



Séminaire SFMU 2006

Prise en charge précoce du sepsis grave en urgence

Place des thérapeutiques adjuvantes aux urgences

Jacques Levraut, Fabien Lemoël, Hervé Corraze

CHU de Nice - Pôle Urgences-SAMU

Hôpital Saint Roch – 5 rue Pierre Dévoluy

06006 NICE e-mail : levraut.j@chu-nice.fr

Introduction

Le sepsis grave reste une complication sévère de l'infection. Sa mortalité hospitalière reste élevée malgré les progrès réalisés au cours de ces dernières années. Son incidence est élevée et le sepsis représente environ la 10^{ème} cause de mortalité dans les pays développés [1]. L'accent a été mis au cours de ces cinq dernières années sur l'importance de la précocité du traitement, que ce soit sur le plan antibactérien ou sur le plan de la prise en charge hémodynamique qui doit viser à restaurer au cours des 6 premières heures une oxygénation tissulaire optimale [2]. L'intérêt pronostique de l'urgence du traitement met en évidence le rôle essentiel que jouent les services médicaux de l'avant qui doivent reconnaître la gravité, démarrer ces traitements et orienter précocement ces patients vers des unités adaptées.

A côté de l'intérêt primordial des thérapeutiques à visée antibactérienne et à visée hémodynamique, il a été montré que d'autres traitements dits « adjuvants » permettaient également d'améliorer le pronostic des patients critiques septiques [3]. Si leur intérêt a bien été démontré dans les unités de soins intensifs et de réanimation, l'intérêt de la précocité de leur utilisation qui pourrait justifier leur utilisation dans les services d'urgence est moins clairement établie [4]. Au cours de cet exposé, nous passerons en revue les différents traitements adjuvants utilisables et leurs places respectives dans les services d'urgence.

I. Corticothérapie au cours du choc septique

L'utilisation de corticoïdes au cours du choc septique a longtemps été bannie après que des travaux anciens eurent montré que l'utilisation de fortes doses de corticostéroïdes à visée anti-inflammatoire aggravait le pronostic de ces patients [5]. Plus récemment, une équipe française a montré au cours d'une étude multicentrique qu'il existait fréquemment une insuffisance surrénalienne au cours du choc septique [6]. Celle-ci peut être détectée par un test de stimulation à l'ACTH entraînant une élévation insuffisante de la cortisolémie (en général moins de 9 mcg/dl une heure après l'injection de 250 mg d'ACTH). Cette même équipe a rapporté que l'administration d'hydrocortisone pendant 5 jours à la dose de 300mg/j à ces



malades permet une réduction de la mortalité absolue de 10% au 28^{ème} jour ainsi qu'un sevrage plus rapide en catécholamines vasoconstrictrices [7]. Ces résultats ont été retrouvés par d'autres investigateurs et il a été rapporté un effet bénéfique pour le sevrage des catécholamines ainsi que sur la réponse inflammatoire même chez les patients répondeurs à l'ACTH [8]. L'effet bénéfique des corticoïdes a été rapporté lors d'une utilisation précoce au cours des 8 premières heures mais aussi lors d'une utilisation plus tardive dans les 48 heures suivant l'initiation du choc [9]. D'après la conférence de consensus co-organisée par la SFAR et la SRLF sur la prise en charge hémodynamique du sepsis sévère qui s'est tenue en octobre 2005 [10], les recommandations concernant l'utilisation d'hydrocortisone au cours du choc septique sont les suivantes : faire un test à l'ACTH précocement mais ne pas attendre les résultats du test pour démarrer l'administration d'hydrocortisone (100 mg IV) qui doit débuter avant la 8^{ème} heure suivant la prise en charge initiale du choc septique. Ainsi, il paraît tout à fait licite de démarrer une corticothérapie lors de la prise en charge initiale d'un choc au sein de la SAUV face à un sepsis sévère nécessitant un recours croissant aux catécholamines vasoconstrictrices (après avoir fait un test au Synacthène).

Ce recours précoce à l'hydrocortisone pourrait être d'autant plus indiqué que le patient a reçu de l'etomidate pour une induction anesthésique. En effet, une dose unique de 0.3 mg/kg d'etomidate bloque complètement l'axe cortico-hypophysaire pendant une durée de cinq heures minimum mais ces effets se font encore ressentir 24 heures plus tard lors d'un test de stimulation à l'ACTH [11]. De plus une analyse multivariée menée au cours du choc septique chez l'enfant a montré que l'utilisation d'etomidate en injection unique pour l'induction anesthésique était un facteur de risque indépendant associé à une insuffisance surrénalienne [12]. Ainsi, même si l'etomidate reste l'agent anesthésique aux effets secondaires hémodynamiques les moins marqués, son utilisation au cours du choc septique devrait probablement s'accompagner d'un recours plus systématique à une corticothérapie substitutive.

