

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN SOINS INTENSIFS :

le point sur le sepsis sévère/choc septique et sur l'embolie pulmonaire

B. LAMBERMONT (1)

RÉSUMÉ : Le choc septique et l'embolie pulmonaire restent des causes importantes de décès aux soins intensifs. Des avancées thérapeutiques récentes ont contribué à diminuer le taux de mortalité du choc septique. Parmi celles-ci, l'amélioration précoce des paramètres hémodynamiques, les corticoïdes et la protéine C activée sont les plus efficaces. Cependant, en raison de l'incidence accrue du sepsis, le nombre absolu de décès reste très élevé. Afin d'améliorer le pronostic des patients présentant un sepsis, une campagne intitulée «surviving sepsis campaign» a été initiée en 2002. Son objectif principal est de diminuer la mortalité du sepsis de 25% dans les 5 prochaines années. La prise en charge diagnostique de l'embolie pulmonaire a été améliorée par l'utilisation d'algorithmes validés qui font appel à la probabilité clinique, au dosage des D-dimères, à l'utilisation de l'angioscan et du doppler veineux des membres inférieurs. L'utilisation croissante des héparines de bas poids moléculaire a aussi amélioré et facilité la prise en charge thérapeutique de l'embolie pulmonaire alors que l'indication de la fibrinolyse en présence d'une dysfonction ventriculaire droite, mais en l'absence de choc, reste controversée.

MOTS-CLÉS : Embolie pulmonaire - Choc septique - Sepsis - Thérapie

RECENT THERAPEUTIC ADVANCES IN INTENSIVE CARE : UPDATE ON SEVERE SEPSIS/SEPTIC SHOCK AND ON PULMONARY EMBOLISM

SUMMARY : Septic shock and pulmonary embolism remain leading causes of death in intensive care units. Recent therapeutic advances have contributed to decrease the mortality rate of septic shock. Among these, early goal directed hemodynamic therapy, corticoid and activated protein C are the most efficient. However, due to the increased incidence of sepsis, the absolute number of deaths remains unacceptably high. In order to improve the prognosis of septic patients, the «surviving sepsis campaign» started in 2002. Its main objective is to decrease mortality rate of sepsis by 25% in the next five years. The diagnostic strategy of pulmonary embolism has been improved by the use of validated algorithms using clinical probability, d-dimers, angioscan and venous doppler. The growing use of low molecular weight heparin has also improved and facilitated the therapeutic management of pulmonary embolism while indication of fibrinolysis in presence of right ventricular dysfunction, but without shock, remains controversial.

KEYWORDS : Pulmonary embolism - Sepsis - Septic shock - Therapy

INTRODUCTION

Les pathologies rencontrées en réanimation médicale générale (non coronarienne) sont très variées et ont, généralement, en commun de mettre la vie du patient en danger. De nombreux progrès ont été observés au cours de la dernière décennie dans la prise en charge des patients admis en réanimation, à la fois sur le plan technologique et pharmacologique. Il est, bien entendu, illusoire de les analyser en détail dans cet article de revue. Aussi, nous avons délibérément décidé de limiter notre propos à deux thématiques fréquemment rencontrées en réanimation et grevées d'un haut taux de mortalité, d'une part le sepsis sévère et le choc septique, d'autre part, l'embolie pulmonaire.

SEPSIS SÉVÈRE ET CHOC SEPTIQUE

Bien que l'on ait noté une légère diminution de la mortalité des patients atteints de choc septique au cours des dernières décennies, le nombre total de décès dû à cette pathologie reste

malgré tout en constante augmentation en raison d'une incidence accrue. Celle-ci a augmenté de 83 cas pour 100.000 habitants au cours des deux dernières décennies aux Etats-Unis. Par ailleurs, l'étude SOAP («Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients») a récemment montré que 35% des patients hospitalisés en soins intensifs présentent un sepsis au cours de leur séjour. Le taux de mortalité de ces patients est estimé à 27% (1).

En 2002, une vaste campagne pour améliorer la survie des patients en sepsis a été lancée : «The surviving sepsis campaign». Elle fut menée en trois phases. La première phase avait pour but d'attirer l'attention des autorités sur la morbidité et la mortalité importantes liées au sepsis et sur la lourde charge sociale et économique que représente cette pathologie pour la communauté. Elle espérait ainsi améliorer l'information et promouvoir une meilleure éducation des différents intervenants prenant en charge les patients souffrant de sepsis sévère et de choc septique. La deuxième phase avait pour objectif d'établir des recommandations basées sur les preuves et a abouti à la publication, en 2004, d'un *consensus* international sur la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique (2). Enfin, la troisième phase, débutée en 2005, avait pour but d'adapter ces recommandations à la pratique clinique courante.

