

CHOC SEPTIQUE

PRISE EN CHARGE en 2009 / Perspectives



G. HILBERT

Service de Réanimation
Médicale



2ème Journée Régionale d'Infectiologie d'Aquitaine

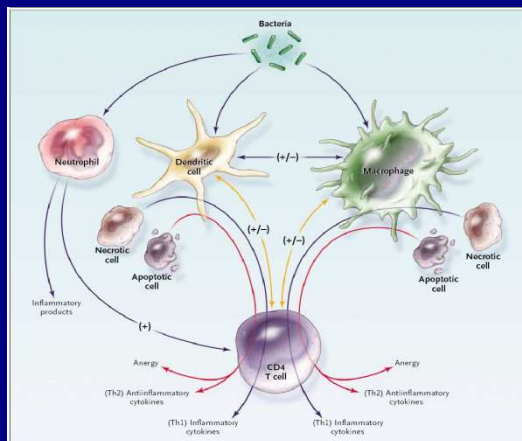
09/10/2009

CHOC SEPTIQUE / PRISE EN CHARGE

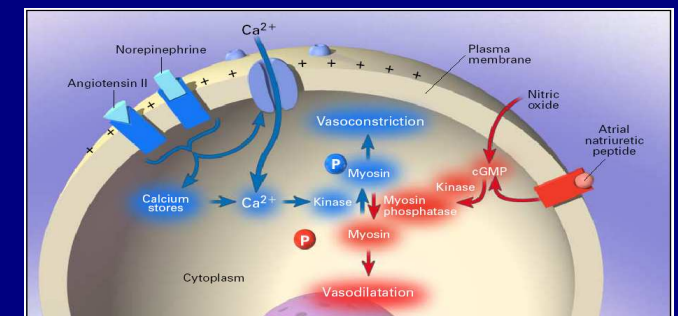
BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES

3 axes clefs

Inflammation /
Coagulation

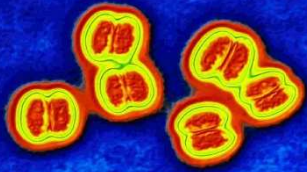


Altérations de la
contractilité vasculaire

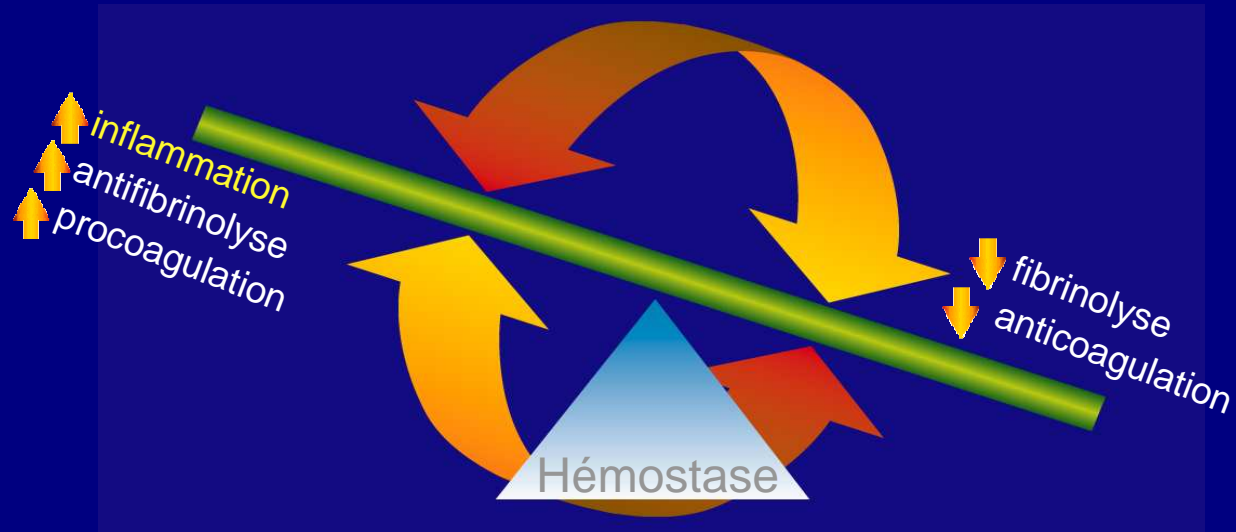


Anomalies
mitochondriales

Défaillance multiviscérale

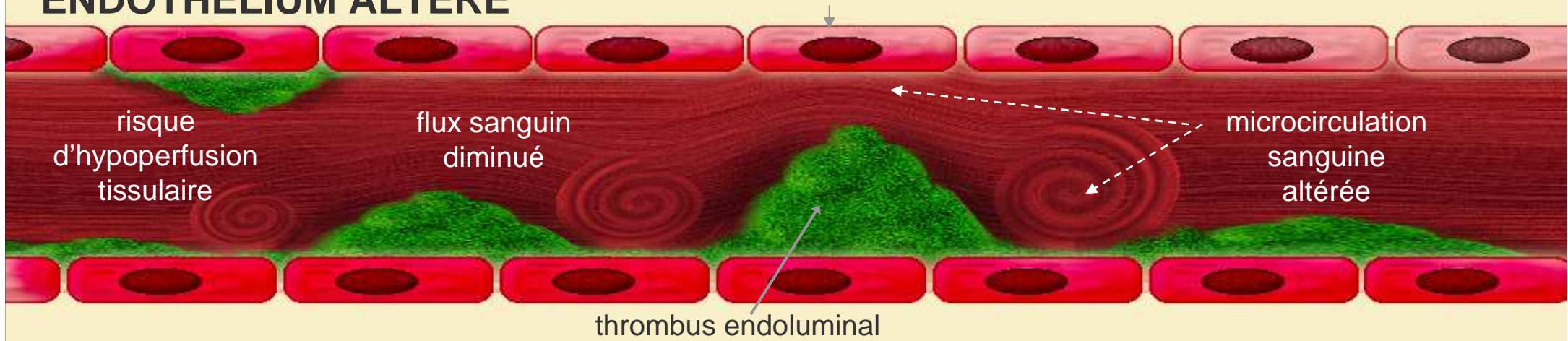


Déséquilibre de l'hémostase



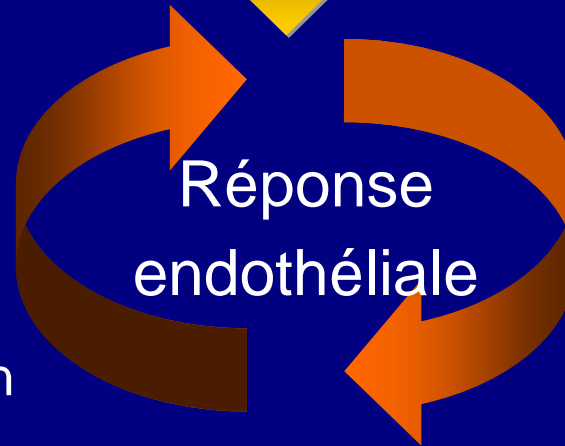
Inflammation, déséquilibre de l'hémostase, formation de thrombi₍₁₎ et risque d'hypoperfusion tissulaire

