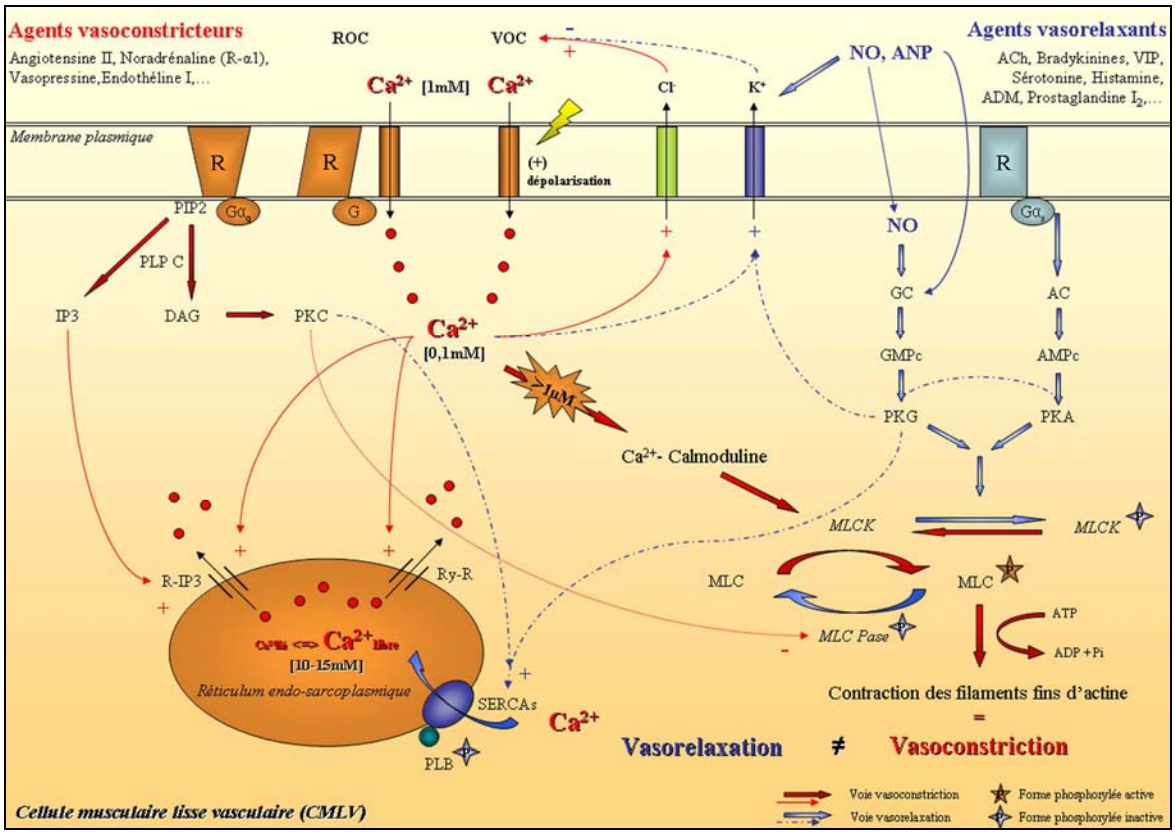


Figure 6 : Mécanismes de la contraction-relaxation de la cellule musculaire lisse vasculaire (CMLV) (Collin *et coll*., 2008)

AC : adénylate cyclase ; **ACh** : acétylcholine ; **ADM**: adrénomédulline ; **ADP** : adénosine diphosphate ; **AMPc** : adénosine monophosphate cyclique ; **ANP** : peptide natriurétique atrial ; **ATP** : adénosine triphosphate ; **DAG** : diacylglycerol ; **Gαq** : protéine G/sous-unité alpha de type q ; **Gαs** : protéine G/sous-unité alpha de type s ; **GC** : guanylate cyclase ; **GMPc** : guanidine monophosphate cyclique ; **IP3** : inositol trisphosphate ; **MLC** : chaîne légère de myosine (*Myosine Light Chain*) ; **MLCK** : kinase de la chaîne légère de myosine (*Myosine Light Chain Kinase*) ; **NO**: monoxyde d'azote ; **Pi** : phosphate inorganique ; **PIP2** : phosphatidylinositol bisphosphate ; **PKA** : protéine kinase A ; **PKG** : protéine kinaseG; **PKC** : protéine kinase C ; **PLB** : phospholamban ; **R** : récepteur couplé à une protéine G ; **R-IP3** : récepteur à l'IP3 ; **ROC** : canaux récepteur-dépendants (*Receptor Operated Channels*) ; **Ry-R** : récepteur à la ryanodine ; **Serca** : pompes de recaptage du calcium cytoplasmique (*Sarco Endoplasmic Reticulum Calcium ATPases*) ; **VIP** : peptide inhibiteur vasoconstriction (*Vasoactive Inhibitor Peptide*) ; **VOC** : canaux voltage-dépendants (*Voltage Operated Channels*).

D’autre part, l’augmentation de calcium intracytoplasmique peut également être due à une modification du potentiel de membrane. Le potentiel de membrane des cellules musculaires lisses varie entre -45 et -70 mV et une dépolarisation (rapprochant le potentiel de membrane de 0 mV) induit l’ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et l’entrée du calcium extracellulaire dans la CMLV.

Ainsi, le calcium intracytoplasmique passant d’une concentration d’environ 0,1 µM à l’état basal à une concentration seuil supérieure à 1 µM, va se complexer à différentes molécules dont la calmoduline. Le complexe Ca^{2+}-Calmoduline (une molécule de calmoduline pour quatre ions calciques) ainsi formé active alors une protéine kinase, la MLCK (*Myosin Light Chain Kinase*), responsable de la phosphorylation et ainsi de l’activation des chaînes légères de myosine. L’activité ATPasique des chaînes légères de myosine permet la contraction des filaments d’actine et ainsi la contraction du muscle lisse vasculaire.

Par ailleurs, le diacylglycérol active la protéine kinase C responsable de la phosphorylation de la phosphatase des chaînes légères de myosine, ainsi inactive. Ce mécanisme maintien l’activité ATPasique des chaînes légères de myosine et ainsi la contractilité de la CMLV.

- La vasorelaxation

La relaxation de la CMLV résulte de la diminution de la concentration de calcium intracytoplasmique, soit par l’expulsion du calcium à l’extérieur de la cellule, soit par son recaptage dans le réticulum endo-sarcoplasmique. De nouveau, plusieurs mécanismes peuvent être mis en jeu.

Certains médiateurs comme le NO, le peptide natriurétique atrial, ou l’acétylcholine, la sérotonine, et l’histamine sont des agents vasorelaxants. Ces médiateurs entraînent respectivement, par l’action de la guanylate cyclase et de l’adénylate cyclase, l’augmentation de guanosine monophosphate cyclique et d’adénosine monophosphate cyclique (GMPc et AMPc). Des protéines kinases sont alors activées (PKG et PKA) et sont responsables de la phosphorylation d’un peptide, le phospholamban. Ce peptide à l’état non phosphorylé est un inhibiteur des pompes ATPases-Ca^{2+}dépendantes du réticulum sarcoplasmique, ou pompes SERCAs pour « *Sarco Endoplasmic Reticulum Calcium ATPases* » responsables du recaptage du calcium du cytoplasme vers le réticulum. La levée d’inhibition des pompes SERCAs,

mécanisme qui peut être considéré comme majoritaire dans la diminution de la concentration cytoplasmique du calcium, induit une relaxation de la CMLV et une vasorelaxation.

Par ailleurs, les protéines kinases PKG et PKA sont également responsables de la phosphorylation de la MLCK, la rendant inactive. Les chaînes légères de myosine ne peuvent ainsi être activées par la MLCK ce qui contribue à la relaxation de la CMLV et à la vasorelaxation.

Enfin, la diminution du calcium intracytoplasmique peut également être due à l'efflux du calcium par stimulation des ATPases-Ca^{2+}dépendantes de la membrane plasmatique, de l'échangeur Na^{+}/Ca^{2+}, ou par l'activation des canaux potassiques ATP et calcium-dépendants. En effet, après phosphorylation de ces derniers par la PKG ou activation directe par le NO, il se produit une hyperpolarisation membranaire qui inhibe l'entrée du calcium via les canaux calciques voltage-dépendants.

4.3.3.2. Principaux mécanismes impliqués dans l'hyporéactivité vasculaire du choc septique

- Le monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote est un messager intercellulaire omniprésent chez tous les vertébrés et régulant notamment le flux sanguin, la thrombose et l'activité neurale. Il joue également un rôle dans l'immunité non spécifique. Le NO est produit physiologiquement à des concentrations picomolaires à partir de la L-arginine par une NO synthase (NOS) qui est présente de façon constitutive dans les cellules endothéliales, appelée NOS endothéliale constitutive. Le NO diffuse dans le muscle lisse vasculaire sous-jacent et induit une vasorelaxation par l'intermédiaire de la stimulation de la guanylate cyclase soluble et de l'augmentation de la concentration en GMPc qui en résulte [Moncada *et coll.*, 1991].

Dans le milieu des années 80, il commençait à apparaître que les inhibiteurs des NOS étaient capables pour une large part de rétablir cette réponse contractile aux agents vasoconstricteurs [McKenna, 1988]. Ces effets étaient maintenus dans des modèles de vaisseaux *ex vivo*, même en l'absence d'endothélium, suggérant que l'inflammation et le sepsis conduisait à l'expression d'une NOS, la NOS inductible (NOSi), au niveau du muscle lisse de la paroi vasculaire. La production excessive de NO (concentrations nanomolaires) par la NOSi

conduit à l'altération de la réponse contractile. Les auteurs ont conclu que ces résultats i) étaient en accord avec la physiopathologie, tant expérimentale que clinique, observée au cours du sepsis, ii) pouvaient expliquer la profonde vasoplégie et la réponse limitée aux stimulations qui régulent en temps normal la distribution du débit sanguin et la perfusion tissulaire. Les taux circulants élevés de nitrites/nitrates, molécules stables issues du NO, retrouvés chez les patients septiques associés à la baisse du tonus vasculaire suggéraient que le NO était clairement impliqué dans la physiopathologie du choc [Cobb *et coll.*, 1996 ; Mebazaa *et coll.*, 2001].

D'autres effets délétères de la surproduction de NO ont été considérés dans la physiopathologie du sepsis sévère. En effet, le NO peut interagir avec le radical anion superoxyde et être à l'origine de la production de peroxynitrite [Pacher *et coll.*, 2007], un puissant agent oxydant de molécules telles que les acides nucléiques, les lipides ou certaines protéines. Le NO peut également altérer la respiration mitochondriale et activer la polyADP-ribose synthétase aboutissant à une réduction de la glycolyse, du transport des électrons et de la production d'ATP. Enfin le NO active les canaux potassiques ATP et calcium-dépendants [Pacher *et coll.*, 2007].

L'ensemble de ces observations a conduit à l'utilisation d'inhibiteurs non sélectifs des NOS tels que le L-N^G-monométhylarginine (L-NMMA) chez des animaux septiques en premier lieu [Walker *et coll.*, 1995]. Le L-NMMA augmente la pression artérielle et les résistances vasculaires avec une diminution du débit cardiaque permettant la réduction des doses de vasopresseurs. Cependant, les résultats sont divergents sur l'ensemble des études animales. Les différentes explications avancées concernent les différences inter-espèces, les différents modèles de sepsis utilisés, le type et les doses d'inhibiteurs utilisés, et également le moment où les inhibiteurs sont administrés par rapport au début du sepsis. Il est important de noter que ces traitements n'ont pas amélioré la survie dans un modèle animal d'endotoxinémie chronique [Vincent *et coll.*, 2000]. Des études cliniques de faible effectif ont rapporté les effets bénéfiques sur l'hémodynamique de l'utilisation d'inhibiteurs des NOS, ou de la guanylate cyclase comme le bleu de méthylène. Ces traitements étaient en général associés à une augmentation de la pression artérielle systémique mais sans aucune réduction de la mortalité [Grover *et coll.*, 1999]. Malgré la possibilité d'effets secondaires importants, et l'absence d'amélioration de la survie, il a été néanmoins décidé d'entreprendre de larges études cliniques randomisées et contrôlées. Une étude de phase II (312 patients) a montré une

plus grande proportion de patients avec résolution du choc à 72h dans le groupe traité par du L-NMMA que dans le groupe contrôle [Grover *et coll.*, 1999]. Malheureusement l'étude de phase III y faisant suite a été interrompue à la demande du Comité de Surveillance de l'étude, après inclusion de 797 patients au sein de 126 centres, en raison de l'émergence d'une surmortalité significative dans le groupe traité à 3 jours (15% vs 27% dans le groupe traité), à 14 jours (36% vs 52% dans le groupe traité) et à 28 jours (49% vs 59% dans le groupe traité) [Lopez *et coll.*, 2004]. Il a été proposé que l'utilisation d'un inhibiteur plus spécifique de la NOSi puisse apporter un bénéfice aux patients. Quelques résultats expérimentaux positifs ont été obtenus avec des molécules telles que la S-méthylisothiourée, la L-Canavanine [Levy *et coll.*, 1999] ou l'aminoguanidine, mais aucune n'a été retenue à ce jour pour un essai clinique.

Cependant, bloquer la production de NO pourrait être à l'origine d'autres effets délétères comme :

- ✓ une altération du flux microcirculatoire ;
- ✓ une diminution de l'activité bactéricide NO-dépendante ;
- ✓ une diminution de l'activité de neutralisation des espèces dérivées de l'oxygène ;
- ✓ une diminution de la modulation de l'activation de la coagulation ;
- ✓ une augmentation de la demande en oxygène en améliorant la respiration mitochondriale dans des tissus où la perfusion, et donc la délivrance en oxygène, reste précaire, aggravant ainsi la balance demande-apport en oxygène.

L'ion peroxynitrite

Il est important de considérer que chaque fois que le NO et l'anion superoxyde entrent en collision, ils interagissent spontanément pour former du peroxynitrite [Pacher *et coll.*, 2007]. Cette réaction ne nécessite pas d'enzyme. De ce fait, il est possible que la plupart des effets biologiques attribués au NO soient liés au peroxynitrite.

L'état de choc constitue une situation d'école pour former du peroxynitrite puisque du NO et du superoxyde sont produits en grande quantité et dans les mêmes tissus. Dans plusieurs modèles de choc endotoxinique, il a été démontré que des inhibiteurs de la formation du peroxynitrite étaient capables à la fois de diminuer la quantité de peroxynitrite aortique et de reverser l'hyporéactivité vasculaire. De même, l'augmentation de la production endogène de peroxynitrite en induisant une déplétion des stocks endogènes de glutathion aggrave

l'hyporéactivité vasculaire. De nombreux travaux montrent que l'effecteur final de l'action délétère du peroxynitrite sur la réactivité vasculaire est liée à l'activation des polyADP-ribose polymérases (PARP) qui sont des protéines impliquées dans un grand nombre de processus cellulaires comme la réparation de l'ADN ou l'apoptose, ceci étant démontré par l'utilisation d'inhibiteurs des PARP ou par l'utilisation de souris modifiées par délétion du gène [Pacher *et coll.*, 2007]. Par ailleurs, le peroxynitrite peut altérer le signal catécholergique. Il peut dénaturer les catécholamines par un phénomène d'oxydation et produire des dérivés adrénochromes, les rendant inefficaces à se lier à leurs récepteurs [Macarthur *et coll.*, 2000].

- Les canaux potassiques

Les canaux potassiques ATP-dépendants (K_{ATP}) et calcium-dépendants (K_{Ca} notamment les BK_{Ca} dits de haute conductance) sont distribués dans une grande variété de tissus. Ils assurent le couplage entre l'excitabilité membranaire et le métabolisme énergétique de la cellule, et jouent ainsi un rôle important tant en situation normale qu'en situation pathologique.

Le clonage des canaux K_{ATP} a permis de détailler leur structure. Il s'agit d'un complexe membranaire octamérique associant deux types de sous-unités : quatre sous-unités centrales (Kir6.x) appartenant à la superfamille des « *inwardly rectifying channel* » formant le pore du canal, et quatre sous-unités périphériques régulatrices (SUR.x) liant les sulfonylurées et l'ATP appartenant à la famille des ATP-binding cassette. Plusieurs gènes codant ces deux types de sous-unités ont été identifiés, notamment Kir6.1 et Kir6.2, SUR1 et SUR2 (SUR2A et SUR2B étant deux variants) [Teramoto, 2006]. Selon le tissu considéré, la structure et le(s) rôle(s) des canaux K_{ATP} sont à différencier [Buckley *et coll.*, 2006] (tableau III).

De façon analogue, les canaux BK_{Ca} sont constitués de l'association de quatre sous-unités alpha formant le pore du canal, et de quatre sous-unités périphériques régulatrices bêta.

Diverses situations pathologiques, telles que l'augmentation de NO et de peroxynitrite, la déplétion en ATP, l'hypoxie, l'acidose, l'hyperlactatémie, présentes au cours des états de choc peuvent activer les canaux K_{ATP} vasculaires et induire une hyperpolarisation membranaire et de ce fait une relaxation cellulaire et une vasorelaxation (figure 7).

Tableau III : Organisation et fonctions tissu-spécifiques des canaux K_{ATP} : quelques exemples

Tissu	Sous-unités Kir6.x/SUR.x	Fonctions
Pancréas (îlots β)	Kir6.2 / SUR1	Sécrétion d'insuline
Myocarde	Kir6.2 / SUR2A	Protection contre l'ischémie myocardique
Muscle squelettique	Kir6.2 / SUR2A	Réduction de l'excitabilité musculaire Consommation du glucose
Muscle lisse vasculaire	**Kir6.1 / SUR2B**	**Régulation du tonus vasculaire**
Cerveau	Kir6.2/SUR1 (neurones) Kir6.2/SUR2B (substantia nigra) Kir6.1/SUR2 (astrocytes)	Activité neuronale Libération des neurotransmetteurs Sécrétion du glucagon
Rein	Kir6.2 / SUR2B	Réabsorption des électrolytes Homéostasie des ions K^+

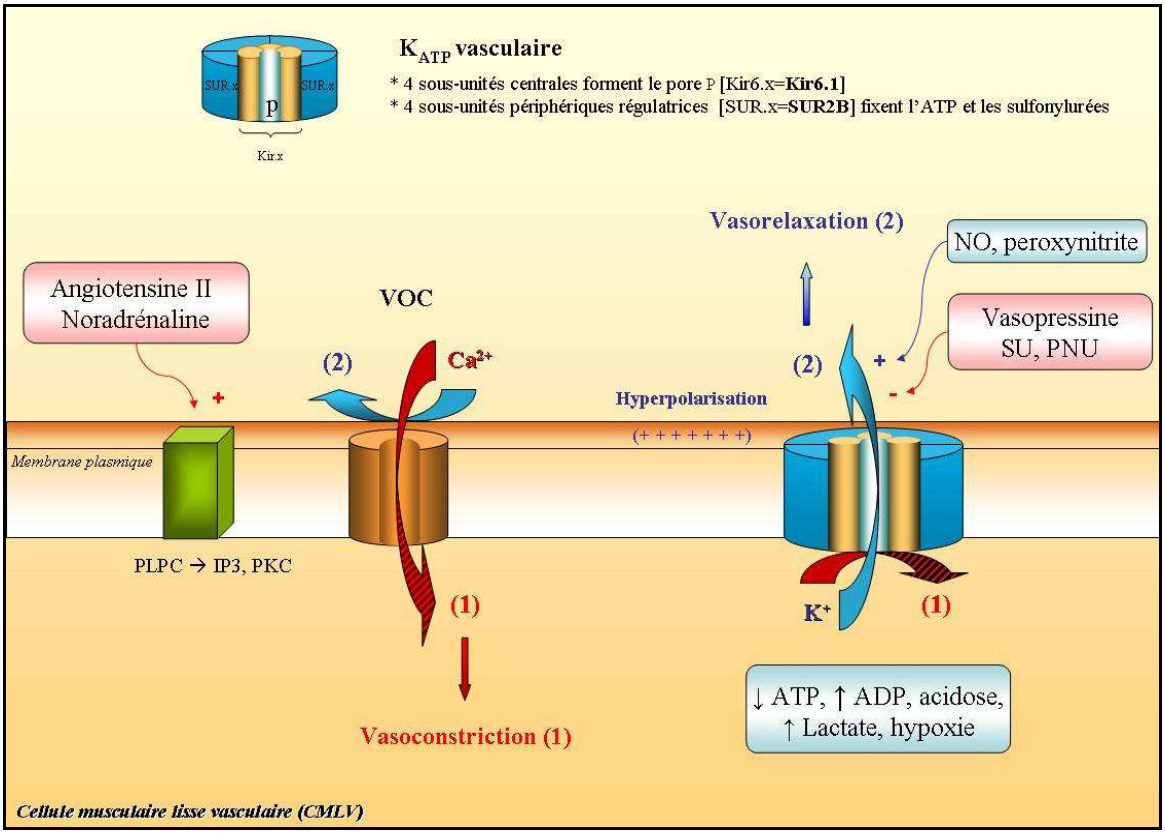


Figure 7 : Mécanisme d'activation des canaux potassiques ATP-dépendants

ATP : adénosine triphosphate ; **Ca2+** : ion calcique ; **IP3** : inositol trisphosphate ; **K+** : ion potassique ; **KATP** : canaux potassiques ATPdépendants ; **Kir** : sous-unité centrale du canal potassique (*inwardly rectifying channel*) ; **NO**: monoxyde d'azote ; **p** : pore du canal potassique ; **PLPC** : phospholipase C ; **SUR** : sous-unité périphérique du canal potassique (*Sulfonylurées Récepteur*) ; **VOC** : canaux voltage-dépendants (Voltage Operated Channels).

Preuves expérimentales de l'implication des canaux K_{ATP}

Landry *et coll.* ont démontré dans des modèles expérimentaux, choc endotoxinique et modèle hypoxique avec acidose lactique, que l'injection de glibenclamide (sulfonylurée antagoniste des canaux K_{ATP}) améliorait la pression artérielle et la sensibilité aux catécholamines, lesquelles sont très largement diminuées au cours de ces chocs [Landry *et coll.*, 1992].
Plusieurs études expérimentales de choc endotoxinique ont depuis confirmé ces données [Buckley *et coll.*, 2006].
D'autres travaux ont ensuite mis en évidence une diminution de la fonction contractile en réponse aux vasoconstricteurs d'artères de rats incubées en présence d'endotoxine, hypocontractilité partiellement restaurée en présence de glibenclamide [Buckley *et coll.*, 2006].
Par ailleurs, une étude expérimentale *in vivo* a démontré l'augmentation de l'expression des canaux K_{ATP} sur du diaphragme de rats endotoxiniques. Ces auteurs ont notamment montré que le sepsis augmentait par 9 fois l'expression protéique des canaux K_{ATP} de type Kir6.1 (sous-unité vasculaire) [Czaika *et coll.*, 2000].

Etudes cliniques démontrant l'implication des canaux K_{ATP}

Deux études ont à ce jour étudié les effets de l'administration du glibenclamide versus placebo chez des patients en choc septique.
L'étude de Warillow *et coll.* [Warrillow *et coll.*, 2006], menée sur un petit effectif de 10 patients en choc septique, n'a montré aucune réduction significative des doses de vasoconstricteurs requises ainsi qu'aucune amélioration significative de la pression artérielle chez les patients traités par glibenclamide. L'étude de Morelli *et coll*. [Morelli *et coll.*, 2007], menée sur 30 patients en choc septique, rapporte des résultats analogues.

Plusieurs hypothèses ont été évoquées afin d'expliquer l'inefficacité de la sulfonylurée à restaurer la pression artérielle chez les patients en choc septique, et en particulier i) la possibilité que le sepsis induise un changement de conformation des sous-unités SUR, cibles des sulfonylurées, rendant inefficaces ces dernières, ii) l'efficacité supérieure des inhibiteurs des sous-unités Kir6.x « pore-spécifique » retrouvée dans certains modèles expérimentaux , iii) le fait que les doses utilisées dans les modèles expérimentaux sont supérieures à celles tolérables et utilisables en thérapeutique chez l'homme.

Implication des canaux BK_{Ca}

Les canaux potassiques activés par le calcium dits BK_{Ca} sont de loin les canaux potassiques vasculaires les plus abondants. Leur rôle est d'induire une relaxation vasculaire lorsque les taux de calcium sont élevés et jouent ainsi un rôle régulateur du flux microvasculaire. Ces canaux sont en partie activés par le NO et le peroxynitrite et sont donc impliqués dans la vasoplégie observée au cours des états de choc. Expérimentalement, chez l'animal [Cauwels *et coll.*, 2008] comme chez l'homme [Pickkers *et coll.*, 2006], leur inhibition permet d'améliorer la réponse aux vasoconstricteurs.

A l'heure actuelle, les perspectives thérapeutiques restent décevantes quant à l'utilisation d'inhibiteurs des canaux potassiques chez l'homme compte tenu du caractère ubiquitaire de ces canaux et de leurs différentes implications physiopathologiques.

- Déficit relatif en vasopressine

La vasopressine, mieux connue sous le nom d'hormone antidiurétique, est un nonapeptide produit par les noyaux supra-optique et paraventriculaire de l'hypothalamus. Elle est synthétisée en réponse à l'hyperosmolarité et l'hypotension artérielle. De ce fait, ses taux sont très élevés dans les chocs hypovolémiques ou cardiogéniques. De façon paradoxale, Landry et coll. [Landry *et coll.*, 1997] ont montré, en comparant les taux de vasopressine chez des patients en choc cardiogénique avec ceux de patients en choc septique ayant les mêmes valeurs de pression artérielle, que le sepsis induit un déficit relatif en vasopressine (22,7 vs 3,1 pg/mL). La neurohypophyse d'un patient en choc septique ne contient presque plus de vasopressine, cela étant confirmé par l'absence d'hypersignal en T1 en imagerie par résonance magnétique [Sharshar *et coll.*, 2002].

Trois mécanismes potentiels peuvent être à l'origine de ce déficit. Puisque seulement 10 à 20% du stock de vasopressine peut être relâché lors d'un stress aigu, il est possible que la libération hormonale ne suffise pas aux besoins physiologiques. Par ailleurs, une mauvaise communication entre les barorécepteurs (cardiaques, aortiques et carotidiens) et l'hypothalamus s'avère une hypothèse explicative puisqu'une dysfonction du système nerveux autonome en choc septique a déjà été décrite. Enfin, une inhibition de la sécrétion de vasopressine au niveau neurohypophysaire par les hautes concentrations de NO et de

noradrénaline rencontrées en situation septique pourrait également contribuer au déficit relatif en vasopressine [Holmes *et coll.*, 2001].