(1) Professeur de Clinique, Chef de Clinique, Soins intensifs médicaux, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

Les recommandations actuelles pour la prise en charge du sepsis sévère et du choc septique sont partagées en deux groupes d'objectifs et sont disponibles sur les site web suivants: www.survivingsepsis.org et www.IHI.org. Le premier groupe d'objectifs doit être atteint dans les 6 heures, le deuxième dans les 24 heures, reprenant le principe des «golden hours».

Au cours des 6 premières heures, l'identification précoce du sepsis sévère ou du choc septique est primordiale. Elle doit être obtenue dans les 90 minutes de la prise en charge. Ensuite, une prise en charge hémodynamique précoce visant à optimiser les paramètres de remplissage avant même l'admission en soins intensifs est vivement recommandée puisqu'elle permet une réduction de mortalité absolue de 16% des patients en sepsis sévère et en choc septique. Elle est basée sur des algorithmes clairement établis. Enfin, le contrôle du foyer infectieux par l'administration, dans les trois heures, d'une antibiothérapie guidée par la source de l'infection et les pathogènes potentiels, associée si nécessaire à la chirurgie, est tout aussi indispensable. Cela doit être précédé des prélèvements bactériologiques adéquats selon le foyer infectieux suspecté.

Le deuxième groupe d'objectifs laisse place à l'adaptation des traitements initiaux et à la discussion des thérapeutiques adjuvantes. Parmi celles-ci on relèvera notamment l'utilisation des corticoïdes et de la protéine C activée (voir ci-dessous), mais aussi l'utilisation et le choix des vasopresseurs, le support rénal, la ventilation protectrice, le choix des liquides de remplissage, le contrôle glycémique, la prévention thromboembolique, la prévention ulcéreuse et l'adaptation de l'antibiothérapie empirique.

Le traitement de l'insuffisance surrénalienne relative mise en évidence chez un grand nombre de patients présentant un choc septique par un traitement substitutif à base d'hydrosuccinate de cortisone permettrait une réduction de mortalité absolue de 10% (3). Toutefois, ces données sont en attente de confirmation. L'étude CORTICUS, une grande étude multicentrique randomisée menée en Europe, vient de se terminer. Les résultats préliminaires montrent un bénéfice du traitement par hydrocortisone chez les patients les plus sévèrement atteints, indépendamment de la présence d'une insuffisance surrénalienne relative.

Un très grand nombre d'agents immunomodulateurs ont été étudiés sur le plan expérimental et clinique. Un seul agent s'est montré bénéfique au cours du sepsis : la protéine C activée ou Xigris®. L'étude PROWESS a montré qu'une

perfusion de 24 µg/kg/h pendant 96 heures de protéine C activée permet de réduire la mortalité de 30,8% dans le groupe placebo à 24,7% dans le groupe traité (4). Cela correspond à une vie sauvée pour 16 patients traités. Des analyses de sous-groupes ont montré que ce bénéfice était obtenu chez les patients sévèrement atteints (score APACHE > 25 ou deux défaillances d'organe), à condition de les traiter dès les premières 24 heures. C'est la raison pour laquelle le Xigris® n'est remboursé en Belgique que s'il est prescrit par un médecin intensiviste à des patients présentant un sepsis sévère avec deux défaillances d'organe et à la seule condition que ce traitement soit instauré dans les 24 heures qui suivent l'apparition de la deuxième défaillance d'organe.

En conclusion, même si des progrès récents semblent pouvoir améliorer la prise en charge, et probablement le pronostic, du sepsis, ce dernier reste grevé d'un taux de mortalité trop élevé. Beaucoup reste encore à faire pour améliorer la compréhension et le traitement de cette pathologie dont l'incidence est croissante, notamment en raison du vieillissement de nos populations.

EMBOLIE PULMONAIRE

Les modalités de prise en charge de l'embolie pulmonaire ont subi de nombreuses et d'importantes modifications au cours de la dernière décennie.