ENDOTHÉLIUM ALTÉRÉ



SEPSIS : Physiopathologie

INFECTION



↑ Coagulation
↓ Fibrinolyse

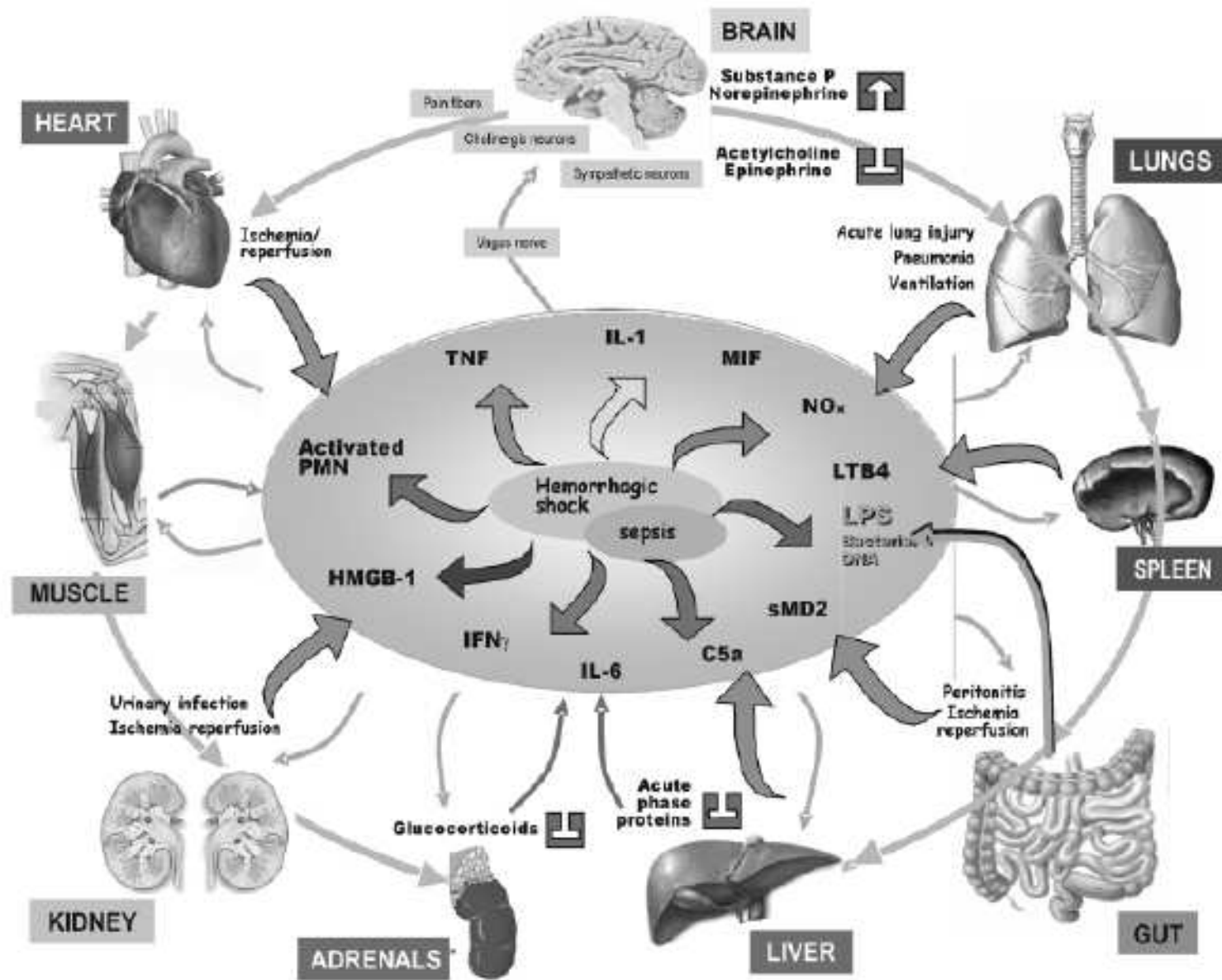
Limiter l'extension de l'infection

↑ Inflammation
Détruire les bactéries

“Extension systémique”

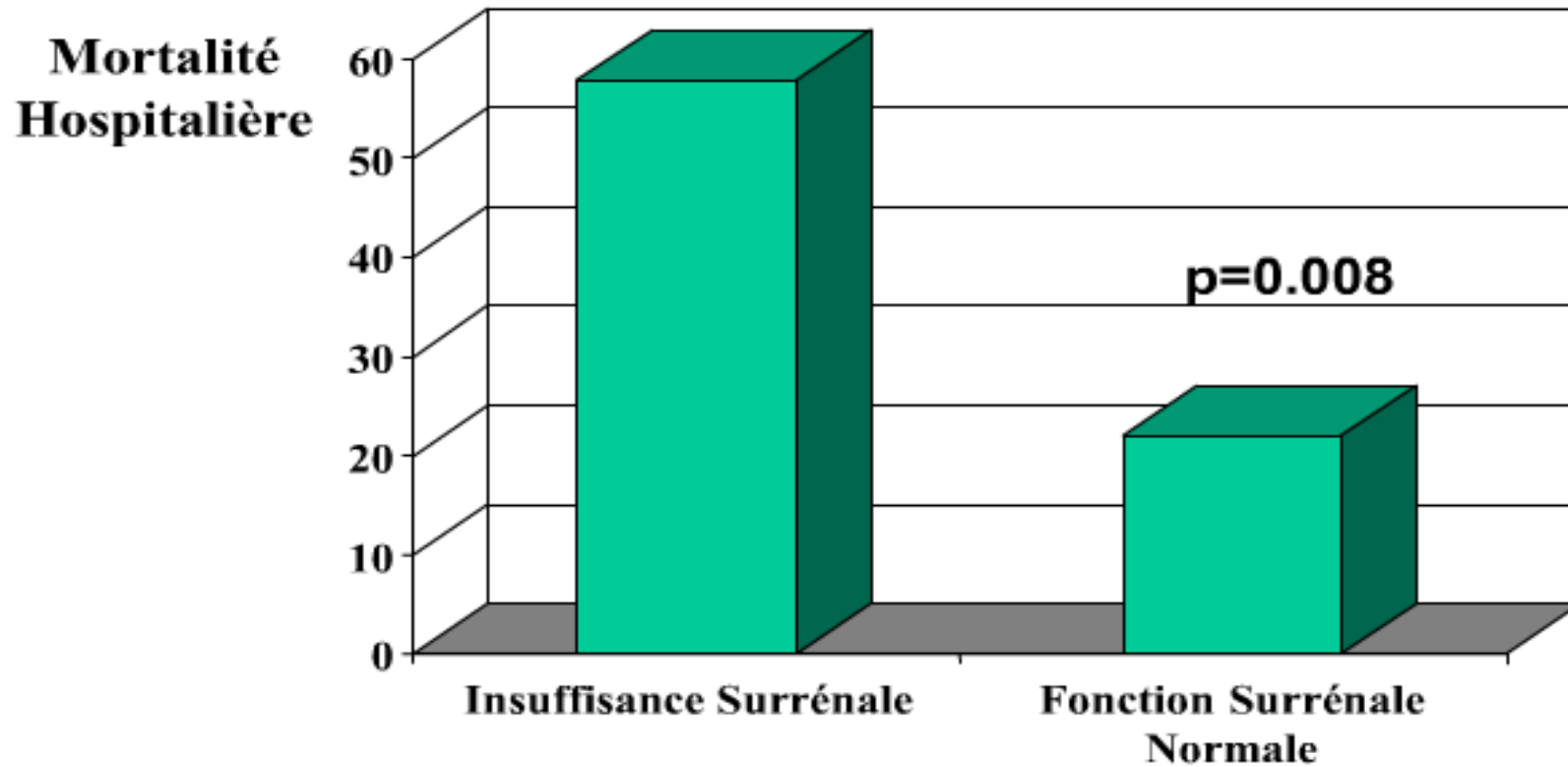


Sepsis → Sepsis Sévère



Défaillance multiviscérale

INSUFFISANCE SURRENALE ET SEPSIS



Study Design

onset of shock

randomization

H0



H8

Eligibility and
ACTH test

HC + FC

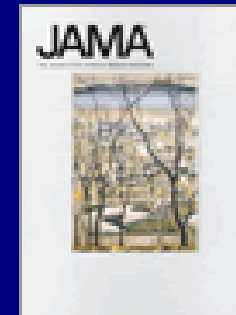
for 7 days

PLACEBO

for 7 days

Day 28

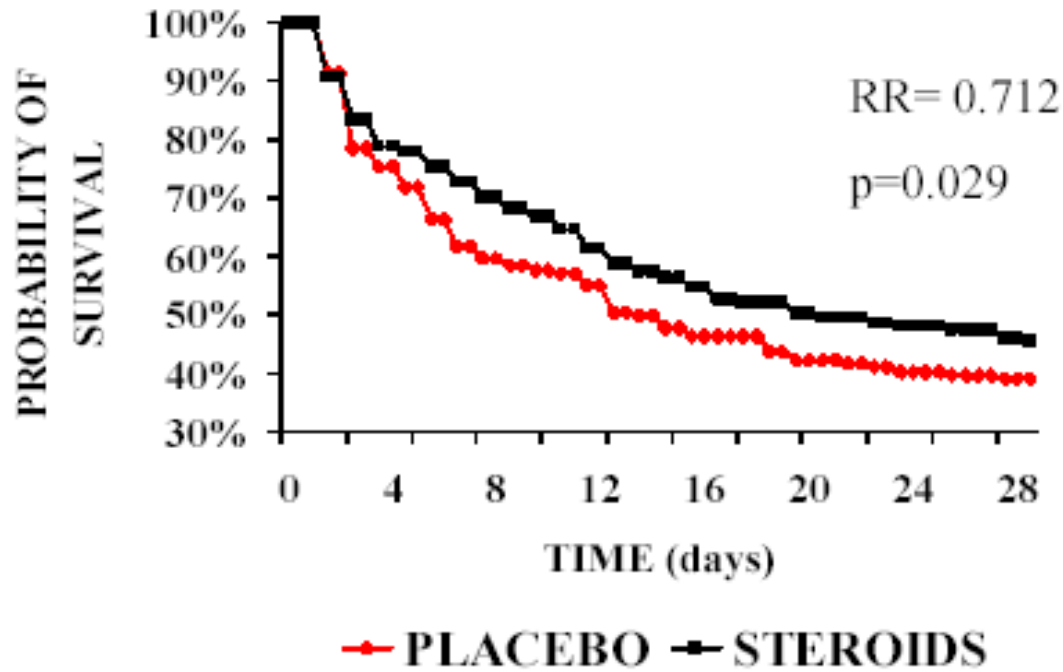
D. ANNANE et al.



