

Hémostase et sepsis

Haemostasis and sepsis

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

SP223

Intérêt du dosage de la protéine C dans l'adaptation du traitement par drotrécogine alfa activée dans le sepsis sévère

E. Mercier¹, B. Francois², J. Reigner³, A. Desachy⁴, J.P. Frat⁵, A.F. Shorr⁶, J.M. Janes⁷, A. Artigas⁸, J. Tenhunen⁹, D.L.A. Wyncoll¹⁰, J.L. Vincent¹¹, K. Reinhart for the Respond Study Group¹²

¹Réanimation médicale, CRICS, CHU de Tours, hôpital Bretonneau, Tours, France

²Réanimation polyvalente, CIC 0801, CRICS, CHRU Dupuytren, Limoges, France

³Réanimation polyvalente, CRICS, CHD les Oudairies, La Roche-sur-Yon, France

⁴Réanimation polyvalente, CRICS, centre hospitalier d'Angoulême, Saint-Michel, France

⁵Réanimation médicale, CRICS, CHU de Poitiers, Poitiers, France

⁶Intensive Care Unit, Washington Hospital Center, Washington Dc, États-Unis d'Amérique

⁷Lilly Research Laboratories, Eli Lilly And Company, Lilly Corporate Centre, Indianapolis, États-Unis d'Amérique

⁸Réanimation médicale, hospital Sabadel, Sabadell, Espagne

⁹Critical Care Medicine Research Group in Department of Intensive Care Medicine, Tampere University Hospital, Teiskontie 35, Tampere, Finlande

¹⁰Adult Intensive Care Unit, Guy'S and St-Thomas' Nhs Foundation Trust, Londres, Grande-Bretagne

¹¹Réanimation médicochirurgicale, hôpital universitaire Erasme, Bruxelles, Belgique

¹²Department of Anesthesiology and Intensive Care, Friedrich-Schiller University, Jena, Allemagne

Introduction : La protéine C, et plus particulièrement les variations de son taux, représente un biomarqueur de survie dans le sepsis sévère. L'évolution favorable d'un patient en sepsis sévère s'accompagne généralement d'une augmentation du taux de protéine C. L'utilisation de doses plus élevées de **drotrécogine alfa** activée (DAA) ou une durée de perfusion plus longue seraient des alternatives possibles pour augmenter le taux de protéine C et donc d'améliorer la survie de ces patients. L'objectif de l'étude est d'évaluer le monitoring du taux de la protéine C au lit du patient pour l'adaptation de la dose et de la durée du traitement par DAA dans le sepsis sévère.

Patients et méthodes : Étude clinique de phase 2 multicentrique, randomisée en double insu. Les patients de plus de 18 ans avec au moins deux défaillances d'organes en rapport avec un sepsis étaient inclus. Un dosage de la protéine C était réalisé durant les 24 premières heures. Les patients ayant un taux de protéine C en dessous de la limite inférieure de la normale étaient randomisés soit dans le bras standard (DAA 24 µg/kg par heure durant 96 heures), soit dans le bras alternatif (DAA 24–30–36 µg/kg par heures et/ou durée variable de 48–168 heures). Dans le groupe alternatif, deux sous-groupes ont été définis selon le taux initial de protéine C pour choisir de la dose

de DAA : taux modérément abaissé (24 µg/kg par heure) ou taux très abaissé (30 à 36 µg/kg par heure). Le critère de jugement principal était une augmentation du taux de protéine C dans le groupe alternatif entre le premier et septième jour.

Résultats : Sur 557 patients inclus, 433 ont été randomisés. Groupe standard 227, groupe alternatif 206. Les caractéristiques des deux groupes étaient similaires. La différence absolue de variation de j1 à j7 entre les deux groupes était de 7 % (IC 95 % : [2–13] ; $p = 0,001$). Des doses supérieures à 24 µg/kg par heure et une durée de perfusion longue (> 96 heures) ont permis d'obtenir une augmentation importante du taux de protéine C sans majoration du risque hémorragique. Dans le groupe alternatif, il n'y a pas d'événement hémorragique dans le sous-groupe taux très abaissé et dans le sous-groupe taux modérément abaissé bas, il y a plus d'événements hémorragiques que dans le groupe standard. La durée de perfusion dans le sous-groupe taux modérément bas était chez 58 % des patients inférieure ou égale à 96 heures.