III – Protéine C activée

Sous l'action des médiateurs de l'inflammation ou de l'endotoxine, une modification de la coagulation intervient, passant d'un état normalement anti-coagulant et profibrinolytique à un état procoagulant et anti-fibrinolytique. Il semble que l'endothélium vasculaire soit également fortement impliqué dans ce processus. Les cellules endothéliales ainsi que les cellules



monocytaires sont responsables d'une augmentation de la production du facteur tissulaire, un des acteurs principaux du déclenchement de la coagulation. Cette activation de la coagulation est à l'origine de micro-thrombi locaux responsables de zones focales d'hypoperfusion, expliquant en partie la mauvaise distribution du débit sanguin et l'extraction tissulaire qui peut paraître paradoxalement abaissée. L'antithrombine III et la Protéine C sont des modulateurs naturels de la coagulation qui interagissent normalement avec l'endothélium et s'opposent à une activation locale de la coagulation. Le sepsis est à l'origine d'une diminution de l'expression du récepteur endothélial de la Protéine C empêchant ainsi à cette dernière, d'exercer pleinement son rôle de modulateur.

Des essais cliniques, utilisant l'antithrombine III n'ont pas réussi à mettre en évidence d'effets bénéfiques de cette molécule sur la survie au cours du sepsis sévère [13]. Cette molécule était en outre à l'origine d'une incidence accrue des accidents hémorragiques. La protéine C activée humaine recombinée ou drotrécogine alpha (Xigris) a quant à elle donné des résultats positifs au cours d'un essai clinique où cette molécule a été à l'origine d'une diminution de la mortalité de 6,1% en valeur absolue et de 19,4% en valeur relative [14]. Cet effet bénéfique était d'autant plus marqué que les patients inclus étaient graves (score de gravité APACHE II élevé). Cette molécule n'a pas été en outre à l'origine d'accidents hémorragiques accrus de façon significative. Cependant, vu son impact sur la coagulation, cette molécule ne doit pas être utilisée dans les situations à risque hémorragique.

La Protéine C activée est indiquée chez les patients présentant un sepsis grave avec au moins une défaillance d'organe. Elle doit être initiée dans les 48 heures ou au mieux dans les premières 24 heures suivant la survenue de cette première défaillance d'organe documentée. Il existe généralement un protocole d'utilisation au sein de chaque institution amenée à traiter ce type de patient. Un des critères d'utilisation est l'existence d'un score de gravité suffisant. La place de la Protéine C activée dans les services d'urgence semble des plus limitée pour les raisons suivantes. La constatation d'une défaillance d'organe nécessite généralement quelques heures de recul, pour vérifier l'absence de réversibilité du phénomène (exemple de l'insuffisance rénale fonctionnelle se corrigeant avec la simple expansion volémique). De plus l'établissement du score de gravité s'établit à la 24^{ième} heure suivant l'admission dans un service de réanimation et prend en compte les variables les plus graves des 24 premières heures. Etant donné que la valeur du score de gravité est un des critères de l'indication du



Xigris au cours de sepsis, celui-ci ne peut donc être démarré de façon légitime et appropriée qu'après 24 heures d'admission.

Au cours d'un travail visant à évaluer la mise en place d'un protocole de prise en charge précoce des patients septiques graves au sein d'un service d'urgence américain, Shapiro et ses collaborateurs ont rapporté une utilisation du Xigris chez moins de 4% des patients inclus [15]. Au contraire au cours d'un autre travail, Nguyen et coll. (de l'équipe de Rivers), ont rapporté quant à eux une utilisation de la Protéine C activée chez 1/3 des patients inclus au sein du service des Urgences [16]. Cependant l'utilisation très précoce de la Protéine C activée n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation permettant de justifier son indication au sein d'un service d'urgence. Cette prise en charge lourde d'un patient septique au sein des Urgences a été à l'origine d'un éditorial insistant sur le fait que tout médecin urgentiste devait mettre en balance d'un côté la faisabilité d'un traitement et de l'autre sa nécessité, afin d'éviter de faire prendre des risques inutiles au patient [4]. Dans la mesure où la nécessité d'utiliser le Xigris n'a pas été établie au sein des services d'urgence et que la faisabilité de la mise en place d'un tel traitement semble limitée dans ces conditions, il nous paraît donc que la Protéine C activée ne devrait pas être débutée dans les services d'urgence lors de la phase toute initiale de la prise en charge du sepsis sévère.

IV – Contrôle étroit de la glycémie

Plusieurs travaux prospectifs contrôlés et randomisés, ont clairement montré l'intérêt en réanimation d'un contrôle stricte de la glycémie dans des valeurs proches de 1 g/l [17,18]. Ce contrôle étroit de la glycémie grâce à une insulino thérapie adaptée permet non seulement de diminuer la mortalité des patients, mais aussi d'accélérer leur sevrage ventilatoire et de diminuer l'incidence des défaillances viscérales.