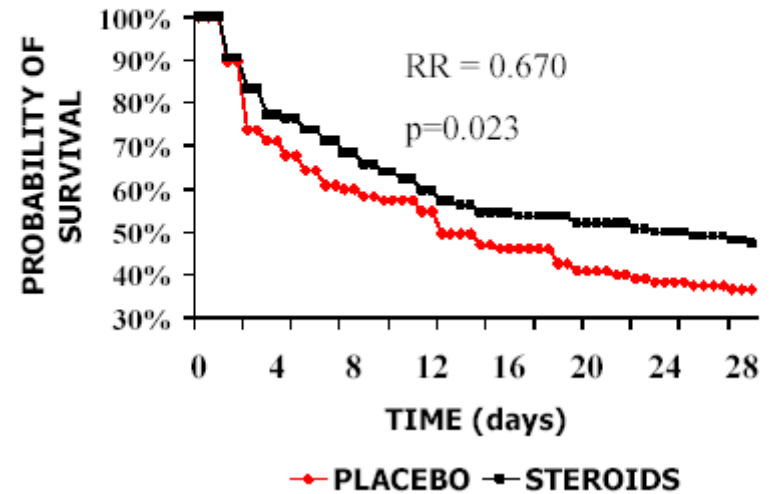
2002

- **HYDROCORTISONE IV 50 mg / 6 h or PLACEBO**
- **9 α FLUDROCORTISONE PO 50 μ g/ day or PLACEBO**
- **Duration = 7 days**

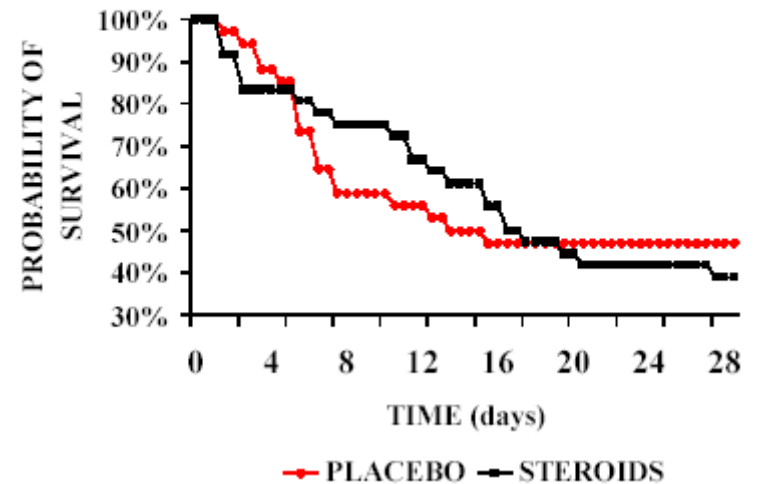
28-DAY SURVIVAL IN ALL PATIENTS



28-DAY SURVIVAL IN NON RESPONDERS



28-DAY SURVIVAL IN RESPONDERS



JAMA



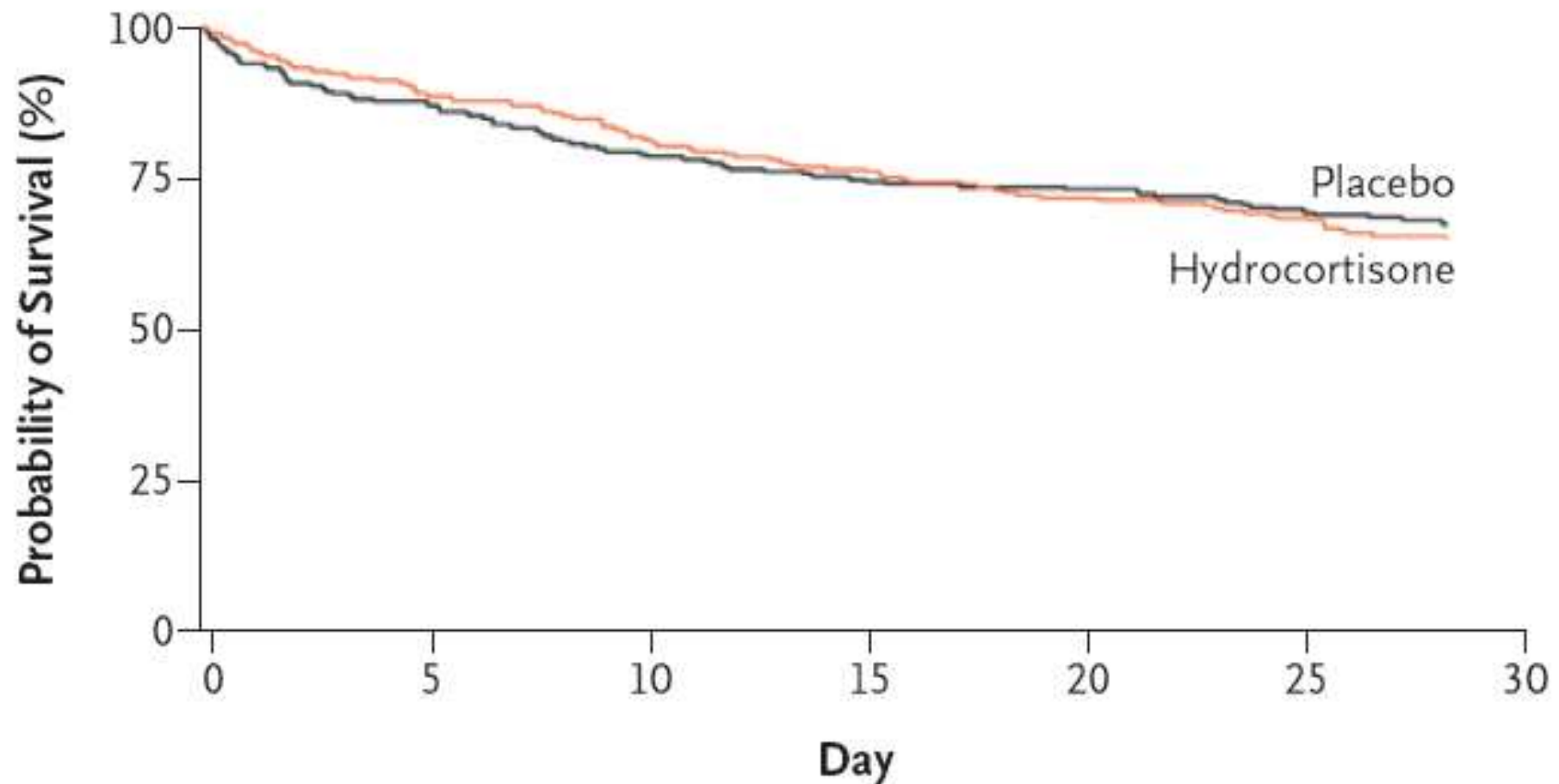
Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock

Charles L. Sprung

CORTICUS 2008

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

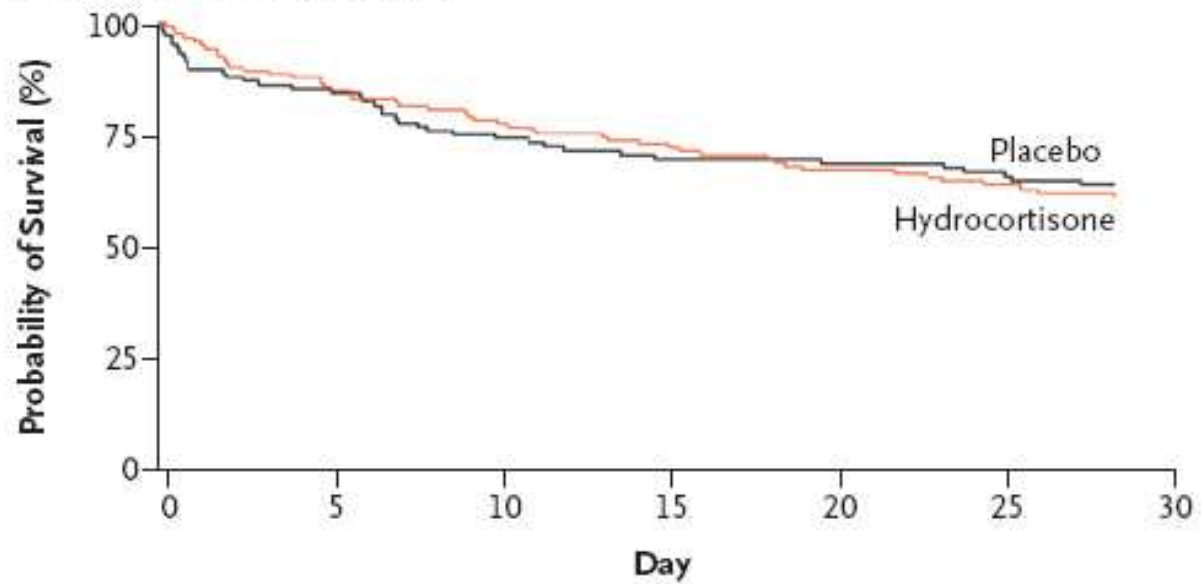
All Patients



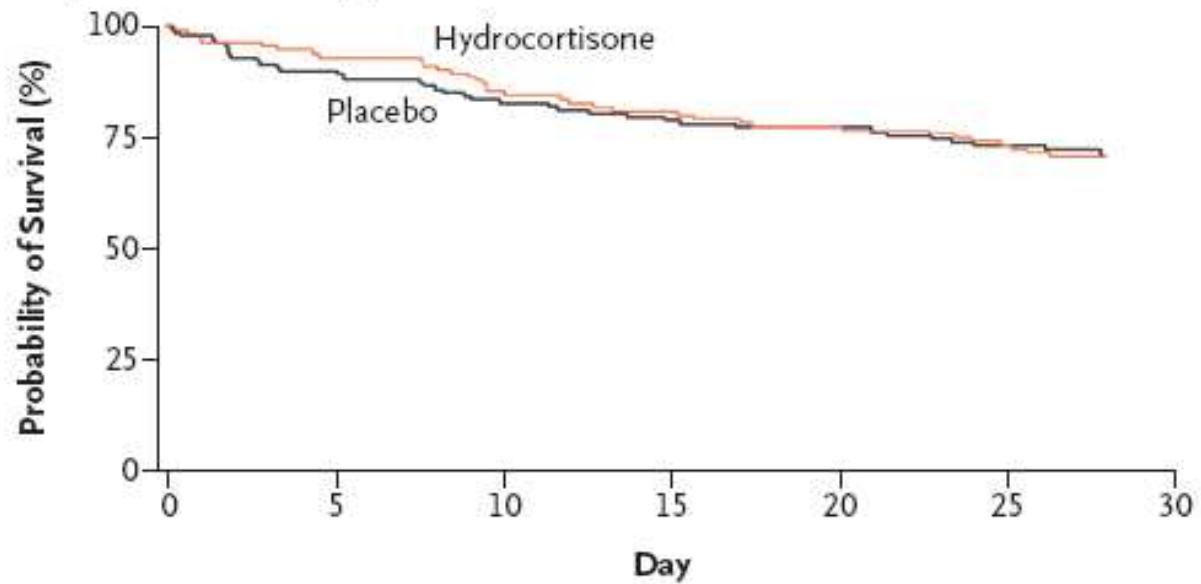
CORTICUS

2008

A No Response to Corticotropin



B Response to Corticotropin



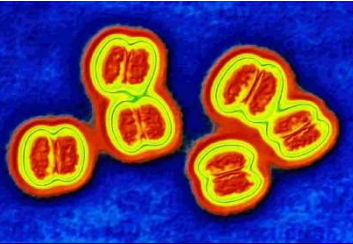
Activité « anticoagulante »

