

Nouvelles thérapeutiques du Sepsis

Nouvelles ?
Sepsis sévère ?

B REGNIER

« Nouvelles » thérapeutiques

- années 70-80
 - choc septique : profil « distributif », déséquilibre apports/besoins en O₂, augmenter le débit cardiaque (TaO₂)
 - anti-infectieux et suppression d'un éventuel foyer extirpable
- années 90-00
 - autres DO + choc et « E.B.M »
 - interventions visant à moduler la réponse inflammatoire et à en corriger les effets

Sepsis sévère

- besoin médical de prise en compte des autres DO (que circulatoire) secondaires à la réponse de l'hôte à l'infection,
 - besoin expérimental (critères d'inclusion et de jugement),
 - besoin épidémiologique (santé publique)
- SIRS, Sepsis, Sepsis sévère**
(SCCM/ACCP; CCM 92 – SCCM, ACCP, ESICM, ATS, SIS)

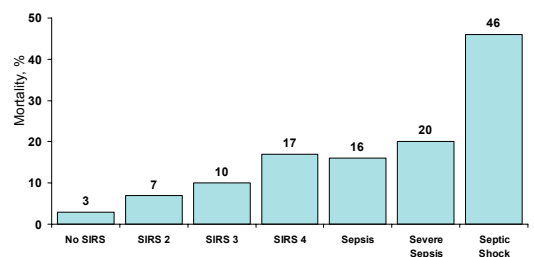
SIRS, Sepsis, Sepsis sévère

- SIRS (systemic inflammatory response syndrome), c'est la réponse « habituelle » à l'infection liée à l'activation systémique de l'immunité innée (qq soit la cause..)
- SEPSIS, cause infectieuse au SIRS
- SEPSIS SEVERE, sepsis avec défaillance(s) d'organe(s) (DO) induite(s) par la réponse systémique et « excessive » de l'hôte au pathogène. Le choc infectieux septic shock n'est qu'une DO, parmi d'autres, mais « historique » et parmi les plus fréquentes, spécifiques, graves et requérant une prise en charge complexe

Définitions

- Sepsis
 - SRIS
 - T > 38°C ou < 36°C
 - Fc > 90/min
 - Polynucléaire > 20/mm³ ou PaCO₂ < 32mmHg
 - Leucocyte > 12000/mm³ ou < 4000/mm³
 - Infection définie
- Sepsis Sévère
 - Sepsis
 - Dysfonction d'organe
 - hypotension
 - acidose lactique
 - oligurie
 - encéphalopathie aiguë
 - hypoxémie inexpliquée
 - coagulopathie
- Choc septique
 - Sepsis sévère
 - hypotension (remplissage, inotropes)

MORTALITY IN SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME (SIRS)



Incidences comparées

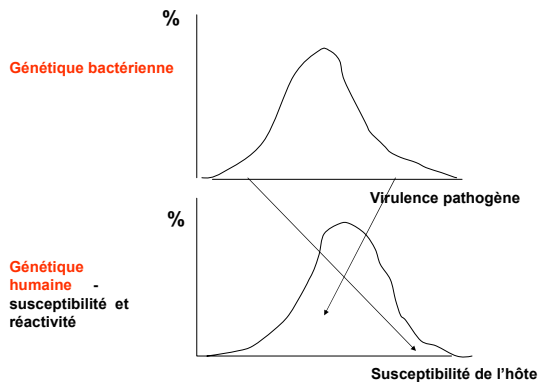
- Incidence aux USA (pour 100.000 habitants)
 - SIDA 17
 - Cancer colorectal 48
 - Cancer du sein 112
 - Insuffisance cardiaque 196
 - Sepsis sévère 300

*Centers for Disease Control and Prevention, 2000. Incidence rate for 1999.
American Cancer Society, 2001. Incidence rate for 1993-1997.
American Heart Association, 2000.
Angus DC et al. 2001. Crit Care Med 29:1303-1310.
National Center for Health Statistics, 2001.*

Comprendre le sepsis sévère...

- Facteurs de virulence du pathogène (strict, occasionnel, opportuniste)
- Réponse « inflammatoire de l'hôte » et ses effets....
 - signalisation cellulaire
 - endothélium et coagulation
 - effets neuro-endocrines et métaboliques
 - effets tissulaires et cellulaires, apoptose
- Dysfonctions circulatoires et des autres organes (micro et macro)
- Modèles expérimentaux

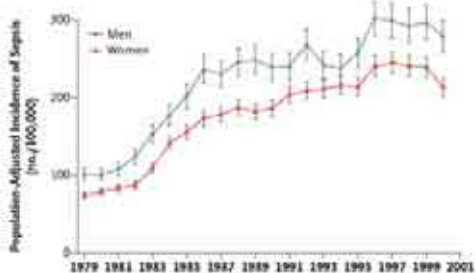
Parce que c'était lui, parce que c'était moi...!



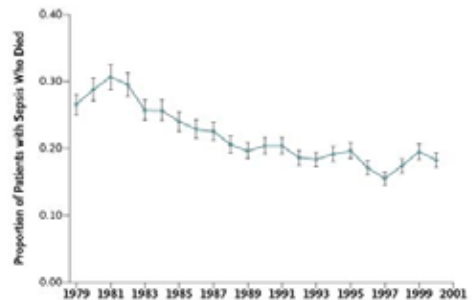
Epidémiologie du sepsis



Evolution de l'incidence du sepsis



Evolution de la mortalité globale hospitalière

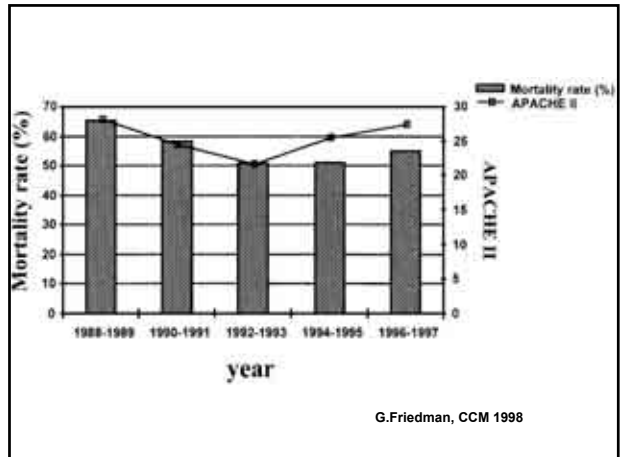


EPIDEMIOLOGIE DU SEPSIS AUX U.S.