La vasopressine, en se liant à son récepteur V1a ou V1R situé principalement sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins, induit une vasoconstriction. Ce type de récepteur se retrouve également au niveau de plusieurs organes et tissus, tels le foie, le rein, le cerveau, la rate, le myomètre, la vessie, les plaquettes et les glandes surrénales.

En pratique clinique, la vasopressine augmente la pression artérielle sans variation de la fréquence cardiaque et en général diminue l'index cardiaque. L'intérêt pour la vasopressine provient i) de son pouvoir vasoconstricteur important dans le sepsis, situation qui s'accompagne dans 50% des cas d'une déplétion endogène en vasopressine circulante, ii) de la possibilité chez les patients traités par vasopressine de sevrer les catécholamines.

Cependant, certains patients demeurent réfractaires aux doses de vasopressine utilisées. Il est probable que cette absence d'efficacité puisse être reliée à l'hyporéactivité vasculaire à la vasopressine comme l'ont démontré Leone *et coll*. [Leone *et coll.*, 2006]. Les auteurs ont étudié la réponse vasopressive des artérioles mésentériques dans un modèle animal de « *sepsis shock-like* » induit par incubation des artères avec un donneur de NO et un inhibiteur des phosphodiestérases 3. La principale observation a été que la vasoconstriction induite par la noradrénaline, la vasopressine et l'association noradrénaline/vasopressine était diminuée.
Dans un papier plus ancien, Hollenberg *et coll.* [Hollenberg *et coll.*, 1997] avaient également montré cette diminution de la réponse vasopressive à la vasopressine et avaient de même mis en évidence une réversibilité partielle de cette hyporéactivité vasculaire en inhibant le monoxyde d'azote.
Cependant, dans un modèle plus proche de la clinique utilisant une péritonite réanimée et observée après 18 heures, Barrett *et coll*. [Barrett *et coll.*, 2007] ont trouvé des résultats différents puisque dans leur modèle la vasoréactivité est diminuée pour la noradrénaline et préservée pour la vasopressine.

- Modification du signal catécholergique

D'une manière générale, la diminution de la réponse à l'exposition d'un agoniste est appelée désensibilisation. Cette désensibilisation se produit pratiquement pour tous les récepteurs de

surface lorsqu'ils sont exposés de façon continue ou répétée à un agoniste. Expérimentalement, la désensibilisation peut être définie par la nécessité d'augmenter la concentration de l'agoniste pour produire 50% de l'activité maximale.
Les agonistes peuvent également entraîner une séquestration des récepteurs, phénomène qui survient en quelques minutes et qui consiste en une internalisation du récepteur à l'intérieur de la cellule. Ce phénomène est rapidement réversible dès lors que la stimulation agoniste cesse.
Lorsque l'exposition à l'agoniste est plus prolongée (plusieurs heures ou jours), on observe alors une véritable « *down regulation* » qui implique une diminution permanente du nombre de récepteurs à la surface cellulaire et leur dégradation définitive. Leur restauration nécessite alors l'expression du gène codant pour le récepteur.

La régulation des récepteurs adrénergiques au cours du sepsis a été beaucoup plus étudiée sur les β-récepteurs au niveau myocardique que sur les α-récepteurs au niveau vasculaire. En ce qui concerne les α-récepteurs, McMillan *et coll*. [McMillan *et coll*., 1986] ont observé une réduction du nombre de récepteurs α-1 hépatiques dans un modèle de sepsis chronique chez le rat. Il n'y a actuellement pas de données chez l'homme. Au total, il existe des arguments expérimentaux et cliniques concordants en faveur d'une désensibilisation des β-récepteurs et vraisemblablement des α-récepteurs au cours des états septiques. Cette désensibilisation n'a pas d'explication univoque et fait intervenir une diminution du nombre de récepteurs ("*down regulation*") et/ou un découplage entre les récepteurs et leurs messagers intracellulaires.

Il est tentant d'attribuer la désensibilisation des récepteurs à l'excès de catécholamines circulantes puisque celles-ci interviennent en premier lieu dans la régulation des récepteurs adrénergiques. L'importance relative de l'apport de catécholamines exogènes n'a pas été étudiée spécifiquement. On sait cependant sur un nombre limité de patients, que la durée et la posologie des traitements par catécholamines aggravent la désensibilisation et que celle-ci reste observée en l'absence de tout traitement exogène.

- L'adrénomédulline

L'adrénomédulline peut agir selon un mode d'action endocrine ou paracrine. Elle a de nombreuses propriétés parmi lesquelles une action vasodilatatrice. Son action est médiée par le biais de messagers intracellulaires : activation de son récepteur membranaire couplé à une protéine $G\alpha_S$, responsable de l'activation d'une adénylate cyclase fixée à la membrane et de

l'augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc. Les cellules musculaires lisses vasculaires réagissent en se vasorelaxant, mécanisme à la fois endothélium-dépendant par la libération de NO et endothélium-indépendant par l'intermédiaire d'une protéine kinase A.

L'adrénomédulline est exprimée de façon ubiquitaire et notamment au niveau du système cardiovasculaire. Sa sécrétion est régulée par le « *shear stress* », l'endotoxine, l'angiotensine II, l'endothéline I, et aussi par l'hypoxie, l'ischémie ou l'hyperglycémie. Les taux circulants d'adrénomédulline sont élevés dans le choc septique et ce surtout dans les premières heures. Pour certains auteurs, cette hyperproduction précoce est responsable de l'état hyperkinétique. Avec la progression du sepsis, la réponse vasculaire à l'adrénomédulline est diminuée et pourrait être responsable du passage vers la forme hypokinétique. La baisse de la réponse vasculaire à l'adrénomédulline semble liée à une diminution de son ligand, l'ABP-1 (*Adrenomedullin Binding Protein-1*), et non à une modification de l'expression génique des récepteurs à l'adrénomédulline. Le traitement par l'association adrénomédulline/ABP-1 d'animaux septiques prévient la transition vers l'état hypokinétique, améliore l'état cardiovasculaire et diminue la mortalité [Fowler *et coll.*, 2002]. Parmi les effets constatés de ces traitements, on retrouve la baisse de cytokines pro-inflammatoires [Gonzalez-Rey *et coll.*, 2006], le maintien de l'activité NOS endothéliale et la diminution de l'apoptose des cellules endothéliales vasculaires. Les effets anti-inflammatoires semblent liés à la stimulation du récepteur au facteur activé de prolifération des peroxysomes (PPAR gamma pour « *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma*) [Miksa *et coll.*, 2007].

4.4. DEFAILLANCE MYOCARDIQUE

4.4.1. DEFINITION

Des données actuelles suggèrent que contrairement aux données anciennes, les patients en état de choc septique après remplissage initial développent un état hyperdynamique associant un débit cardiaque élevé ou normal et des résistances vasculaires périphériques basses. Néanmoins cette hyperkinésie masque une dysfonction myocardique quasi constante. Cette dysfonction, classiquement maximale au cours des 24 premières heures, est réversible avec retour à la normale de la fonction cardiaque habituellement en sept à dix jours lors de la guérison de l'état de choc septique.

La physiopathologie de cette dysfonction est complexe et implique des cytokines pro-inflammatoires, le NO par une action probablement indirecte et irréversible passant notamment par les anions superoxyde/peroxynitrite, une altération des récepteurs β-adrénergique, des phénomènes apoptotiques et des anomalies calciques passant en particulier par une diminution de la sensibilité des fibres myocardiques.

4.4.2. MECANISMES DU DYSFONCTIONNEMENT MYOCARDIQUE AU COURS DU CHOC SEPTIQUE

4.4.2.1. Implication du NO dans le coeur

Au cours de l'état de choc septique, l'effet du NO sur le myocarde n'est pas parfaitement expliqué. Le NO aurait un effet plus marqué sur la relaxation que sur la contraction du myocarde [Paulus *et coll.*, 1995]. Expérimentalement, la surproduction de NO par la NOSi pourrait contribuer à la diminution de la réponse contractile en réponse au lipopolysaccharide (LPS) [Brady *et coll.*, 1992]. Cependant, l'utilisation d'inhibiteurs de NOS n'a pas permis de restaurer la contractilité de cardiomyocytes ou de cœur isolé traité au LPS.

De plus, le NO, via la production de peroxynitrite, peut inhiber la respiration mitochondriale. Ces atteintes du métabolisme énergétique du cardiomyocyte pourraient rendre compte des altérations du rendement et de l'efficience myocardique rencontrées au cours du sepsis. Une étude animale récente a d'ailleurs démontré l'effet bénéfique d'un inhibiteur de la formation du peroxynitrite sur la défaillance myocardique des rats endotoxémiques [Lancel *et coll.*, 2004].

4.4.2.2. Homéostasie calcique intracellulaire et couplage excitation-contraction

La force de contraction ainsi que la relaxation du myocarde sont principalement déterminées par la variation de la concentration intramyocytaire de calcium. Au cours de la cardiomyopathie septique, deux principales modifications de l'homéostasie calcique peuvent survenir : des anomalies du courant calcique et une diminution de la sensibilité au calcium des myofilaments.

De nombreuses données suggèrent que l'afflux de calcium est diminué au cours du sepsis. La densité des canaux calciques de type L semble diminuée dans les cardiomyocytes d'animaux soumis à une injection d'endotoxine [Lew *et coll.*, 1996]. L'évolution de cette diminution de courant calcique est corrélée à l'intensité du dysfonctionnement myocardique *in vivo*. Le phénomène de *calcium induced-calcium release* est aussi affecté lors du sepsis. L'étude de Wu et coll. a montré également une diminution des canaux libérant le calcium du réticulum sarcoplasmique (canaux récepteurs à la ryanodine ou Ry-R), diminuant ainsi la quantité de calcium libéré dans le cytoplasme et donc la contraction [Wu *et coll.*, 1992]. De plus, il a aussi été mis en évidence des altérations des Ry-R ainsi que des perturbations du fonctionnement de la Ca^{2+}-ATPase du sarcolemme et de l'échangeur Na^{+}/Ca^{2+}, probablement par des modifications d'oxydo-réduction induites par le NO ou le peroxynitrite.

Outre les anomalies des courants calciques, des études ont rapporté que la sensibilité des myofilaments au calcium était diminuée [Mansart *et coll.*, 2006]. Ce phénomène est un déterminant majeur de la dépression myocardique observée dans le choc septique.

4.4.2.3. Anomalies de la transduction du signal bêta-adrénergique

Différentes études ont montré une altération de la voie de signalisation bêta-adrénergique. Pendant que certaines études montrent une diminution du nombre de récepteurs β-adrénergiques de plus de 40 % chez les patients ayant un sepsis [Bernardin *et coll.*, 1998], notamment par internalisation et *down regulation* par excès de catécholamines circulantes, d'autres ont mis en évidence une modification des propriétés des β-récepteurs avec une augmentation de 60 % de l'expression des protéines inhibitrices Gi [Reithmann *et coll.*, 1993].

4.4.2.4. Anomalies structurales et apoptotiques

Ces anomalies conduisent à une altération de la fonction contractile par diminution du nombre de cardiomyocytes fonctionnels.

Diverses lésions (nécrose, œdèmes, dépôts de fibrine, agrégats de leucocytes) ont été observées lors de l'examen histologique du cœur d'animaux endotoxémiques, suggérant que la dysfonction contractile pourrait être directement liée à des lésions tissulaires. Dans une

étude autopsique de 71 patients décédés de choc septique, Fernandes et coll. ont mis en évidence des lésions de myocardite interstitielle, d'œdème et plus rarement de nécrose myocytaire [Fernandes Junior *et coll.*, 1994].

Les phénomènes de mort cellulaire programmée ou apoptose semblent aussi participer à la dysfonction myocardique observée au cours du sepsis. Les voies de signalisation font intervenir des protéases appelées caspases qui ont un rôle majeur dans l'initiation et le déroulement des phénomènes d'apoptose. Le TNF-α ou l'endotoxine peuvent induire l'apoptose de cardiomyocytes de rats en culture. L'inhibition pharmacologique de l'activation des caspases prévient l'apoptose et le dysfonctionnement myocardiques en cas de sepsis [Gibot *et coll.*, 2004 ;Neviere *et coll.*, 2001].

4.4.2.5. Atteinte des fonctions systolique et diastolique

De nombreuses études expérimentales animales ont clairement démontré que la contractilité myocardique était altérée au cours du sepsis. L'association d'une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (VG) et d'une diminution des résistances vasculaires systémiques suggère fortement la présence d'une véritable dépression myocardique intrinsèque.

Jardin [Jardin *et coll.*, 1998] et Parker [Parker *et coll.*, 1987] ont rapporté une diminution importante de la fonction systolique du VG à la phase initiale du choc septique. La fonction diastolique est aussi affectée au cours du sepsis. Ainsi les altérations de la relaxation du VG sont courantes, voire plus fréquentes que les altérations de la fonction systolique. De plus, chez certains patients, il existe un continuum entre une dysfonction diastolique isolée et une insuffisance ventriculaire à la fois systolique et diastolique.

En effet, des études ont démontré que même en présence d'une pression artérielle normale, les patients avec sepsis avaient une altération de la fonction systolique du VG (évaluée par la confrontation entre la fraction d'éjection et la post-charge ventriculaire gauche).

L'utilisation d'indices indépendants des conditions de charge a toutefois permis de démontrer l'existence d'une altération des propriétés contractiles ventriculaires au sein de modèles expérimentaux de sepsis mais aussi au cours d'études cliniques.

4.5. ALTERATIONS METABOLIQUES ET DYSFONCTION D'ORGANES

Les altérations organiques observées au cours du choc septique sont liées au processus inflammatoire et à la dysfonction cardiovasculaire qui en découle.

L'anomalie du transport en oxygène au niveau microvasculaire indique une dysfonction des mécanismes régulateurs et suggère que l'environnement cellulaire est très altéré. La sévérité de la dysfonction microvasculaire semble être l'ultime déterminant de la dysfonction d'organes.

En plus de l'altération de la perfusion microcirculatoire, l'oedème interstitiel peut contribuer au développement d'une hypoxie tissulaire par le biais de troubles de la diffusion de l'oxygène (augmentation des distances intercapillaires). A ce stade, pour maintenir ses fonctions essentielles, la cellule utilise le métabolisme anaérobie pour assurer une production minimale d'ATP. La mise en jeu de ce métabolisme anaérobie se traduit par la formation de lactate et de protons.

Plusieurs études suggèrent que les cellules seraient capables de diminuer leur métabolisme par suppression de certaines synthèses (phénomène adaptatif appelé conformance) face à une baisse des apports énergétiques, afin de mettre en adéquation leurs besoins métaboliques et la production limitée d'ATP par voie anaérobie. Malgré ces mécanismes adaptatifs, une diminution brutale des apports en oxygène et en autres substrats tels que le glucose, expose à des lésions cellulaires et à une dysfonction des organes [Duranteau *et coll.*, 2004].

Le métabolisme glucidique est le plus souvent modifié par l'administration de LPS. Une phase initiale d'hyperglycémie est associée à une augmentation de la néoglucogenèse hépatique. Elle est suivie d'une hypoglycémie marquée, associée à une diminution des fonctions hépatiques, une sécrétion accrue d'insuline et une augmentation de l'utilisation périphérique de glucose [Hinshaw *et coll.*, 1976]. Un catabolisme protéique augmenté peut jouer un rôle non négligeable dans l'apparition des défaillances multi organes [Fleck, 1985].

Un des organes ainsi touchés est le poumon, dont l'atteinte entraîne un syndrome de détresse respiratoire, complication majeure du sepsis. D'autres organes vitaux sont touchés par la réduction de la perfusion sanguine induite par l'hypotension et les redistributions volémiques : altération du métabolisme hépatique, du flux sanguin rénal et de l'irrigation du tractus gastrointestinal.

STRATEGIE THERAPEUTIQUE DU CHOC SEPTIQUE

Le traitement du choc septique repose sur les recommandations internationales parues début 2008 [Dellinger *et coll.*, 2008]. Chacune de ces recommandations a fait l'objet d'un large consensus d'experts internationaux de la question ; les plus fortes sont basées sur des preuves convaincantes (*evidence based medicine*).

Pour des raisons de clarté, les propositions thérapeutiques seront regroupées en trois volets :

- ✓ la réanimation initiale, le diagnostic de l'infection et son traitement ;
- ✓ le traitement hémodynamique de la défaillance cardiovasculaire ;
- ✓ les autres thérapeutiques du choc septique.

1. REANIMATION INITIALE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'INFECTION

La démarche diagnostique et thérapeutique initiale devant un syndrome septique est représentée en figure 8.
Les prix des différentes molécules potentiellement utilisées dans la thérapeutique du choc septique sont donnés à titre indicatif en annexe 1.

1.1. REANIMATION INITIALE AU COURS DES 6 PREMIERES HEURES

La réanimation doit être débutée immédiatement chez tout patient ayant une hypotension artérielle ou une élévation de la lactatémie supérieure à 4 mmol/l, et cela avant même l'admission du patient en secteur de réanimation.

Les objectifs à atteindre sont :

- ✓ une pression veineuse centrale (PVC) comprise entre 8 et 12 mmHg ;
- ✓ une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure ou égale à 65 mmHg ;
- ✓ une diurèse à 0,5 ml/kg/heure ;
- ✓ une saturation en O_2 du sang veineux (SvO_2 mesurée dans l'oreillette droite) supérieure à 70 % ou supérieure à 65 % en veineux mêlé.

Les moyens nécessaires pour obtenir ces paramètres sont traités dans le chapitre « traitement hémodynamique de la défaillance cardiovasculaire » du choc septique.

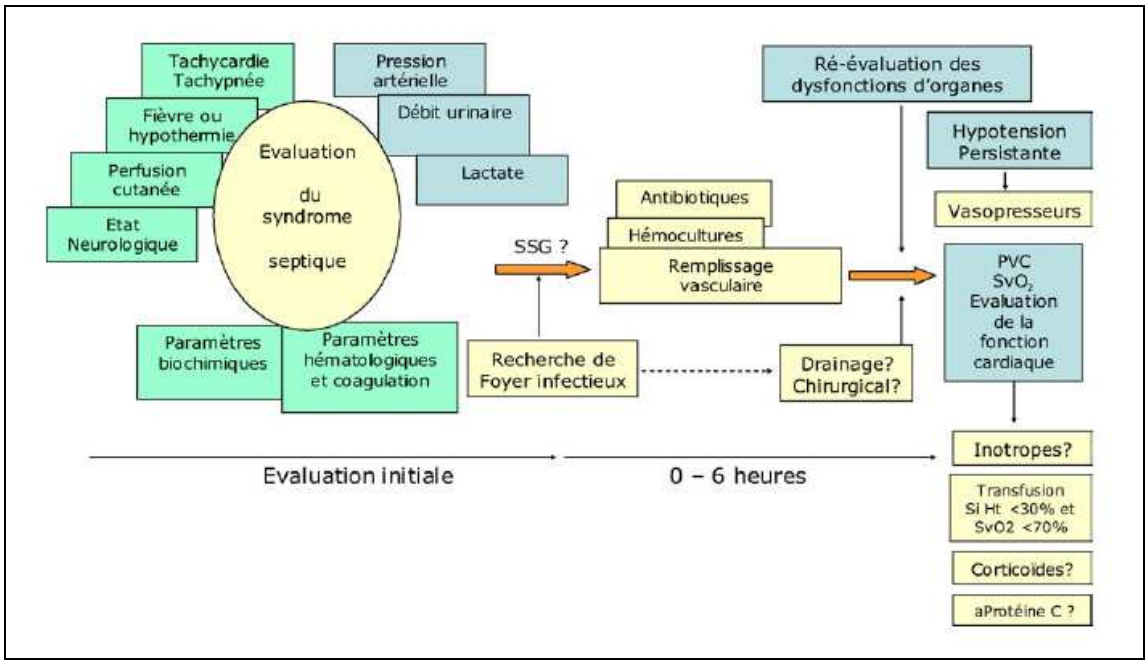


Figure 8 : Démarche diagnostique et thérapeutique initiale devant un syndrome septique (Groupe transversal sepsis, 2007)

1.2. DIAGNOSTIC DE L'INFECTION

Tous les prélèvements à visée microbiologique doivent être pratiqués avant de débuter l'antibiothérapie, et ce sans en retarder l'administration.
Il faut effectuer 2 hémocultures ou plus, dont au moins une par voie percutanée et au moins une par chacune des voies d'accès vasculaires veineuses ou artérielles et faire les prélèvements spécifiques selon la clinique ; dans la mesure du possible, les examens d'imagerie jugés nécessaires au diagnostic du foyer infectieux responsable du choc septique sont réalisés rapidement.

1.3. ANTIBIOTHERAPIE

L'antibiothérapie est débutée le plus tôt possible, c'est-à-dire dans la première heure du diagnostic de sepsis sévère ou de choc septique.

Le choix du traitement antibiotique est fonction du mode d'acquisition de l'infection (communautaire ou lié aux soins), du foyer infectieux présumé et de l'épidémiologie générale et éventuellement locale (notamment pour les infections hospitalières) associée à ce type d'infection, et de la pharmacodynamie des molécules utilisées et des risques d'intolérance prévisibles.

Les doses prescrites doivent être maximales d'emblée [Bochud *et coll.*, 2004], parentérales, souvent avec une dose de charge initiale, en particulier pour les bêta-lactamines (tableau IV).

En l'absence d'orientation étiologique initiale devant un état septique grave, il sera débuté un traitement empirique par une association définie localement (le plus souvent une bêta-lactamine à large spectre active sur les staphylocoques, les streptocoques et les entérobactéries dans les infections communautaires, ou une céphalosporine active sur le pyocyanique dans les infections nosocomiales, en association avec un aminoside).

Ce traitement initial large synergique bactéricide devra être réévalué quotidiennement afin de l'adapter aux germes isolés, aux données éventuelles de pharmacocinétique, d'optimiser son efficacité et limiter sa potentielle toxicité et son coût.

La durée du traitement est habituellement comprise entre 7 et 10 jours, sauf cas particuliers (foyer infectieux initial avec durée de traitement plus longue, patients immunodéprimés,...).

L'antibiothérapie doit être interrompue si une cause non infectieuse du choc est trouvée.

Tableau IV : Antibiothérapie initiale au cours du choc septique et posologies proposées chez l'adulte (Groupe transversal sepsis, Réanimation, 2007)

Familles	Antibiotiques (DCI)	Posologie de la première injection	Mode d'administration
Bêtalactamines	Amoxicilline	2 g	i.v.l
	Amoxicilline + acide clavulanique	2 g	i.v.l
	Oxacilline	1 g	i.v.l
	Ticarcilline	5 g	i.v.l
	Pipéracilline	4 g	i.v.l
	Pipéracilline+ tazobactam	4 g	i.v.l
	Céfotaxime	2 g	i.v.l
	Céftriaxone	2 g	i.v.l
	Ceftazidime[a]	2 g	i.v.l
	Céfépime	2 g	i.v.l
	Imipénème	1 g	i.v.l
Aminosides	Gentamicine	5 mg/kg	Perfusion 30 min
	Amikacine	15 mg/kg	Perfusion 30 min
	Tobramycine[a]	5 mg/kg	Perfusion 30 min
Glycopeptides	Vancomycine	15 mg/kg	Perfusion 1 h.
Fluoroquinolones	Ofloxacine	400 mg	i.v.l
	Ciprofloxacine	400 mg (800 mg[a])	i.v.l
Macrolides	Érythromycine	1 g	Perfusion de 1 h
	Spiramycine	3 MU	Perfusion de 1 h
Nitroimidazolés	Métronidazole	500 mg	Perfusion 30 min

** Vérifier l'absence de contre-indication aux antibiotiques proposés ; i.v.l : intraveineux lent.

[a] Si suspicion de Pseudomonas aeruginosa.

2. TRAITEMENT HEMODYNAMIQUE DE LA DEFAILLANCE CARDIOVASCULAIRE

L'objectif de la prise en charge hémodynamique dans le sepsis sévère et le choc septique est la restauration d'une perfusion adéquate des tissus. Les composantes vasculaire et cardiaque de la défaillance doivent être distinguées.

La réanimation hémodynamique du choc septique consiste à mener de front une évaluation des anomalies cardiovasculaires et leur correction par les mesures les plus adaptées : expansion volémique, emploi d'agents cardio-vasoactifs, corticoïdes, administration de protéine C activée.....

2.1. SOLUTES DE REMPLISSAGE

Une des premières actions thérapeutiques dans le sepsis est la mise en œuvre précoce d'un remplissage vasculaire, qui a pour objectif de corriger l'hypovolémie et de restaurer les paramètres hémodynamiques adéquats. Il permet une restauration du remplissage des ventricules et, par voie de conséquence, du débit cardiaque et de la pression artérielle.

Le remplissage vasculaire peut être réalisé par deux types de solutés : les cristalloïdes (isotoniques ou hypertoniques) et les colloïdes (naturels ou synthétiques). Leurs propriétés physicochimiques les différencient aux niveaux pharmacocinétique et pharmacodynamique. Leurs effets sont basés sur le pouvoir osmotique pour les premiers et le pouvoir oncotique pour les seconds (tableau V). L'utilisation préférentielle de l'un ou l'autre de ces produits est toujours l'objet d'une controverse, le facteur de comparaison étant leur implication dans l'évolution de l'insuffisance circulatoire aiguë [Sibbald, 2000].

Le remplissage doit être poursuivi jusqu'à l'obtention d'une PVC $\geq$ 8 mmHg ($\geq$ 12 mnHg si ventilation mécanique) et d'une PAM $\geq$ 65 mmHg. Il doit être rapide (*fluid challenge*) : l'administration de 1000 ml de cristalloïdes ou de 300-500 ml de colloïdes doit être faite sur 30 minutes, voire plus rapidement et de façon plus ample en volume en cas de signes d'hypoperfusion tissulaire. Il doit être ralenti ou stoppé si les pressions de remplissage cardiaque s'élèvent sans amélioration concomitante des paramètres hémodynamiques.

2.1.1. LES CRISTALLOÏDES

- Les cristalloïdes isotoniques

Les cristalloïdes sont les plus anciens utilisés pour traiter une hypovolémie mais seuls les solutés sodés équilibrés ont été retenus. En effet, pour assurer un remplissage, les solutions glucosées sont exclues car elles agissent comme de l'eau libre et induisent un risque d'intoxication à l'eau. Les solutés salés isotoniques (tableau VI) compensent rapidement l'hypovolémie mais diffusent rapidement du secteur intravasculaire vers le secteur interstitiel.