- o Protéine C activée / Xigris[®]

 - o Antithrombine III

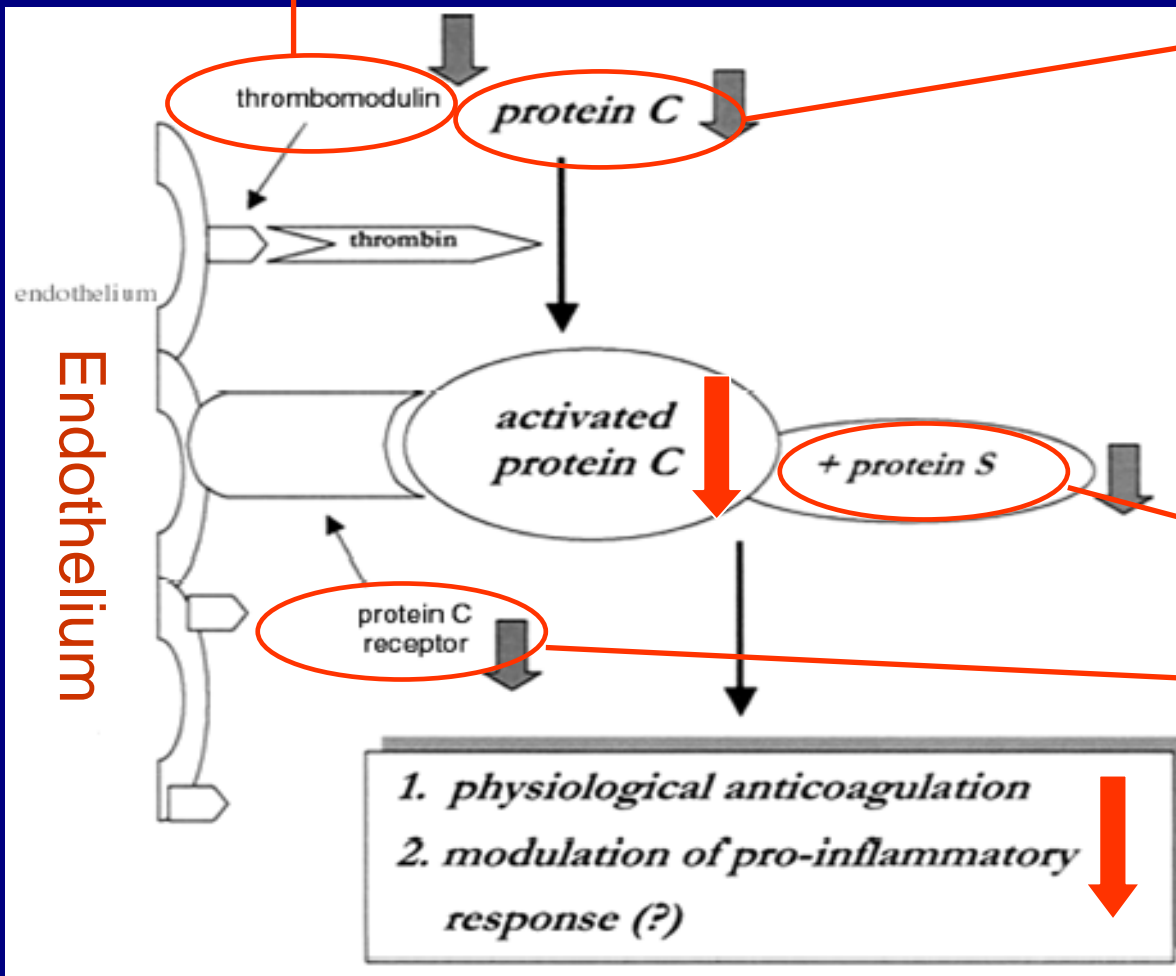
 - o TFPI

 - o Thrombomoduline



Activation de la protéine C dans le sepsis

↘ De l'expression de TM*



- ↗ de la consommation
- ↘ de de la P°Prot C par le foie (IL1, TNF α)**
- ↗ Des fuites vasculaires

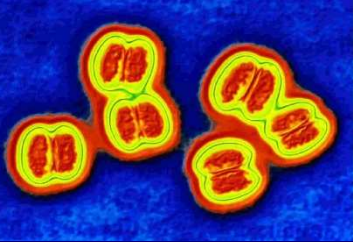
↘ Prot S (60% liée à C4BP)

↘ de l'expression du récepteur de la protéine C***

*Moore KL, J. Clin. Invest 1987

**Yamamoto K, Thromb. Haemost. 1999

***Esmon CT, Thromb. Haemost. 2000



Protéine C activée recombinée et sepsis

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 344

MARCH 8, 2001

NUMBER 10



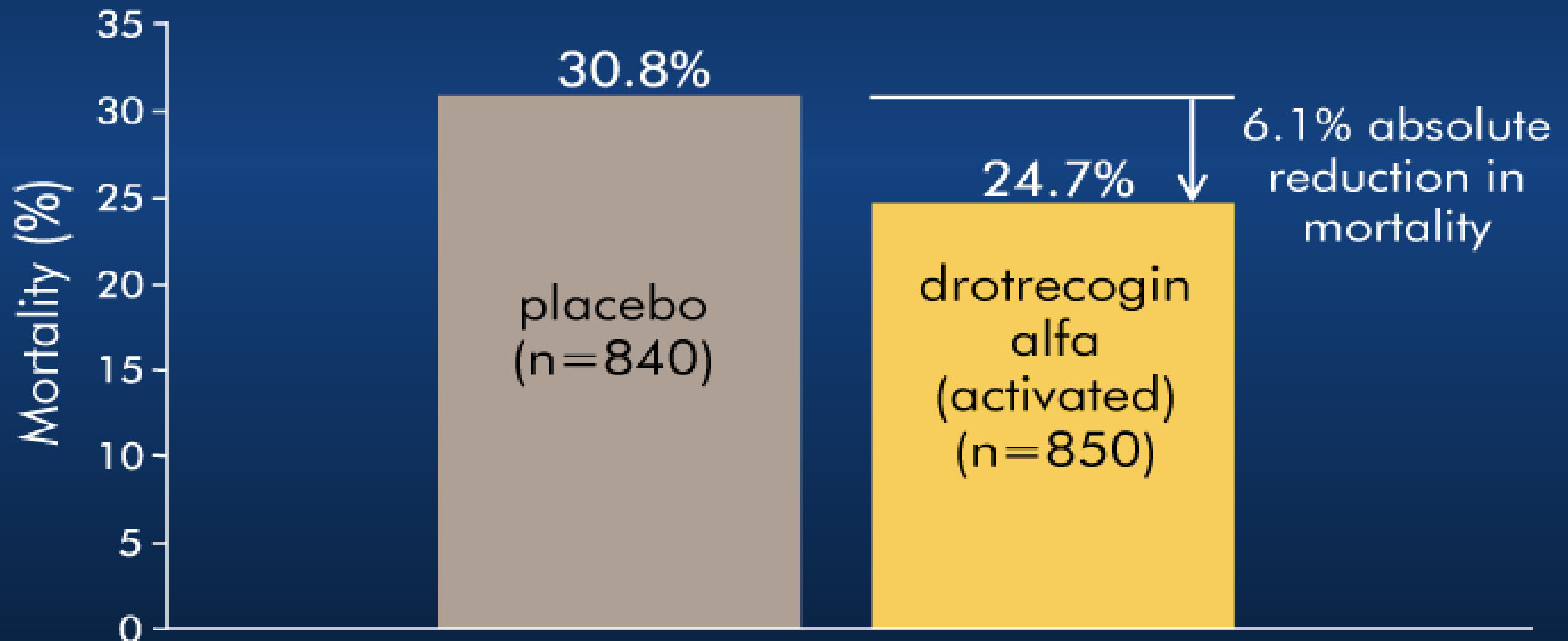
EFFICACY AND SAFETY OF RECOMBINANT HUMAN ACTIVATED PROTEIN C FOR SEVERE SEPSIS

GORDON R. BERNARD, M.D., JEAN-LOUIS VINCENT, M.D., PH.D., PIERRE-FRANCOIS LATERRE, M.D., STEVEN P. LAROSA, M.D.,
JEAN-FRANCOIS DHAINAUT, M.D., PH.D., ANGEL LOPEZ-RODRIGUEZ, M.D., JAY S. STEINGRUB, M.D., GARY E. GARBER, M.D.,
JEFFREY D. HELTERBRAND, PH.D., E. WESLEY ELY, M.D., M.P.H., AND CHARLES J. FISHER, JR., M.D.,
FOR THE RECOMBINANT HUMAN ACTIVATED PROTEIN C WORLDWIDE EVALUATION IN SEVERE SEPSIS
(PROWESS) STUDY GROUP*