(1979-00, 750 M hospi, plus de 10.3 M sepsis)

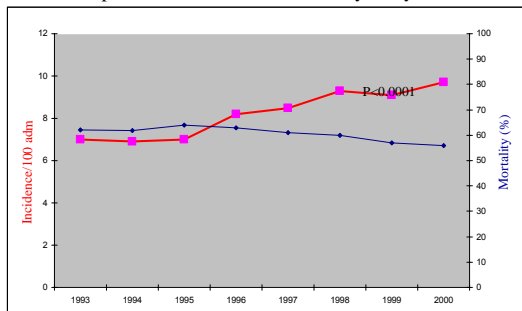
- **Augmentation de l'incidence (8.7 % / an)**
 - . notification
 - . réelle (âge, co-morbidité, immunodpr., proced. Invas., R-ATB)
 - **Diminution de la mortalité (18 %, baisse de 36.5 %)**
 - . malgré âge, co-morbidité, augmentation des DO
 - . soins intensifs
 - . Biais ? (Critères, codage, baisse DMS et RAD)
- > **Augmentation du nombre de décès (x 2.7)**

G.S. MARTIN, NEJM 2003, 348 : 1546



Incidence of septic shock increased

8251 Septic shock: 22 ICU, 100554 stays, 10 years, ICD



EPIDEMIOLOGIE DU SEPSIS

- **Episepsis** Brun-Buisson - Vallet

210 services de Réanimation
3833 patients

662 sepsis sévères : incidence = 17,3 %
sortis vivants hôpital = 44,8 %
Décès à l'hôpital = 43,9 %
Encore à l'hôpital à 2 mois = 11,3 %
Communautaires = 50 %
Nosocomial importé = 30 %
de Réa = 20 %
Infections pulmonaires = 47,4 %

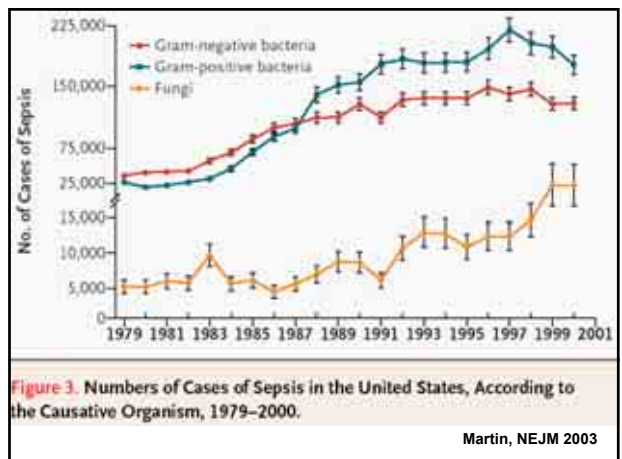
SEPSIS SEVERES ET CHOCS SEPTIQUES

3608 patients infectés en réanimation (C. Alberti eAJRCCM 03)

		mortalité
• Infection sans SIRS	16.2 %	25.5 %
• Sepsis	29.5 %	25.5 %
• Sepsis sévère	54.3 %	52.2 %
sepsis sévère	22.9	40.9
choc septique	31.4	60.5
• Co-morbidité		
non	50.7 %	31.6 %
≥1	49.3 %	48.8 %

Facteurs Pc patients sans co-morbidités :

- . SAPS, DO hématologique et rénale, trauma
- . Choc, BGN aérob et S.aureus, intra-abdo



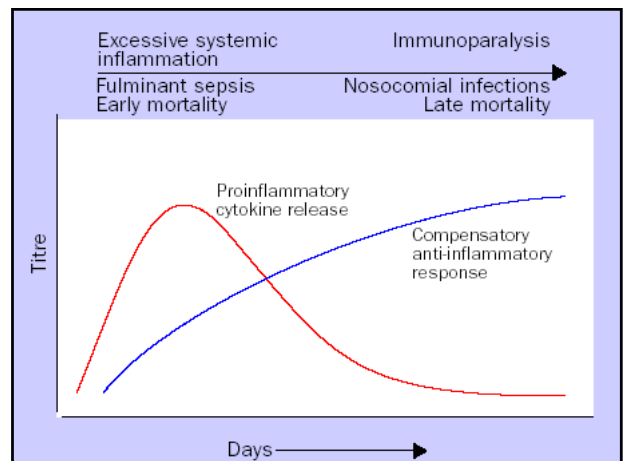
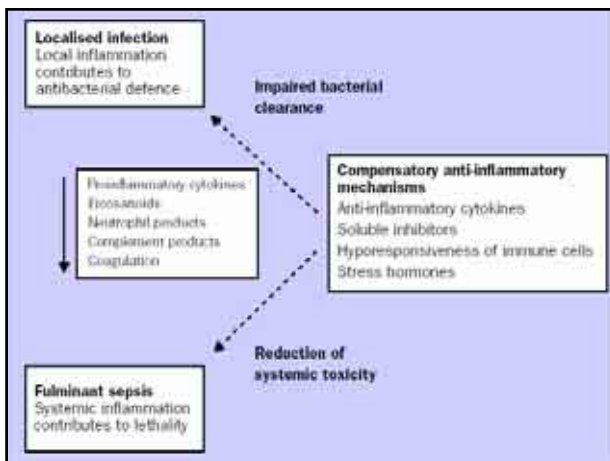
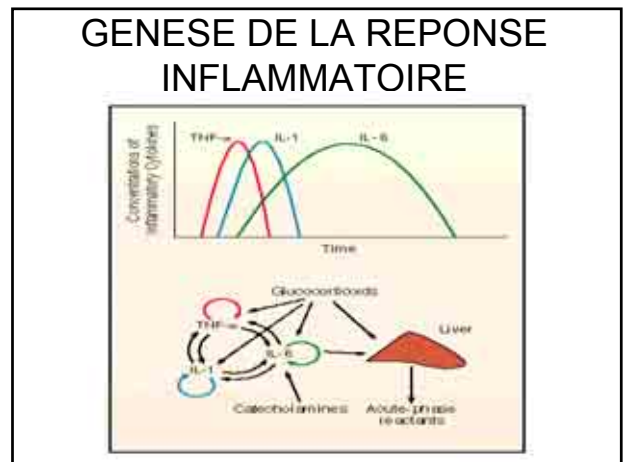
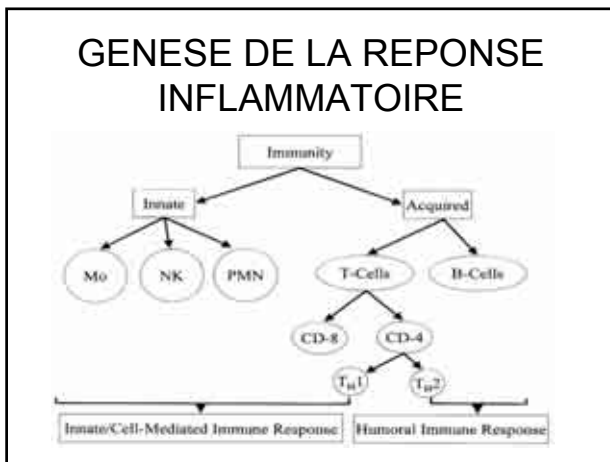
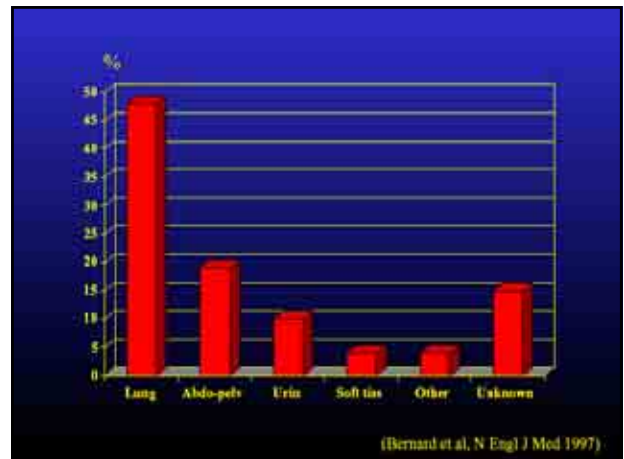
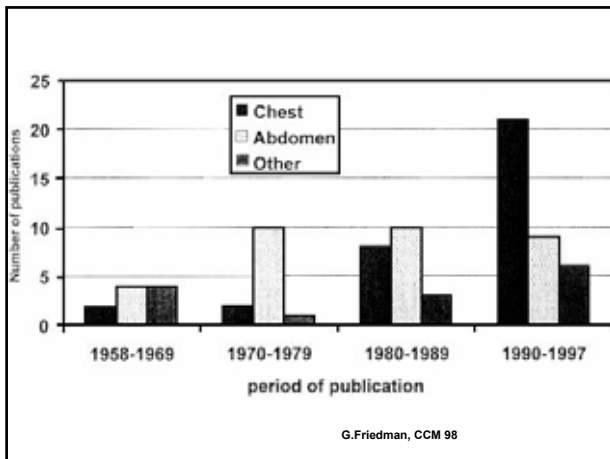