Discussion : L'étude confirme la corrélation entre le taux de protéine C et la survie des patients en sepsis sévère. Les patients du groupe alternatif ont des taux de protéine C plus élevés en fin de traitement que dans le groupe standard. Une dose élevée de DAA paraît plus pertinente que la durée de perfusion. Le taux d'événements hémorragiques graves est plus élevé dans le groupe alternatif — taux modérément bas — que dans le groupe standard qui reçoit le la même dose. Il est difficile d'expliquer cette différence entre les deux sous-groupes qui ont un taux initial de protéine C identique et qui reçoivent la même dose de DAA.

Conclusion : Cette étude de phase 2 confirme que le traitement alternatif permet d'augmenter le taux de protéine C au cours du traitement par DAA. Elle montre que le taux de protéine C peut être utilisé comme un biomarqueur du sepsis et est lié à la survie des patients en sepsis sévère.

Référence

1. Shorr AF, Nelson DR, Wyncoll DLA, et al (2008) Protein C: a potential biomarker in severe sepsis and a possible tool for monitoring treatment with drotrécogin alfa (activated). *Critical Care* 12:R45

SP224

Évaluation de l'équilibre coagulation-fibrinolyse au cours du choc septique par le dosage séquentiel des D-dimères et des monomères de fibrine. Étude pilote

A. Palud¹, A. Tournoy², M.J. Guerry¹, F. Fourrier¹

¹Service de réanimation polyvalente, CHRU de Lille, hôpital Roger-Salengro, Lille, France

²Service d'hémostase, pôle de biologie, CHRU de Lille, Lille, France

Introduction : Le sepsis est fréquemment compliqué d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) associant activation de la coagulation et inhibition de la fibrinolyse. Le score diagnostique de CIVD de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) utilise les D-dimères (DD) qui reflètent l'intensité de la coagulation et celle de la

fibrinolyse. Le dosage des monomères de fibrine (MF) est un marqueur plus spécifique de fibrinof ormation. Le suivi séquentiel comparé des deux marqueurs pourrait permettre de mieux caractériser l'évolution de la CIVD et l'intensité relative de la coagulation et de la fibrinolyse.

Matériels et méthodes : Étude monocentrique prospective observationnelle descriptive portant sur des patients présentant un sepsis grave. MF et DD étaient dosés et les scores calculés de façon biquotidienne pendant quarante-huit heures, puis quotidienne pendant cinq jours, et les résultats comparés en fonction des caractéristiques cliniques et des marqueurs hémostatiques.

Résultats : Dix-sept patients ont été inclus. L'utilisation des MF augmente la spécificité des scores ISTH en diminuant les faux-positifs. La cinétique de la CIVD est mieux appréciée par le dosage des MF (demi-vie plus courte). La comparaison séquentielle des DD et des MF et de leur ratio MF/DD permet de différencier trois profils : équilibre coagulation-fibrinolyse (ratio ~ 1 ; patient 15); déséquilibré procoagulant (ratio > 1 ; patient 14) et déséquilibré profibrinolytique (ratio < 1 ; patient 13). Le dosage permet un suivi de l'efficacité de traitements spécifiques tels que la protéine C activée (patient 11).

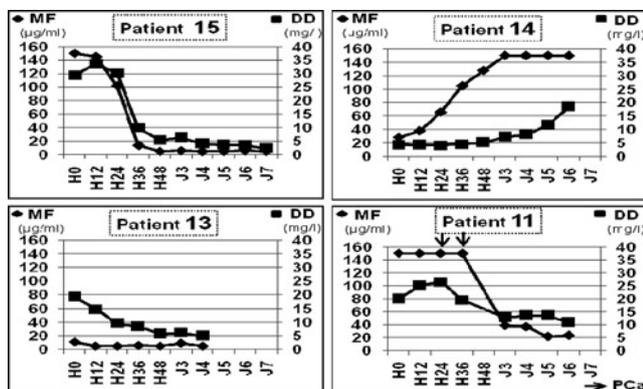


Fig. 1

Conclusion : Le dosage des MF permet un diagnostic plus spécifique de la CIVD par les scores de l'ISTH et une meilleure appréciation évolutive de l'activation relative de la coagulation et de la fibrinolyse.