Results: 28-day all-cause mortality

Primary analysis results

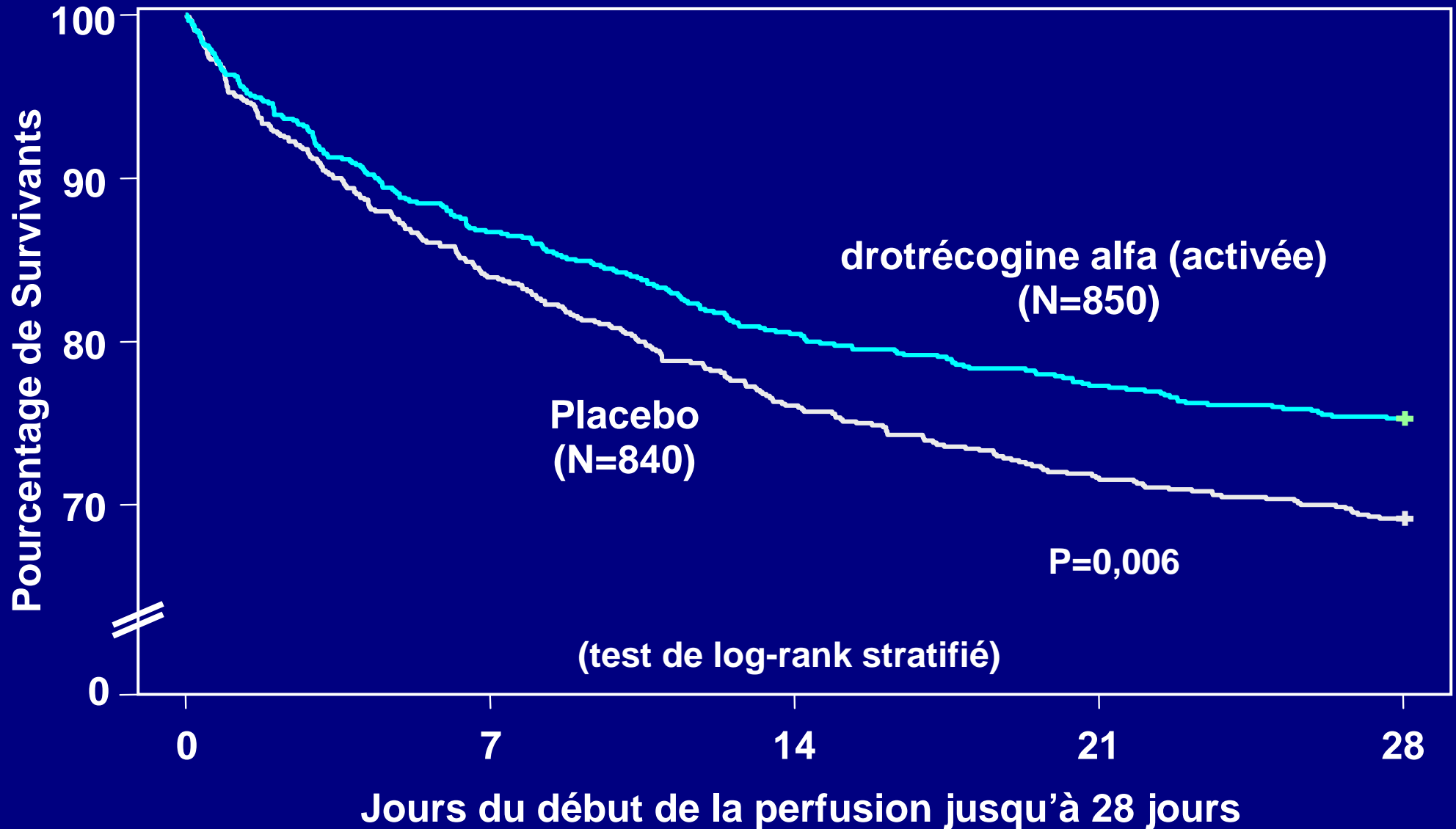
2-sided p-value	0.005
Adjusted relative risk reduction	19.4%
Increase in odds of survival	38.1%



N Engl J Med 2001;344:699-709.

Courbe de survie de Kaplan-Meier

Population globale de PROWESS

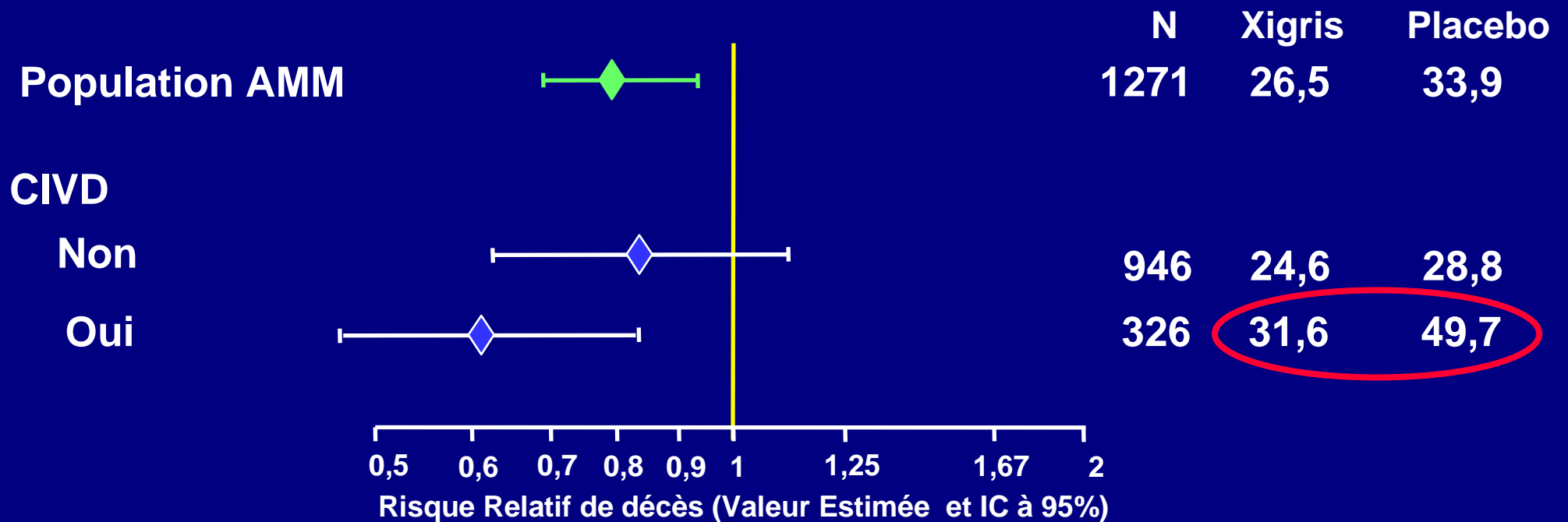


Mortalité en fonction du nombre de défaillances d'organe avant le début de la perfusion

Mortalité toutes causes confondues à J 28

	Drotrecogin Alfa (activée) N (% Décès)	Placebo N (% Décès)	Différence (%)	Risque Relatif	Intervalle de Confiance à 95 %	Valeur p
Globale	850 (24.7)	840 (30.8)	-6.1	0.81	0.70 – 0.93	0.005
Nombre de défaillance d'organe avant le début de la perfusion						
<2	216 (19.4)	203 (21.2)	- 1.8	0.92	0.63 – 1.34	0.658
≥2	634 (26.5)	637 (33.9)	-7.4	0.78	0.66 – 0.93	0.004
≥3	364 (30.8)	364 (39.8)	-9.0	0.77	0.63 – 0.94	0.010
≥4	150 (37.3)	146 (48.0)	-10.7	0.78	0.60 – 1.02	0.065
5	31 (32.3)	30 (53.3)	-21.0	0.60	0.33 – 1.11	0.096

Mortalité en fonction de la gravité de la coagulopathie (AMM)