La raison des effets bénéfiques de ce contrôle glycémique fait encore l'objet d'évaluation mais est probablement lié en partie à une diminution du stress oxydant au cours des affections aiguës. Ainsi il a été montré que l'ultra structure mitochondriale des patients ayant bénéficié d'un protocole de contrôle glycémique étroit, était plus conservée que celle des patients du groupe contrôle [19]. Cet effet bénéfique du contrôle glycémique n'est pas spécifique aux patients septiques puisque les travaux ayant montré son intérêt ont été réalisés, d'une part chez des patients de réanimation chirurgicale dans les suites de chirurgie cardiaque [17], et d'autre part chez des patients de réanimation médicale [18], tout patient confondu. Quoiqu'il



en soit, il paraît tout à fait licite de contrôler la glycémie de façon la plus précoce possible. Le maintien d'une glycémie inférieure à 1,5g/l paraît être un objectif tout à fait raisonnable à adopter dès la prise en charge initiale au sein des services des urgences d'un patient présentant un sepsis sévère [20].

V- Bicarbonate de sodium et acidose lactique.

L'incidence de l'acidose lactique au cours du sepsis sévère est importante et est corrélée au pronostic du patient. L'hyperlactatémie observée au cours du sepsis est la conséquence d'une hyperproduction liée possiblement à une hypoxie tissulaire mais aussi à une activation métabolique notamment au niveau musculaire [21]. Il est également probable que l'hyperlactatémie observée au cours du sepsis soit la résultante d'une anomalie de la clairance métabolique de ce substrat [22].

La constatation d'une acidose lactique ne doit pas conduire à l'utilisation systématique de bicarbonate de sodium dans la mesure où aucun travail clinique n'a pu montrer des faits bénéfiques de la correction de cette acidose. En outre le bicarbonate de sodium pourrait avoir des effets délétères notamment par l'induction d'un phénomène d'acidose cellulaire paradoxale liée au fait que le tamponnement des ions H^+ par le bicarbonate entraîne une production de gaz carbonique, qui, en faisant irruption dans les cellules, entraîne une diminution du pH intracellulaire [23]. Cette acidose cellulaire paradoxale pourrait être à l'origine d'une défaillance cardiocirculatoire passagère ainsi qu'une altération de la fonction hépatique [24].

La constatation d'une acidose lactique persistante au cours du choc septique doit conduire à l'institution d'un traitement étiologique visant à optimiser l'hémodynamique et l'oxygénation tissulaire. L'utilisation de bicarbonate de sodium dans ces conditions doit être des plus limitée.

VI – Conclusion

Si l'on exclut l'antibiothérapie, la place des traitement adjuvants au cours du sepsis sévère reste limitée pendant la période où le patient est traité au sein des services des urgences. Parmi les traitements adjuvants, il est probable que la corticothérapie précoce trouve sa place ainsi que le contrôle glycémique qui pourra permettre d'améliorer le pronostic du patient. D'autres



travaux sont cependant nécessaires pour justifier l'utilisation de ces thérapeutiques à la phase toute initiale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States : analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care med* 2001; 29: 1303-10
2. Rivers, E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early-goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J med* 2001; 345: 1368-77
3. Wiel E, Lebuffe G, Joulin O, et al. Infections graves : thérapeutiques adjuvantes. In SFAR 2006, Conférences d'Actualisation, Elsevier, Paris 2006. pp 593-600
4. Jones AE. Evidence-bases therapies for sepsis care in the emergency department: striking a balance between feasibility and necessity
5. Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock : a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995;23: 1294-303
6. Annane D, Sebille V, Troche G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283: 1038-45
7. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-71
8. Oppert M, Schindler R, Husung C, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33: 2457-64
9. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26: 645-50
10. Conférence de Consensus Commune. Prise en charge hémodynamique du sepsis sévère (nouveau-né exclu). Jeudi 13 octobre 2005, Paris
11. Annane D. ICU physicians should abandon the use of etomidate ! *Intensive Care Med* 2005; 31:325-6
12. den Brinker M, Joosten KF, Liem O, et al. Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 ; 90: 5110-7
13. Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1869-78
14. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709
15. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006; 34: 1025-32
16. Nguyen HB, Corbett SW, Menes K, et al. Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2006; 13: 109-13



17. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1359-67
18. van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006; 354: 449-61
19. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, et al. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet*. 2005; 365: 53-9
20. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-73
21. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, et al. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet*. 2005; 365: 871-5
22. Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, et al. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 1021-6
23. Levraut J, Giunti C, Grimaud D. Réponse cellulaire à l'acidose métabolique. *Réanim Urgences* 1999 ; 8 : 451-459
24. Rhee KH, Toro LO, McDonald GG, et al. Carbicarb, sodium bicarbonate, and sodium chloride in hypoxic lactic acidosis. Effect on arterial blood gases, lactate concentrations, hemodynamic variables, and myocardial intracellular pH. *Chest*. 1993 ; 104: 913-8