Références

- Wada H, Sakuragawa N, Mori Y, et al (1999) Hemostatic molecular markers before the onset of disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 60(4):273–8
- Hamano A, Umeda M, Ueno Y, et al (2005) Latex immunoturbidimetric assay for soluble fibrin complex. *Clin Chem* 51(1):183–8

SP225

Registre sur quatre ans des patients traités par la drotrécogine alfa (activée) (DAA) en France

A. Cariou¹, C. Martin², J.L. Teboul³, P. Montravers⁴, D. Payen de la Garanderie⁵, F. Fillon⁶, S. Tcherny-Lessenot⁶, P. Frey⁶, C. Nicolay⁶, B. Guidet⁷

¹Service de réanimation médicale, CHU Cochin, Saint-Vincent-de-Paul, site Cochin, Paris, France

²Département d'anesthésie et réanimation, CHU de Marseille, hôpital Nord, Marseille, France

³Service de réanimation médicale, CHU de Bicêtre, Kremlin-Bicêtre, France

⁴Département d'anesthésie et réanimation, CHU Bichat, Claude-Bernard, Paris, France

⁵Département d'anesthésie et réanimation, CHU Lariboisière, Paris, France

⁶Département médical, laboratoire Lilly France, Suresnes, France

⁷Service de réanimation médicale, CHU Saint-Antoine, Paris, France

Introduction : Ce registre a été réalisé pour décrire les caractéristiques des patients traités par la **drotrécogine alfa activée (DAA)** en France et leur évolution clinique en vie réelle.

Matériels et méthodes : Cette étude, proposée aux unités de réanimation ayant prescrit la DAA, a été menée en deux phases à partir d'une extraction des données issues des dossiers des patients hospitalisés en réanimation et traités par la DAA : 1) phase rétrospective pour les patients traités entre le 1^{er} janvier 2006 et le début de la phase prospective dans chaque centre ; 2) phase prospective pour les patients traités jusqu'en novembre 2009. Cette analyse décrit les patients recrutés dans les deux phases entre janvier 2006 et novembre 2009.

Résultats : Au total, 1 050 patients (938 en rétrospectif et 112 en prospectif) inclus dans 66 unités de réanimation étaient âgés en moyenne de 62,2 ans ($\pm 15,2$) et étaient des hommes dans 63 % des cas. Les principaux sites d'infection étaient pulmonaire (56 %), abdominal (26 %), urinaire (9 %). À l'initiation du traitement, les patients avaient un score IGS II moyen égal à 60,3 ($\pm 18,7$) et 61,1 ($\pm 16,4$), respectivement pour les patients rétrospectifs et prospectifs et en médiane (Q1–Q3), et quatre (3–4) défaillances d'organes pour les deux phases. Les patients présentaient une défaillance cardiovasculaire (95 %), respiratoire (92 %), métabolique (74 %) pour les deux phases. Les taux de défaillance rénale hématologique ou hépatique étaient respectivement égaux à 63, 31 et 14 % pour les patients rétrospectifs et 72, 26 et 9 % pour les patients prospectifs. Pour la prise en charge du sepsis, les patients ont reçu des antibiotiques (100 %), des substances vasoactives (98 %) pour les deux phases. La DAA a été débutée dans le jour suivant la survenue de la première défaillance d'organe, pour respectivement 74 % des patients rétrospectifs et 86 % des patients prospectifs. Pendant la perfusion, les patients ont reçu des corticoïdes (89 %), de l'héparine à dose prophylactique (35 %) et de l'héparine à dose supraphylactique pour les deux phases. Le taux de mortalité observé à 31 jours était de 46 % (IC 95 % : [42–49 %]) pour les patients rétrospectifs et de 31 % (IC 95 % : [23–41 %]) pour les patients prospectifs. Au cours du suivi, respectivement 2,0 % des patients rétrospectifs et 1,8 % des patients prospectifs ont eu un événement hémorragique grave pendant la perfusion et 2,9 % des patients rétrospectifs et 3,6 % des patients prospectifs après la perfusion.

Discussion : Les différences en termes de caractéristiques et d'évolution clinique observées entre les deux phases pourraient être dues soit à la petite taille de l'échantillon de la phase prospective ou des biais potentiels liés aux modalités différentes de recrutement.

Conclusion : Cette étude a montré que les patients traités en vie réelle présentaient un sepsis particulièrement grave comme en témoignent le score IGS II de 60 et leur nombre élevé de défaillances d'organes lors de la mise sous perfusion.