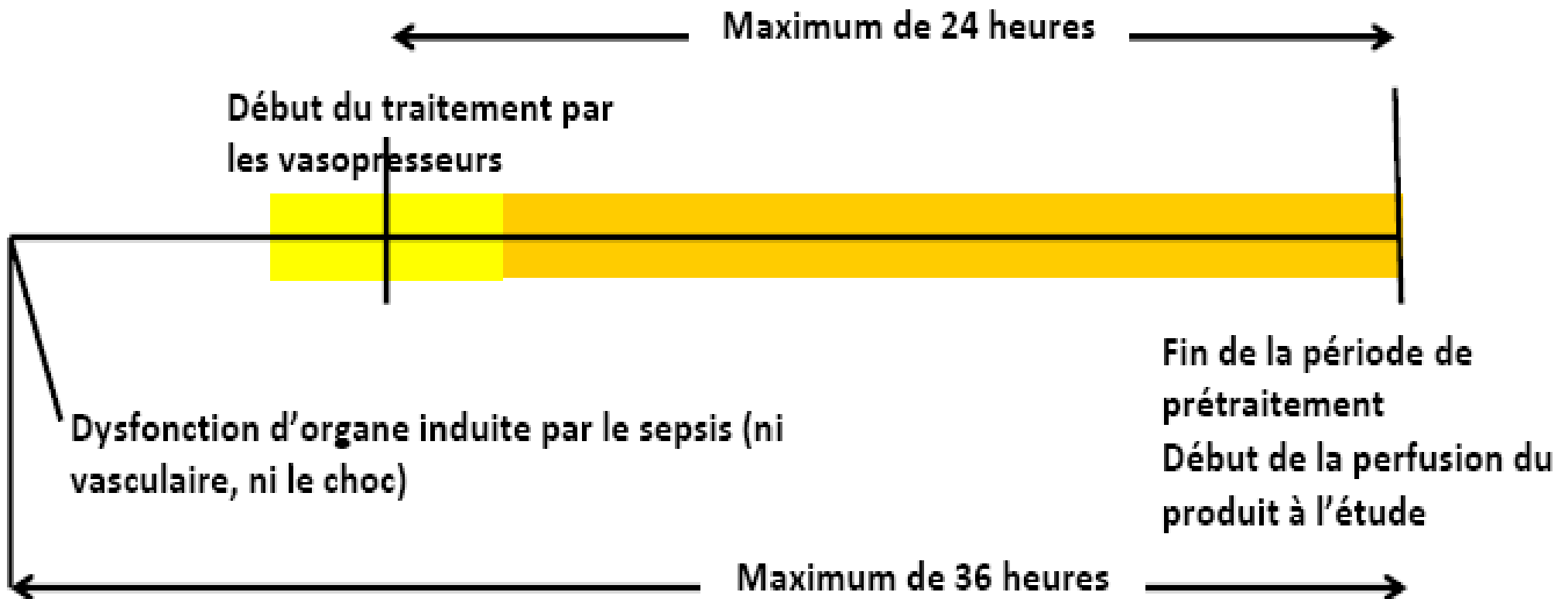
CIVD: Patients avec au moins trois des conditions suivantes: 1- Présence de pétéchies ou d'un purpura fulminans, 2- Plaquettes < 80 000/mm³ ou diminution de 50% durant les 3 derniers jours 3- TP >21 seconds 4- Taux de D-dimer >8 mg/L 5- Activité de la Protein C <40%

PCa-Xigris[®] / Problématique actuelle

- o Débat +++ sur molécule et effets secondaires
- o Plusieurs études négatives ou non conclusives (Adress, Extend, Enhance...)
- o Volonté communauté scientifique et laboratoires Lilly d'une étude de confirmation

⇒ Etude PROWESS SHOCK

Prowess shock / Design

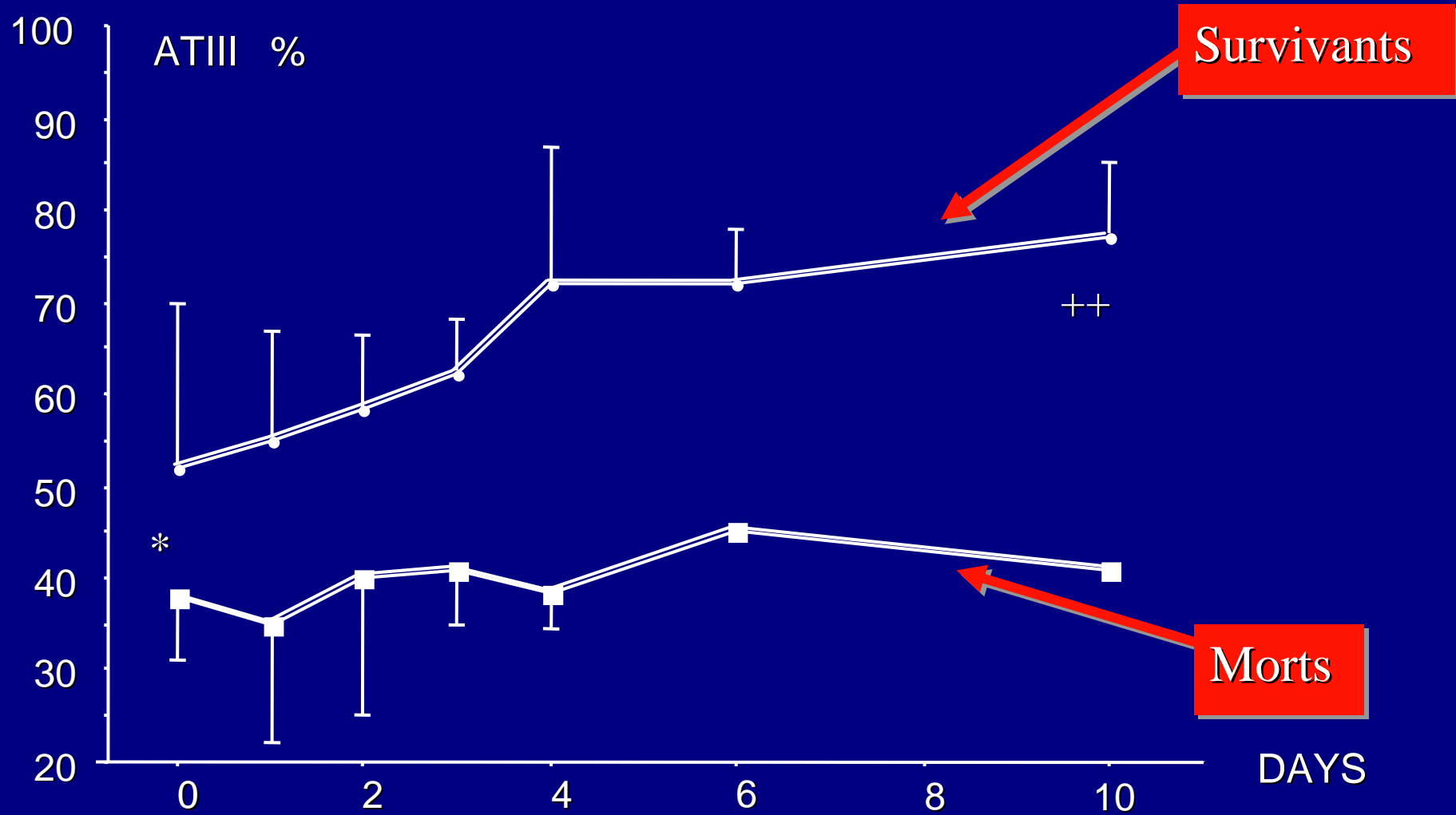


- o Etude internationale, **phase II**, multicentrique, aveugle, randomisée, 4 bras parallèles
- o Evaluer la **dose et la durée** d'un traitement par Drotrecogine Alfa activée en fonction des taux successifs de protéine C chez des patients en sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe
- o Nombre de Patients : 488 patients au total : 449 patients randomisés dans les deux bras de traitement + 39 patients non randomisés (échec aux critères d'inclusion)

Activated Protein C and Corticosteroids for Human Septic Shock (APROCCHS)

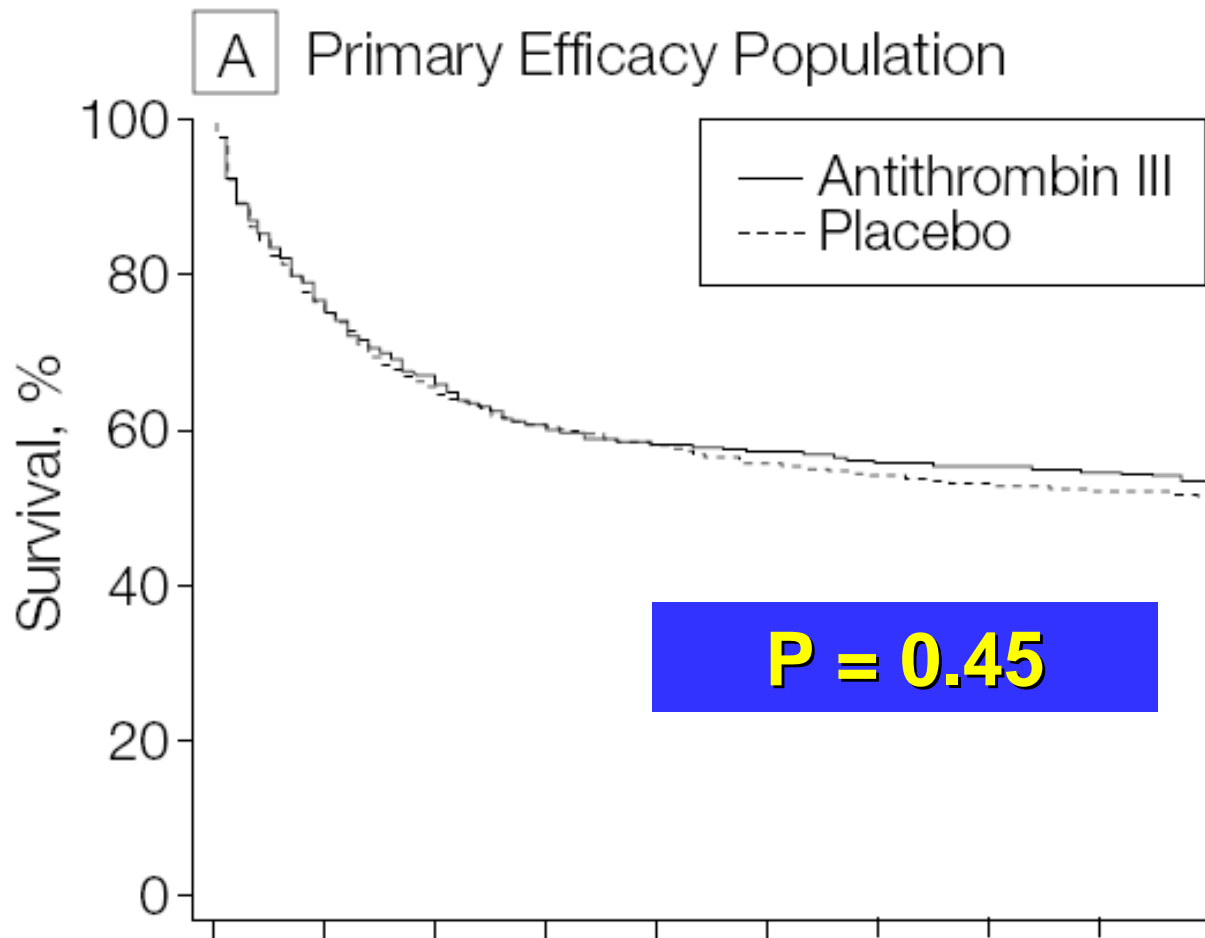
- o Controverse majeure sur Sepsis, Corticoïdes, Protéine Ca
- o Nouvelle étude institutionnelle (PHRC national)
- o 4 bras de traitement :
 - **Xigris[®]**
 - **Xigris[®] + Corticoïdes** (dose substitutive)
 - **Corticoïdes** (dose substitutive)
 - **Placebo**
- o Début 2008 (durée prévisible prolongée)