- Les cristalloïdes hypertoniques

Les complications liées à l'importance des volumes perfusés de solutés salés isotoniques et l'efficacité expérimentale et clinique des sérums salés hypertoniques sur la survie a conduit le développement du concept de « *small volume resuscitation* ». Ainsi, la perfusion intraveineuse de faible volume de sérums salés hypertoniques permet une augmentation rapide de la concentration plasmatique en sodium créant un gradient osmotique transmembranaire et donc un transfert d'eau du secteur intracellulaire ou interstitiel vers le secteur intravasculaire. D'autres mécanismes interviennent dans l'efficacité du sérum salé hypertonique. En effet, il existe un effet inotrope positif, une activation sympathique, une activation de la vasomotricité artériolaire et une vasodilatation précapillaire. En cas d'hypovolémie grave, l'injection de 4 $mL \cdot kg^{-1}$ de sérum salé hypertonique à 7,5 % permet une augmentation du volume plasmatique de 12 $mL \cdot kg^{-1}$ [Nakayama *et coll.*, 1984].

2.1.2. LES COLLOÏDES

- L'albumine

L'albumine, colloïde naturel, a une synthèse exclusivement hépatique. De poids moléculaire élevé, sa très forte concentration dans le plasma lui confère un rôle prépondérant dans l'établissement de la pression oncotique plasmatique. Deux solutions d'albumine sont disponibles en France, l'une à 20 % (hyperoncotique) et l'autre à 4 % (légèrement hypo-oncotique) mais elles sont toutes les deux iso-osmolaires par rapport au plasma. L'albumine est d'origine humaine, même si le risque de contamination par des agents transmissibles non conventionnels reste plus théorique que réel, il ne peut être considéré comme nul. Le coût élevé de sa production reste son inconvénient majeur. De plus, aucun effet bénéfique de la perfusion d'albumine chez le patient hypovolémique n'a été mis en évidence [1998].

Tableau V : Expansion volémique et demi-vie des principaux solutés de remplissage

	Pouvoir d'expansion volémique (% du volume perfusé)	**Durée de l'expansion volémique** (en heures)
SSI*	20 à 30	0,5
Ringer lactate	20 à 30	0,5
SSH**	700	0,5
Dextran 40	100 à 180	4 à 6
Gélatines fluides	60 à 80	3 à 4
Albumine 4 %/20 %	90/400	6 à 12
HEA***	100 à 150	6 à 8
SSH/dextran	200 à 300	6 à 8

*SSI : sérum salé isotonique ;**SSH : sérum salé hypertonique ;***HEA : hydroxyéthylamidon

Tableau VI : Composition du plasma comparé aux principaux cristalloïdes utilisés.

Ions (mM)	**Plasma**	**Sérum salé isotonique**	**Ringer lactate**
Na^+	142	155	130
K^+	5	-	4
Cl^-	103	155	108
Ca^{++}	2,5	-	0,91
Mg^{++}	1	-	-
HCO_3^-	27	-	-
Lactate	5	-	27,6

La dernière conférence de consensus [Janvier G *et coll.*, 1995] sur l'utilisation de l'albumine en pratique clinique limite ses indications à l'expansion volémique chez la femme enceinte, en cas d'allergie aux autres solutés de remplissage, à la perte protidique massive et prolongée ou encore à l'insuffisance de synthèse.

- Les dextrans

Les dextrans sont des polymères obtenus à partir du glucose. Ils possèdent un pouvoir oncotique et un pouvoir d'expansion volémique élevé. Leur élimination est dépendante de leur poids moléculaire, ainsi la demi-vie des dextrans 60 ou 70 est de 6 à 8 heures et celle des dextrans 40 est de 3 à 4 heures. Leurs effets indésirables majeurs sont très rares mais limitent leur utilisation. En effet, ils induisent une diminution de l'agrégabilité plaquettaire, des altérations tubulaires rénales et des réactions anaphylactiques sévères par formation d'anticorps de type IgG. La survenue des réactions anaphylactiques peut être en partie prévenue par l'administration d'un haptène de PM 1.

- Les gélatines fluides modifiées

Elles sont obtenues à partir du collagène végétal ou animal. Solutions hypo-oncotiques au plasma, elles ont un pouvoir expandeur plus faible que celui des dextrans et une durée d'action de 3 à 4 heures. Leurs effets indésirables sont faibles mais elles peuvent être aussi responsables de chocs anaphylactiques.

- Les hydroxyéthylamidons

Les hydroxyéthylamidons (HEA) sont des solutions de polysaccharides naturels modifiés et dérivés de l'amylopectine. Leurs propriétés physicochimiques et pharmacodynamiques sont dépendantes de leur degré d'hydroxyéthylation. Leur emploi est de plus en plus limité par leurs effets indésirables. En effet, selon leur degré d'hydroxyéthylation, ils peuvent être responsables de troubles de l'hémostase primaire (syndrome de Willebrand de type I) plus ou moins sévères, limitant le volume d'injection à 33 $mL \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ pour les produits à demi-vie courte (Hestéril®) et 33 $mL \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ le premier jour suivi de 20 $mL \cdot kg^{-1} \cdot j^{-1}$ pour les produits à demi-vie longue (Elohès®). De plus, chez les patients traités par HEA, des lésions tubulaires rénales ont été mis en évidence par augmentation de l'excrétion de l'α-1-microglobuline et de la protéine de Tamm Horsfall [Dehne *et coll.*, 1997]. Ainsi, Cittanova *et coll*. observent un

taux plus élevé d'insuffisance rénale chez les transplantés rénaux quand le donneur a reçu un HEA [Cittanova *et coll.*, 1996].

- Association cristalloïde hypertonique et dextran

L'association de sérum salé hypertonique et d'une solution macromoléculaire (dextran) (Rescuflow®) constitue une nouvelle thérapeutique pour le traitement de l'hypovolémie. En effet, l'efficacité du sérum salé hypertonique est de courte durée, son association à une solution colloïdale permet la prolongation de son activité. Ainsi, l'injection de 250 mL de cette association permet une augmentation de la pression artérielle [Vassar *et coll.*, 1993]. La méta-analyse des travaux publiés montre une amélioration du taux de survie des patients [Wade *et coll.*, 1997]. Cette association permet à la fois un effet de remplissage vasculaire, des actions sur la vasomotricité avec une amélioration de la microcirculation et une augmentation de la fonction myocardique. Une hypernatrémie et une hyperosmolarité transitoires ont été relevées chez les patients.

Conclusion

Les cristalloïdes et les colloïdes peuvent être utilisés indifféremment. Ces derniers agissent plus rapidement et en moins grande quantité, cependant leur coût important leur fait souvent préférer les cristalloïdes.

Apres l'optimisation de la volémie, la persistance d'une hypotension nécessite l'utilisation d'agents vasopresseurs.

2.2. AGENTS VASOPRESSEURS

2.2.1. LES CATECHOLAMINES

Toutes les catécholamines vasopressives augmentent la pression artérielle de manière dose dépendante. L'administration de catécholamine restaure la pression artérielle et, dès lors, la perfusion des différents organes. Les catécholamines (noradrénaline, adrénaline, dopamine et dobutamine) sont actuellement les agents vasoactifs les plus utilisés. Ces agents influencent non seulement la pression artérielle mais également les circulations régionales et les besoins métaboliques [Leone *et coll.*, 2004]. Si l'emploi des catécholamines permet d'améliorer la pression de perfusion, leur utilisation est délicate en raison de l'inhomogénéité du tonus vasculaire d'un territoire à l'autre.

2.2.1.1. Pharmacologie des principales catécholamines

La structure des catécholamines est ainsi principalement caractérisée par un noyau benzène, une chaîne latérale éthylamine (structure β-phényl-éthylamine) et des radicaux hydroxyles (OH) substitués dans les positions 3 et 4 du cycle aromatique. Cette particularité est en partie responsable de l'importance de leurs effets agonistes α et β (figure 9).

Les catécholamines endogènes sont synthétisées dans l'organisme à partir de deux acides aminés essentiels : la phénylalanine et la tyrosine.

La phénylalanine est hydroxylée en tyrosine par la phénylalanine hydroxylase, étape non indispensable comme le montre l'absence de troubles du métabolisme des catécholamines dans la phénylcétonurie (déficit en phénylalanine hydroxylase), à la condition d'apports normaux en tyrosine (provenant de l'alimentation).

La tyrosine est hydroxylée par la tyrosine hydroxylase en dihydroxyphénylalanine (DOPA), précurseur direct des catécholamines. Cette étape de la synthèse des catécholamines est dite limitante, la tyrosine hydroxylase étant soumise à un rétrocontrôle négatif.

La DOPA est décarboxylée par la DOPA décarboxylase en dopamine, qui est ensuite oxydée en noradrénaline, puis méthylée en adrénaline.

Les catécholamines circulantes, qu'elles soient endogènes ou exogènes, doivent diffuser à travers l'endothélium pour se fixer à leurs récepteurs. Durant leur distribution dans l'organisme, elles peuvent être métabolisées par un captage tissulaire ubiquitaire ou un captage par les extrémités neuronales sympathiques. Le métabolisme initial des catécholamines est assuré de façon prédominante par la mono-amine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) [Kopin, 1985].

D'une manière générale, les catécholamines ont une demi-vie très courte, ce qui impose en pratique leur perfusion continue. Il n'y a pas de modification notable de leur pharmacocinétique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, compte-tenu de leur métabolisme ubiquitaire. En cas d'épuration extra-rénale séquentielle ou continue, l'extraction des catécholamines est inférieure à 0.2% de la dose administrée dans le même temps [Bellomo *et coll*., 1991]. On ne dispose pas de données pharmacocinétiques spécifiques chez le patient en état de choc.

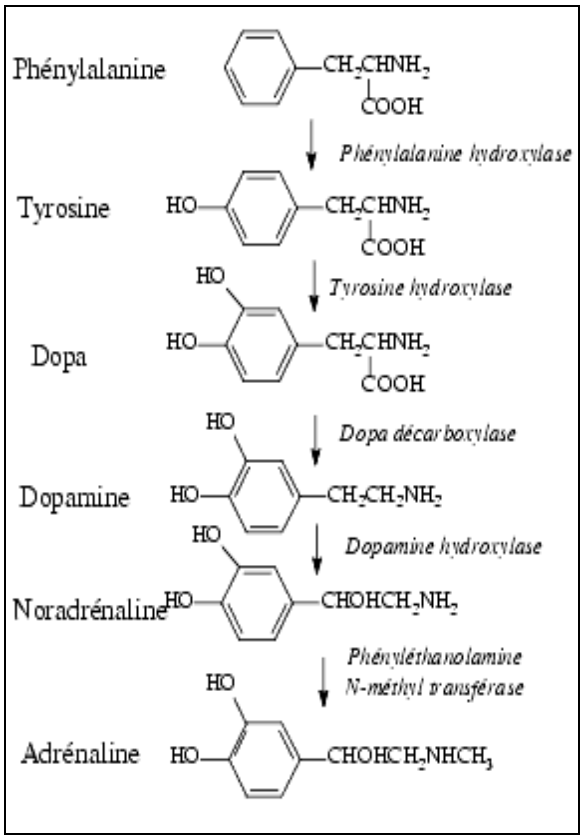


Figure 9 : **Biosynthèse des catécholamines endogènes**

Les effets pharmacodynamiques des catécholamines sont caractérisés par l'existence d'une concentration seuil à partir de laquelle l'effet attendu est décelable (de l'ordre de 100 pg/ml pour l'adrénaline et 1000 pg/ml pour la noradrénaline), puis d'un accroissement linéaire de l'effet en fonction du logarithme des concentrations [Breslow *et coll.*, 1991]. La posologie et la concentration plasmatique sont liées par une relation linéaire [Clutter *et coll.*, 1980 ; Ensinger *et coll.*, 1992]. L'effet maximal est habituellement atteint pour des doses comprises entre 100 à 1000 fois la dose seuil, ce qui dépasse largement la gamme posologique usuelle en principe clinique. Ce type de courbe dose-réponse explique que pour des doses seuil ne différant que de 1 µg/kg/min d'un patient à l'autre, un effet pharmacodynamique identique sur la courbe dose-réponse nécessitera des posologies différant de 10 µg/kg/min. La conclusion simple est qu'il ne faut pas hésiter transitoirement à augmenter les posologies de catécholamines (50 à 100 mg/h) si le patient est vasoplégique et hyperkinétique.

2.2.1.2. Classification des récepteurs adrénergiques

Les récepteurs adrénergiques font partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Les effets viscéraux des catécholamines vont s'exercer par l'intermédiaire de 3 grandes classes de récepteurs : les récepteurs α et β-adrénergiques et les récepteurs dopaminergiques (DA) [Lefkowitz *et coll.*, 1990 ; Ruffolo, 1994 ; Barnes, 1995].

Les <u>récepteurs αl-adrénergiques</u> sont localisés de manière prépondérante sur la fibre musculaire lisse vasculaire en regard d'une terminaison nerveuse noradrénergique (récepteurs post-synaptiques). Leur stimulation entraîne une vasoconstriction.
(RCPGq → activation PLC → PIP2 → DAG + IP3 → ↑Ca^{2+}_{ic} → vasoconstriction)

Les <u>récepteurs α2-adrénergiques</u> sont localisés, soit en position pré-synaptique et leur stimulation entraîne une diminution de la libération synaptique de noradrénaline, soit sur la fibre musculaire lisse vasculaire en dehors d'une terminaison nerveuse noradrénergique et leur stimulation entraîne une vasoconstriction. Ces derniers récepteurs sont stimulés physiologiquement par l'adrénaline circulante d'origine surrénalienne.
(RCPGi → inhibition AC → ↓AMPc → vasoconstriction)

Les <u>récepteurs βl-adrénergiques</u> sont localisés principalement sur la fibre myocardique (récepteurs post-synaptiques) et leur stimulation entraîne principalement une augmentation de la force de contraction (inotrope +) et de la fréquence cardiaque (chronotrope +).

Les récepteurs β2-adrénergiques sont localisés, soit sur la fibre musculaire lisse vasculaire (récepteurs post-synaptiques) et leur stimulation entraîne une vasodilatation, soit en position pré-synaptique et leur stimulation entraîne une augmentation de la libération synaptique de noradrénaline *(RCPGs → activation AC → ↑AMPc → vasodilatation).*

Les récepteurs dopaminergiques DA1 sont localisés principalement sur la fibre musculaire lisse des vaisseaux rénaux et splanchniques et leur stimulation entraîne une vasodilatation *(RCPGs → activation AC → ↑AMPc → vasodilatation).*

Les récepteurs dopaminergiques DA2 sont pré-synaptiques et leur stimulation, comme celle des récepteurs α2, entraîne une diminution de la libération synaptique de noradrénaline.

2.2.1.3. Mode d'action des catécholamines

Les diverses amines vasopressives agissent via la stimulation des récepteurs α et β adrénergiques. De manière intéressante, la spécificité de chacun de ces agents vient du fait que le rapport de stimulation α / stimulation β varie en fonction de la nature et de la dose administrée de l'agent.

- L'adrénaline

L'adrénaline est une hormone endogène synthétisée à partir de la noradrénaline ; elle est produite et sécrétée principalement par la surrénale en réponse au stress.

Lorsqu'elle est administrée en perfusion continue chez l'homme adulte sain, elle entraîne à doses faibles (0,02 à 0,2 µg/kg/min) une stimulation préférentielle des β-récepteurs, entrainant une diminution globale des résistances vasculaires, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité. Il en résulte un élargissement de la pression artérielle avec augmentation modérée de la systolique et diminution de la diastolique, une diminution des résistances vasculaires pulmonaires, une augmentation du volume d'éjection systolique, du travail systolique ventriculaire gauche et du débit cardiaque.
A doses plus élevées, les résistances vasculaires systémiques vont augmenter, expliquant l'accroissement de la pression artérielle avec des effets variables sur les débits cardiaques, fonction de l'importance de l'accroissement de la postcharge.

L'adrénaline réduit le débit sanguin rénal et cutané, y compris à faibles doses. En revanche, les débits sanguins splanchnique et musculaire sont augmentés, au moins à faibles doses.

- La noradrénaline

La noradrénaline est le médiateur chimique libéré par les neurones adrénergiques post-ganglionnaires ; c'est aussi le précurseur de la biosynthèse de l'adrénaline dont il diffère seulement par un groupe méthyle sur la fonction amine terminale. A la différence de l'adrénaline, la noradrénaline est quasiment dépourvue d'effet β2 agoniste.

Chez le volontaire, à des posologies proches de 0,1 µg/kg/min, la noradrénaline augmente la pression artérielle systolique et diastolique de façon importante, essentiellement par l'intermédiaire d'un accroissement des résistances vasculaires systémiques ; le débit cardiaque peut s'accroître modérément, rester stable ou décroître. Il n'existe en général pas de tachycardie importante, en raison de la mise en jeu du baroréflexe du système vagal consécutive à l'augmentation de pression artérielle.

La noradrénaline comme l'adrénaline est un vasoconstricteur de la circulation splanchnique, rénale et pulmonaire.

- La dopamine

La dopamine est le précurseur immédiat de la noradrénaline dans la biosynthèse des catécholamines endogènes ; elle diffère de celle-ci par l'absence d'un groupe β-OH.

La dopamine est un neurotransmetteur physiologique du système nerveux central et périphérique ; à l'état physiologique, la dopamine diminue l'activité gastro-intestinale, la synthèse et la sécrétion d'aldostérone, accroît le débit sanguin rénal et l'excrétion sodée rénale.

Les effets pharmacologiques de la dopamine sont complexes : traditionnellement, on lui reconnaît un effet dopaminergique à très faible doses, puis un effet β-stimulant à dose plus importante et enfin, un effet α-stimulant. En fait, l'activation d'un type de récepteur n'exclut probablement pas la persistance d'une réponse d'un autre récepteur activé pour des doses plus faibles [Breslow *et coll.*, 1991]; de plus, il a été montré que les effets α et β sont largement liés à la libération de noradrénaline par les synapses effectrices.

A des doses de 0,5 µg/kg/min chez le sujet normal, on observe une augmentation du débit sanguin rénal, de la diurèse et de la natriurèse. A des posologies variant entre 2 et 5 µg/kg/min, on note une augmentation du débit cardiaque sans modification considérable de la fréquence, de la pression artérielle et des résistances vasculaires systémiques. A des doses supérieures, on observe une augmentation plus importante de l'index cardiaque, de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle ; une augmentation des résistances vasculaires

systémiques peut être observée, mais elle survient en général pour des doses supérieures à 10 µg/kg/min.

- La dobutamine

Contrairement aux catécholamines précédentes, la dobutamine est formée par la substitution d'une chaîne complexe sur la fonction amine du noyau catécholamine. La dobutamine est un mélange racémique de formes d'isomères dextrogyre (D) et lévogyre (L). La forme L est un agoniste α1 alors que la forme D est essentiellement un agoniste β1 avec un effet antagoniste α1. A doses usuelles, la dobutamine se comporte comme un inotrope avec un accroissement concomitant modeste de la fréquence cardiaque. La dobutamine diminue modestement ou reste sans effet sur les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires.

2.2.2. LA VASOPRESSINE

La vasopressine ne doit pas être administrée en première intention dans le choc septique. La vasopressine utilisée à la posologie de 0,03 unités/min peut être secondairement ajoutée à la noradrénaline avec l'espoir d'un effet supérieur à la noradrénaline seule.

Bien qu'efficace pour sevrer les vasopresseurs et améliorer la fonction rénale, le traitement par vasopressine est potentiellement dangereux en raison de la vasoconstriction intense possible. L'étude VASST [Holmes *et coll.*, 2007], dans laquelle la vasopressine a été utilisée à doses substitutives (< 0.04 U/min) ne retrouve pas d'amélioration globale de la mortalité.
Par ailleurs, il est intéressant de signaler que la vasopressine est un inhibiteur des canaux potassiques ATP-dépendants [Holmes *et coll.*, 2001].

Conclusion

Les patients de l'étude Rivers [Rivers *et coll.*, 2001], qui bénéficiaient de la tactique thérapeutique dite optimisée, nécessitaient après 24 heures de traitement moins de vasopresseurs démontrant ainsi qu'un traitement précoce de la défaillance vasculaire accompagné de mesures de bon sens (antibiothérapie, monitorage), et ce probablement en diminuant les conséquences de l'hypoperfusion tissulaire, permet de diminuer l'impact du sepsis sur la défaillance vasculaire.

2.3. AGENTS INOTROPES

Un traitement inotrope peut être envisagé en présence d'une dysfonction systolique avérée et une situation clinique non stabilisée. Il ne s'envisagera qu'après optimisation du remplissage vasculaire et après utilisation de vasopresseurs.

La dobutamine est souvent utilisée en cas d'atteinte systolique sévère dans l'état de choc septique. Celle-ci doit être utilisée lors de l'élévation des pressions de remplissage cardiaque ou en cas de bas débit cardiaque. Son action peut être favorable bien qu'elle puisse avoir un effet vasodilatateur et qu'elle ne semble pas augmenter le débit dans le choc installé. L'adrénaline peut également être utilisée.

Si la dobutamine et l'adrénaline restent des traitements classiques, de nouvelles molécules ont été proposées.

3. AUTRES TRAITEMENTS DU CHOC SEPTIQUE

3.1. LES CORTICOÏDES

L'utilisation d'un traitement par hydrocortisone permet un sevrage plus rapide des catécholamines chez les patients en choc septique sévère, en diminuant par exemple la production d'interleukine-6 [Annane *et coll.*, 2002 ; Oppert *et coll.*, 2005]. De plus, les corticoïdes en diminuant l'expression de NF-kB diminuent aussi la production de NO via la NOSi. Les mécanismes détaillés d'action des corticoïdes passent par des effets génomiques et non génomiques après activation de leur récepteur nucléaire [Prigent *et coll.*, 2004].

L'emploi de l'hydrocortisone est conseillé si, lors du traitement initial du choc septique, la réponse au remplissage vasculaire et aux amines vasopressives est faible. Le test au synacthène (autrefois destiné au dépistage d'une insuffisance surrénale relative) n'est plus nécessaire. L'hémisuccinate d'hydrocortisone est préférable à l'emploi de la dexaméthasone. Les minéralocorticoïdes peuvent être utilisés en appoint à l'hydrocortisone ou en cas d'emploi de glucocorticoïdes dénués d'effets minéralocorticoïdes.

La posologie quotidienne de l'hémisuccinate d'hydrocortisone ne doit pas dépasser 300 mg/jour. Les corticostéroïdes doivent être diminués puis rapidement stoppés dès que l'utilisation des amines vasopressives n'est plus utile.

En l'absence de choc, les stéroïdes ne doivent pas être utilisés.

3.2. LA DROTECOGINE ALFA ACTIVEE (XIGRIS®)

La drotrécogine alfa (activée), analogue recombinant de la protéine C activée humaine (rhPCa), semble restaurer la réponse vasopressive aux catécholamines au moins expérimentalement par un effet anti-inflammatoire [Isobe *et coll.*, 2001] et anti-radicalaire. En pratique clinique, les données issues de l'étude PROWESS [Bernard *et coll.*, 2001] montrent dans le groupe traité une régression plus rapide de la défaillance cardiovasculaire. De façon rétrospective, Monnet *et coll*. [Monnet *et coll.*, 2005] ont montré que les patients traités par rhPCa recevaient après 24h de traitement moins de catécholamines.

L'utilisation de la rhPCA peut être envisagée pour des patients ayant une défaillance multiviscérale avec un risque de décès très élevé (score de gravité APACHE II $\geq$ 25) et en l'absence de contre-indications de ce produit.
Son utilisation sera très discutée en situation postopératoire (bénéfice non formellement établi). Il est strictement interdit d'administrer la rhPCA chez des patients ayant un risque faible de décès (APACHE II < 20) ou ne présentant qu'une défaillance viscérale. À l'heure où s'écrit ce chapitre, une deuxième étude internationale multicentrique est en cours pour mieux déterminer le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de cette molécule.

4. TRAITEMENTS SPECIFIQUES VISANT À CONTROLER LA REPONSE INFLAMMATOIRE

Au cours des 15 dernières années, de nombreux essais thérapeutiques chez l'animal et chez l'homme ont eu pour but de contrôler la cascade inflammatoire du choc septique et du sepsis sévère. L'immunothérapie anti-endotoxine (HA-1A, anticorps anti-endotoxine E5), anti-cytokines pro-inflammatoires (anti-TNF, anti-IL1, etc.) a été un échec total et a représenté une grande désillusion [Natanson *et coll.*, 1998 ; Verhoef *et coll.*, 1996 ; Zeni *et coll.*, 1997]. Ces essais ont toutefois contribué à mieux connaître les aspects physiopathologiques du choc septique et le rôle certain, mais encore peu utilisable sous l'angle thérapeutique, de la prédisposition génétique individuelle.

LE SYSTEME DE LA PROTEINE C

1. ACTEURS DU SYSTEME, VOIES D'ACTIVATION ET D'INHIBITION

Connu comme inhibiteur physiologique de la thrombinoformation, le système de la protéine C possède des propriétés anticoagulantes, profibrinolytiques, anti-inflammatoires et anti-apoptotiques.

La protéine C est une sérine protéase synthétisée par le foie sous forme de zymogène inactif. Sa synthèse est vitamine K-dépendante. Son poids moléculaire est proche de 70000 Dalton, sa concentration circulante varie de 4000 à 5000 ng/mL chez le sujet sain, et sa demi-vie est d'environ 8 à 10 h.

Son activation met en jeu la thrombine et deux récepteurs membranaires présents à la surface des cellules endothéliales et des monocytes : la thrombomoduline (TM) et le récepteur endothélial de la protéine C, l'EPCR (*Endothelial cell Protein C Receptor)* [Diehl *et coll*., 2005 ; Esmon *et coll*., 1999 ; Van de Wouwer *et coll*., 2004].

Son activation par la thrombine (IIa) répond à une protéolyse limitée, considérablement accélérée par la liaison thrombine-thrombomoduline (IIa/TM) puisque que cette fixation multiplie par 1000 le taux d'activation de la PC. Le complexe IIa/TM ainsi formé à la surface de la cellule endothéliale est alors capable d'activer la protéine C en protéine C activée (PCa). Cette réaction est encore augmentée d'un facteur 20 si la PC est présentée par l'EPCR [Esmon, 2000]. Chaque acteur du système a sa place et les effets qui en découlent dépendent autant de la PCa que des deux récepteurs endothéliaux. En activant ce système, la thrombine limite sa propre génération.