SP226

Étude des protéines membranaires érythrocytaires au cours du sepsis

M. Piagnerelli¹, F. Cotton², M. Vannuffelen³, J.L. Vincent⁴, B. Gulbis²

¹Service de réanimation polyvalente, CHU Charleroi, Bruxelles, Belgique

²Chimie clinique, hôpital universitaire Erasme, Bruxelles, Belgique

³Service de réanimation polyvalente, hôpital universitaire Erasme, Bruxelles, Belgique

⁴Service de réanimation polyvalente, hôpital universitaire Erasme, Bruxelles, Belgique

Introduction : Le contenu en acide sialique, un hydrate de carbone constitutif de la membrane érythrocytaire, décroît rapidement au cours du sepsis [1]. Cette modification contribue aux altérations de forme,

de rhéologie et du métabolisme observées au niveau des globules rouges (GR) des patients septiques [1]. Sur des GR de souris septiques, certains auteurs [2] ont observé une augmentation du rapport protéines membranaires-bande 3/alpha spectrine, suggérant une modification du rapport protéines membranaires intégrales/protéines membranaires périphériques. Cela pouvant également contribuer aux altérations rhéologiques des GR dans le sepsis [2]. Comme il existe des différences notables concernant la composition membranaire entre les espèces, cette observation nécessite une confirmation chez l'homme.

Patients et méthodes : Nous avons collecté les GR de 24 patients dès leur admission en réanimation (15 avec et 9 sans sepsis). Douze patients septiques ont aussi été investigués au troisième jour. Les critères d'exclusion étaient : une transfusion récente, un patient porteur d'une pathologie hématologique, d'une cirrhose ou d'un diabète. La fragilité membranaire des GR était étudiée par le test de cryohémolyse et les protéines membranaires séparées par une technique d'électrophorèse en gel de polyacrylamide en présence de sodium dodécylsulfate (SDS-PAGE). Les comparaisons entre les groupes étaient réalisées par le test de Student ou de Mann-Whitney. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Résultats : L'hémogramme, comprenant le taux de réticulocytes, était identique entre les deux groupes à l'admission. Aucune différence significative n'a été observée aussi bien pour le test de cryohémolyse que pour l'analyse des protéines membranaires en SDS-PAGE entre les deux groupes à l'admission et au jour 3 pour les patients septiques (Tableau 1).

Patients septiques (n = 12)	Jour 1	Jour 3	Valeur de p
GR ($10^6/\text{mm}^3$)	3,30 ± 0,55	3,28 ± 0,58	0,84
Cryohémolyse	3,8 [2,5–5,2]	3,2 [1,7–6,8]	0,32
Spectrines α et β	614 ± 240	593 ± 244	0,61
Bande 3/spectrines	0,92 ± 0,16	0,92 ± 0,16	1

Conclusion : Le contenu protéique membranaire des GR n'est pas altéré au cours du sepsis. Dès lors, les altérations rhéologiques des GR au cours du sepsis sont surtout secondaires à la diminution des autres composants membranaires tels que l'acide sialique et les lipides.

Références

- Piagnerelli M, Boudjeltia KZ, Rapotec A, et al (2009) Neuraminidase alters red blood cells in sepsis. *Crit Care Med* 37:1244–50
- Spolarics Z, Condon MR, Siddiqi M, et al (2004) Red blood cell dysfunction in septic glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004 286:H2118–26

SP227

Thrombopénie en réanimation : épidémiologie et facteurs pronostiques

A. Chaari, F. Medhioub, H. Dammak, K. Chtara, M. Samet, C. Ben Hamida, M. Bahloul, M. Bouaziz
Réanimation, CHU Habib-Bourguiba Sfax, Sfax, Tunisie.

But : Étudier les caractéristiques épidémiologiques et les facteurs de mauvais pronostic chez les patients ayant présenté au moins un épisode de thrombopénie inférieure à 100 g/l durant leur séjour en réanimation.

Patients et méthodes : Étude prospective sur une période de six mois (15 octobre 2009–15 avril 2010). Tous les patients ayant présenté au moins un épisode de thrombopénie inférieure à 100 g/l durant leur séjour en réanimation ont été inclus.