Table 1. Immunomodulatory agents tested in controlled clinical trials in patients with sepsis

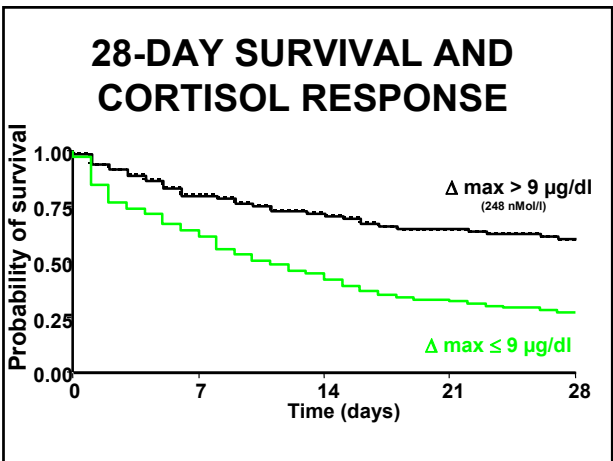
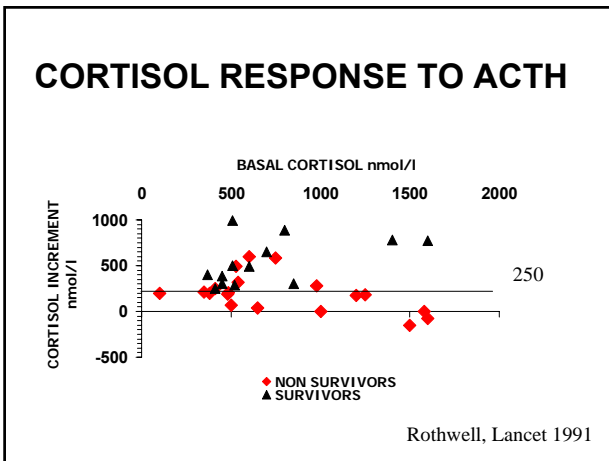
Anti-endotoxin compounds	
Endotoxin antiserum	
Endotoxin monoclonal antibody	HA-1A
Recombinant bactericidal/permeability increasing protein	
Anti-inflammatory agents	
Glucocorticoids	substitution
TNF α antibodies	
Recombinant type-I soluble TNF receptor	
Recombinant type-II soluble TNF receptor	
Recombinant L-1ra	
Platelet activating factor antagonists	
Bradykinin inhibitor	
Ibuprofen	
Immunostimulatory agents	
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	
Granulocyte colony-stimulating factor	
Intravenous immunoglobulins	
Anticoagulant agents	
Antithrombin III	
Activated Protein C	XIGRIS
Tissue-factor-pathway inhibitor	

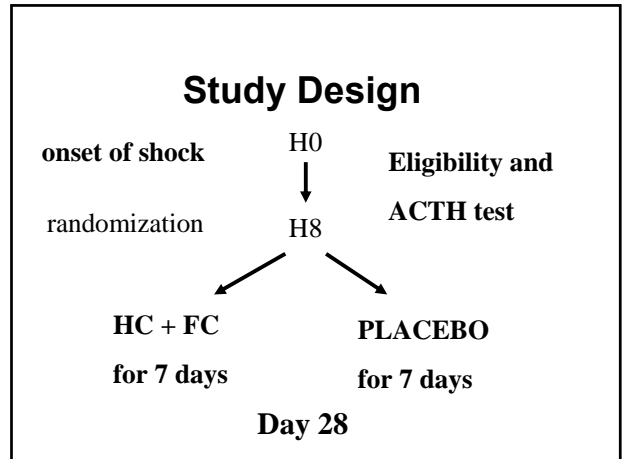
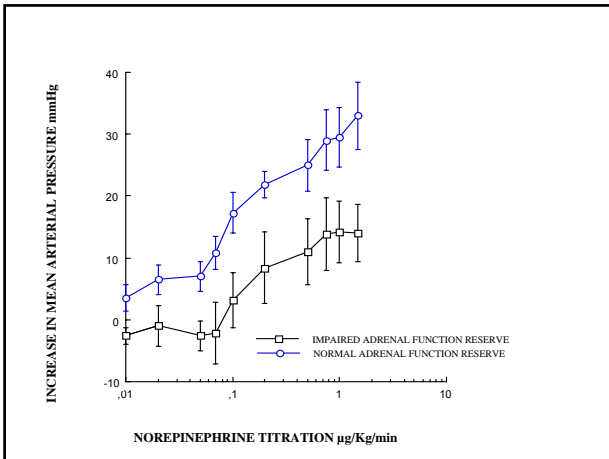
Tom van der Poll, Lancet ID 2001