Taux initiaux d'ATIII



ATIII KyberSept

Survive J90



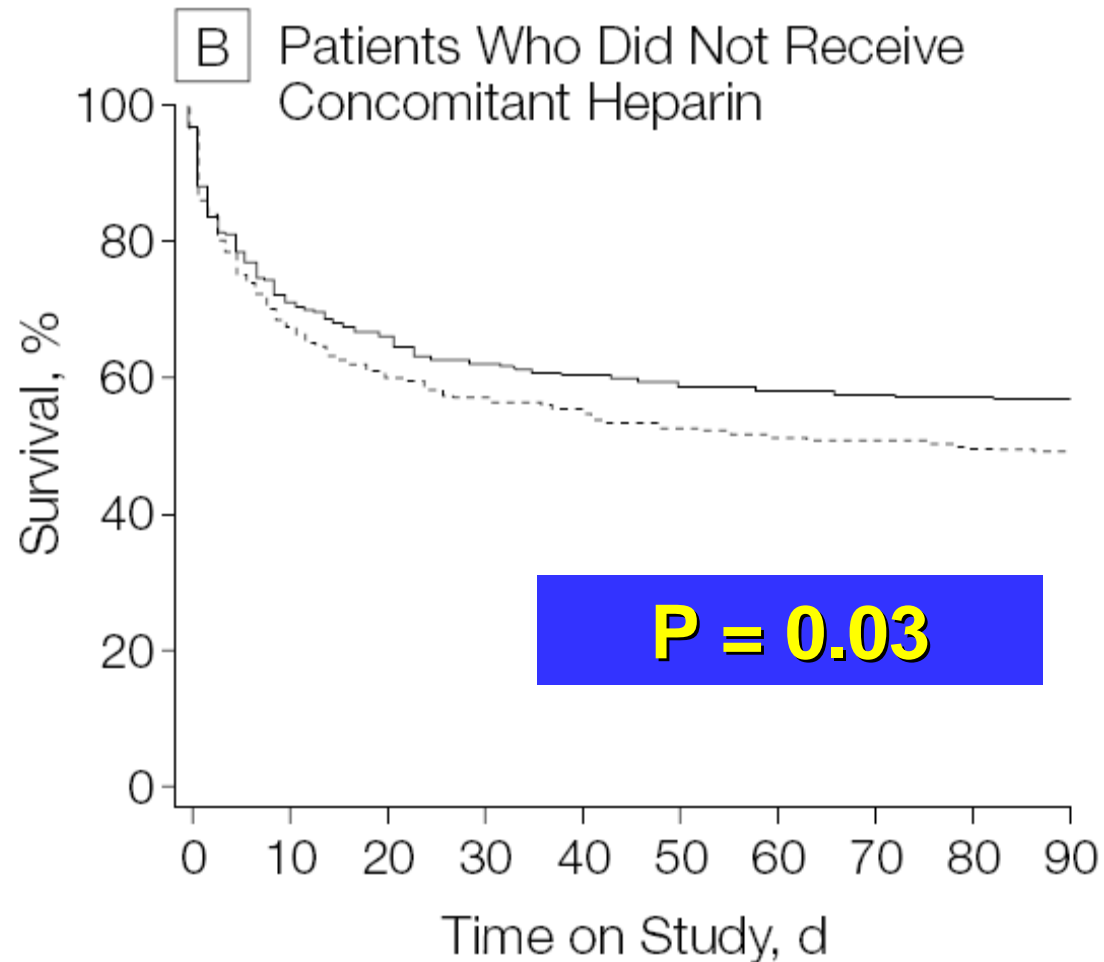
No. at Risk

Antithrombin III	1157	884	777	691	667	653	634	628	622	596
Placebo	1157	889	762	700	668	649	623	607	598	579

BL Warren
JAMA 2001

ATIII KyberSept

Survive J90



No. at Risk	
Antithrombin III	352 254 232 210 203 198 193 191 190 180
Placebo	346 237 209 196 186 178 171 167 164 156

BL Warren
JAMA 2001

Thrombomoduline / ART123

- Thrombomoduline recombinante humaine
- Réagit avec la thrombine et augmente la synthèse de protéine C
- Activation de la protéine C amplifiée par l'Endothelial Protein C Receptor (EPCR)
- Propriétés anti-inflammatoires
- Favorise la réversibilité de la **CIVD du Sepsis** ou des hémopathies et semble réduire la mortalité

Thrombomoduline / ART123

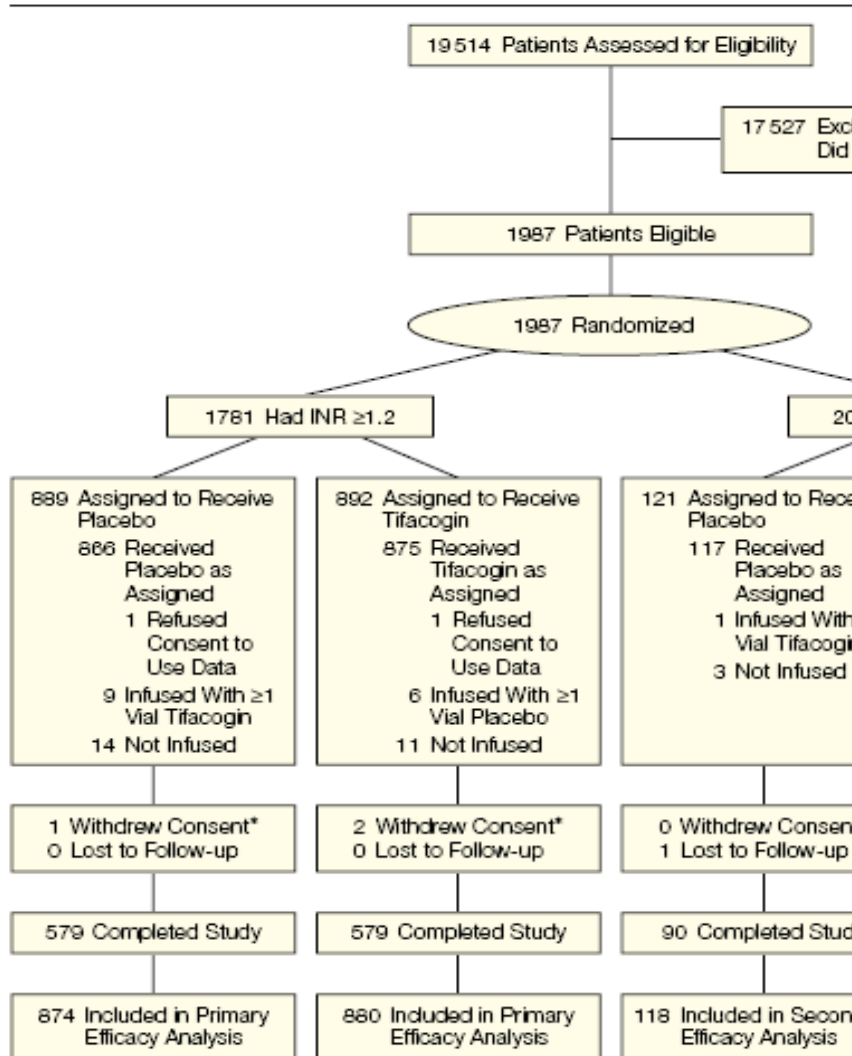
Etude en cours :

- o Phase IIb
- o Double aveugle, randomisée, groupes parallèles, placebo-contrôlée
- o Analyse intermédiaire pour safety :
 - Nombre de décès
 - Valeurs prédictives du score de CIVD
- o Pays :
 - UK, ~~France~~, Belgium, Germany, Switzerland, Spain, Czech Republic, Poland, USA, Australia and New Zealand
- o 120-149 centres (50 USA / 70 reste du monde)
- o **920 patients pour 800 évaluable**