Ce système est soumis à contrôle, soit par inhibition directe de la protéine C activée, soit par inhibition du complexe IIa/TM. L'inhibition de la PCa est secondaire à sa protéolyse par plusieurs systèmes enzymatiques : l'inhibiteur de la protéine C (PCI), l'alpha-1-antitrypsine, l'alpha-2-macroglobuline, l'alpha-2-antiplasmine et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1). Les deux premiers sont les principaux inhibiteurs, alors que les trois derniers sont des auxiliaires.

L'inhibition du complexe IIa/TM fait intervenir l'antithrombine et l'inhibiteur de la protéine C. Ils se lient à la thrombine et provoquent la dissociation du complexe IIa/TM, limitant l'activation de la PC et son activité anticoagulante. La demi-vie du complexe IIa/TM, en présence de ces deux inhibiteurs, n'est que de quelques secondes. La demi-vie de la PCa soumise à ce système inhibiteur est d'environ 15 min.

Enfin, il est intéressant de noter que la simple interaction de la thrombine avec la thrombomoduline empêche la thrombine d'exercer ses fonctions propres et limite ainsi son activité procoagulante et pro-inflammatoire. Ainsi la thrombomoduline accélère l'activation de la PC mais participe aussi à l'inhibition de la thrombine. De plus, la TM et l'EPCR, récepteurs des cellules endothéliales et des monocytes, peuvent être relargués et existent ainsi sous forme libre dans le plasma. L'affinité pour la PC ou PCa est la même que la forme membranaire. Ils peuvent jouer le rôle d'inhibiteurs compétitifs dans l'activation de la PC [Esmon, 2000].

2. LES EFFETS DU SYSTEME DE LA PROTEINE C ACTIVEE

2.1. LE ROLE ANTICOAGULANT

Une fois activée, la PCa se lie à la protéine S (PS) à la surface des cellules activées et dégrade les cofacteurs Va et VIIIa en V et VIII. Indispensable au bon fonctionnement des complexes tenase et prothrombinase, la dégradation de ces deux cofacteurs est responsable d'une inhibition de la phase d'amplification de la coagulation. Elle limite ainsi la génération de thrombine (figure 10).

Dans cette réaction, la PS, glycoprotéine hépatocytaire vitamine K-dépendante, se comporte comme un catalyseur. Seule sa forme libre, qui représente seulement 25% des taux circulants, exerce cet effet (15% de forme circulante clivée inactive et 60% sous forme liée à la protéine transporteuse du complément C4b-BP).
Elle est capable de se lier indifféremment à la PC et à la PCa et sa proportion de forme libre est réduite au cours du sepsis en raison d'une augmentation des taux de C4b-BP sous l'effet des cytokines pro-inflammatoires [Diehl et Borgel, 2005].

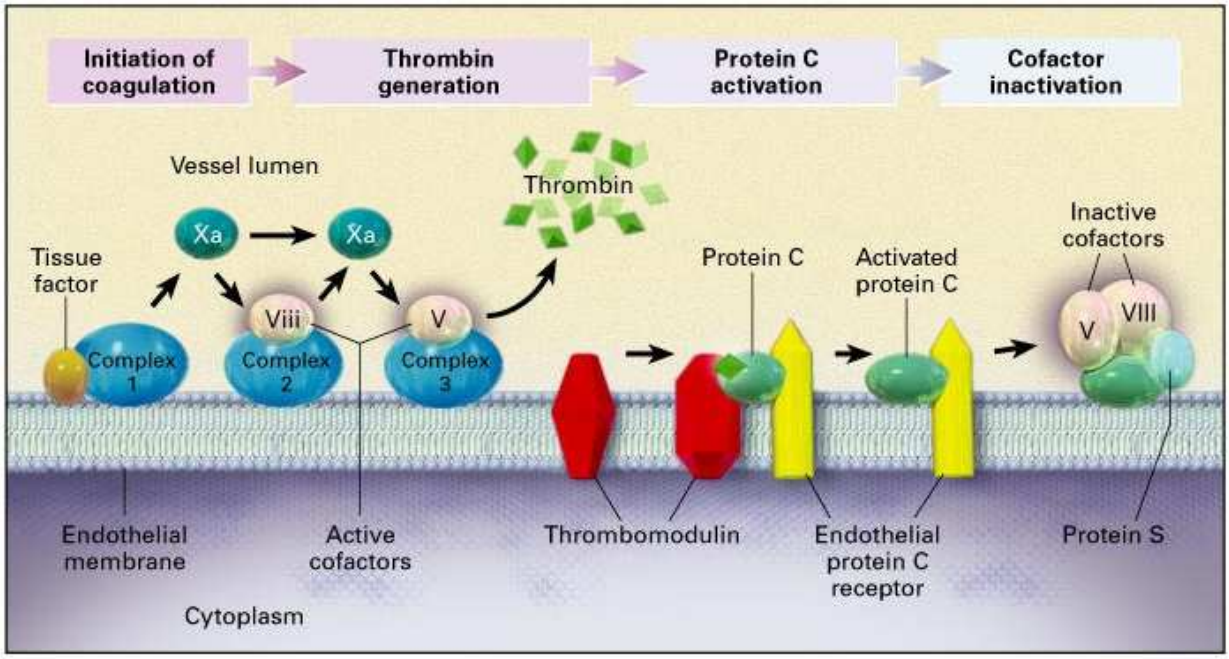


Figure 10 : Activation de la protéine C [Faust *et coll.*, 2001]

2.2. LE ROLE PROFIBRINOLYTIQUE

La protéine C activée exerce son activité profibrinolytique en inhibant l'activité de deux enzymes : le PAI-1 et le TAFI.

En ce qui concerne le PAI-1, l'inhibition est à la fois directe et indirecte, d'une part grâce à la formation d'un complexe stable PCa-PAI-1, et d'autre part grâce à la diminution de la libération de cette enzyme par les cellules endothéliales.

En ce qui concerne le TAFI, l'inhibition est indirecte : l'activation du TAFI étant dépendante des concentrations de thrombine, l'inhibition de la thrombinoformation par la PCa limite indirectement l'activation du TAFI.

La conjonction de ces deux phénomènes a pour résultante une levée de l'inhibition exercée par le PAI-1 et le TAFI sur les deux acteurs de la fibrinolyse, t-PA et u-PA [Fourier, 2006].

2.3. LE ROLE ANTI-INFLAMMATOIRE

La protéine C activée se trouve impliquée dans le processus inflammatoire par différents mécanismes. Tout d'abord de façon indirecte par diminution de la génération de thrombine, connue pour ses propriétés pro-inflammatoires, mais aussi de façon directe, par des mécanismes partiellement élucidés et ayant pour conséquence une inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α, IL-1, IL-6, IL-8), de l'expression du FT, une diminution de l'activation, de l'adhésion et du *rolling* des leucocytes [Diehl et Borgel, 2005 ; Dhainault *et coll*., 2003 ; Van de Wouwer *et coll*., 2004].

Ces effets sont la conséquence directe des capacités de la protéine C activée à moduler l'expression de gènes impliqués dans l'inflammation et l'apoptose. Cette modulation concerne plusieurs gènes dont la majorité est sous la dépendance de la voie de signalisation de NF-κB. En bloquant l'expression des sous unités p50 et p52 de NF-κB, la protéine C activée induit une inhibition de l'activation et de la translocation nucléaire de ce dernier. Cette inhibition existe même en présence de TNF α, principal activateur de NF-κB, dont le rôle est central dans la réaction pro-inflammatoire liée au sepsis. Sans ce facteur, l'expression des gènes codants pour les molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine) et les cytokines pro-inflammatoires (TNF α, IL-1, IL-6, IL-8) ne peut être induite. Ces médiateurs voient leurs taux chuter, supportant ainsi l'activité anti-inflammatoire de la protéine C activée. Il en résulte une diminution de l'activation, de l'adhésion et du *rolling* des leucocytes.

Dans cette inhibition, la PCa n'agit pas seule : elle fait intervenir les deux récepteurs membranaires déjà impliqués dans ses propriétés anticoagulantes, l'EPCR et la thrombomoduline.

Les mécanismes par lesquels l'EPCR et la PCa interviennent dans la modulation de l'expression des gènes sont vraisemblablement multiples. Il est établit qu'une fois liée à l'EPCR, la PCa est capable de cliver PAR-1, lequel bloque la voie de signalisation du facteur nucléaire NF-κB. L'EPCR et PAR-1 font ainsi le lien entre la PCa et la modulation de l'expression des gènes sous la dépendance du facteur NF-κB. Toutefois, ce modèle n'explique pas par quels mécanismes sont régulés les gènes ne dépendant pas de NF-κB. Dans ce dernier cas, les propriétés de translocation intranucléaire de l'EPCR seraient mises en jeu, permettant au complexe EPCR-PCa d'agir directement comme facteur modulateur de l'expression des gènes. De plus, même si l'implication de PAR-1 dans ce système a été largement confirmée, il reste à élucider les mécanismes par lesquels la réponse est de type pro-inflammatoire lorsque ce récepteur est clivé par la thrombine alors qu'elle est de type anti-inflammatoire lorsqu'il est clivé par la PCa. La réponse réside probablement dans la différence des complexes activateurs, EPCR ou FT-VIIa-Xa.

Comme l'EPCR, la thrombomoduline intervient à plusieurs niveaux dans la régulation du processus inflammatoire. D'une part, elle possède des propriétés anti-inflammatoires indépendantes du système de la protéine C, via un domaine homologue à la lectine et point de départ d'une inhibition de la voie de NF-κB. D'autre part, elle est à l'origine de l'activation massive de la PCa puisqu'elle augmente d'un facteur mille son activation par la thrombine. Ainsi, en initiant la voie de la protéine C, elle inverse les propriétés de signalisation de la thrombine qui devient indirectement anti-inflammatoire via la PCa et l'EPCR alors qu'elle est initialement pro-inflammatoire.

2.4. LE ROLE ANTI-APOPTOTIQUE

L'apoptose, en tant que mort cellulaire programmée, est contrôlée par une série de gènes pro et anti-apoptotiques. Leur expression aboutit à une balance entre ces deux états, déterminant ainsi le devenir cellulaire.

L'apoptose est une composante majeure de la physiopathologie du sepsis. Bien connu au niveau lymphocytaire, où il est responsable d'un état d'immunosuppression classique au cours du sepsis, cet état pro-apoptotique touche également l'endothélium, concourant à son dysfonctionnement.

L'effet anti-apoptotique de la PCa a été mis en évidence *in vitro* puis *in vivo* et passe directement par la modulation des gènes pro/anti-apoptotiques. A l'image de ces effets anti-inflammatoires, il apparaît que le couple EPCR-PCa inhibe la voie de signalisation de NF-κ B après clivage de PAR-1 et modifie ainsi l'expression de certains gènes impliqués dans la balance pro/anti-apoptotique. Il est aujourd'hui établi que la PCa induit une diminution de l'expression des gènes pro-apoptotiques comme ceux de la calréticuline et TRMP-2, alors qu'elle augmente celle des gènes anti-apoptotiques tels que bcl-2, bcl-xl, eNOS et celui de la protéine IAP-1 (*inhibitor of apoptosis protein 1*). Ainsi, la PCa réduit l'intensité de l'état pro-apoptotique lié au sepsis sévère en tentant de restaurer un équilibre dans la balance pro/anti-apoptotique. Cet effet se vérifie *in vitro* et *in vivo* par la réduction significative de l'apoptose des cellules lymphocytaires, monocytaires et endothéliales [Diehl *et coll.*, 2005 ; Van de Wouwer *et coll*., 2004 ; Bilbault *et coll*., 2007].

3. UN SYSTEME MIS EN DEFAUT : LE CAS DU CHOC SEPTIQUE

Chez le sujet sain, les concentrations plasmatiques de PC sont proches de 4000 à 5000 ng/mL, alors que celles de PCa ne sont que de 1 à 3 ng/mL.

Dans les situations pathologiques responsables d'une augmentation de la génération de thrombine, une activation du système de la protéine C devrait théoriquement être le point de départ d'une augmentation des taux circulant de PCa. Cette situation se vérifie pour les états pathologiques n'induisant pas de lésions diffuses de l'endothélium et a été démontré dans des modèles expérimentaux d'infarctus du myocarde. Ainsi, les taux circulants de PC sont comparables aux taux physiologiques et les taux de PCa sont proches de 35 fois la normale [Yan *et coll*., 2001].

En revanche, près de 90% des patients en sepsis présentent des concentrations circulantes de PC abaissées (<3000 ng/mL). Cette diminution est corrélée à une surmortalité, à une plus grande fréquence de survenue d'un état de choc, à une augmentation de la durée de ventilation et de séjour en réanimation [Bernard *et coll*., 2001 ; Yan *et coll*., 2001]. Ce phénomène est

probablement multifactoriel, faisant intervenir une diminution de synthèse hépatique (défaillance hépatique, déficit en vitamine K), une consommation accélérée et enfin une dégradation accrue par les élastases des polynucléaires neutrophiles activés [Dhainaut *et coll.*, 2003]. De plus, cet état s'accompagne de taux de PCa anormalement bas dans ce contexte d'agression (5 à 20 ng/mL au lieu de 35 à 100 ng/mL). Ce défaut d'activation est la conséquence d'une diminution d'expression endothéliale de thrombomoduline et de l'EPCR par l'endothélium, et de l'augmentation de leurs formes circulantes, situation dans laquelle ils agissent comme inhibiteur compétitif des formes membranaires [Yan *et coll.*, 2001].

Ainsi, au cours du sepsis sévère, même si la génération de thrombine est fortement augmentée, la conversion de la PC en PCa est limitée par la diminution des concentrations en PC et par la défaillance du système activateur. L'endothélium, devenu incapable d'activer la PC en PCa se trouve donc au centre de la faillite de ce système. Cette incapacité à activer la PC en PCa justifie l'administration d'une forme activée et non zymogène.

4. LES FONDEMENTS DE L'UTILISATION DE LA PROTEINE C ACTIVEE AU COURS DU CHOC SEPTIQUE

Au cours du sepsis, il existe de façon quasi-constante une activation systémique de la coagulation dans la microcirculation. Cet état procoagulant est entretenu par une défaillance des systèmes anticoagulants endogènes et une inhibition de la fibrinolyse. Ces éléments contribuent à la coagulation et la formation de microthrombi au détriment d'une lyse physiologique. Cette activation touche de manière diffuse la microcirculation et induit un défaut de perfusion d'organe. Comme nous l'avons vu précédemment, les voies de l'inflammation et de la coagulation sont étroitement liées. En clinique, il a été montré que les concentrations de protéine C étaient inversement corrélées à l'état de choc et au décès. De plus, cette déplétion en protéine C a été retrouvée sans lien avec un type bactérien particulier. La protéine C activée a par ailleurs des effets anti-inflammatoires et anti-apoptotiques propres, indépendants de son effet anticoagulant. La coagulation (particulièrement la génération de thrombine) et l'inflammation sont régulées de façon coordonnée et le système de la protéine C joue un rôle critique en reliant ces deux processus [Montravers *et coll.*, 2006].

5. LA DROTRECOGINE ALFA (ACTIVEE) OU XIGRIS®

La drotrécogine alfa (activée) ou XIGRIS® (laboratoire Lilly) est un analogue recombinant de la protéine C activée endogène plasmatique et n'en diffère que par un seul oligosaccharide situé dans le segment glucidique de la molécule. Ses propriétés sont similaires à la forme endogène [Vidal, 2009].

5.1. STRUCTURE

La protéine C humaine est une sérine-protéase vitamine K-dépendante qui circule dans le sang sous une forme zymogène (forme inactive) à une concentration d'environ 4 μg/mL. La protéine C humaine, dans sa forme inactive, est un hétérodimère, composé d'une chaîne légère de 155 acides aminés disulfures reliée à une chaîne lourde de 304 acides aminés. Une fois traduit, cet hétérodimère subit plusieurs modifications : γ-carboxylation des 9 premiers résidus d'acide glutamique, β-hydroxylation de l'acide aminé 71 Asp, suppression de l'acide aminé 42, retrait du dipeptide Lysine-Arginine reliant la chaîne légère et la chaîne lourde et glycosylation de quatre acides aminés asparagine. Ces modifications entraînent une certaine hétérogénéité dans la molécule. La protéine C humaine activée présente en effet plusieurs variants en fonction de la taille des chaînes légères se terminant respectivement à 149, 150, 151 et 152 acides aminés. Ces variants sont également observés dans la forme recombinante humaine de la protéine C activée (rhPCA) car elle est produite par une lignée cellulaire humaine. Le poids moléculaire de la protéine C activée humaine recombinante et de la protéine C humaine endogène est d'environ 55000 daltons.

5.2. PRODUCTION

L'analogue recombinant de la protéine C activée endogène est obtenu par génie génétique à partir de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK) connues et utilisées depuis plus de 25 ans pour leur capacité à effectuer de façon fiable une série de fonctions complexes telles que la synthèse protéique. La lignée HEK-293 a été reconnue comme étant capable d'accepter le gène de la protéine C et de produire une protéine C pleinement fonctionnelle.
Selon ce procédé, la drotrécogine alfa (activée) n'est ni d'origine animale, ni un produit dérivé du sang et ne nécessite donc pas de procédure de traçabilité. Il faut toutefois noter que

le procédé enzymatique d'activation de cet analogue recombinant utilise de la thrombine d'origine bovine. Cependant, les taux résiduels de thrombine bovine sont ultérieurement ramenés à des valeurs inférieures aux limites de spécification. La thrombine d'origine bovine n'entre donc pas dans la composition de l'excipient de la drotrécogine alfa (activée) (XIGRIS®).

5.3. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.3.1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique : agents antithrombotiques, enzymes, code ATC : B01AD10.
Dans les essais cliniques contrôlés versus placebo, chez les patients présentant un sepsis sévère, la drotrécogine alfa (activée) a montré un effet antithrombotique en limitant la formation de thrombine et a amélioré la coagulopathie associée au sepsis, ce qui s'est illustré par une amélioration plus rapide des marqueurs de la coagulation et de la fibrinolyse. La drotrécogine alfa (activée) a induit une baisse plus rapide des marqueurs thrombotiques tels que les taux de D-dimères, de fragments 1.2 de la prothrombine et du complexe thrombine-antithrombine, ainsi qu'une augmentation plus rapide des taux de protéine C et d'antithrombine. La drotrécogine alfa (activée) a également restauré les propriétés fibrinolytiques endogènes, ce qui s'est traduit par une tendance plus rapide à la normalisation du taux de plasminogène et une diminution plus rapide du taux de l'inhibiteur-1 de l'activateur du plasminogène. De plus, les patients présentant un sepsis sévère traités par la drotrécogine alfa (activée) ont eu une diminution plus rapide du taux d'interleukine-6, un marqueur global de l'inflammation, cohérent avec une diminution de la réponse inflammatoire.

5.3.2. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

La drotrécogine alfa (activée) est inactivée dans le plasma par les mêmes inhibiteurs que la protéine C endogène (alpha-1-antitrypsine, alpha-2-macroglobuline, alpha-2-antiplasmine, inhibiteur de la protéine C et PAI-1) mais les mécanismes exacts de clairance plasmatique ne sont pas connus.
Le volume de distribution de la drotrécogine alfa (activée) est de 16 à 20 litres et est comparable au volume du compartiment extracellulaire.
Les concentrations plasmatiques de protéine C activée endogène chez les sujets sains et chez les sujets présentant un sepsis sévère sont généralement en dessous des limites de détection (<

5 ng/ml) et n'influencent pas de manière significative les propriétés pharmacocinétiques de la drotrécogine alfa (activée).

Chez les sujets sains, l'état d'équilibre est atteint à plus de 90 % dans les 2 heures suivant le début d'une perfusion intraveineuse à débit constant de la drotrécogine alfa (activée). Au terme de la perfusion, la décroissance des concentrations plasmatiques en drotrécogine alfa (activée) est biphasique et elle se compose d'une phase initiale rapide ($t_{1/2}$ alfa = 13 min) et d'une deuxième phase plus lente ($t_{1/2}$ bêta = 1,6 h). La demi-vie courte de 13 minutes correspond à environ 80 % de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique, et conditionne l'accumulation initiale rapide des concentrations plasmatiques en drotrécogine alfa (activée) conduisant vers l'état d'équilibre. Les concentrations plasmatiques en drotrécogine alfa (activée) à l'état d'équilibre sont proportionnelles au débit de perfusion dans un intervalle allant de 12 µg/kg/h à 48 µg/kg/h. Un débit de 24 µg/kg/h a été retenu comme la dose minimale nécessaire pour observer une réduction significative des D-dimères ($p < 0,01$) et des taux d'IL-6 ($p = 0,021$) sans augmentation de la survenue d'effets secondaires. La concentration plasmatique moyenne, à l'état d'équilibre, est de 72 ng/ml chez les sujets sains recevant 24 µg/kg/h de drotrécogine alfa (activée).

Chez des patients présentant un sepsis sévère, les concentrations plasmatiques d'équilibre ont été atteintes rapidement et proportionnellement aux débits de perfusion, après une perfusion de drotrécogine alfa (activée) à un débit compris entre 12 µg/kg/h et 30 µg/kg/h. Dans l'étude de phase III, le profil pharmacocinétique de la drotrécogine alfa (activée), administrée en perfusion continue à un débit de 24 µg/kg/h pendant 96 h, a été évalué chez 342 patients présentant un sepsis sévère. Le profil pharmacocinétique de la drotrécogine alfa (activée) se caractérise par un état d'équilibre des concentrations plasmatiques atteint dans les 2 h suivant le début de la perfusion. Pour la majorité des patients, les mesures des concentrations de la protéine C activée 2 heures après la fin de la perfusion étaient en dessous des limites quantifiables, ce qui signifie que la drotrécogine alfa (activée) est rapidement éliminée de la circulation systémique [Bernard *et coll.*, 2001;Macias *et coll.*, 2002].

La clairance plasmatique de la drotrécogine alfa (activée) est d'environ 41,8 litres/heure chez les patients présentant un sepsis comparée à 28,1 litres/heure. Cette différence pourrait s'expliquer par l'activation des inhibiteurs de la protéine C au cours du sepsis.

Chez les patients présentant un sepsis sévère, la clairance plasmatique de la drotrécogine alfa (activée) était significativement diminuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, mais la différence entre les clairances (< 30 %) ne justifie pas un ajustement posologique.

5.4. INDICATION DE LA DROTRECOGINE ALFA (ACTIVEE), XIGRIS®, DANS LE CHOC SEPTIQUE

La drotrécogine alfa (activée) est indiquée dans le traitement de l'adulte présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe en complément à une prise en charge conventionnelle optimale. Son utilisation doit être envisagée principalement dans les situations où le traitement peut être initié dans les 24 heures suivant la survenue de la première défaillance d'organe documentée, induite par le sepsis.

5.5. PRESCRIPTION

La drotrécogine alfa (activée), ou XIGRIS®, est une spécialité médicamenteuse sur Liste I, réservée à l'usage hospitalier, et dont la prescription est restreinte aux services spécialisés de réanimation. La drotrécogine alfa (activée) est également inscrite sur la liste des spécialités onéreuses de la tarification à l'activité (T2A) et est ainsi prise en charge par l'assurance maladie en sus des prestations d'hospitalisation. La prescription du XIGRIS® est établie sur une ordonnance spécifique (annexe 1).

5.6. POSOLOGIE ET VOIE D'ADMINISTRATION

La posologie recommandée de XIGRIS® est de 24 µg/kg/h (basée sur le poids corporel réel) en perfusion intraveineuse continue pendant une durée totale de 96 heures (annexe 2). Il est recommandé d'administrer le XIGRIS® avec une pompe à perfusion pour contrôler de façon précise le débit de perfusion. En cas d'interruption de la perfusion, la perfusion de XIGRIS® devra être redémarrée à un débit de perfusion de 24 µg/kg/h et poursuivie pour compléter la durée d'administration totale recommandée de 96 heures. Il n'est pas nécessaire d'augmenter la dose ou d'administrer des bolus supplémentaires de XIGRIS® pour compenser l'interruption de la perfusion.

Chez les patients adultes présentant un sepsis sévère, une adaptation posologique n'est pas nécessaire en fonction de l'âge, du sexe, de la fonction hépatique (mesurée par les taux de transaminases), de la fonction rénale, de l'obésité ou de l'administration concomitante

d’héparine à dose prophylactique. La pharmacocinétique de la drotrécogine alfa (activée) n’a pas été étudiée chez des patients présentant un sepsis sévère et ayant une maladie rénale terminale préexistante ou une hépatopathie chronique.

5.7. CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à la thrombine bovine (résidu à l'état de trace issu du procédé de fabrication).
La drotrécogine alfa (activée) pouvant augmenter le risque hémorragique, elle est également contre-indiquée dans les situations suivantes :

- hémorragie interne évolutive,
- patients présentant une pathologie intracrânienne ; néoplasie ou signes d'engagement cérébral,
- héparinothérapie concomitante à une posologie > ou = 15 Unités Internationales/kg/h,
- diathèse hémorragique connue à l'exception d'une coagulopathie aiguë consécutive au sepsis,
- hépatopathie chronique sévère,
- numération plaquettaire < 30 000.10^6/l, même si le taux de plaquettes a été augmenté après transfusions,
- patients à risque hémorragique élevé (par exemple) :
  - toute chirurgie majeure, nécessitant une anesthésie générale ou une rachi-anesthésie, réalisée dans les 12 h précédant la perfusion du produit, ou tout patient en post-opératoire présentant une hémorragie évolutive ou encore tout patient avec une chirurgie programmée ou en urgence pendant la période de perfusion du produit,
  - antécédent de traumatisme crânien sévère ayant nécessité une hospitalisation, de chirurgie intracrânienne ou intra-médullaire ou d'un accident vasculaire cérébral hémorragique au cours des 3 derniers mois ou tout antécédent de malformation artérioveineuse intracrânienne, d'anévrisme cérébral ou de lésion expansive du système nerveux central ; patients porteurs d'un cathéter péridural ou patients susceptibles de recevoir un cathéter péridural pendant la perfusion du produit,
  - antécédent de diathèse hémorragique congénitale,
  - hémorragie gastro-intestinale au cours des 6 dernières semaines ayant nécessité une intervention médicale, sauf dans le cas où une chirurgie définitive a été réalisée,
  - patients polytraumatisés ayant un risque hémorragique élevé.