- ### 3 « nouveaux » traitements recommandations disponibles
- Corticoïdes
 - Protéine C activée
 - documentation efficacité et rapport bénéfique/risque
 - nombreuses questions non résolues
 - Optimisation du traitement conventionnel (et « optimal timing »)
 - « feuille de route » initiale visant à la correction précoce de paramètres cliniques et physiologiques

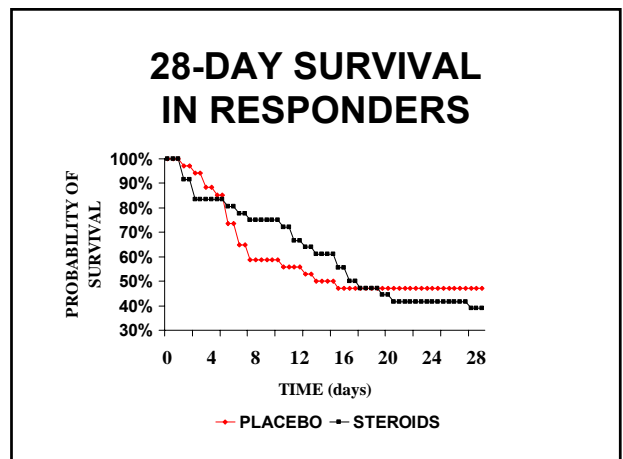
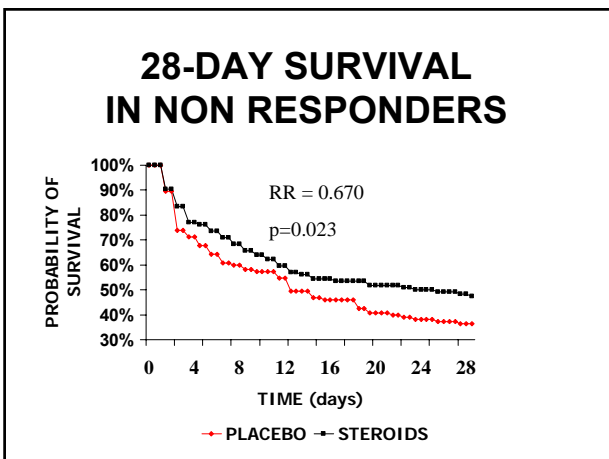
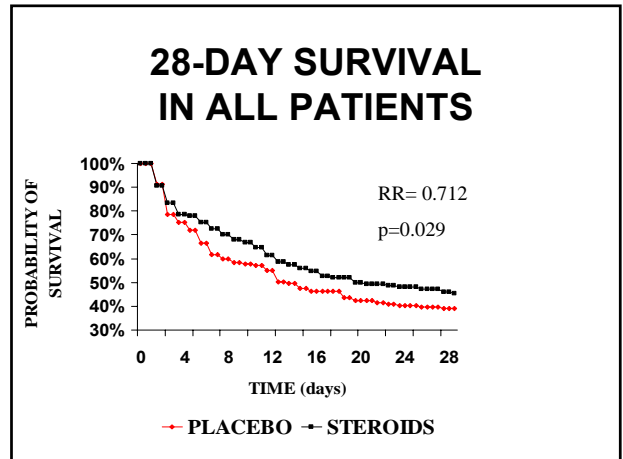
Effets des corticoïdes dans le choc septique

Activité anti-inflammatoire
 Insuffisance surrénale relative
 Augmentation du tonus vasculaire (NO)
 Augmentation de la réponse aux catécholamines

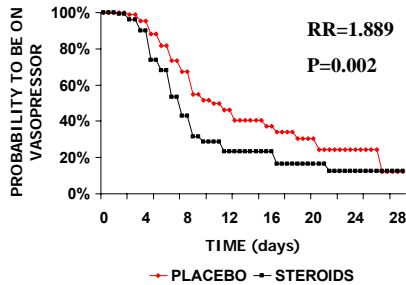




- ### Study Treatments
- HYDROCORTISONE IV 50 mg / 6 h or PLACEBO
 - 9 αFLUDROCORTISONE PO 50 µg/ day or PLACEBO
 - Duration = 7 days



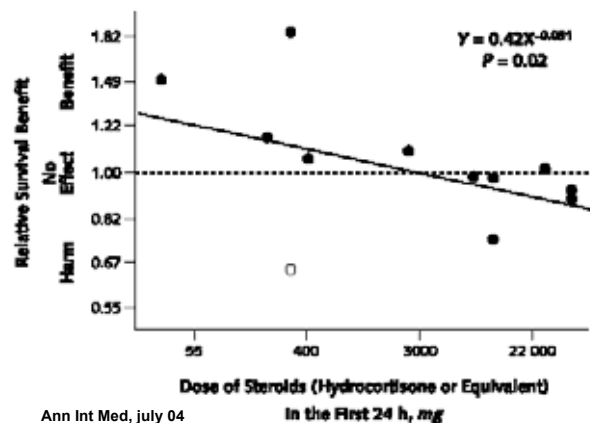
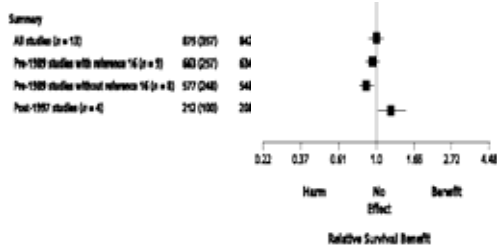
TIME ON VASOPRESSOR IN NON RESPONDERS



Study (Reference)	Years of Enrollment	Total Steroid Dose Administered ^a mg	Duration of Therapy ^b
Before 1989			
Bennett et al. (25)	1959-1963	1090	6 d
Kleinberg et al. (17)	NR	7000	3 d
Thompson et al. (26)	NR	42 000	24 h
Lucas and Ledgenwood (37)	1978-1980	11 200	48 h
Sprung et al. (38)	1978-1982	21 700	4 h
Rose et al. (29)	1982-1985	42 000	24 h
Veterans Administration (38)	1983-1986	26 250	9 h
Luce et al. (39)	1983-1986	42 000	24 h
After 1987			
Bellet et al. (31)	NR	1500	5 d
Gegep et al. (32)	1993-1996	1209	6 d
Chavakis et al. (32)	NR	900	3 d
Yildiz et al. (34)	1997-1999	300	10 d
Arnaud et al. (30)	1999-1999	1400	7 d
Summary	Before 1989 After 1987	Median, 23 975 Median, 1209	Median, 1 d Medias, 6 d

MINNECI PC, Ann Int Med, July 04

Ann Int Med, July 04



Ann Int Med, July 04

Minnecci PC (C.Natanson, NIH) *Ann Int Med*, 04

- Steroids therapy should be considered for all patients with vasopressor-dependant septic shock.
- JM Luce (édito), give to all patients in septic shock but continue only in patients with proven adrenal insufficiency

Context

Do high and low doses of glucocorticoids affect clinical outcomes differently in patients with sepsis?