Résultats : Durant la période d'étude, 625 ont été admis en réanimation : 113 patients (18,11 %) ont présenté au moins un épisode de

thrombopénie inférieure à 100 g/l. L'âge moyen de nos patients a été de $44,28 \pm 21,97$ ans. Le sex-ratio a été de 1,76. Cinquante-quatre patients (47,8 %) ont été admis pour une pathologie médicale, 31 (27,4 %) pour un polytraumatisme et 28 patients (24,8 %) pour une pathologie chirurgicale. Le score SAPS II calculé après 24 heures d'hospitalisation en réanimation a été de $37,14 \pm 17,06$. À l'admission, 64,4 % des patients ont développé un état de choc et 81,4 % ont nécessité le recours à la ventilation mécanique. Le taux moyen de plaquettes a été de $128,72 \pm 89$ g/l (extrêmes : 9 et 492 g/l). Le délai moyen d'apparition de la thrombopénie a été de $2,32 \pm 4,49$ jours, avec des extrêmes de 0 et 27 jours. Le taux moyen de plaquettes a été de $75,32 \pm 22$ g/l. La thrombopénie a été complètement asymptomatique chez 71 patients (63 %) : le diagnostic a été posé uniquement sur les données de la biologie. Le nadir de thrombopénie a été de $54,31 \pm 27,42$ g/l, et il a été observé au bout de $2,4 \pm 3,69$ jours par rapport à l'installation de la thrombopénie. Parmi nos patients, 64 (56,6 %) ont nécessité le recours à la transfusion de produits sanguins labiles. Les concentrés plaquettaires ont été administrés chez 29 patients (25,7 %). Les causes les plus fréquentes de thrombopénie ont été le sepsis ou le choc septique chez 66 patients (58,4 %), l'hémorragie aiguë chez 39 patients (34,5 %), les pathologies du péripartum chez 13 patientes (11,5 %), les causes médicamenteuses pour dix patients (8,8 %). La durée moyenne de séjour a été de $11,42 \pm 11,19$ jours. Le taux de mortalité a été de 54,9 %. Les facteurs indépendants associés à un mauvais pronostic, identifiés en analyse multivariée ont été un SAPS II supérieur à 30 (OR = 56,68 ; $p = 0,034$), un âge supérieur à 30 ans (OR = 20,92 ; $p = 0,047$), la présence d'une défaillance rénale à l'admission (OR = 186,01 ; $p = 0,02$) ou à la découverte de la thrombopénie (OR = 166,06 ; $p = 0,01$), la persistance de la thrombopénie durant le séjour en réanimation (OR = 60,19 ; $p = 0,006$) et l'incrimination du choc septique comme cause de thrombopénie (OR = 12,60 ; $p = 0,029$).

Conclusion : La thrombopénie est un trouble de l'hémostase fréquemment retrouvé chez les patients admis en réanimation. La gravité initiale ainsi que l'association à un état de choc septique semblent des facteurs majeurs associés à un mauvais pronostic.

SP228

Les corticoïdes et la protéine C activée améliorent la performance myocardique au cours du choc septique

J. Lemarié¹, Y. Bouazza¹, A. Blet², B. Levy²

¹Groupe choc, équipe Avenir, faculté de médecine de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, France

²Service de réanimation médicale, CHU de Nancy, hôpital Brabois-Adultes, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Introduction : Les corticoïdes et la protéine C activée recombinante humaine (rhAPC) sont dorénavant recommandés comme traitement adjuvant du choc septique. La dysfonction myocardique septique est depuis longtemps reconnue comme une des manifestations des défaillances d'organes survenant lors du choc septique. Le but de notre étude était de mettre en évidence une amélioration de la dysfonction myocardique septique sous l'effet de ces deux traitements, administrés seuls ou en association, au cours d'un choc septique induit par ligature et perforation cœcale (CLP) chez le rat.

Matériels et méthodes : Nous avons comparé les effets myocardiques de la rhAPC et/ou de la dexaméthasone sur des rats en choc septique, suite à la réalisation d'une CLP. Tous les rats recevaient un remplissage intravasculaire (10 ml/kg par heure) et une antibiothérapie à large spectre via un cathéter tunnélisé. Dix-huit heures après la chirurgie, la fonction myocardique était étudiée à l'aide d'un cathéter de conduction introduit dans le ventricule gauche. Les rats étaient alors euthanasiés ; des prélèvements sanguins, de cœur et d'aorte étaient alors réalisés pour analyse biologique.