5.8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Il convient d'être prudent lorsque ce médicament est utilisé de manière concomitante avec d'autres médicaments modifiant l'hémostase, comprenant les thrombolytiques (tels que la streptokinase, le t-PA ou l'urokinase), les anticoagulants oraux (tels que la warfarine), les hirudines, l'antithrombine, l'aspirine et les autres médicaments anti-agrégants plaquettaires comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, la ticlopidine et le clopidogrel, les antagonistes de la glycoprotéine IIb/IIIa (tels que l'abciximab, l'eptifibatide, le tirofiban) et les prostacyclines telles que l'iloprost.

L'héparine à dose faible peut être administrée concomitamment à la drotrécogine alfa (activée) en prophylaxie des évènements thrombotiques veineux (ETV). Lors de l'étude clinique randomisée XPRESS [Levi *et coll.*, 2007] réalisée chez 1935 adultes présentant un sepsis sévère tous traités par la drotrécogine alfa (activée) et recevant de l'héparine ou bien un placebo, l'héparine à dose prophylactique n'a pas augmenté la mortalité (héparine 28,3% versus placebo 31,9% dans la population totale en intention de traiter, et héparine 30,3% versus placebo 26,9% chez les patients avec plusieurs défaillances d'organe, traités dans les 24 heures suivant la survenue de la première défaillance d'organe induite par le sepsis (n=890).

Dans le sous-groupe des 885 patients qui étaient déjà sous héparine à dose prophylactique au moment de leur inclusion, la mortalité était de 26,9% dans le groupe qui a été randomisé pour poursuivre l'héparine et de 35,6% dans le groupe qui a été randomisé pour arrêter l'héparine (placebo). Cependant, les raisons de cette différence ne sont pas connues et peuvent être liées à d'autres facteurs.

En outre, il n'y a pas eu d'augmentation du risque d'événements hémorragiques graves incluant les hémorragies au niveau du SNC. L'administration d'héparine à dose prophylactique a augmenté le risque d'événements hémorragiques non graves.

Il n'y a pas eu de différence significative constatée sur le taux de survenue des ETV entre les 2 bras de l'étude.

BILAN D'UTILISATION DE LA DROTRECOGINE ALFA ACTIVEE (XIGRIS®) AU CHU DE NANCY

1. PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, non contrôlée, menée au niveau des deux unités de réanimation médicale adulte du CHU de Nancy, de l'hôpital Central (unité A) et de l'hôpital de Brabois (unité B), incluant tous les patients ayant présenté un choc septique entre janvier 2005 et décembre 2008 et ceux ayant reçu un traitement par la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®), analogue recombinant de la protéine C activée humaine (rhPCA), lors de leur séjour en réanimation.

L'objectif de cette étude a été de mener une évaluation des pratiques de l'utilisation de la rhPCA (XIGRIS®) dans le traitement du choc septique de l'adulte et de rapporter une expérience supplémentaire issue de la pratique clinique.

Pour les patients ayant reçu un traitement par la rhPCA et incluent dans l'étude, la durée du traitement a dû être au minimum d'une heure. Les données concernant les délais de prise en charge ont toujours été rapportées au début du choc septique (H0), c'est à dire au début de la perfusion de catécholamines.

Les contre-indications ont été les suivantes :

- âge < 18 ans,
- grossesse,
- plaquettes < 30 000/mm3,
- hémorragie évolutive,
- pathologie intracrânienne,
- hépatopathie chronique sévère,
- traitement par héparine à une dose > 15 UI/kg/h,
- diathèse hémorragique connue à l'exception d'une coagulopathie aiguë consécutive au sepsis,

- situations avec saignement à risques (accident vasculaire cérébral datant de moins de 3 mois, traumatisme crânien, malformation artério-veineuse cérébrale, saignement gastro-intestinal datant de moins de 6 semaines et ayant nécessité une intervention médicale, traitement par AVK, thrombolyse récente (3 j), traitement par glycoprotéine IIb/IIIa...).

Les patients inclus ont été caractérisés par les paramètres cliniques et biologiques suivants :

Pour tous les patients présentant un choc septique au cours de cette période :

- l'âge, le sexe, le poids,
- la durée du séjour,
- la durée du choc septique,
- le service de prise en charge,
- le score de gravité IGS II (annexes 3 et 4),
- les défaillances associées (selon l'étude PROWESS) [Bernard *et coll*., 2001]:
  - défaillance rénale et nécessité d'une épuration extra-rénale,
  - présence d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA),
  - défaillance respiratoire : rapport $PaO_2/FiO_2 < 250$,
  - défaillance hématologique : TP et numération plaquettaire ($<80000/mm^3$ / -50% en 72h),
  - défaillance hépatique : bilirubinémie > 34 $\mu mol.l^{-1}$,
  - défaillance métabolique : pH < 7,30 et lactatémie > 1,5 fois la normale (2,4$mmol.l^{-1}$).

Pour les patients ayant reçu un traitement par la rhPCA :

- le caractère chirurgical ou médical de l'affection initiale,
- la nature de l'infection,
- l'agent infectieux quand il était connu,
- le délai d'initiation de l'antibiothérapie,
- le caractère adapté de l'antibiothérapie,
- le délai de mise en route du traitement par la rhPCA,
- la présence d'une interruption ou de l'arrêt du traitement par la rhPCA,
- la survenue du décès avant les 96 heures de traitement par la rhPCA,
- la nature et les volumes de soluté de remplissage utilisé à la phase initiale (avant H0),
- la lactatémie à H0 et à l'initiation du traitement par la rhPCA,
- le type de catécholamines, la posologie de début de perfusion de la rhPCA et la posologie maximale de catécholamines,

- l'association au cours de la prise en charge du choc septique d'un traitement par corticoïdes,
- l'association au cours de la prise en charge du choc septique d'un traitement par vasopressine,
- l'association au cours de la prise en charge du choc septique d'un traitement par monoxyde d'azote (Kinox®),
- la nature du monitorage hémodynamique utilisé,
- la présence de complications durant le traitement par la rhPCA et les 48 heures suivantes : thrombo-emboliques ou hémorragiques graves définies selon les critères de l'étude PROWESS (hémorragie intracrânienne ou menaçant le pronostic vital, ou tout événement hémorragique nécessitant l'administration d'au moins 3 culots globulaires par jour pendant 2 jours consécutifs, ou jugé grave par le clinicien) [Bernard *et coll*., 2001].

Les paramètres d'efficacité et de tolérance ont été relevés :

- en s'intéressant dans un premier temps, à la mortalité en réanimation au 28ème jour après l'inclusion. La mortalité prédite par le score IGS II (score calculé à l'inclusion) est utilisée comme élément de comparaison avec celle observée dans l'étude,
- l'évaluation de la tolérance est centrée sur l'étude des événements indésirables graves survenus durant la période d'hospitalisation.

La définition d'un événement indésirable grave utilisée dans cette étude est celle utilisée dans l'étude PROWESS [Bernard *et coll*., 2001], à savoir un événement :

- dont l'issue est le décès,
- entraînant la mise en jeu du pronostic vital,
- entraînant une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation,
- entraînant une incapacité ou une invalidité,
- associé à un cancer ou une anomalie congénitale,
- médicalement grave.

Dans la littérature, les complications hémorragiques constituent l'effet indésirable le plus courant au cours du traitement par la rhPCA. En effet, le risque hémorragique est corrélé aux propriétés anticoagulantes de cette molécule.

Les complications hémorragiques ont représenté le critère principal d'évaluation de la tolérance du traitement par la rhPCA dans l'étude.

L'évaluation des complications hémorragiques a tourné autour de plusieurs points :

- le recensement des complications hémorragiques graves, définies comme la survenue :
  - d'une hémorragie intracrânienne,
  - d'une hémorragie menaçant le pronostic vital,
  - de tout événement hémorragique nécessitant l'administration d'au moins 3 culots globulaires par jour pendant 2 jours consécutifs,
  - de tout événement hémorragique jugé grave par le clinicien,
  - d'un événement avec un ou plusieurs critères de gravité.
- le recensement des complications hémorragiques mineures,
- les autres événements indésirables,
- l'analyse des besoins transfusionnels en produits sanguins labiles durant l'hospitalisation et durant la période de perfusion de la rhPCA.

Le second objet de l'étude a été une évaluation des pratiques professionnelles en vérifiant le respect des recommandations de l'AMM de la rhPCA au sein des deux unités de réanimation médicale du CHU de Nancy et d'observer la bonne application des recommandations de la prise en charge du sepsis [Dellinger *et coll.*, 2008].

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel statistique SPSS® v.17.0. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type ou en médiane et intervalle interquartiles. Elles ont été comparées à l'aide des tests de Student ou des tests de Wilcoxon si nécessaire. Les variables qualitatives sont exprimées en fréquence et pourcentage. Leur comparaison a été réalisée avec des tests du Chi-deux ou des tests de Fisher si nécessaire.
Toute différence a été jugée significative pour un $p<0,05$.

Les résultats obtenus ont été comparés aux données de la littérature.

2. RESULTATS

2.1. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau VII.

2.1.1. DEMOGRAPHIE

De janvier 2005 à décembre 2008, 649 patients ont présenté un choc septique dans les deux unités de réanimation médicale du CHU de Nancy. Sur ces 649 patients, seuls 10,16% (n=66) ont reçu un traitement par la rhPCA.

Parmi les patients ayant reçu un traitement par la rhPCA, 74,2% (n=49) ont été des hommes, 25,8% ont été des femmes (n=17). Leur prise en charge a été réalisée pour 68,2% (n=45) d'entre eux dans l'unité de réanimation A et pour 31,8% (n=21) dans l'unité de réanimation B.

L'âge moyen des patients traités est de 62 ± 16 ans. Il n'y a pas de différence significative entre les moyennes d'âge des patients des deux unités de réanimation médicale, ni même des deux groupes de patients ayant reçu, ou non, le traitement par la rhPCA.

Le poids moyen des patients ayant reçu un traitement par la rhPCA est de 81 ± 15 kg [52 - 111 kg].

2.1.2. SCORE DE GRAVITE

Le score IGS II moyen des 66 patients ayant reçu un traitement par la rhPCA est de 70 ± 19 points, la médiane se situant également à 70 points [26-113 points]. Le score IGS II moyen des patients n'ayant pas reçu de traitement par la rhPCA est de 62 ± 22 points, la médiane étant à 59 points [1-135 points] (p=0,007). Tous les patients traités par la rhPCA ont un score IGS II supérieur à 25 points.

2.1.3. DUREE MOYENNE DE SEJOUR

La durée moyenne des séjours des patients traités par la rhPCA est de 15,2 jours contre 13,1 jours dans le groupe non traité (NS). La durée moyenne de séjour des patients traités par la rhPCA et vivants à la sortie de réanimation est de 17 jours, contre 13 jours pour ceux dont le décès est survenu en réanimation.

Tableau VII : Caractéristiques des patients en choc septique de janvier 2005 à décembre 2008 au niveau des deux unités de réanimation médicale du CHU de Nancy

	Réanimation A	**Réanimation B**	**Total**
Choc septique avec rhPCA (XIGRIS®)			
Effectif	45	21	66
Age (années)	62 ± 16	62 ± 15	62 ± 16
Sex Ratio H/F	71,0 %	81,0 %	74,2 %
IGS II (points)	71 ± 20	68 ± 18	**70 ± 19***
Nombre de défaillances	**3,3 ± 1,3***		
Durée du séjour (jours)	15,2 ± 15,3		
Mortalité en réanimation	64,4 %	66,6 %	**65,2 %***
Choc septique sans rhPCA (XIGRIS®)			
Effectif	335	248	583
Age (années)	65 ± 14	61 ± 16	63 ± 15
Sexe Ratio H/F	63,0 %	64,0 %	63,8 %
IGS II (points)	65 ± 23	59 ± 21	**62 ± 22***
Nombre de défaillances	**1,5 ± 1,1***		
Durée du séjour	13,1 ± 15,8		
Mortalité en réanimation	46,5 %	42,3 %	**44,8 %***

*** p < 0,05**

2.1.4. MOTIF D'ADMISSION

Tous les patients ayant reçu un traitement par la rhPCA ont été admis initialement en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique.
L'origine des infections est majoritairement respiratoire (65,2% ; n=43). En outre, 27,3% des patients traités par la rhPCA dans les deux réanimations médicales sont des patients dits chirurgicaux, l'origine du sepsis étant soit une péritonite (10,6% ; n=7), soit une infection urinaire sur lithiases (7,6% ; n=5), soit une infection des tissus mous - fasciite nécrosante (9,1% ; n=6). La répartition des origines infectieuses est représentée figure 11.

Un agent infectieux a été mis en évidence chez 87,9% des patients traités par la rhPCA (n=58). La répartition microbiologique est représentée figure 12.

2.1.5. DEFAILLANCES D'ORGANES

Dans la cohorte de patients ayant reçu un traitement par la rhPCA, le nombre moyen de défaillances d'organes à l'inclusion dans l'étude est de 3,3 ± 1,3 contre 1,5 ± 1,1 pour les patients en choc septique n'ayant pas reçu de traitement par la rhPCA.

Parmi les patients ayant reçu un traitement par la rhPCA, 13,7% ont deux défaillances d'organes (n=9), 43,9% ont trois défaillances d'organes (n=29), 37,9% ont quatre défaillances d'organes (n=25), 3% ont cinq défaillances d'organes (n=2) et 1,5% en ont six (n=1) (figure 13). Précisons qu'aucun des patients de l'étude n'est insuffisant rénal chronique.
Ainsi, 86,3% des patients ayant reçu un traitement par la rhPCA ont au moins trois défaillances d'organes, ce qui atteste du degré de sévérité certain de l'état de ces patients.
Par ailleurs, on observe que 41,3% des patients présentant un choc septique ont eu au moins deux défaillances d'organes sans qu'ils bénéficient du traitement par la rhPCA.

La défaillance rénale concerne 77,3% des patients ayant reçu un traitement par la rhPCA ; ils ont tous bénéficié d'une hémodiafiltration continue veino-veineuse et dans tous les cas la suppléance rénale a été initiée avant le traitement par la rhPCA. 22,7% des patients ayant reçu un traitement par la rhPCA ont présenté une défaillance hépatique, 47% une défaillance respiratoire et 21,2% une CIVD (figure 14).

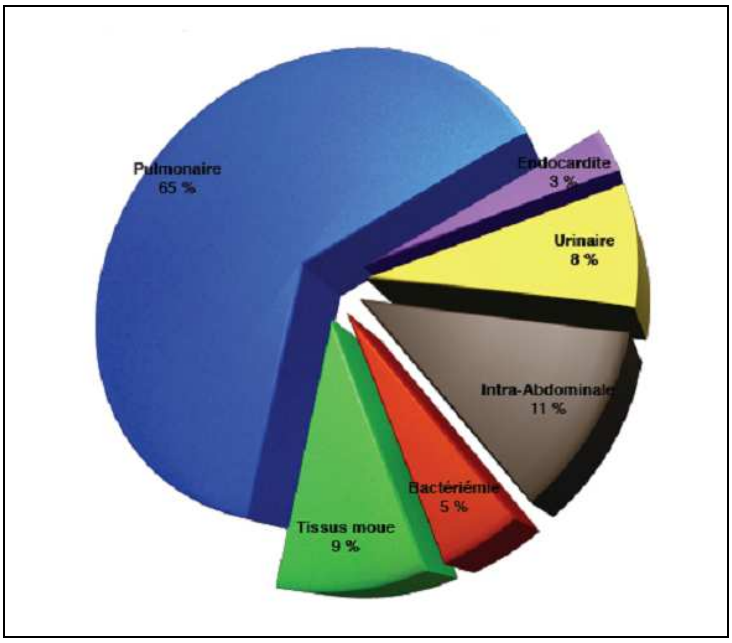


Figure 11 : Site d'infection dans le groupe de patients traités par rhPCA

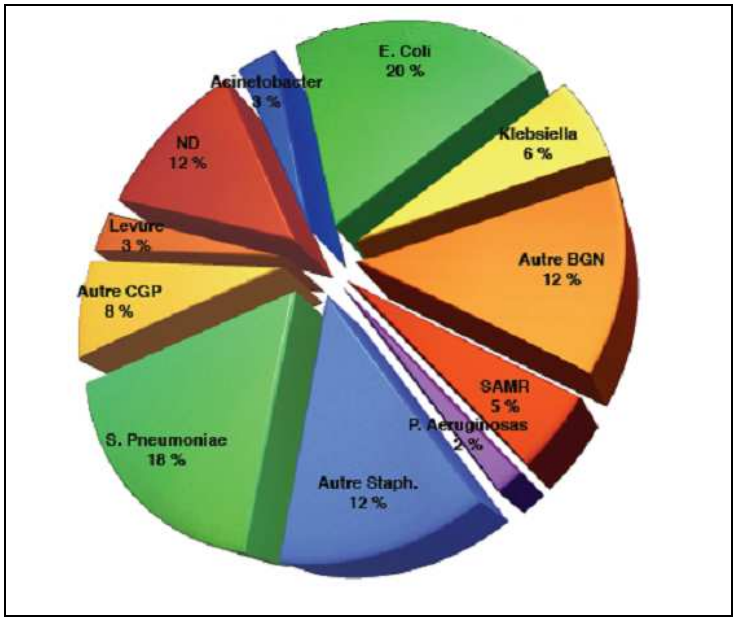


Figure 12 : Répartition microbiologique des agents infectieux mis en évidence pour les patients traités par rhPCA (n=58)

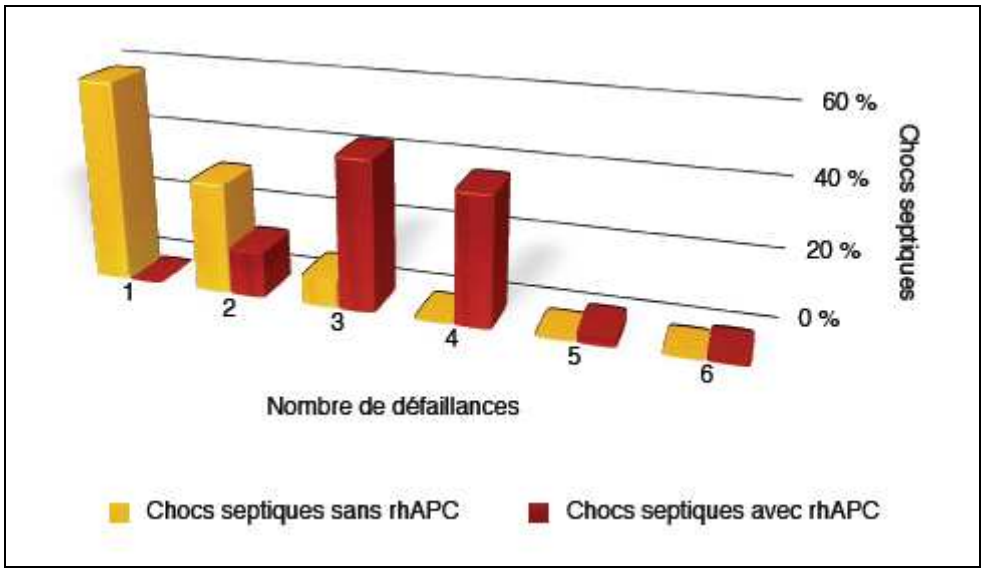


Figure 13 : Nombre de défaillances d'organes des patients en choc septique

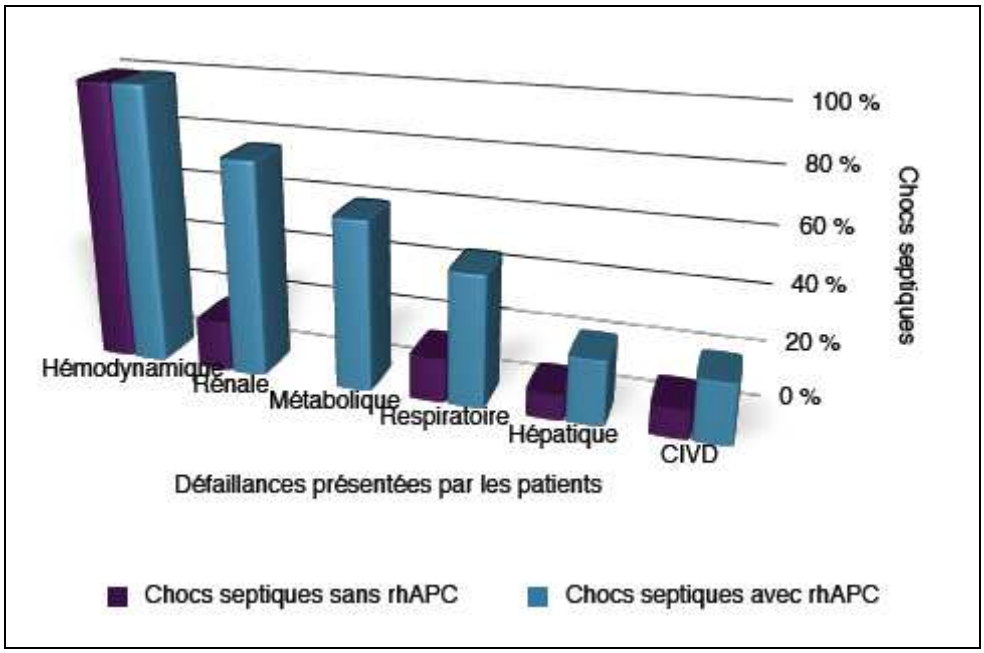


Figure 14 : Fréquence de chaque défaillance d'organe à l'inclusion

La lactatémie, reflet métabolique de la souffrance organique, mesurée au début du choc septique, c'est-à-dire à l'initiation du traitement par catécholamines, est de 5,2 ± 3,5 mmol.l^{-1} contre 4,1 ± 2,6 mmol.l^{-1} à l'initiation du traitement par la rhPCA (NS). Parmi les patients ayant reçu un traitement par la rhPCA, 62,1% (n=41) ont présenté une lactatémie supérieure à 1,5 fois la normale.
Par ailleurs, parmi les patients ayant reçu un traitement par la rhPCA, la lactatémie est significativement supérieure chez les patients décédés aussi bien à H0 (5,64 vs 4,35 mmol.l^{-1}, $p < 0,04$) qu'à l'initiation du traitement par la rhPCA (4,47 vs 3,28 mmol.l^{-1}, $p < 0,05$).

2.2. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE GLOBALE

Tous les patients de cette étude ont reçu un support hémodynamique par catécholamines après remplissage par cristalloïde ou colloïde.

Le remplissage vasculaire avant l'initiation des catécholamines, a été très hétérogène, avec en moyenne 832 ml de cristalloïde (±971 ml) et 789 ml de colloïde (±662 ml). Seulement 28,8% (n=19) des patients ayant reçu un traitement par la rhPCA ont bénéficié d'un remplissage supérieur à 20 ml/kg.

La durée moyenne d'administration des catécholamines a été de 95 heures. 37,9% des patients ont bénéficié d'un traitement par l'adrénaline (n=25), 31,8% par la noradrénaline (n=21), 7,5% par la noradrénaline et la dobutamine (n=5) et 1,5% par la dobutamine (n=1).
Les posologies moyennes d'adrénaline à la mise en route du traitement par la rhPCA ont été de 1,12 µg.kg^{-1}.min^{-1} [0-2,2], avec une posologie maximale moyenne de 2,07 µg.kg^{-1}.min^{-1} [0-5,8] au cours du choc septique.
Les posologies moyennes de noradrénaline à la mise en route du traitement par la rhPCA ont été de 0,83 µg.kg^{-1}.min^{-1} [0-3,2], avec une posologie maximale moyenne de 1,6 µg.kg^{-1}.min^{-1} [0-3,4] au cours du choc septique.
Les posologies moyennes de la dobutamine à la mise en route du traitement par la rhPCA ont été de 13,3 µg.kg^{-1}.min^{-1} [0-20], avec une posologie maximale moyenne de 13,6, µg.kg^{-1}.min^{-1} [0-19] au cours du choc septique.

Un monitorage hémodynamique invasif a été mis en place dès le début du choc septique chez 68% des malades (n=45). Ont été posés un cathéter de Swan & Ganz chez 53% des patients de la cohorte (n=35), un cathéter de mesure de la saturation veineuse centrale continue chez

9% des patients (n=6), et un système d'analyse de contour de l'onde de pouls de type Picco™ pour 7,5% des patients (n=5).

Comme nous l'avons déjà vu 77,3% des patients ayant reçu un traitement par la rhPCA ont bénéficié d'une hémodiafiltration continue veino-veineuse. En moyenne la durée de la suppléance rénale, a été de 6,6 jours [0-42] chez les patients traités par la rhPCA.

Tous les patients ayant reçu un traitement par la rhPCA ont été ventilés de façon mécanique ; 47% d'entre eux (n=31) avaient un rapport PaO_2/FiO_2 < 200 ce qui atteste d'un degré de sévérité certain de l'atteinte respiratoire dans la série de patients. La durée moyenne de ventilation artificielle a été de 13,4 ± 11,2 jours [1-41].

L'initiation de l'antibiothérapie adaptée dans le groupe ayant reçu un traitement par la rhPCA a été réalisée en moyenne 2h30 après le début du choc septique (figure 15). Elle a précédé la prescription de catécholamines dans la majorité des cas. Chez un patient l'antibiothérapie probabiliste s'est avérée inadaptée, celui-ci décédant avant la 48ème heure d'une pyélonéphrite à E. Coli résistant à l'amoxicilline.

2.3. MODALITES D'UTILISATION DE LA DROTRECOGINE ALFA ACTIVEE

Le délai d'administration de la rhPCA a été mesuré par rapport au délai entre le début de la perfusion de la rhPCA et le début du choc septique, moment correspondant à l'introduction des catécholamines (H0) (figure 16).

Le traitement par la rhPCA a été débuté en moyenne 22,1 ± 20 h après le début du choc septique. L'instauration du traitement par la rhPCA a été réalisée dans les 24 premières heures pour 68,2% des patients (n=45), entre la 24ème et la 48ème heure pour 25,7% des patients (n=17) et après la 48ème heure pour 6% des patients (n=4). Le délai maximum pour l'initiation du traitement par la rhPCA a été de 135 heures (patient décédé à J46).

Le délai de mise en route chez les patients médicaux a été de 21h contre 27h pour les patients chirurgicaux ($p<0,05$). Cette différence peut en partie s'expliquer par la nécessité d'introduire la rhPCA 12 heures après toute chirurgie, contrairement aux procédures invasives mineures (pose de cathéters veineux centraux) qui sont réalisées sous couvert d'une interruption de la perfusion seulement 2 heures avant la réalisation d'un acte à risque d'hémorragie intrinsèque et reprise 6 heures après. Ces précautions d'emploi relatives à l'administration de la rhPCA ont toujours été respectées.