Contribution

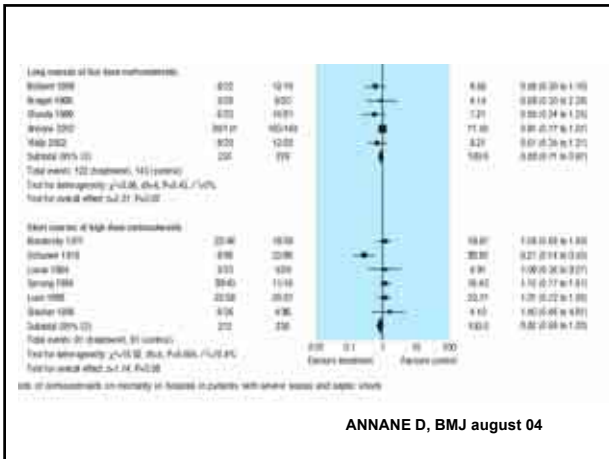
In this meta-analysis, 8 randomized, controlled trials published before 1989 showed that glucocorticoids worsened survival of patients with sepsis, while 5 recent trials showed that glucocorticoids improved survival. Recent trials administered glucocorticoids later, for longer periods, and in lower doses than earlier trials.

Implications

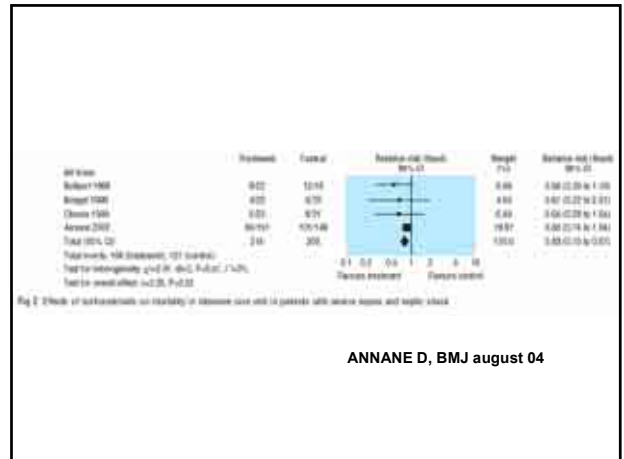
Short courses of high-dose glucocorticoids harm patients with sepsis while 5- to 7-day courses of physiologic doses equivalent to 200 to 300 mg of hydrocortisone daily benefit patients with sepsis.

Ann Int Med, July 04

—The Editors



ANNANE D, BMJ august 04



ANNANE D, BMJ august 04

D. Annane, *BMJ* 2004

- Hydrocortisone should be given to patients with septic shock immediately after they undergo an adrenocorticotropin hormone test, at a dose of 200-300mg, and should be continued for 5-11 days only when absolute or relative adrenal insufficiency is present.

What is already known

Short courses of high dose corticosteroids do not affect mortality from severe sepsis and septic shock.

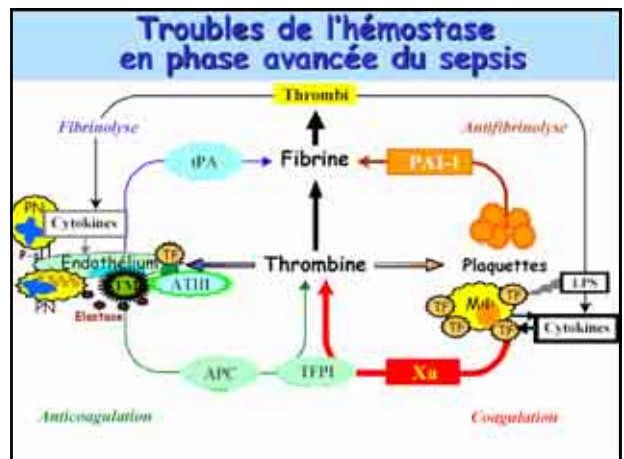
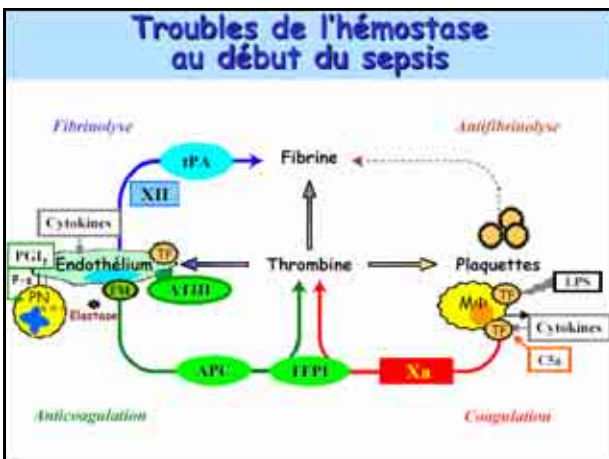
Long courses of low dose corticosteroids improve systemic haemodynamics and reduce the time on vasopressor treatment.

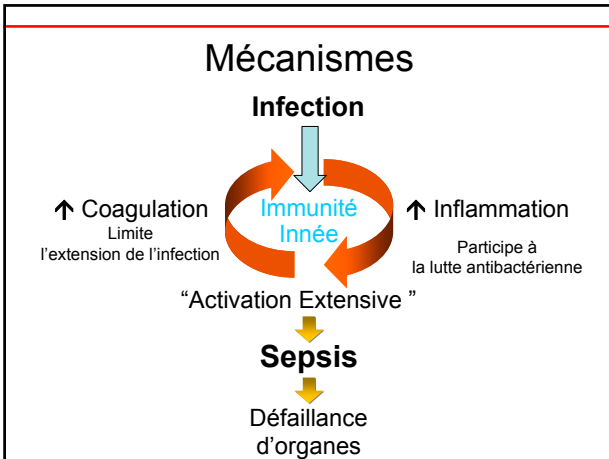
What this paper adds

Long courses of low dose corticosteroids reduce mortality at 28 days, in intensive care units, and in hospital.

Long courses of low dose corticosteroids do not significantly alter the risk of gastroduodenal bleeding, superinfections, or hyperglycaemia.