Résultats : La CLP était responsable d'une hypotension, d'une altération de la performance myocardique systolique (diminution de l'*end-systolic pressure-volume relationship* [ESPVR], dP/dt_{max} , *preload recruitable stroke work* [PRSW]) ainsi que d'une diminution des paramètres diastoliques (dP/dt_{min}). La CLP entraînait une augmentation de l'expression de iNOS (PCR), des taux de nitrites/nitrate plus élevés au niveau sanguin et une augmentation de la peroxy-nitrite dans le myocarde. La dexaméthasone et la rhAPC, administrées seules ou associées, permettaient une normalisation de la fonction myocardique par deux mécanismes distincts : une *down regulation* de la voie de iNOS et une *up regulation* de la voie de eNOS via Akt/PI3K. Dans ce modèle de choc septique hyperdynamique, nous avons retrouvé une augmentation significative du débit cardiaque dans le groupe CLP non traitée, associée à une nette majoration de la consommation en oxygène du myocarde, évaluée sur les données des courbes pression–volume (paramètre *pressure–volume area* [PVA]). De manière surprenante, le taux d'ATP et le ratio ATP/ADP déterminés par HPLC étaient significativement plus bas dans ce groupe, en dépit d'une augmentation des besoins en oxygène, démontrant une altération du rendement mécanoénergétique cardiaque.

Conclusion : Les glucocorticoïdes et la protéine C activée améliorent la dysfonction myocardique septique dans un modèle de choc septique hyperdynamique, étudiée chez le rat par cathéter de conductance. Cette amélioration est liée à la *down regulation* de la voie d'iNOS, à l'*up regulation* de la voie d'eNOS et à l'augmentation du rendement mécanoénergétique du myocarde.

SP229

Protéine C activée et glucocorticoïdes : effet synergique dans le traitement du choc septique expérimental

Y. Bouazza¹, N. Sennoun¹, J. Lemarié², C. Montemont¹, S. Gibot², B. Levy³

¹Groupe choc, équipe Avenir, Vandœuvre-lès-Nancy, France

²Service de réanimation médicale, CHU de Nancy, hôpital central, Nancy, France

³Service de réanimation médicale, CHU de Nancy, hôpital Brabois-Adultes, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Introduction : La protéine C activée (PCa) et les glucocorticoïdes (GC) sont deux traitements adjuvants recommandés dans le traitement du choc septique. Certaines des voies de signalisation

impliquées sont partagées par les deux molécules. L'objectif de notre étude est de comparer les effets de la PCa et des GC seuls ou en association sur la survie, les paramètres hémodynamiques et la vasoréactivité. Les principales voies cellulaires potentielles seront aussi étudiées.

Matériels et méthodes : Des rats septiques (mâle Wistar, CLP : perforation et ligature cœcale) cathétérisés et perfusés quatre heures après la chirurgie (10 ml/kg par heure + antibiothérapie) ont été traités par dexaméthasone (Dexa) [2 mg/kg par 24 heures] et/ou PCa (Xigris® 33 µg/kg par heure). La PAM, le débit cardiaque (thermodilution) et les concentrations plasmatiques des lactates et nitrite/nitrate ont été mesurés à 18 heures après induction du choc (h + 18 h). Les aortes et artères mésentériques ont été prélevées à h + 18 h pour étude de la vasoréactivité ex vivo (myographe) et des voies de signalisations intracellulaires constitutives et inducibles impliquées dans la défaillance vasculaire (Western-Blot : p-AKT/AKT, iNOS, p-eNOS/eNOS).

Résultats : L'administration de PCa et de Dexa, seules ou en association, améliore la PAM, le débit cardiaque et la vasoréactivité au cours du sepsis expérimental. Cette amélioration est corrélée à une restauration de la phosphorylation d'Akt et une diminution de l'expression d'iNOS, ainsi que du NO circulant (diminution du taux de nitrite/nitrate). Finalement, le cotraitement par PCa et Dexa au cours du sepsis expérimental améliore le temps de survie (Fig. 1).

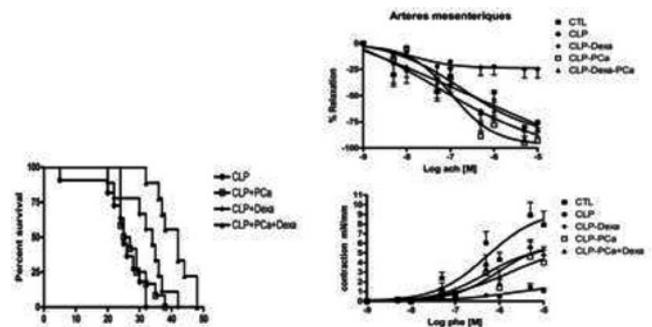


Fig. 1

Conclusion : Ces données suggèrent que l'association thérapeutique de la PCa et des GC à un effet synergique.