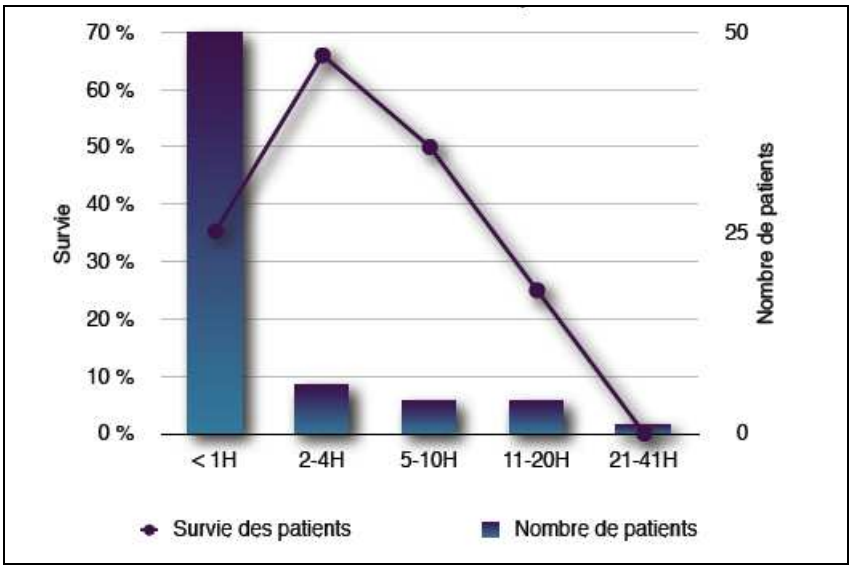


Figure 15 : Délai de mise en route de l'antibiothérapie et survie à J28

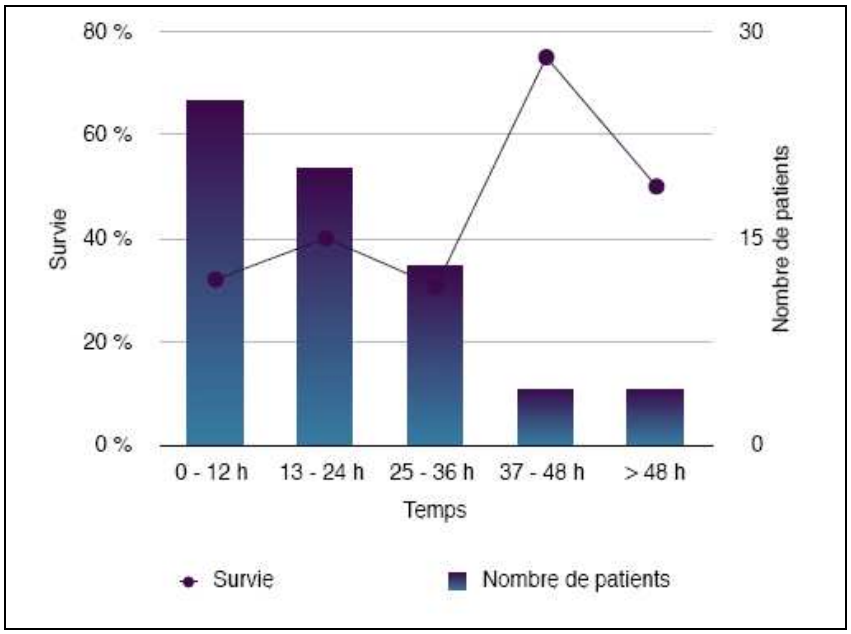


Figure 16 : Délai de mise en route du traitement par rhPCA et survie à J28

Chez 47% des patients (n=31) ayant reçu un traitement par la rhPCA, le traitement a été arrêté avant la fin des 96 heures prescrites, le plus souvent en raison du décès du patient (37,9% ; n=25). Le traitement par la rhPCA a été transitoirement suspendu chez 9% des patients (n=6) pour la réalisation de geste invasif ou chirurgical.

Le mode d'administration et les posologies ont suivi les recommandations de l'HAS (Haute Autorité de Santé) puisque conformes au résumé des caractéristiques du produit (RCP). En outre, au moment de la dispensation du traitement de chaque patient, le rythme des administrations et les doses ont été calculés en fonction du poids du patient par la pharmacie, cela à partir de la feuille de calcul également transmise au service (annexe 2).

2.4. THERAPIES ADJUVANTES

Le plus souvent, les patients ont bénéficié d'une anticoagulation pendant la période de perfusion de la rhPCA. Cette anticoagulation préventive a été réalisée par héparine non fractionnée (85%) (HNF<15000 UI par jour) ou par héparine de bas poids moléculaire (15%) selon la fonction rénale.

Une transfusion de concentrés plaquettaires a été nécessaire pour 13,6% des patients (n=9). Un patient traité pour un choc septique compliquant une fasciite nécrosante a bénéficié de 5 concentrés plaquettaires au cours de la chirurgie et avant l'initiation du traitement par la rhPCA. Un autre patient chirurgical, a nécessité d'une transfusion de concentrés plaquettaires «prophylactique» à la prise en charge, étant traité au long cours par du clopidogrel ; il n'a pas présenté d'accident hémorragique.

Dans cette étude, 91% des patients (n=60) ont reçu une administration conjointe d'hémissuccinate d'hydrocortisone. Celle-ci a toujours été administrée dans les 24 heures suivant le début du choc septique en fonction de la réponse à l'injection de 250 µg de synacthène intraveineux. La posologie et la durée d'administration ont été conformes aux recommandations de la SFAR [Bourgoin *et coll.*, 2004].

29% des patients (n=19) ayant reçu un traitement par la rhPCA ont nécessité l'administration de monoxyde d'azote inhalé (Kinox®) pour un SDRA, 18% ont bénéficié de vasopressine injectable (n=12).

2.5. EVALUATION DES CRITERES D'EFFICACITE DE LA RHPCA

Comme établi dans la rubrique méthode, l'efficacité de la rhPCA a été évaluée a travers l'étude de la mortalité.
La mortalité observée a été relevée à 28 jours après le début du choc septique, à la sortie de réanimation et un an après, puis comparée à la mortalité prédite par le score IGS II.

Sur les 66 patients ayant reçu un traitement par la rhPCA :

- 62,1% (n=41) sont décédés durant les 28 premiers jours de l'étude,
- 65,2% (n=43) sont décédés durant leur séjour en réanimation,
- et 68,2% (n=45) sont décédés avant un an (3 données manquantes).

Le taux de mortalité moyen des patients ayant reçu un traitement par la rhPCA prédit par le score IGS II est évalué à 83% et s'avère supérieur aux taux de mortalité effectivement observés à J28, à la sortie de réanimation et à 1 an, respectivement de 20,9%, 17,8% et 14,8% (figure 17).

Le score IGS II surestime également le taux de mortalité pour le groupe de patients n'ayant pas reçu de traitement par la rhPCA puisqu'il l'évalue à 71,9% avec une mortalité effectivement observée à la sortie de réanimation de 44,8% (figure 18).

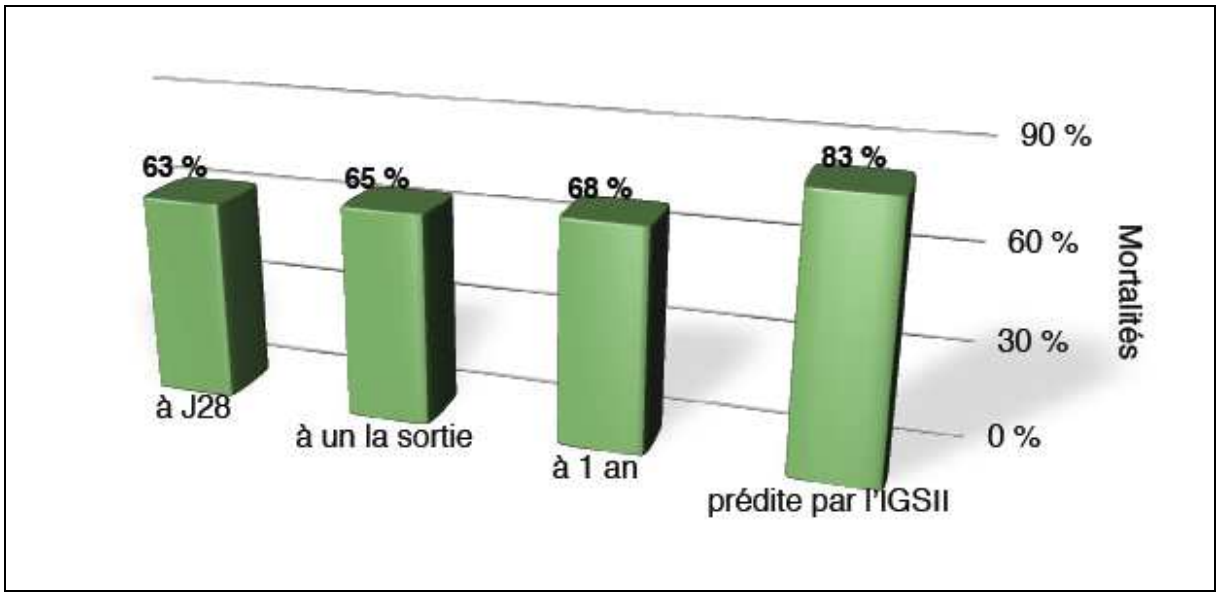


Figure 17 : Taux de mortalité à J28, à la sortie de réanimation et à 1 an, comparé au taux de mortalité prédit par le score IGS II chez les patients traités par la rhPCA

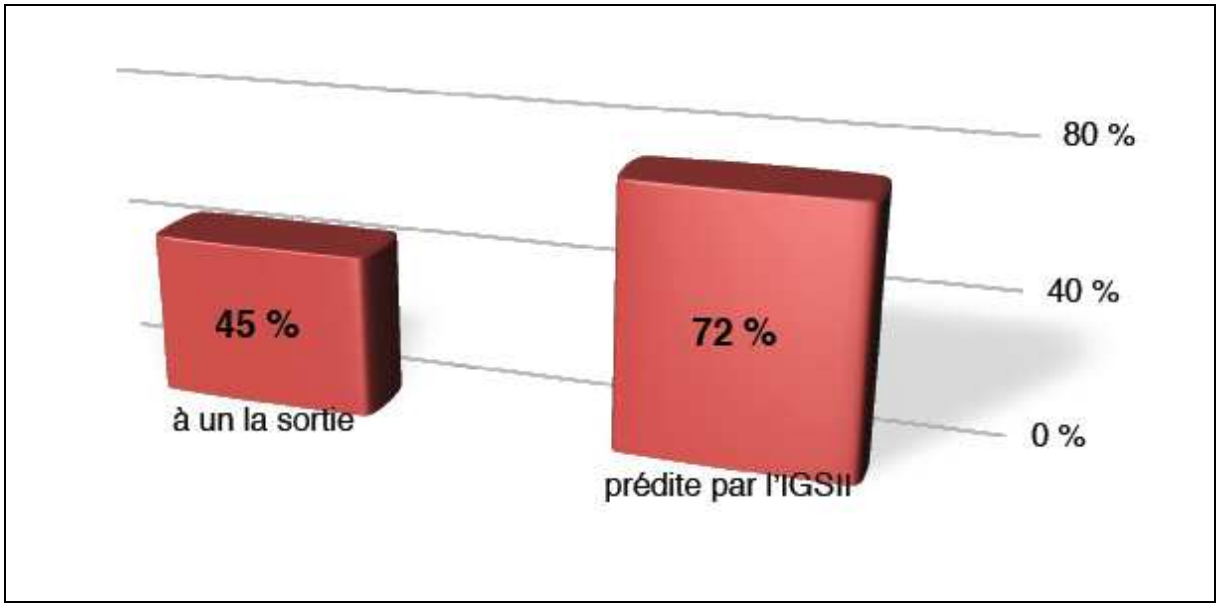


Figure 18 : Taux de mortalité en réanimation observé et prédit par le score IGS II dans le groupe de patients non traités par la rhPCA

2.6. EVALUATION DE LA TOLERANCE

Les complications hémorragiques ont représenté le critère principal d'évaluation de la tolérance du traitement par la rhPCA dans l'étude.

2.6.1. COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES MAJEURES

L'analyse de chaque cas a permis de mettre en évidence la survenue de 2 événements hémorragiques dits graves (3%), définis selon les critères de l'étude PROWESS [Bernard *et coll*., 2001]. Nous recensons ainsi : un accident vasculaire cérébral et une hémorragie digestive haute.

2.6.1.1. Hémorragie cérébrale (février 2007)

Il s'agit d'une patiente âgée de 64 ans (IGS II : 62 points) prise en charge en réanimation pour un choc septique compliquant une endocardite mitrale (absence d'indication chirurgicale) à *Staphylococcus aureus méticillino-sensible*. Le bilan scannographique n'a pas mis en évidence d'anévrisme mycotique, en revanche une image cérébrale évocatrice d'un méningiome cérébelleux droit a été objectivée. Dès son admission, la patiente a évolué vers une défaillance hémodynamique et rénale associée à une lactatémie de 2,3 $mmol.l^{-1}$. Un traitement par la rhPCA (XIGRIS®) a été initié à la 12ème heure pour un total de 96 heures. Vingt trois heures après l'arrêt de la perfusion de rhPCA, une mydriase gauche aréactive et un coma ont été observés après une période d'agitation. Un scanner cérébral a posé le diagnostic d'hématome pariéto-temporo-occipital gauche avec un engagement sous-falcoriel. La prise de contraste intense, nodulaire au sein de l'hématome a été compatible avec une rupture d'anévrisme mycotique. Malgré une chirurgie de décompression cérébrale réalisée en urgence, l'issue a été fatale en quelques jours.

2.6.1.2. Hémorragie digestive haute (mars 2008)

Il s'agit d'une patiente âgée de 41 ans (IGS II : 96 points) prise en charge en réanimation pour un choc septique compliquant une pneumopathie à *Staphylococcus sp*. Rapidement la patiente a évolué vers une défaillance multi-viscérale (SDRA, insuffisance rénale aiguë, CIVD) et a bénéficié à la 6ème heure du choc septique d'un traitement par la rhPCA (XIGRIS®) après correction de la CIVD initiale. Au 2ème jour, une hémorragie digestive haute (ulcère gastrique en voie de nécrose) est survenue se soldant par un décès.

Kanji *et coll*. [Kanji *et coll.*, 2007] ont déjà mis en évidence des facteurs de risque indépendants de survenue d'un événement hémorragique grave : contre-indication relative à l'administration de la rhPCA (coagulopathie, cirrhose) et au moins 4 défaillances d'organes.
Le taux de complication grave est similaire à celui retrouvé dans les études PROWESS (3,5%) et EXPRESS (3,9%) [Bernard *et coll*., 2001 ; Mercat *et coll*., 2008].

Plusieurs précautions ont été prises lors de l'administration de la rhPCA. D'une part, les patients ayant une thrombopénie inférieure à 50 G/l ont reçu un concentré plaquettaire avant l'initiation de la perfusion de rhPCA. D'autre part, la perfusion de rhPCA a été stoppée en cas d'augmentation du risque hémorragique.

2.6.2. COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES MINEURES

2.6.2.1. Signes hémorragiques cutanés (octobre 2005)

Il s'agit d'un patient âgé de 61 ans (IGS II : 70 points) cirrhotique classé CHILD B compliqué d'un syndrome hépatorénal, pris en charge pour un choc septique sur une pneumopathie à *Staphylococcus sp*. Au 2ème jour, il a présenté un déglobulisation associée à un pneumopéritoine mis en évidence par un scanner thoraco-abdominal réalisé en urgence. Il a alors été pris en charge au bloc opératoire pour suture d'un ulcère gastro-duodénal perforé. A la 24ème heure post-opératoire, devant l'aggravation du choc septique (adrénaline augmentée jusqu'à 3 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$) avec persistance d'une hyperlactatémie (4 $mmol.l^{-1}$), un traitement par la rhPCA a été initié. Sept heures plus tard, des signes hémorragiques cutanés (points de ponction, cicatrice de la laparotomie) ont fait arrêter l'administration de rhPCA (XIGRIS®) sans que de nouvelles transfusions soient nécessaires.

2.6.2.2. Epistaxis (avril 2006)

Il s'agit d'une patiente âgé de 71 ans (IGS II : 79 points) prise en charge en réanimation pour un choc septique compliquant une cellulite du membre inférieur à *Serratia Marcescens*. Dès l'admission elle a présenté une défaillance hémodynamique et rénale associée à une lactatémie à 3,8 $mmol.l^{-1}$. Le traitement par rhPCA (XIGRIS®) a été instauré à la 23ème heure. Un épistaxis est apparu au 2ème jour, nécessitant un méchage antéro-postérieur par les chirurgien ORL ainsi qu'un arrêt du traitement par la rhPCA sans besoin transfusionnel.

2.6.3. AUTRES EVENEMENTS INDESIRABLES

Durant la période de traitement par la rhPCA et jusqu'à 48 heures après, 17 patients ont été transfusés d'un total de 56 culots globulaires, 24 unités de plasma frais congelés et 16 concentrés plaquettaires. Cette consommation ne diffère pas significativement des besoins transfusionnels des patients de réanimation.

Huit patients ayant reçu un traitement par la rhPCA, ont présenté une thrombopénie au cours de leur choc septique qui a nécessité la transfusion de concentré plaquettaire. Parmi eux, le bilan étiologique a mis en évidence 5 thrombopénies induites par l'héparine (7,5%). Un autre patient chirurgical, a nécessité d'une transfusion de concentré plaquettaire «prophylactique» à la prise en charge, étant traité au long cours par du clopidogrel ; il n'a pas présenté d'accident hémorragique.

Aucun patient n'a présenté de thrombose artérielle. Un patient a présenté une embolie pulmonaire létale 10 jours après l'arrêt du traitement par la rhPCA.

DISCUSSION

METHODOLOGIE

Cette étude étant une étude observationnelle, rétrospective, non contrôlée et d'effectif réduit, l'interprétation des résultats qui en découle doit par conséquent être prise avec beaucoup de prudence et de réserve. La méthodologie est critiquable sur plusieurs points et constitue une limite dans l'interprétation des résultats.

Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective, posant le problème de l'absence de certaines données et de la présence d'éventuelles erreurs de relevés pouvant handicaper l'analyse des résultats et être à l'origine d'un biais d'information.
Concernant la définition du début du choc septique, lorsque le patient a été pris en charge dans une autre unité (service d'accueil des urgences, déchocage ou autre service) et que les amines ont été initiées dans ces unités, nous avons tenu compte de ce délai supplémentaire pour les calculs, H0 étant l'heure d'initiation de la perfusion de catécholamines.
Les volumes de remplissage ont été particulièrement difficiles à recueillir dans les situations où les patients ont été pris en charge par plusieurs unités successives (autre réanimation, SAU, SAMU).
Concernant les données cliniques, certains paramètres n'ont pas été directement accessibles et ont été calculés à partir des relevés horaires disponibles sur les feuilles de surveillance.
Par ailleurs, pour ne pas introduire un nouveau biais, les valeurs faisant défaut n'ont pas été extrapolées.

Deuxièmement, la constitution d'un groupe « contrôle » avec l'ensemble des patients n'ayant pas reçu de traitement par la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) constitue un biais méthodologique.
En effet, il s'agit d'une étude observationnelle, construite avec un groupe « contrôle » non randomisé, rendant difficile la comparaison entre les patients ayant reçu un traitement par la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®), et ceux n'en ayant pas bénéficié. Depuis 2002, date de la première administration de la drotrécogine alfa activée dans les deux unités de réanimation médicale du CHU de Nancy, les équipes médicales ont administré la rhPCA aux patients atteints de chocs septiques les plus sévères et constituent une sous-population particulière parmi tous les patients atteints de choc septique et admis en réanimation médicale. Ainsi, sur

la période d'étude allant de janvier 2005 à décembre 2008, la population de patients ayant reçu un traitement par la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) et celle n'en ayant pas bénéficié ne sont pas comparables en terme de pronostic, même indépendamment de l'administration de la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®). Or, vouloir démontrer l'effet d'un nouveau traitement sur le pronostic de la maladie ne peut se concevoir que si les groupes sont comparables. Cela suppose d'isoler des sous-groupes de patients de gravité équivalente, de standardiser les techniques de prise en charge de chaque défaillance d'organe et de comparer l'évolution des patients recevant un traitement par la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) avec celle de ceux n'en recevant pas.

Enfin, la taille modeste de la cohorte limite la puissance de l'étude. Cette situation n'a pas épargné l'étude PROWESS [Bernard *et coll.*, 2001] où des analyses en sous-groupes, menées sur des effectifs restreints ont été réalisées : cet élément peut expliquer en partie la controverse actuelle sur la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) alimentée par un manque de consistance et de cohérence des résultats entre les différentes études. Le seul moyen de s'affranchir de ce problème est la réalisation d'un essai international à très grande échelle.

Ainsi, cette étude, menée rétrospectivement, sans véritable groupe contrôle et dont la taille de la cohorte reste modeste, se trouve limitée en terme de pertinence et de puissance. L'objectif de cette étude a toutefois été de décrire et d'analyser l'utilisation de la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) dans les unités de réanimation médicale du CHU de Nancy et de la confronter avec celles de la littérature en termes d'indication, de bénéfice et de tolérance.

ANALYSE DES PRATIQUES POUR LA PRESCRIPTION DE XIGRIS® DANS LES DEUX SERVICES DE REANIMATION MEDICALE DU CHU DE NANCY

La prise en charge conventionnelle peut être qualifiée d'optimale dans le sens où toutes les défaillances d'organes ont été prises en charge selon les recommandations des sociétés savantes et notamment de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et Réanimation) et de la SRLF (Société de Réanimation de Langue Française). En effet, cette prise en charge a associé, si l'état du patient le nécessitait, le recours aux catécholamines (sous couvert de monitorage hémodynamique), à la ventilation mécanique, aux techniques d'épuration extra-rénale, aux transfusions de produits sanguins labiles, au maintien de l'équilibre glycémique, à

l'opothérapie surrénalienne de substitution et à une antibiothérapie probabiliste puis secondairement adaptée aux prélèvements infectieux [Martin *et coll*., 2005].

Dans la présente étude, le délai d'administration de la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) par rapport à la survenue de la première défaillance d'organe a été en moyenne de 22,1 ± 20 h et a été inférieur à 24 heures pour 68% des patients (n=45) et à 48 heures pour 94% des patients (n=62).

Les posologies et les durées d'administration de la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) recommandées par l'HAS ont été respectées, puisque conformes au RCP.
Cependant, seuls 53 % des patients (n=35) ont reçu la totalité de la dose recommandée c'est-à-dire 24 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ pendant 96 heures. Pour les autres patients, l'administration de drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) a été arrêté en raison du décès du patient (80,7% ; n=25) ou devant l'apparition d'une contre-indication ou d'une complication propre à cette thérapeutique (19,3% ; n=6).
Pour les patients chirurgicaux, le début de la perfusion a toujours été initié au moins 12 heures après l'acte chirurgical comme le préconisent les précautions d'emploi de la molécule. Les recommandations relatives à la réalisation d'actes invasifs non chirurgicaux en réanimation ont également été respectées avec une interruption de l'administration de la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) 2 heures avant la réalisation du geste et repris 6 heures après.
Concernant les contre-indications à l'utilisation de la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®), celles-ci ont été respectées.
Par conséquent, dans notre cohorte, la prescription de la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) semble avoir été conforme aux recommandations d'usage éditées par les sociétés savantes et publiées par l'HAS, recommandations qui ont souligné l'intérêt d'une prise en charge précoce et adaptée [Brun-Buisson *et coll*., 2006 ; Martin *et coll*., 2005 ; HAS, 2007 ; Vidal, 2009].

- ANALYSE DE L'EFFICACITE

✓ <u>Mortalité observée</u>

Dans la présente étude, le taux de mortalité observé au 28ème jour après l'inclusion, en réanimation et à un an, sont respectivement est de 62,1%, 65% et 68%. Ces taux sont très supérieurs à ceux observés dans d'autres études françaises, telles que celles conduites à Renne [Maurice *et coll*., 2005] ou à Strasbourg [Jeannot, 2008], où les taux de mortalité à J28 ont été

évalués à 35% et 32,4% respectivement. Cependant, ces registres regroupent une population de patients probablement moins graves, comme en témoignent leurs scores IGS II de 59 points contre 70 points dans la présente étude.

Ces taux sont supérieurs à la mortalité globale observée dans les essais PROWESS, ENHANCE et la base de données INDEPTH qui rapportent respectivement des taux de mortalité de 24,7%, 25,3% et 25,1% [Bernard *et coll*., 2001 ; Vincent *et coll*., 2005 ; Payen *et coll.*, 2007]. Toutefois, là aussi, nos patients présentent des atteintes septiques plus graves, comme en témoigne le nombre moyen de défaillances d'organe de 3,3 dans la présente étude, comparativement à ceux respectivement estimés à 2,4, 2,6 et 2,7 dans les essais PROWESS, ENHANCE et la base de données INDEPTH.

✓ Validité du score IGS II

Dans la présente étude, le score IGS II a permis un calcul prédictif du taux de mortalité de chaque groupe de patients et a été choisi comme élément comparatif avec les taux de mortalité effectivement observés. Grâce à l'utilisation de ce score, nous avons pu mettre en évidence une différence de 20,9% entre le taux de mortalité observé à J28 chez les patients ayant reçu un traitement par la rhPCA et le taux de mortalité prédit par le score IGS II.

Néanmoins afin de ne pas se livrer à des interprétations erronées des résultats concernant la mortalité, il convient de revenir sur la signification du score IGS II.

Tout d'abord l'IGS (Indice de Gravité Simplifié) est un système simplifié d'évaluation de la sévérité des patients, créé à partir d'une appréciation critique du premier système APACHE (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*). Le choix des paramètres à coter présents dans la première version IGS I, de même que le poids de ceux-ci, était fondé sur l'arbitraire. Leur cotation se faisait à partir des données les plus péjoratives survenant au cours des 24 premières heures passées en réanimation. La validation initiale de ce score s'est basée sur un panel de 679 malades admis dans 8 services de réanimation. Ce score a été mis à jour grâce à l'utilisation de méthodes statistiques appropriées permettant de tester la corrélation entre les variables entrant dans le score et la mortalité hospitalière, et de mieux préciser leur stratification et leur poids respectif. Le système final a conservé son approche pragmatique et comporte dorénavant 17 paramètres dont le poids oscille entre 1 et 26 et qui doivent être pris en compte dans les 24 premières heures du séjour en réanimation. La définition de ces paramètres s'est effectuée sur un panel de 13 152 patients de réanimation provenant de 137 services de réanimation de 12 pays différents dont les Etats-Unis. Parmi ces patients, 10 %

seulement proviennent de centres français. L'IGS II est le score de gravité le plus utilisé en France et en Europe.