BMJ august 2004

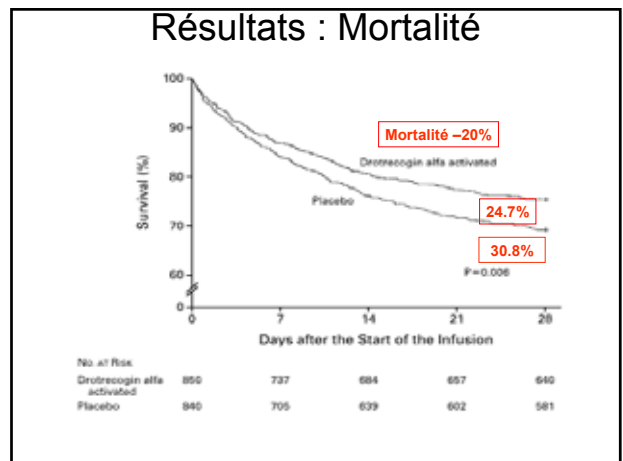
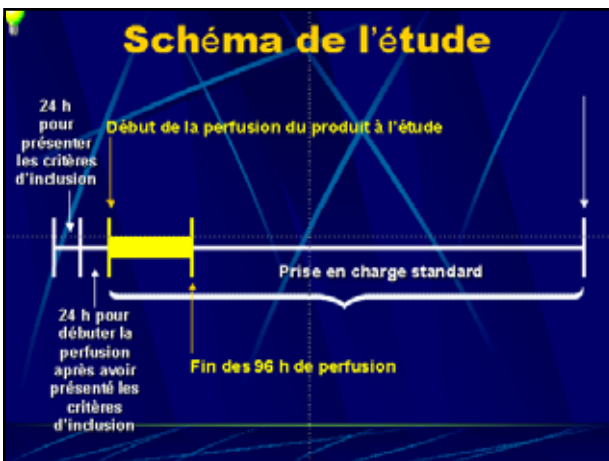
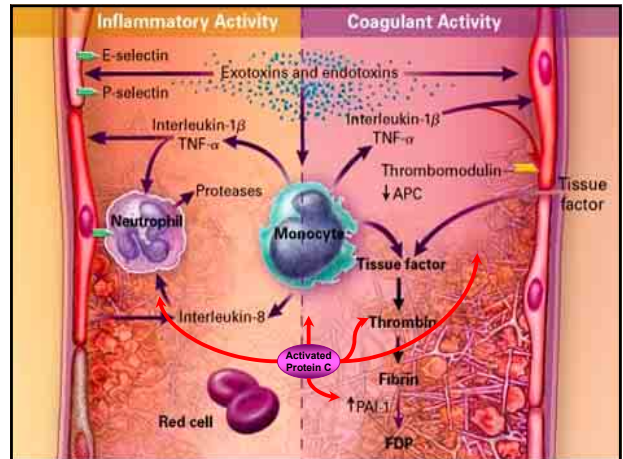
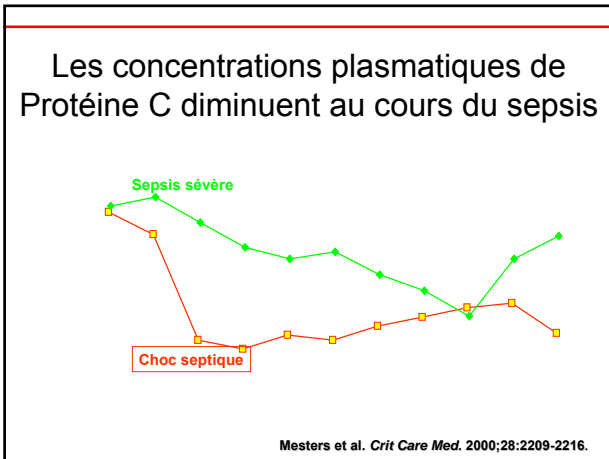


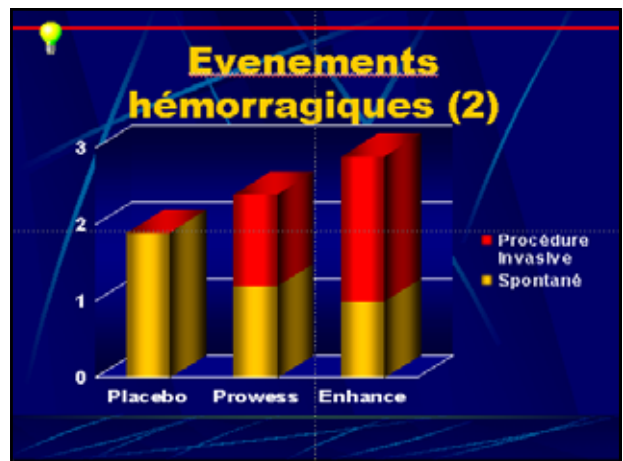
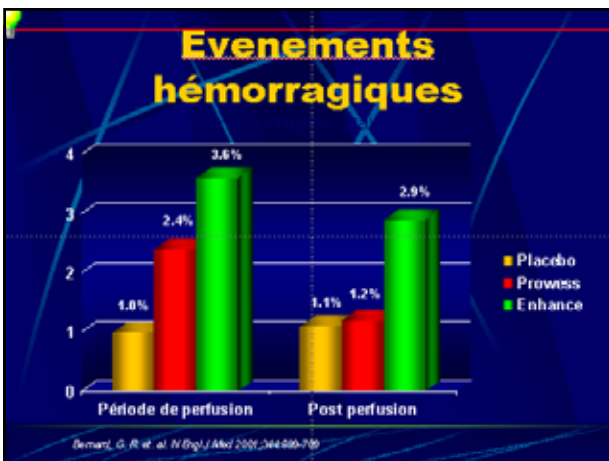
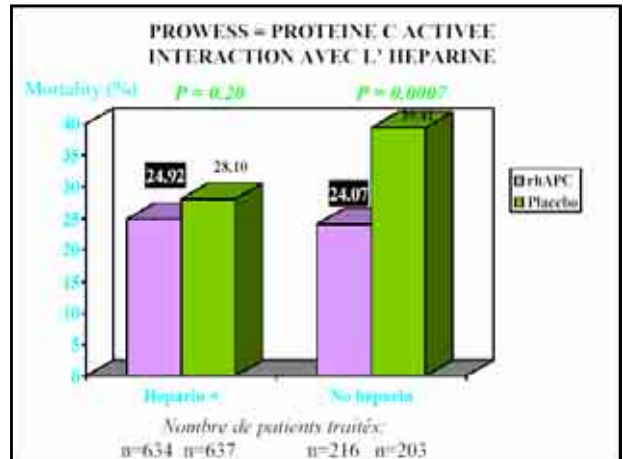
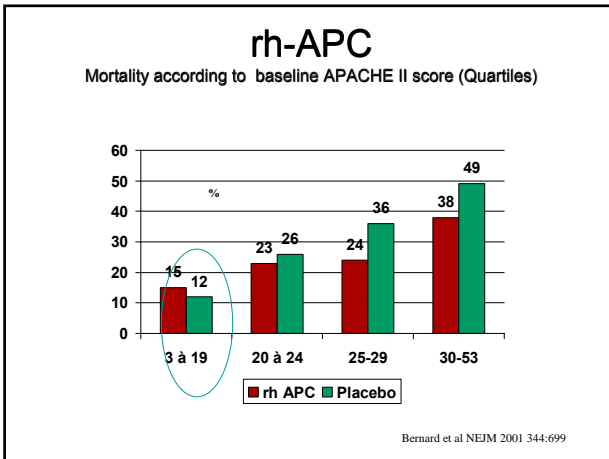
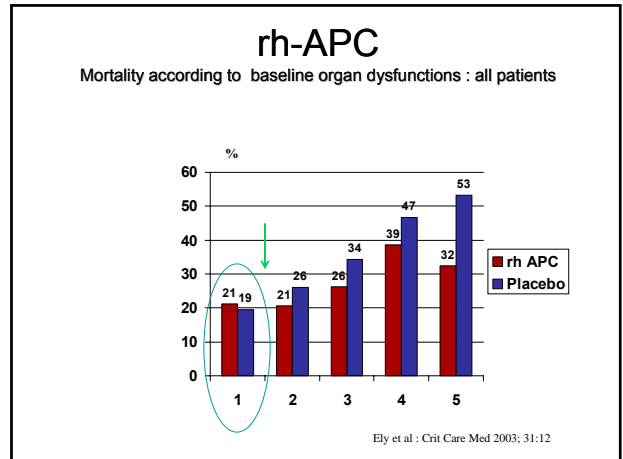
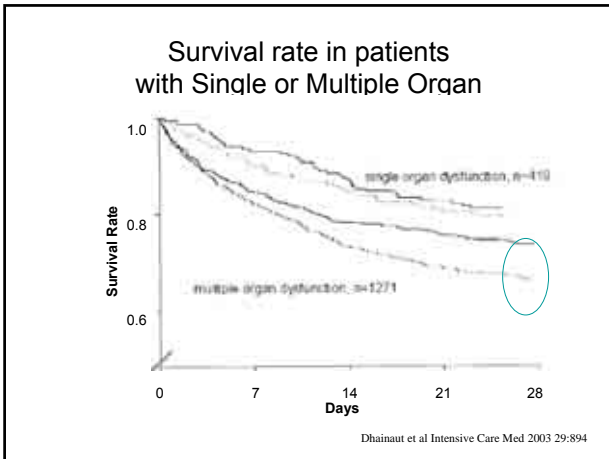