L'application des techniques de biologie moléculaire et les progrès accomplis dans la connaissance et l'exploration de l'hémostase ont bouleversé nos connaissances sur les facteurs de risque de la maladie veineuse thromboembolique tandis que l'accumulation des données épidémiologiques a permis une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de l'embolie pulmonaire (5). Les dix dernières années ont vu la découverte de nombreuses anomalies de coagulation favorisant la maladie veineuse thromboembolique. Parmi elles, la mutation de Leiden du facteur V, celle du facteur II et l'augmentation de concentration plasmatique du facteur VIII sont particulièrement fréquentes, chacune d'elles étant au moins aussi fréquente que l'ensemble des anomalies décrites jusque-là.

L'angiographie pulmonaire a progressivement disparu de la pratique quotidienne et de la littérature médicale, au profit de l'angioscan. Les examens peu ou non invasifs jouent un rôle prépondérant dans les algorithmes modernes qui font également une large place à l'évaluation de la probabilité clinique, première étape

incontournable d'une évaluation diagnostique rigoureuse (6).

La prise en charge thérapeutique de l'embolie pulmonaire a également sensiblement évolué ces dernières années (7). L'anticoagulation, traitement de base de l'embolie pulmonaire, diminue de façon drastique la mortalité des patients, en empêchant la récurrence pendant que la fibrinolyse naturelle se met en place. L'héparine non fractionnée est encore préférée chez les patients qui subissent une fibrinolyse ou une embolectomie. Mais les héparines de bas poids moléculaire, démontrées aussi efficaces et sûres que l'héparine standard, la remplacent progressivement car elles offrent plusieurs avantages. Leur demi-vie est plus longue, leur biodisponibilité est meilleure et leur réponse dose-effet est plus prévisible, ce qui en facilite l'ajustement de la posologie. En effet, les héparines de bas poids moléculaire sont administrées par voie sous-cutanée, à une dose ajustée au poids sans qu'il soit habituellement nécessaire d'en contrôler l'activité par des prises de sang régulières. Toutefois, l'utilité de la surveillance de l'activité anti-Xa semble justifiée chez les patients en insuffisance rénale, bien que la corrélation entre le niveau d'activité anti-Xa et l'activité antithrombotique et le risque de saignement reste l'objet de débats.

L'utilisation dans l'embolie pulmonaire du fondaparinux (Arixtra®), un pentasaccharide synthétique, est approuvée par la FDA depuis peu. Le pentasaccharide est aussi sûr et efficace que l'héparine standard dans cette indication et il présente l'avantage de ne pas être responsable d'allergie à l'héparine (8). Comme les héparines de bas poids moléculaire, il peut être administré à des doses simplement ajustées au poids et ne requiert habituellement pas d'adaptation posologique en fonction des tests de coagulation. En raison de son mode d'élimination, il est cependant contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale.

Contrairement aux anticoagulants, les données sur le traitement fibrinolytique restent peu robustes et les indications précises de ce traitement qui concernent particulièrement les réanimateurs sont encore mal précisées. La fibrinolyse est formellement indiquée lorsque l'embolie pulmonaire s'accompagne d'un état de choc. Toutefois, la présence d'une contre-indication liée au risque de saignement doit être scrupuleusement recherchée en raison d'un taux élevé d'hémorragie cérébrale dans cette indication (3%). Par contre, les patients qui présentent des signes de dysfonction ventriculaire droite isolée, c'est-à-dire en l'absence de choc, ne semblent pas bénéficier de la fibrinolyse bien qu'ils constituent une

population à risque de mortalité élevée (7). Si les études manquent dans ce domaine, c'est qu'elles sont particulièrement difficiles à réaliser. Il reste à espérer que cette situation soit clarifiée dans les prochaines années.

BIBLIOGRAPHIE

1. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al.— Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*, 2006, **34**, 344-353.
2. 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**, 858-873.
3. Annane J, Sebille V, Charpentier C, et al.— Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*, 2002, **288**, 862-871.
4. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al.— Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *New Engl J Med*, 2001, **344**, 699-709.
5. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M.— Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*, 1999, **353**, 1386-1389.
6. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al.— Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *New Engl J Med*, 2005, **352**, 1760-1768.
7. Piazza G, Goldhaber SZ.— Acute pulmonary embolism. *Circulation*, 2006, **114**, 42-47.
8. Weitz JI.— New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Circulation*, 2004, **110**, 19-26.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. B. Lambermont, Unité de soins intensifs médicaux, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
b.lambermont@chu.ulg.ac.be.