Cependant, il convient d'être prudent quant à l'interprétation de la mortalité prédite par le score IGS II. En effet, le score IGS II est un outil statistique qui a été développé il y a une quinzaine d'années maintenant à partir de données anciennes. Depuis cette période, la prise en charge des patients en réanimation a évolué et s'est modernisée avec la publication de recommandations internationales, et tout ceci a certainement entraîné un changement aussi bien dans le pronostic que dans la mortalité hospitalière des patients. On peut donc se demander si le score IGS II, en l'état actuel des choses et non réactualisé, utilisé de nos jours ne serait pas responsable d'une surestimation du risque de décès des patients chez lesquels il est utilisé.

✓ Défaillances d'organes

A l'heure actuelle, seulement deux études rapportent les effets de la rhPCA sur l'évolution des défaillances d'organe au cours des syndromes septiques graves. Il est donc délicat de tirer des conclusions en raison du manque de données disponibles dans la littérature.

De plus, mettre en évidence l'effet d'un nouveau traitement sur l'évolution des défaillances d'organes au cours des syndromes septiques graves nécessite une méthodologie rigoureuse compte tenu de la multitude des paramètres qui entrent en jeu dans leur survenue et dans leur résolution. En effet, il ne semble pas concevable de vouloir démontrer, par exemple, l'effet hémodynamique d'un nouveau traitement si les méthodes de remplissage vasculaire et d'administration d'amine ne sont pas standardisées, et diffèrent d'un patient à l'autre. Seule une étude menée à large échelle sera à même d'inclure suffisamment de patients pour constituer des sous groupes de patients homogènes, tant dans leurs défaillances que dans les techniques de réanimation qui ont été entreprises.

ANALYSE DE LA TOLERANCE

Dans notre étude, l'incidence des complications hémorragiques dites graves, telles qu'elles ont été définies dans l'essai PROWESS [Bernard *et coll*., 2001], est de 3% (2/66). Ce taux est comparable à ceux observés dans l'étude PROWESS et les autres essais internationaux, qui estiment que l'incidence de ces complications serait comprise entre 2,4% à 3,6% [Vincent *et coll.*, 2005], et reste faible.

CONCLUSION

L'analyse de la pratique des unités de réanimation médicale du CHU de Nancy au cours de la période d'étude de janvier 2005 à décembre 2008, a mis en évidence que, parmi tous les patients ayant présenté un choc septique, ceux ayant reçu un traitement par la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) ont présenté un état dont le degré de sévérité est certain.

En effet, les patients ayant reçu un traitement par la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) se sont caractérisés par un nombre moyen de défaillances d'organe de 3,3 ± 1.3 et un score IGS II moyen à l'admission de 70 ± 19 points, paramètres supérieurs à ceux caractérisant les patients de la littérature.

Aussi, la gravité de l'état des patients traités par la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) dans cette étude rend difficile la comparaison avec les études déjà publiées dans la littérature, la population étant ici particulièrement grave.

Ainsi, malgré une prise en charge standardisée par des équipes entraînées, la mortalité des patients ayant reçu le traitement par la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) reste très élevée (62.1% à J28).

Concernant les traitements associés et leur délai d'administration, notamment l'antibiothérapie, le remplissage vasculaire et les catécholamines, la pratique des équipes médicales apparaît conforme aux études et recommandations récentes qui ont souligné l'intérêt d'une prise en charge précoce et adaptée. Cela suggère que la gravité des malades n'a pas été due à un retard de prise en charge de l'infection elle-même et de la défaillance hémodynamique.

L'analyse de la pratique des unités de réanimation médicale du CHU de Nancy au cours de la période d'étude de janvier 2005 à décembre 2008, a également mis en évidence que seuls 10,16% des patients ayant présenté un choc septique ont bénéficié d'un traitement par la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®).

Il faut également remarquer que 41,3% des patients ayant présenté un choc septique avec au moins deux défaillances d'organes n'ont pas bénéficié d'un traitement par la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®). Il aurait été intéressant de caractériser davantage ces patients afin de déterminer la raison pour laquelle un traitement par la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) n'a pas été instauré.

En effet, les patients ont-ils été jugés trop graves ou pas assez pour bénéficier d'un traitement par la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) ? Ont-ils été en limitation de soins ? Ont-ils tous présenté des contre-indications à la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) ? Le délai de prise en charge recommandé était-il dépassé ? Ou même existe-t-il une non adhésion de certains médecins à cette thérapeutique ?
L'ouverture d'un registre permettrait de répondre à toutes ces questions et de faire évoluer l'utilisation de la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®) au sein des unités de réanimation médicale du CHU de Nancy.

Dans notre étude, l'incidence des complications hémorragiques dites graves, telles qu'elles ont été définies dans l'essai PROWESS [Bernard *et coll.*, 2001], est de 3%. Ce taux, qui reste relativement faible, est comparable à ceux observés dans l'étude PROWESS et les autres essais internationaux.

Des doutes subsistent néanmoins sur le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du XIGRIS®. Cependant, devant l'absence de nouvelles données issues d'essais larges internationaux susceptibles de démontrer le bénéfice réel de cette thérapeutique et en l'absence de thérapeutique alternative le pragmatisme doit inciter à l'utilisation de la drotrécogine alfa activée (XIGRIS®).

ANNEXES

Annexe 1 : Prix des différentes molécules utilisées en thérapeutique au cours du choc septique au CHU de Nancy *106*

Annexe 2 : Ordonnance pour la prescription des spécialités médicamenteuses onéreuses de la Tarification à l'Activité (T2A) au CHU de Nancy..... *107*

Annexe 3 : Feuille de calcul de la posologie (doses et rythme d'administration) de la drotrécogine alfa (activée), XIGRIS®, en fonction du poids du patient..... *108*

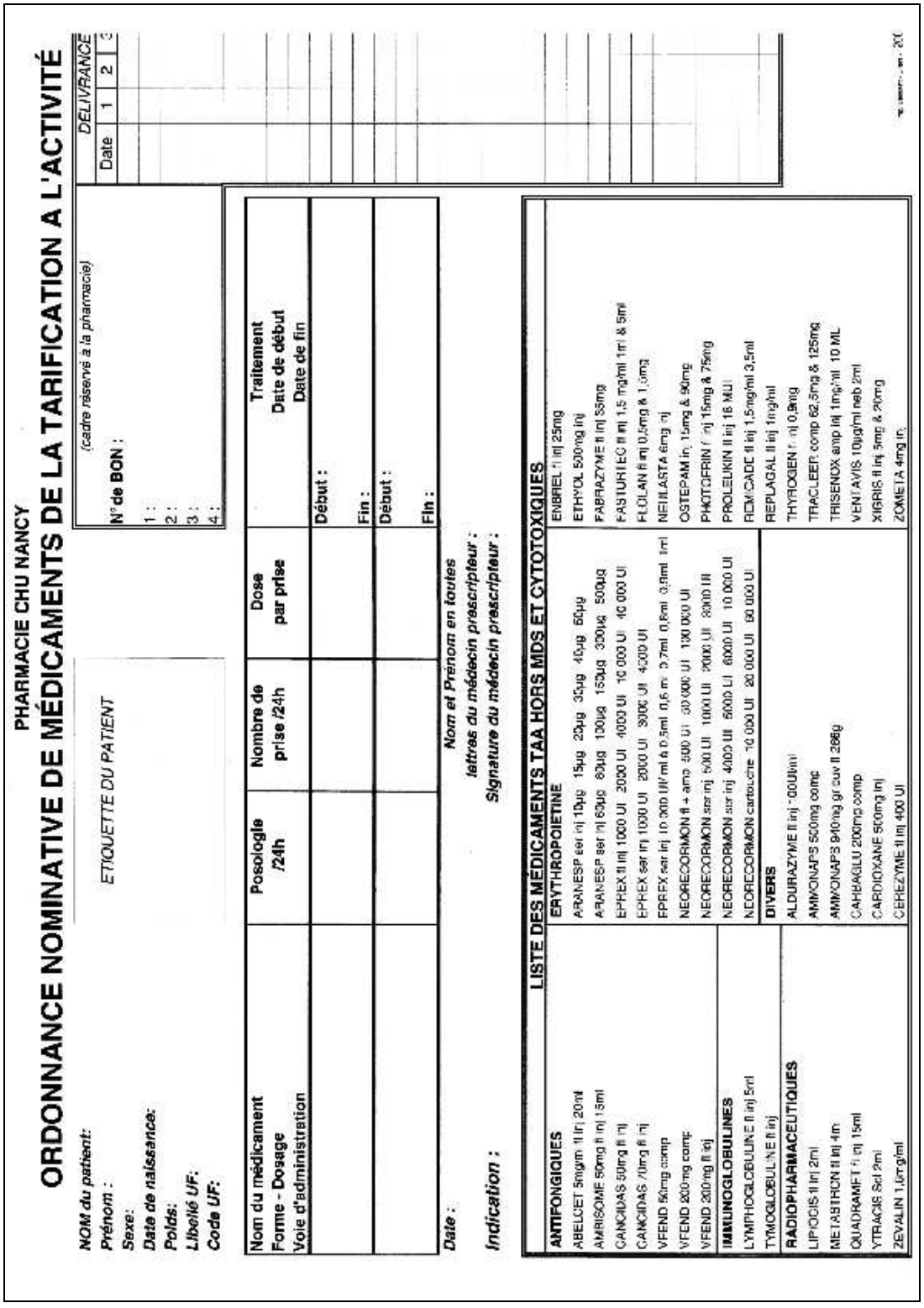
Annexe 4 : Calcul du score IGS II [d'après Le Gall et coll., 1983]..... *109*

Annexe 5 : Définition des variables pour le calcul du score IGS II [d'après Le Gall et coll., 1983]. *110*

Annexe 1 : Prix de différentes molécules utilisées en thérapeutique au cours du choc septique au CHU de Nancy

Agents pharmacologiques	Spécialités médicamenteuses	Voie d'administration	Quantité / Volume / Concentration	Prix TTC (euros)
Drotrécogine alfa (activée)	XIGRIS®	injectable	20 mg	969.95
	XIGRIS®	injectable	5 mg	242.49
Catécholamines	Adrénaline	injectable	5 mg / 5 ml	0.61
	Noradrénaline	injectable	8 mg / 4 ml	3.73
	Dopamine	injectable	200 mg / 5 ml	0.36
	Dobutamine	injectable	250 mg / 20 ml	0.68
Corticoïdes	Hydrocortisone	injectable	100 mg / 2 ml	1.73
	Hydrocortisone	injectable	500 mg / 5 ml	5.41
Solutés de remplissage	VIALEBEX® 20%	injectable	20 g / 100 ml	39.54
	RINGER LACTATE®	injectable	1000 ml	0.66
	NaCl 0,9%	injectable	1000 ml	0.64
	VOLUVEN®	injectable	500 ml	9.72
	GELOFUSINE® 4%	injectable	500 ml	3.97
Antibiotiques	AMIKLIN®	injectable	250 mg	0.81
	AMIKLIN®	injectable	500 mg	1.24
	AMIKLIN®	injectable	1 g	3.23
	AUGMENTIN®	injectable	1 g	0.81
	AUGMENTIN®	injectable	2 g	1.26
	CIFLOX®	injectable	200 mg	3.43
	CIFLOX®	injectable	400 mg	3.07
	CLAFORAN®	injectable	1 g	0.56
	CLAFORAN®	injectable	2 g	1.36
	DALACINE®	injectable	600 mg	7.15
	FLAGYL® 0,5%	injectable	500 mg	3.36
	FORTUM®	injectable	1 g	2.61
	FORTUM®	injectable	2 g	3.03
	FOSFOCINE®	injectable	1 g	6.63
	FOSFOCINE®	injectable	4 g	16.86
	GENTAMICINE®	injectable	10 mg	0.25
	GENTAMICINE®	injectable	40 mg	0.25
	GENTAMICINE®	injectable	80 mg	0.25
	INVANZ®	injectable	1 g	36.77
	OFLOCET®	injectable	200 mg	1.44
	PENICILLINE G®	injectable	1 MUI	1.52
	PENICILLINE G®	injectable	5 MUI	2.94
	RIFADINE®	injectable	600 mg	4.49
	ROCEPHINE®	injectable	1 g	0.56
	ROCEPHINE®	injectable	2 g	1.28
	TAVANIC®	injectable	500 mg	20.72
	TAZOCILLINE®	injectable	4 g	6.45
	TIENAM®	injectable	500 mg	13.07
	VANCOMYCINE®	injectable	250 mg	1.50
	VANCOMYCINE®	injectable	500 mg	1.54
	VANCOMYCINE®	injectable	1 g	2.83
	ZOVIRAX®	injectable	250 mg	1.37
	ZOVIRAX®	injectable	500 mg	1.58
	ZYVOXID®	injectable	600 mg	63.30

Annexe 2 : Ordonnance pour la prescription des spécialités médicamenteuses onéreuses de la Tarification à l'Activité (T2A) au CHU de Nancy



PHARMACIE CHU NANCY

ORDONNANCE NOMINATIVE DE MÉDICAMENTS DE LA TARIFICATION A L'ACTIVITÉ

NOM du patient:
Prénom :
Sexe:
Date de naissance:
Poids:
Libellé UF:
Code UF:

ETIQUETTE DU PATIENT

(cadre réservé à la pharmacie)

N° de BON :

1 :
2 :
3 :
4 :

DELIVRANCE

Date	1	2	3

Nom du médicament Forme - Dosage Voie d'administration	Posologie /24h	Nombre de prise /24h	Dose par prise	Traitement Date de début Date de fin
				Début : Fin :
				Début : Fin :

Date :

Nom et Prénom en toutes lettres du médecin prescripteur :

Signature du médecin prescripteur :

Indication :

LISTE DES MÉDICAMENTS TAA HORS MDS ET CYTOTOXIQUES

ANTIFONGIQUES
ABELCET 5mg/m fl inj 20ml
AMBISOME 50mg fl inj 13ml
CANCIDAS 50mg fl inj
CANCIDAS 70mg fl inj
VFEND 50mg comp
VFEND 200mg comp
VFEND 200mg fl inj

IMMUNOGLOBULINES
LYMPHOGLOBULINE fl inj 5ml
TYMOGLOBULINE fl inj

RADIOPHARMACEUTIQUES
LIPIODIS fl inj 2ml
METABITRON fl inj 4m
QUADRAMET fl inj 15ml
YTRIACIS 5ml 2ml
ZEVALIN 1,6mg/ml

ERYTHROPOIETINE
ARANESP ser inj 10µg 15µg 20µg 30µg 40µg 60µg
ARANESP ser inj 60µg 80µg 100µg 150µg 300µg 500µg
EPREX fl inj 1000 UI 2000 UI 4000 UI 10 000 UI 40 000 UI
EPREX ser inj 1000 UI 2000 UI 3000 UI 4000 UI
EPREX ser inj 10 000 UI/ml à 0,5ml 0,6 ml 0,7ml 0,8ml 0,9ml 1ml
NEORECORMON fl + amp 500 UI 30 000 UI 100 000 UI
NEORECORMON ser inj 500 UI 1000 UI 2000 UI 3000 UI
NEORECORMON ser inj 4000 UI 5000 UI 6000 UI 10 000 UI
NEORECORMON cartouche 10 000 UI 20 000 UI 30 000 UI

DIVERS
ALDURAZYME fl inj 100U/ml
AMMONAPS 500mg comp
AMMONAPS 940mg gr suv fl 286g
CARBAGLU 200mg comp
CARDIOXANE 500mg inj
CEREZYME fl inj 400 UI
ENBREL fl inj 25mg
ETHYOL 500mg inj
FABRAZYME fl inj 35mg
FASTURTEC fl inj 1,5 mg/ml 1ml & 5ml
FLOLAN fl inj 0,5mg & 1,5mg
NEXILASTA 6mg inj
OSTEOPAM inj 15mg & 90mg
PHOTOFRIN fl inj 15mg & 75mg
PROLEUKIN fl inj 18 MUI
REMICADE fl inj 1,5mg/ml 3,5ml
REPLAGAL fl inj 1mg/ml
THYROGEN fl inj 0,9mg
TRACLEER comp 62,5mg & 125mg
TRISENOX amp inj 1mg/ml 10 ML
VENTAVIS 10µg/ml neb 2ml
XIGRIS fl inj 5mg & 20mg
ZOMETA 4mg inj

Annexe 3 : Feuille de calcul de la posologie (doses et rythme d'administration) de la drotrécogine alfa (activée), XIGRIS®, en fonction du poids du patient

Date de prescription	3/27/2009
Nom du patient	X
Poids (kg)	84
Prescripteur	Y

PHARMACIE CENTRALE
CHU NANCY

FICHE SUIVI - TRAITEMENT PAR XIGRIS

Dose totale (mg)	**193.5**
Nombre Total de flacons à 5mg	**3**
Nombre Total de flacons à 20mg	**9**
Nombre de perfusions identiques	**9**
- Dose de chaque perfusion	**20**
- Durée indicative de chaque perfusion (h:min)	**9:55**
- Débit de perfusion (ml/h)	**10.1**
- Volume de poche à utiliser (ml)	**100**
Perfusion d'ajustement	
- Dose de la perfusion	**15**
- Durée indicative de la perfusion (h:min)	**6:40**
- Débit de perfusion (ml/h)	**13.4**
- Volume de poche à utiliser (ml)	**100**
Date et heure arrêt	
Date et heure reprise	

REANIMATION MEDICALE	Date et heure théoriques JJ/MM/AA HH:MM	Nombre de flacons à 5mg nécessaires	Nombre de flacons à 5mg délivrés	Nombre de flacons à 20mg nécessaires	Nombre de flacons à 20mg délivrés	Nouveau plan de prise	Heure d'administration
1ère perfusion	27/03/09 17:00	0		1			
2ième perfusion	28/03/09 02:55	0		1			
3ième perfusion	28/03/09 12:50	0		1			
4ième perfusion	28/03/09 22:45	0		1			
5ième perfusion	29/03/09 08:40	0		1			
6ième perfusion	29/03/09 18:35	0		1			
7ième perfusion	30/03/09 04:30	0		1			
8ième perfusion	30/03/09 14:25	0		1			
9ième perfusion	31/03/09 00:20	0		1			
Perfusion d'ajustement	31/03/09 10:15	3					
Heure de fin théorique	31/03/09 16:55						
Total		3		9			

Annexe 4 : Calcul du score IGS II [d'après Le Gall *et coll.*, 1983]

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Âge (an)												≤ 0						40-59				60	70	75		> 80
																						69	74	79		
FC ($b \cdot min^{-1}$)				40												120-159		> 160								
PAS		> 70						70				100		> 200												
(mmHg)								99				120														
T (°C)												< 39			> 39											
PaO_2/FIO_2				< 100	100-99		> 200																			
Si VA/CPAP																										
Diurèse			< 0,5						0,5-0,99																	
$L \cdot j^{-1}$												≥ 1														
Urée												< 10					10-29,9				> 30					
$mmol \cdot L^{-1}$												0,6					0,6-1,79				> 1,8					
$g \cdot L^{-1}$																										
Globules blancs			< 1,0									1,0-19,9			> 20											
/1 000																										
Kaliémie										< 3		3,0-4,9			> 5											
$mmol \cdot ^{-1}$																										
Natrémie								< 125				125-144	≥ 45													
$mmol \cdot L^{-1}$																										
HCO_3							< 15			15-19		≥ 0														
$mmol \cdot L^{-1}$																										
Bilirubine												< 68,4				68,4-102				> 102						
$mmol \cdot L^{-1}$												< 40								> 60						
$mg \cdot L^{-1}$																										
Glasgow (points)	< 6	6 à 8				9 à 10						14-15														
Maladies chroniques																				Métastasés	Hématologie				sida	
Type d'admission												Chirurgie programmée					Médical		Chirurgie urgente							
Total																										

Annexe 5 : Définition des variables pour le calcul du score IGS II [d'après Le Gall *et coll.*, 1983]

Variable IGS II	Définition de la variable
Âge	Au dernier anniversaire
Fréquence cardiaque	Noter la valeur la plus anormale pendant les 24 premières heures (bradycardie ou tachycardie)
($b \cdot min^{-1}$)	l'arrêt cardiaque (11 points)
	la tachycardie (> 160) (7 points),
	exemple Si AC + tachycardie < 160 : compter 11 points
Pression artérielle systolique	Si la PAS varie de 60 à 205 mmHg compter 13 points
	(correspondant à une PAS de 60)
Température centrale	Tenir compte de la température la plus élevée
Rapport PaO_2/FIO_2	Prendre la valeur la plus basse du rapport
	Si le malade n'est ni ventilé, ni sous CPA : compter 0
Débit urinaire	Si le malade ne reste pas 24 heures, noter la diurèse totale observée pendant la durée de séjour et extrapoler la diurèse de 24 heures
	(exemple : 1 L en 8 heures, 3 L en 24 heures)
Urée sanguine	Prendre la valeur la plus élevée en $mmol \cdot L^{-1}$ ou $g \cdot L^{-1}$
Globules blancs	Prendre la valeur la plus anormale (haute ou basse). Diviser les chiffres donnés par 1000
	(exemple : 22 000 blancs = 22 et 900 blancs = 0,9)
Kaliémie- Natrémie -HCO_3-	Prendre la valeur la plus anormale haute ou basse en $mmol \cdot L^{-1}$
Bilirubinémie	Prendre la valeur la plus anormale haute ou basse en $mmol \cdot L^{-1}$
Score de Glasgow	Noter la valeur la plus haute en $mg \cdot L^{-1}$ ou en
	$\mu mol \cdot L^{-1}$
Type d'admission	Prendre la valeur la plus basse des 24 heures, avant sédation
	Si le patient est sédaté, prendre le score estimé avant la sédation,
	par l'interrogatoire ou les données de l'observation
Sida	Malade chirurgical : malade opéré, dans la semaine qui précède ou suit l'admission
	Malade programmé : malade dont l'intervention chirurgicale est prévue au moins 24 heures avant l'opération
	Malade non programmé : malade dont l'intervention chirurgicale n'était pas prévue 24 h avant l'opération
Hémopathies malignes	Malade HIV+ avec manifestations cliniques comme pneumocystose, Sarcome de Kaposi, lymphome, tuberculose ou infection à toxoplasme
Cancers métastasés	Lymphome, leucémie aiguë, myélome multiple
	Prouvés par chirurgie, scanographie ou autre méthode

BIBLIOGRAPHIE

1. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers.
Bmj, 1998, **317**: 235-40.

2. ABRAHAM E.
Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis.
Intensive Care Med, 1999, **25**: 556-66.

3. ANNANE D., BELLISSANT E. and CAVAILLON J.M.
Septic shock.
Lancet, 2005, **365**: 63-78.

4. ANNANE D., SEBILLE V., CHARPENTIER C., BOLLAERT P.E., FRANCOIS B., KORACH J.M., CAPELLIER G., COHEN Y., AZOULAY E., TROCHE G., CHAUMET-RIFFAUD P. and BELLISSANT E.
Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock.
Jama, 2002, **288**: 862-71.

5. BAJZAR L., JAIN N., WANG P. and WALKER J.B.
Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: not just an inhibitor of fibrinolysis.
Crit Care Med, 2004, **32**: S320-4.

6. BARBER R.C., CHANG L.Y., PURDUE G.F., HUNT J.L., ARNOLDO B.D., ARAGAKI C.C. and HORTON J.W.
Detecting genetic predisposition for complicated clinical outcomes after burn injury.
Burns, 2006, **32**: 821-7.

7. BARNES P.J.
Beta-adrenergic receptors and their regulation.
Am J Respir Crit Care Med, 1995, **152**: 838-60.

8. BARRETT L.K., ORIE N.N., TAYLOR V., STIDWILL R.P., CLAPP L.H. and SINGER M.
Differential effects of vasopressin and norepinephrine on vascular reactivity in a long-term rodent model of sepsis.
Crit Care Med, 2007, **35**: 2337-43.

9. BELLISSANT E. and ANNANE D.
Effect of hydrocortisone on phenylephrine--mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock.
Clin Pharmacol Ther, 2000, **68**: 293-303.

10. BELLOMO R., MCGRATH B. and BOYCE N.
In vivo catecholamine extraction during continuous hemodiafiltration in inotrope-dependent patients.
ASAIO Trans, 1991, **37**: M324-5.

11. BERNARD G.R., ELY E.W., WRIGHT T.J., FRAIZ J., STASEK J.E., JR., RUSSELL J.A., MAYERS I., ROSENFELD B.A., MORRIS P.E., YAN S.B. and HELTERBRAND J.D.
Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis.
Crit Care Med, 2001, **29**: 2051-9.

12. BERNARD G.R., VINCENT J.L., LATERRE P.F., LAROSA S.P., DHAINAUT J.F., LOPEZ-RODRIGUEZ A., STEINGRUB J.S., GARBER G.E., HELTERBRAND J.D., ELY E.W. and FISHER C.J., JR.
Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis.
N Engl J Med, 2001, **344**: 699-709.

13. BERNARDIN G., STROSBERG A.D., BERNARD A., MATTEI M. and MARULLO S.
Beta-adrenergic receptor-dependent and -independent stimulation of adenylate cyclase is impaired during severe sepsis in humans.
Intensive Care Med, 1998, **24**: 1315-22.

14. BILBAULT P., LAVAUX T., LAUNOY A., GAUB M.P., MEYER N., OUDET P., POTTECHER T., JAEGER A. and SCHNEIDER F.
Influence of drotrecogin alpha (activated) infusion on the variation of Bax/Bcl-2 and Bax/Bcl-xl ratios in circulating mononuclear cells: a cohort study in septic shock patients.
Crit Care Med, 2007, **35**: 69-75.

15. BOCHUD P.Y., BONTEN M., MARCHETTI O. and CALANDRA T.
Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review.
Crit Care Med, 2004, **32**: S495-512.

16. BOCHUD P.Y. and CALANDRA T.
Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment.
Bmj, 2003, **326**: 262-6.

17. BONE R.C., BALK R.A., CERRA F.B., DELLINGER R.P., FEIN A.M., KNAUS W.A., SCHEIN R.M. and SIBBALD W.J.
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**: 1644-55.

18. BONE R.C., GRODZIN C.J. and BALK R.A.
Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process.
Chest, 1997, **112**: 235-43.