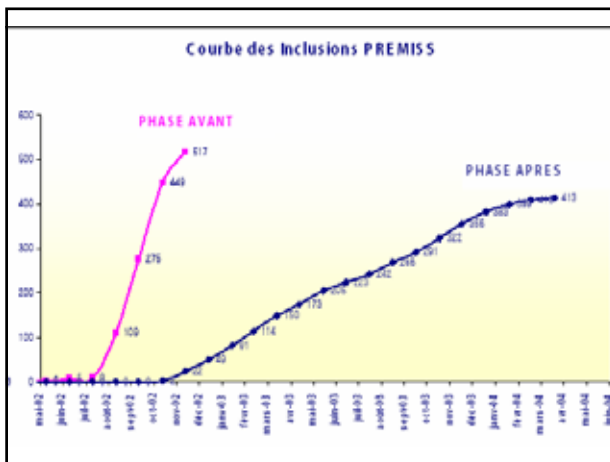
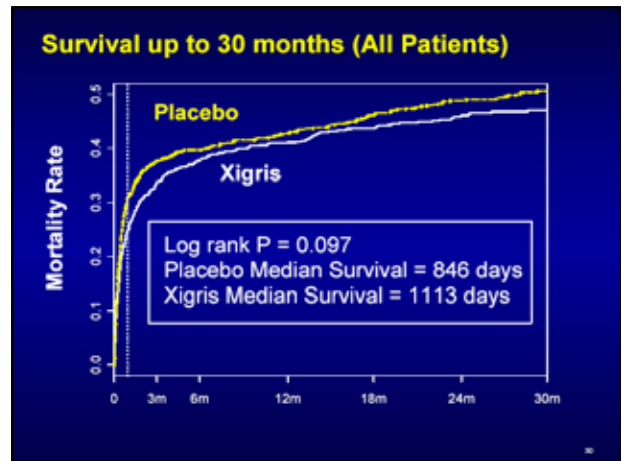
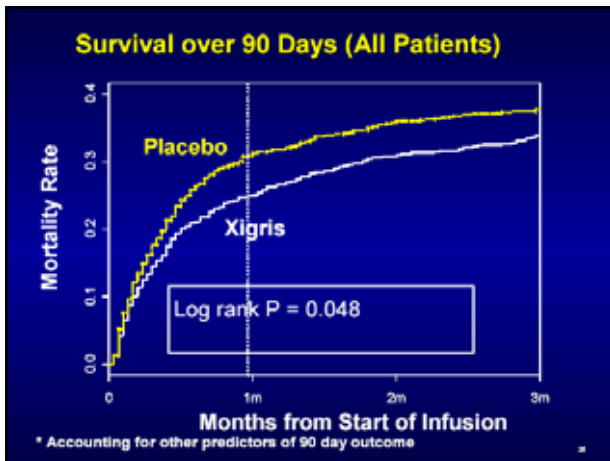
Mécanismes

Le Sepsis conduit à une activation :
des monocytes
des polynucléaires
des cellules endothéliales

responsable de :
la libération des médiateurs pro-inflammatoires (IL 1, IL 6, TNF α)
la génération de thrombine
une inhibition de la fibrinolyse







T2A - FINANCEMENT A L'ACTIVITE:
paiement en sus – Médicaments et DMI (prothèses)

•Principe:

- inclus dans le tarif GHS en principe
- sauf une liste fixée par arrêté de certaines molécules onéreuses et de certains dispositifs coûteux: remboursement en + des GHS car fort impact dans coût des GHS et hétérogénéité

SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN

- 19 groupes de recommandations
- 47 recommandations (46 cotations de A à E)

CCM 2004 ; 32 : 858

SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN

- . Réanimation initiale +
- . Diagnostic
- . Antibiothérapie +
- . Contrôle foyer infecté +
- . Expansion volémique +
- . Vaso-presseur +
- . Inotrope +
- . Stéroïdes +
- . PC activée +
- . PSL
- . Ventilation artificielle
- . Sédation
- . Glycémie
- . Épuration extra-rénale
- . Apport bicarbonates
- . Prophylaxie thromb. veineuse
- . Prophylaxie ulcère stress
- . Limitation traitements
- . Pédiatrie
- (16 recommandations)

SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN

(46 recommandations cotées de A à E)

- ▣ A : 5 (11 %)
- ▣ B : 11 (24)
- ▣ C : 5 (11)
- ▣ D : 4 (9)
- ▣ E : 21 (45)

SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN

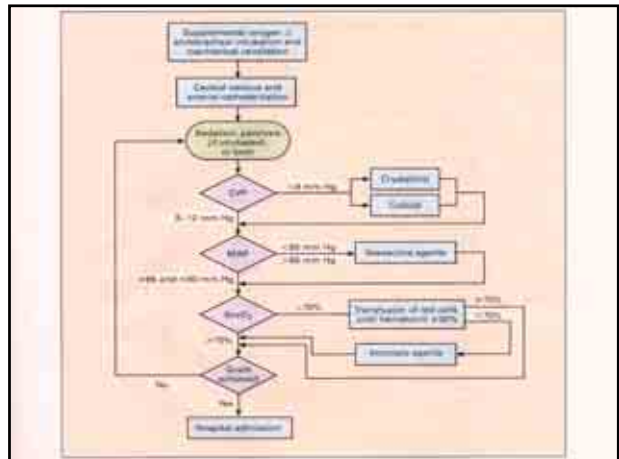
(23 recom. pour 8 groupes « spécifiques » au sepsis sévère / choc septique)

- ▣ A : 2 (9 %) . « négatives »
- ▣ B : 4 (17) . Réa. Initiale, PCa
- ▣ C : 2 (9) . Coll-cristal., HSHC
- ▣ D : 2 (9) . ATB empirique, Dopa-NAdré.
- ▣ E : 13 (56)

EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY SEVERE SEPSIS – SEPTIC SHOCK

- Au moins 2 / 4 critères de SIRS (FC, FR, température, GB)
ET
- PAS < 90 (après « fluid-challenge » de 20 – 30 ml / kg cristalloïde en 30 mn) ou lactates > 4 mM / l

E. Rivers. NEJM 2001, 345 : 1368



E.G-D.T. vs Standard Therapy

E. Rivers. NEJM 2001, 345 : 1368

	EGDT	StdT	p
Temps ED (h)	6.3 +/- 3.2	8.0 +/- 2.1	< .001
Objectifs Hémod.	99.2 %	86.1 %	< .001
Svc O2	77.3 %	66 %	< .001
Base deficit (mM/l)	4.7	8	< .001
Mortalité H	30.5 %	46.5 %	0.009
J 28	33.3	49.2	0.01

Lac – time ?

- 111 patients : sepsis sévère ou choc septique
 - . Infection présumée
 - . 2 critères SIRS / 4 + PAS < 90 5 l – 1.5 L. sérum phy ou L > 4
- Prise en charge « EGDT » (6 premières heures)
- Clearance Lactate (L arrivée – L H6 / L arrivée) x 100
- Mortalité : 42.3 %
(cl.L 38.1 +/- 34.6 vs 12 +/- 51.6 %, p = 0.005)
- analyse multivariée : ↓
clear. L (11% mortalité / 10 % clear. L)
Nguyen HB, CCM 2004, 32 : 1657
(édito Strzeciak)

SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN

- **Prise en charge initiale : 2 recommandations de grade B**
- Dès la reconnaissance du syndrome (SS ou hypoperfusion – hypo TA, acidose L – liée au sepsis)
 - . PVC : 8 – 12 mm Hg (12 – 15 sous VA)
 - . PAM : \geq 65 mm Hg
 - . Diurèse : $>$ 0.5 ml Kg/h (30 ml /h)
 - . SvcO2 ou SvO2 : \geq 70 %

(protocole E. Rivers, NEJM 2001)
- Si au cours des **6 premières heures**, Svc ou SvO2 $<$ 70 % malgré PVC de 8 – 12 mm Hg :
 - . Culot G : Ht \geq 30 %
 - . et/ou Dobu

(NB : Rivers, si échec : VA + sédation / réduction VO2)

HEMODYNAMIC SUPPORT OF SEPSIS : Guidelines SCCM 2004

- **Principes de base :**
- 1 – réanimation précoce et intensive (B)
- 2 – en réanimation, monitoring ECG / Sa O2
- 3 – PA sanglante (fiabilité, morphologie, « beat to beat ») (E)
- 4 – titration sur des objectifs cliniques
PA, FC, diurèse, téguments, conscience (B)
- 5 – P. de remplissage : KT Dt (DC, Sv O2)
écho « peut être utile »
CCM 2004, 32 : 1928
(niveaux de la SSS)

HEMODYNAMIC SUPPORT OF SEPSIS : Guidelines SCCH 2004

- **Remplissage vasculaire:**
- 1 – traitement initial titré sur des objectifs cliniques B (B)
- 2 – cristalloïdes = colloïdes (iso-oncotiques) « titrés » B (C)
- 3 – monitoring invasif pour « non répondeurs » initiaux D
KT Dt : DAPO 12 – 15 mg
 Δ PP (VA, curares)
PVC : 8 – 12 mm Hg
- 4 – Hb 8 – 10 g (ou + si DC – SvO2 bas, L haut) C (7 – 9 B)

HEMODYNAMIC SUPPORT OF SEPSIS : Guidelines SCCH 2004

- **Vaso-presseurs :**
- 1 – DOPA ou NORADRE si volémie corrigée C (D)
- 2 – PHENYLEPHRINE (tachyrythmie) D
ADRE (patients réfractaires)
- 3 – DOPA « rénale » : NON B (B)
- 4 – Stéroïdes (substitutif) si hypo TA réfractaire C (C)
- 5 – Vasopressine (après 24h, substitutif)
hypo TA réfractaire ? D (E)

HEMODYNAMIC SUPPORT OF SEPSIS : Guidelines SCCH 2004

- **Inotropes :**
- 1 – DOBU (DC et SvO2 bas, remplissage adéquate) C (E)
- 2 – Adjonction DOBU si hypoperfusion (\uparrow DC) B (A)
mais sans « sur-optimisation » (IC $>$ 4.5)
- 3 – Co-administration NORADRE / DOBU « titrés »
spécifiquement (PA, DC) C (E)

CCM 2004, 32 : 1928
(niveaux de la SSS)

Drug intervention trials in sepsis: divergent results Kees H Polderman, Armand R J Girbes

Where next? Initial management in severe sepsis should include early goal-directed fluid resuscitation, appropriate antibiotic treatment, and surgical-site control. Intensive-care units should be run by specialists, with adequate medical and nursing staffing. Tight regulation of glucose, selective decontamination of the digestive tract, and moderate-dose corticosteroids in selected cases should be considered. Expensive new drugs, such as activated protein C, might further improve outcome, but should be considered only when organisational aspects and supportive care have been optimised.

Department of Intensive Care, VU University Medical Centre
Amsterdam, Netherlands

Lancet 2004; 363: 1721-23