19. BRADY A.J., POOLE-WILSON P.A., HARDING S.E. and WARREN J.B.
Nitric oxide production within cardiac myocytes reduces their contractility in endotoxemia.
Am J Physiol, 1992, **263**: H1963-6.

20. BRESLOW M.J. and LIGIER B.
Hyperadrenergic states.
Crit Care Med, 1991, **19**: 1566-79.

21. BUCKLEY J.F., SINGER M. and CLAPP L.H.
Role of KATP channels in sepsis.
Cardiovasc Res, 2006, **72**: 220-30.

22. CAUWELS A. and BROUCKAERT P.
Critical role for small and large conductance calcium-dependent potassium channels in endotoxemia and TNF toxicity.
Shock, 2008, **29**: 577-82.

23. CITTANOVA M.L., LEBLANC I., LEGENDRE C., MOUQUET C., RIOU B. and CORIAT P.
Effect of hydroxyethylstarch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients.
Lancet, 1996, **348**: 1620-2.

24. CLUTTER W.E., BIER D.M., SHAH S.D. and CRYER P.E.
Epinephrine plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man.
J Clin Invest, 1980, **66**: 94-101.

25. COBB J.P. and DANNER R.L.
Nitric oxide and septic shock.
Jama, 1996, **275**: 1192-6.

26. CREASEY A.A. and REINHART K.
Tissue factor pathway inhibitor activity in severe sepsis.
Crit Care Med, 2001, **29**: S126-9.

27. CZAIKA G., GINGRAS Y., ZHU E. and COMTOIS A.S.
Induction of the ATP-sensitive potassium (uK(ATP)-1) channel by endotoxemia.
Muscle Nerve, 2000, **23**: 967-9.

28. DEHNE M.G., MUHLING J., SABLOTZKI A., PAPKE G., KUNTZSCH U. and HEMPELMANN G.
[Effect of hydroxyethyl starch solution on kidney function in surgical intensive care patients].
Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 1997, **32**: 348-54.

29. DELLINGER R.P., CARLET J.M., MASUR H., GERLACH H., CALANDRA T., COHEN J., GEA-BANACLOCHE J., KEH D., MARSHALL J.C., PARKER M.M., RAMSAY G., ZIMMERMAN J.L., VINCENT J.L. and LEVY M.M.
Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock.
Crit Care Med, 2004, **32**: 858-73.

30. DELLINGER R.P., LEVY M.M., CARLET J.M., BION J., PARKER M.M., JAESCHKE R., REINHART K., ANGUS D.C., BRUN-BUISSON C., BEALE R., CALANDRA T., DHAINAUT J.F., GERLACH H., RANIERI M., RAMSAY G., SEVRANSKY J., THOMPSON B.T., TOWNSEND S., VENDER J.S., ZIMMERMAN J.L. and VINCENT J.L.
Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008.
Crit Care Med, 2008, **36**: 296-327.

31. DHAINAUT J.F., GAILLEZ C. and CARIOU A.
[Mechanisms involved in the activation of the protein C pathway in sepsis].
Ann Fr Anesth Reanim, 2003, **22 Spec No 1**: 3-11.

32. DIEHL J.L. and BORGEL D.
Sepsis and coagulation.
Curr Opin Crit Care, 2005, **11**: 454-60.

33. ENSINGER H., STEIN B., JAGER O., GRUNERT A. and AHNEFELD F.W.
Relationship between infusion rates, plasma concentrations, and cardiovascular and metabolic effects during the infusion of norepinephrine in healthy volunteers.
Crit Care Med, 1992, **20**: 1250-6.

34. ESMON C.
The protein C pathway.
Crit Care Med, 2000, **28**: S44-8.

35. ESMON C, GU J.M., XU J., QU D., STEARNS-KUROSAWA D.J. and KUROSAWA S.
Regulation and functions of the protein C anticoagulant pathway.
Haematologica, 1999, **84**: 363-8.

36. FAUST S.N., LEVIN M., HARRISON O.B., GOLDIN R.D., LOCKHART M.S., KONDAVEETI S., LASZIK Z., ESMON C.T. and HEYDERMAN R.S.
Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis.
N Engl J Med, 2001, **345**: 408-16.

37. FERNANDES JUNIOR C.J., IERVOLINO M., NEVES R.A., SAMPAIO E.L. and KNOBEL E.
Interstitial myocarditis in sepsis.
Am J Cardiol, 1994, **74**: 958.

38. FLECK A.
Computer models for metabolic studies on plasma proteins.
Ann Clin Biochem, 1985, **22 (Pt 1)**: 33-49.

39. FOWLER D.E. and WANG P.
The cardiovascular response in sepsis: proposed mechanisms of the beneficial effect of adrenomedullin and its binding protein (review).
Int J Mol Med, 2002, **9**: 443-9.

40. GIBOT S., LEVY B., NEVIERE R., CARIOU A. and LESUR O.
[Myocardial dysfunction and septic shock].
Med Sci (Paris), 2004, **20**: 1115-8.

41. GONZALEZ-REY E., CHORNY A., VARELA N., ROBLEDO G. and DELGADO M.
Urocortin and adrenomedullin prevent lethal endotoxemia by down-regulating the inflammatory response.
Am J Pathol, 2006, **168**: 1921-30.

42. GROVER R., ZACCARDELLI D., COLICE G., GUNTUPALLI K., WATSON D. and VINCENT J.L.
An open-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor, N(G)-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88), in patients with septic shock. Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group.
Crit Care Med, 1999, **27**: 913-22.

43. HENNEKE P. and GOLENBOCK D.T.
Innate immune recognition of lipopolysaccharide by endothelial cells.
Crit Care Med, 2002, **30**: S207-13.

44. HINSHAW L.B., BELLER B.K., ARCHER L.T. and BENJAMIN B.
Hypoglycemic response of blood to live Escherichia coli organisms and endotoxin.
J Surg Res, 1976, **21**: 141-50.

45. HOFFMAN M.
A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa.
Blood Rev, 2003, **17 Suppl 1**: S1-5.

46. HOLLENBERG S.M., TANGORA J.J., PIOTROWSKI M.J., EASINGTON C. and PARRILLO J.E.
Impaired microvascular vasoconstrictive responses to vasopressin in septic rats.
Crit Care Med, 1997, **25**: 869-73.

47. HOLMES C.L., PATEL B.M., RUSSELL J.A. and WALLEY K.R.
Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock.
Chest, 2001, **120**: 989-1002.

48. HOTCHKISS R.S. and KARL I.E.
The pathophysiology and treatment of sepsis.
N Engl J Med, 2003, **348**: 138-50.

49. ISOBE H., OKAJIMA K., UCHIBA M., MIZUTANI A., HARADA N., NAGASAKI A. and OKABE K.
Activated protein C prevents endotoxin-induced hypotension in rats by inhibiting excessive production of nitric oxide.
Circulation, 2001, **104**: 1171-5.

50. JANEWAY C.A., JR. and MEDZHITOV R.
Innate immune recognition.
Annu Rev Immunol, 2002, **20**: 197-216.
51. JARDIN F. and BOURDARIAS J.P.
Cardiac dysfunction in sepsis.
Intensive Care Med, 1998, **24**: 990-2.

52. KANJI S., PERREAULT M.M., CHANT C., WILLIAMSON D. and BURRY L.
Evaluating the use of Drotrecogin alfa (activated) in adult severe sepsis: a Canadian multicenter observational study.
Intensive Care Med, 2007, **33**: 517-23.

53. KOPIN I.J.
Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance.
Pharmacol Rev, 1985, **37**: 333-64.

54. LANCEL S., TISSIER S., MORDON S., MARECHAL X., DEPONTIEU F., SCHERPEREEL A., CHOPIN C. and NEVIERE R.
Peroxynitrite decomposition catalysts prevent myocardial dysfunction and inflammation in endotoxemic rats.
J Am Coll Cardiol, 2004, **43**: 2348-58.

55. LANDRY D.W., LEVIN H.R., GALLANT E.M., ASHTON R.C., JR., SEO S., D'ALESSANDRO D., OZ M.C. and OLIVER J.A.
Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock.
Circulation, 1997, **95**: 1122-5.

56. LANDRY D.W. and OLIVER J.A.
The ATP-sensitive K+ channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog.
J Clin Invest, 1992, **89**: 2071-4.

57. LE GALL J.R., LOIRAT P. and ALPEROVITCH A.
Simplified acute physiological score for intensive care patients.
Lancet, 1983, **2**: 741.

58. LEONE M., BOURGOIN A., ANTONINI F., ALBANESE J. and MARTIN C.
[Which therapeutic prospects in the septic syndrome?].
Ann Fr Anesth Reanim, 2003, **22**: 798-808.

59. LEONE M. and BOYLE W.A.
Decreased vasopressin responsiveness in vasodilatory septic shock-like conditions.
Crit Care Med, 2006, **34**: 1126-30.

60. LEVI M., LEVY M., WILLIAMS M.D., DOUGLAS I., ARTIGAS A., ANTONELLI M., WYNCOLL D., JANES J., BOOTH F.V., WANG D., SUNDIN D.P. and MACIAS W.L.
Prophylactic heparin in patients with severe sepsis treated with drotrecogin alfa (activated).
Am J Respir Crit Care Med, 2007, **176**: 483-90.

61. LEVI M. and TEN CATE H.
Disseminated intravascular coagulation.
N Engl J Med, 1999, **341**: 586-92.

62. LEVY B., VALTIER M., DE CHILLOU C., BOLLAERT P., CANE D. and MALLIE J.P.
Beneficial effects of L-canavanine, a selective inhibitor of inducible nitric oxide synthase, on lactate metabolism and muscle high energy phosphates during endotoxic shock in rats.
Shock, 1999, **11**: 98-103.

63. LEW W.Y., YASUDA S., YUAN T. and HAMMOND H.K.
Endotoxin-induced cardiac depression is associated with decreased cardiac dihydropyridine receptors in rabbits.
J Mol Cell Cardiol, 1996, **28**: 1367-71.

64. LOPEZ A., LORENTE J.A., STEINGRUB J., BAKKER J., MCLUCKIE A., WILLATTS S., BROCKWAY M., ANZUETO A., HOLZAPFEL L., BREEN D., SILVERMAN M., TAKALA J., DONALDSON J., ARNESON C., GROVE G., GROSMAN S. and GROVER R
Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock.
Crit Care Med, 2004, **32**: 21-30.

65. MACARTHUR H., WESTFALL T.C., RILEY D.P., MISKO T.P. and SALVEMINI D.
Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock.
Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, **97**: 9753-8.

66. MACIAS W.L., DHAINAUT J.F., YAN S.C., HELTERBRAND J.D., SEGER M., JOHNSON G., 3RD and SMALL D.S.
Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis.
Clin Pharmacol Ther, 2002, **72**: 391-402.

67. MANSART A., BOLLAERT P.E., GIUMMELLY P., CAPDEVILLE-ATKINSON C. and ATKINSON J.
Effects of dexamethasone and L-canavanine on the intracellular calcium-contraction relation of the rat tail artery during septic shock.
Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006, **291**: H1177-82.

68. MARIK P.E. and LIPMAN J.
The definition of septic shock: implications for treatment.
Crit Care Resusc, 2007, **9**: 101-3.

69. MARTIN C., GARNIER F. and VALLET B.
[Recommendations for management of severe sepsis and septic shock. Surviving sepsis campaign].
Ann Fr Anesth Reanim, 2005, **24**: 440-3.

70. MAURICE A., SEGUIN P., AGUILLON D., CHANAVAZ C. and MALLEDANT Y.
[Activated protein C treatment: experience about 23 patients in the operative period].
Ann Fr Anesth Reanim, 2005, **24**: 343-6.

71. MCKENNA T.M.
Enhanced vascular effects of cyclic GMP in septic rat aorta.
Am J Physiol, 1988, **254**: R436-42.

72. MCMILLAN M., CHERNOW B. and ROTH B.L.
Hepatic alpha 1-adrenergic receptor alteration in a rat model of chronic sepsis.
Circ Shock, 1986, **19**: 185-93.

73. MEBAZAA A., DE KEULENAER G., PAQUERON X., ANDRIES L.J., RATAJCZAK P., FRELIN C., LONGROIS D., PAYEN D., BRUTSAERT D.L. and SYS S.U.
Activation of cardiac endothelium as a compensatory component in endotoxin-induced cardiomyopathy: role of endothelin, prostaglandins, and nitric oxide.
Circulation, 2001, **104**: 3137-44.

74. MEDZHITOV R.
Toll-like receptors and innate immunity.
Nat Rev Immunol, 2001, **1**: 135-45.

75. MERCAT A., RICHARD J.C., VIELLE B., JABER S., OSMAN D., DIEHL J.L., LEFRANT J.Y., PRAT G., RICHECOEUR J., NIESZKOWSKA A., GERVAIS C., BAUDOT J., BOUADMA L. and BROCHARD L.
Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.
Jama, 2008, **299**: 646-55.

76. MIKSA M., WU R., CUI X., DONG W., DAS P., SIMMS H.H., RAVIKUMAR T.S. and WANG P.
Vasoactive hormone adrenomedullin and its binding protein: anti-inflammatory effects by up-regulating peroxisome proliferator-activated receptor-gamma.
J Immunol, 2007, **179**: 6263-72.

77. MIRA J.P., CARIOU A., GRALL F., DELCLAUX C., LOSSER M.R., HESHMATI F., CHEVAL C., MONCHI M., TEBOUL J.L., RICHE F., LELEU G., ARBIBE L., MIGNON A., DELPECH M. and DHAINAUT J.F.
Association of TNF2, a TNF-alpha promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality: a multicenter study.
Jama, 1999, **282**: 561-8.

78. MONCADA S. and HIGGS E.A.
Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance.
Eur J Clin Invest, 1991, **21**: 361-74.

79. MONNET X., LAMIA B., ANGUEL N., RICHARD C., BONMARCHAND G. and TEBOUL J.L.
Rapid and beneficial hemodynamic effects of activated protein C in septic shock patients.
Intensive Care Med, 2005, **31**: 1573-6.

80. MONTRAVERS P., QUINTARD H. and PIEDNOIR P.
[Activated proteine C].
Ann Fr Anesth Reanim, 2006, **25**: 270-4.

81. MORELLI A., LANGE M., ERTMER C., BROEKING K., VAN AKEN H., ORECCHIONI A., ROCCO M., BACHETONI A., TRABER D.L., LANDONI G., PIETROPAOLI P. and WESTPHAL M.
Glibenclamide dose response in patients with septic shock: effects on norepinephrine requirements, cardiopulmonary performance, and global oxygen transport.
Shock, 2007, **28**: 530-5.

82. MUTUNGA M., FULTON B., BULLOCK R., BATCHELOR A., GASCOIGNE A., GILLESPIE J.I. and BAUDOUIN S.V.
Circulating endothelial cells in patients with septic shock.
Am J Respir Crit Care Med, 2001, **163**: 195-200.

83. NAKAYAMA S., SIBLEY L., GUNTHER R.A., HOLCROFT J.W. and KRAMER G.C.
Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock.
Circ Shock, 1984, **13**: 149-59.

84. NATANSON C., ESPOSITO C.J. and BANKS S.M.
The sirens' songs of confirmatory sepsis trials: selection bias and sampling error.
Crit Care Med, 1998, **26**: 1927-31.

85. NEVIERE R., FAUVEL H., CHOPIN C., FORMSTECHER P. and MARCHETTI P.
Caspase inhibition prevents cardiac dysfunction and heart apoptosis in a rat model of sepsis.
Am J Respir Crit Care Med, 2001, **163**: 218-25.

86. OPPERT M., SCHINDLER R., HUSUNG C., OFFERMANN K., GRAF K.J., BOENISCH O., BARCKOW D., FREI U. and ECKARDT K.U.
Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock.
Crit Care Med, 2005, **33**: 2457-64.

87. PACHER P., BECKMAN J.S. and LIAUDET L.
Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease.
Physiol Rev, 2007, **87**: 315-424.

88. PACHER P. and SZABO C.
Role of poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) in cardiovascular diseases: the therapeutic potential of PARP inhibitors.
Cardiovasc Drug Rev, 2007, **25**: 235-60.

89. PARKER M.M., SHELHAMER J.H., NATANSON C., ALLING D.W. and PARRILLO J.E.
Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis.
Crit Care Med, 1987, **15**: 923-9.

90. PAULUS W.J., VANTRIMPONT P.J. and SHAH A.M.
Paracrine coronary endothelial control of left ventricular function in humans.
Circulation, 1995, **92**: 2119-26.

91. PAWLINSKI R. and MACKMAN N.
Tissue factor, coagulation proteases, and protease-activated receptors in endotoxemia and sepsis.
Crit Care Med, 2004, **32**: S293-7.

92. PAYEN D., SABLOTZKI A., BARIE P.S., RAMSAY G., LOWRY S., WILLIAMS M., SARWAT S., NORTHRUP J., TOLAND P. and BOOTH F.V.
International integrated database for the evaluation of severe sepsis and drotrecogin alfa (activated) therapy: analysis of efficacy and safety data in a large surgical cohort.
Surgery, 2007, **141**: 548-61.

93. PICKKERS P., DORRESTEIJN M.J., BOUW M.P., VAN DER HOEVEN J.G. and SMITS P.
In vivo evidence for nitric oxide-mediated calcium-activated potassium-channel activation during human endotoxemia.
Circulation, 2006, **114**: 414-21.

94. PRIGENT H., MAXIME V. and ANNANE D.
Science review: mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids.
Crit Care, 2004, **8**: 243-52.

95. RAGHAVAN M. and MARIK P.E.
Management of sepsis during the early "golden hours".
J Emerg Med, 2006, **31**: 185-99.

96. REITHMANN C., HALLSTROM S., PILZ G., KAPSNER T., SCHLAG G. and WERDAN K.
Desensitization of rat cardiomyocyte adenylyl cyclase stimulation by plasma of noradrenaline-treated patients with septic shock.
Circ Shock, 1993, **41**: 48-59.

97. RIVERS E., NGUYEN B., HAVSTAD S., RESSLER J., MUZZIN A., KNOBLICH B., PETERSON E. and TOMLANOVICH M.
Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.
N Engl J Med, 2001, **345**: 1368-77.

98. ROSS S.C. and DENSEN P.
Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency.
Medicine (Baltimore), 1984, **63**: 243-73.

99. SESSLER C.N., PERRY J.C. and VARNEY K.L.
Management of severe sepsis and septic shock.
Curr Opin Crit Care, 2004, **10**: 354-63.

100. SHARSHAR T., CARLIER R., BLANCHARD A., FEYDY A., GRAY F., PAILLARD M., RAPHAEL J.C., GAJDOS P. and ANNANE D.
Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock.
Crit Care Med, 2002, **30**: 497-500.

101. SIBBALD W.J.
An alternative pathway for preclinical research in fluid management.
Crit Care, 2000, **4 Suppl 2**: S8-S15.

102. TEN CATE H., BRANDJES D.P., WOLTERS H.J. and VAN DEVENTER S.J.
Disseminated intravascular coagulation: pathophysiology, diagnosis, and treatment.
New Horiz, 1993, **1**: 312-23.

103. TERAMOTO N.
Physiological roles of ATP-sensitive K+ channels in smooth muscle.
J Physiol, 2006, **572**: 617-24.

104. VALLET B., LUND N., CURTIS S.E., KELLY D. and CAIN S.M.
Gut and muscle tissue PO2 in endotoxemic dogs during shock and resuscitation.
J Appl Physiol, 1994, **76**: 793-800.

105. VAN DE WOUWER M. and CONWAY E.M.
Novel functions of thrombomodulin in inflammation.
Crit Care Med, 2004, **32**: S254-61.

106. VASSAR M.J., FISCHER R.P., O'BRIEN P.E., BACHULIS B.L., CHAMBERS J.A., HOYT D.B. and HOLCROFT J.W.
A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride. The effect of added dextran 70. The Multicenter Group for the Study of Hypertonic Saline in Trauma Patients.
Arch Surg, 1993, **128**: 1003-11; discussion 1011-3.

107. VERHOEF J., HUSTINX W.M., FRASA H. and HOEPELMAN A.I.
Issues in the adjunct therapy of severe sepsis.
J Antimicrob Chemother, 1996, **38**: 167-82.

108. VILLAR J., MACA-MEYER N., PEREZ-MENDEZ L. and FLORES C.
Bench-to-bedside review: understanding genetic predisposition to sepsis.
Crit Care, 2004, **8**: 180-9.

109. VINCENT J.L., BERNARD G.R., BEALE R., DOIG C., PUTENSEN C., DHAINAUT J.F., ARTIGAS A., FUMAGALLI R., MACIAS W., WRIGHT T., WONG K., SUNDIN D.P., TURLO M.A. and JANES J.
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**: 2266-77.

110. VINCENT J.L., ZHANG H., SZABO C. and PREISER J.C.
Effects of nitric oxide in septic shock.
Am J Respir Crit Care Med, 2000, **161**: 1781-5.

111. WADE C.E., KRAMER G.C., GRADY J.J., FABIAN T.C. and YOUNES R.N.
Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies.
Surgery, 1997, **122**: 609-16.

112. WALKER T.A., CURTIS S.E., KING-VANVLACK C.E., CHAPLER C.K., VALLET B. and CAIN S.M.
Effects of nitric oxide synthase inhibition on regional hemodynamics and oxygen transport in endotoxic dogs.
Shock, 1995, **4**: 415-20.

113. WARREN B.L., EID A., SINGER P., PILLAY S.S., CARL P., NOVAK I., CHALUPA P., ATHERSTONE A., PENZES I., KUBLER A., KNAUB S., KEINECKE H.O., HEINRICHS H., SCHINDEL F., JUERS M., BONE R.C. and OPAL S.M.
Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial.
Jama, 2001, **286**: 1869-78.

114. WARRILLOW S., EGI M. and BELLOMO R.
Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study of a potassium channel blocker in patients with septic shock.
Crit Care Med, 2006, **34**: 980-5.

115. WU L.L. and LIU M.S.
Heart sarcolemmal Ca2+ transport in endotoxin shock: I. Impairment of ATP-dependent Ca2+ transport.
Mol Cell Biochem, 1992, **112**: 125-33.

116. YAN S.B. and DHAINAUT J.F.
Activated protein C versus protein C in severe sepsis.
Crit Care Med, 2001, **29**: S69-74.

117. YAN S.B., HELTERBRAND J.D., HARTMAN D.L., WRIGHT T.J. and BERNARD G.R.
Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis.
Chest, 2001, **120**: 915-22.

118. ZEERLEDER S., HACK C.E. and WUILLEMIN W.A.
Disseminated intravascular coagulation in sepsis.
Chest, 2005, **128**: 2864-75.

119. ZENI F., FREEMAN B. and NATANSON C.
Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment.
Crit Care Med, 1997, **25**: 1095-100.

N° d'identification :

TITRE

STRATEGIES THERAPEUTIQUES ACTUELLES DU CHOC SEPTIQUE. POINT PARTICULIER SUR L'UTILISATION DE LA DROTRECOGINE ALFA ACTIVEE (XIGRIS®) AU CHU DE NANCY

Thèse soutenue le 26 octobre 2009
Par COLLIN Solène

RESUME :

L'état de choc septique constitue un véritable problème de santé publique puisqu'il est la principale cause de décès dans les services de réanimation. On estime à 30 000 le nombre de chocs septiques survenant par an en France, et malgré une meilleure connaissance de sa physiopathologie, sa mortalité reste élevée et avoisine encore 50 %. Les dernières recommandations, publiées sous le nom de « *Surviving Sepsis Campaign* » (SSC) [Dellinger *et coll*., 2008], signent une volonté internationale de mettre en oeuvre les mesures nécessaires à l'amélioration du pronostic des patients atteints de choc septique.

L'utilisation de la drotrécogine alfa (activée), commercialisée sous le nom de XIGRIS®, forme recombinante de la protéine C activée humaine (rhPCA) et inhibiteur naturel de la coagulation, constitue l'une des recommandations de la SSC. En raison de ces propriétés anti-thrombotique, anti-apoptotique et anti-inflammatoire, la rhPCA pourrait jouer un rôle clé dans le traitement du choc septique. L'étude PROWESS [Bernard *et c*oll., 2001] a été la première étude à démontrer une efficacité de la rhPCA avec une réduction de la mortalité dans le choc septique. Toutefois, son utilisation en pratique clinique a toujours été controversée sur le plan de son efficacité et celui de sa tolérance.

L'objectif de ce travail a été d'évaluer la pratique de l'utilisation du XIGRIS® en réanimation médicale au CHU de Nancy et de la confronter avec celles de la littérature en terme d'indication, de bénéfice et de tolérance.

Patients et méthodes : L'étude, menée rétrospectivement, a porté sur 66 patients ayant reçu un traitement par la rhPCA (XIGRIS®) dans les deux unités de réanimation médicale du CHU de Nancy sur la période de janvier 2005 à décembre 2008.

Résultats : Sur 649 patients ayant présenté un choc septique, 10,16% (n=66) d'entre eux ont reçu un traitement par la rhPCA. Les taux de mortalités observés chez les patients bénéficiant de la rhPCA, à J28 et à la sortie de réanimation, sont respectivement de 62,1% et 65,2%. Ces résultats sont supérieurs à ceux de la littérature mais la gravité des patients inclus était importante, comme en atteste le taux de mortalité prédit par le score de gravité IGS II de 83%.

L'analyse des pratiques a révélé que la rhPCA a été prescrite et utilisée selon les recommandations internationales.

Deux événements hémorragiques graves ont été recensés, dont une hémorragie intracérébrale.

Discussion : Les caractéristiques des patients ayant un choc septique dans les services de réanimation médicale du CHU de Nancy sont représentatives des données actuelles sur le choc septique. Seuls 10% environ des patients ont bénéficié d'un traitement par la rhPCA. Malgré une prise en charge standardisée par des équipes entraînées, la mortalité des patients ayant reçu un traitement par la rhPCA reste très élevée. L'incidence des effets secondaires indésirables graves est comparable à celle de la littérature et reste faible. Des doutes subsistent néanmoins sur le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du XIGRIS®. Cependant, devant l'absence de nouvelles données issues d'essais larges internationaux susceptibles de démontrer le bénéfice réel de cette thérapeutique et en l'absence de thérapeutique alternative le pragmatisme doit inciter à l'utilisation de la rhPCA (XIGRIS®).

MOTS CLES :
Choc septique, thérapeutique, drotrécogine alfa (activée).

Directeur de thèse	Intitulé du Service	Nature
Bruno LEVY	Service de réanimation médicale Hôpital Brabois – CHU de Nancy 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy	**Expérimentale** □ **Bibliographique** □ **Thème** □

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**