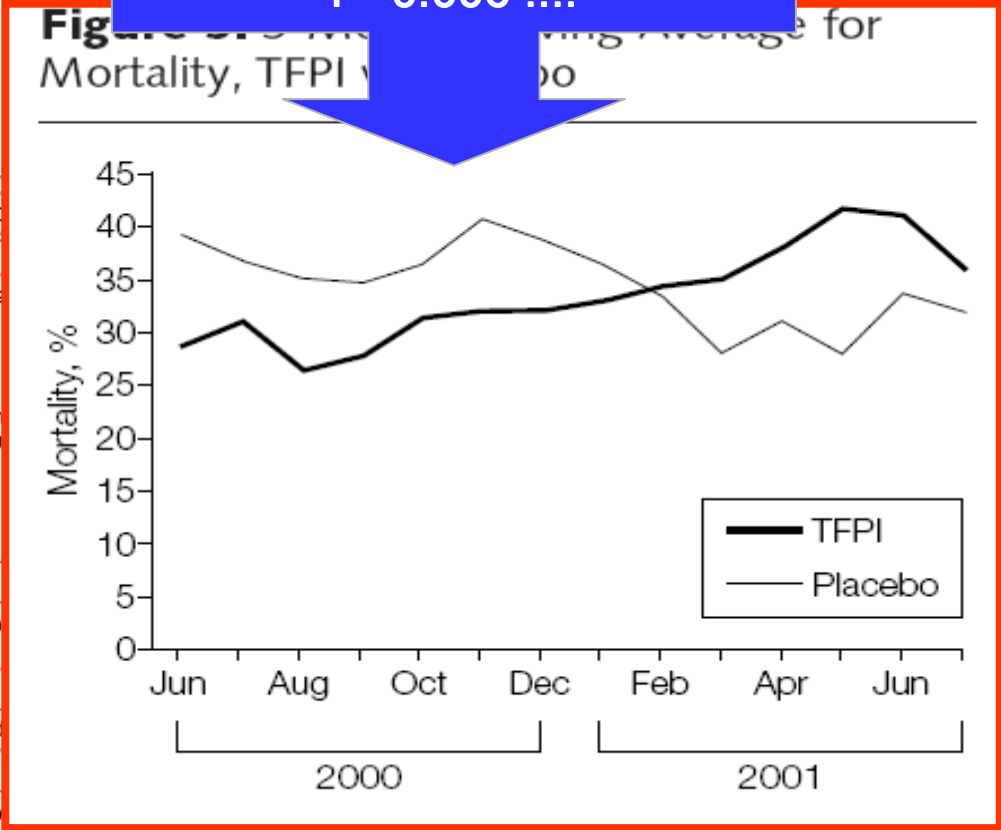
TFPI in severe sepsis

Abraham E et al, JAMA 2003

Figure 1. Tissue Factor Pathway Inhibitor Trial Flow

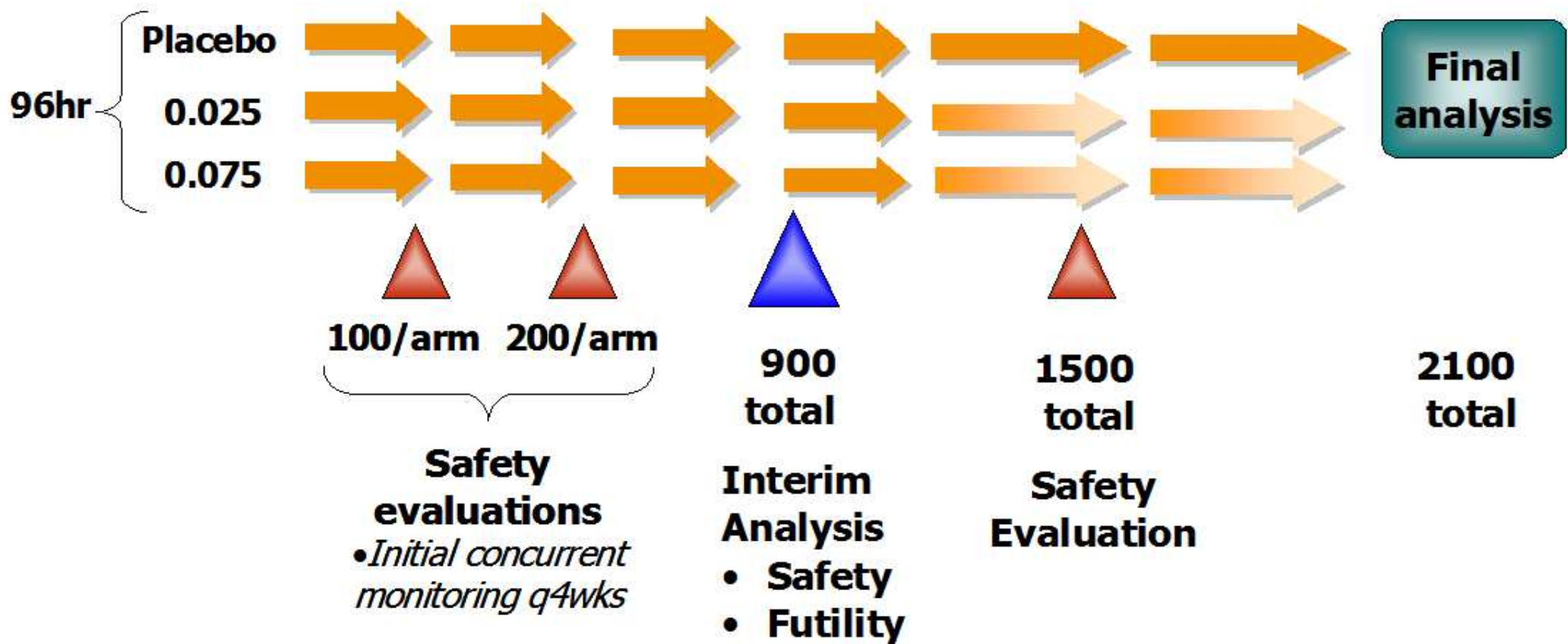


Analyse intermédiaire:
 n=722
 PB 38.9% vs TFPI 29.1%
 P=0.006 !!!!



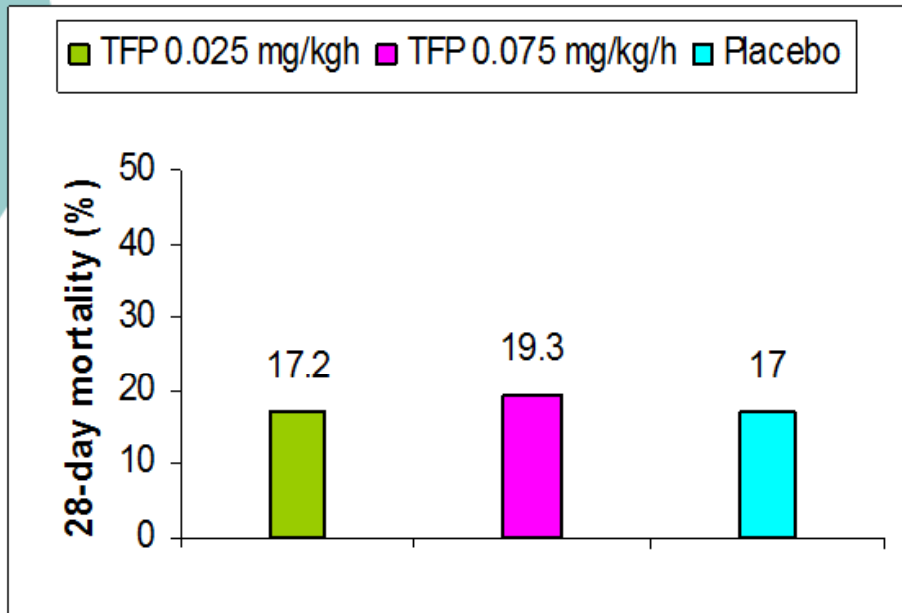
INR indicates international normalized ratio. Per protocol, all infused patients were analyzed as randomized.
 *Withdrew consent for study participation only; data were used in all analyses.

Primary Endpoint: 28-day all-cause mortality

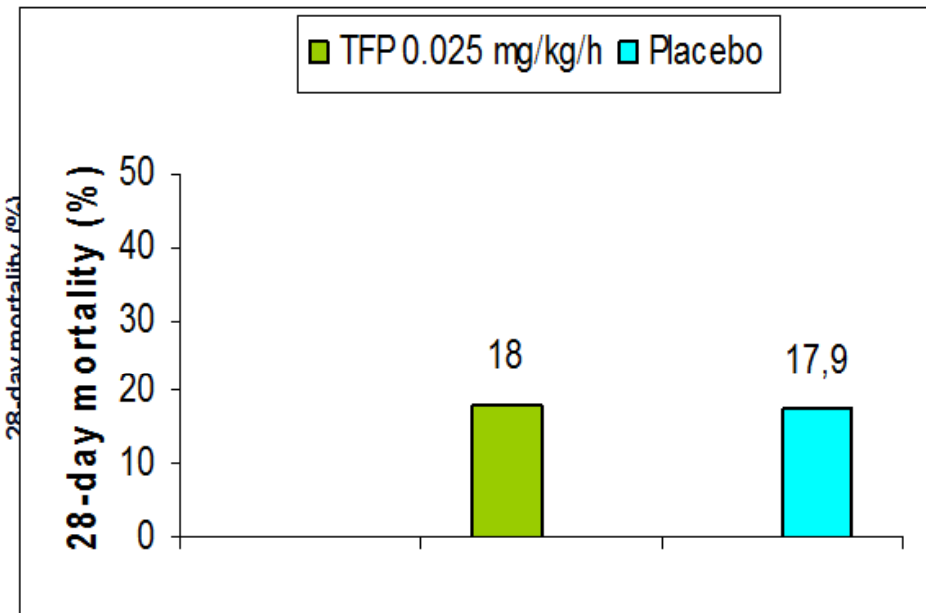


Captivate / Mortalité J28

After 1st IA



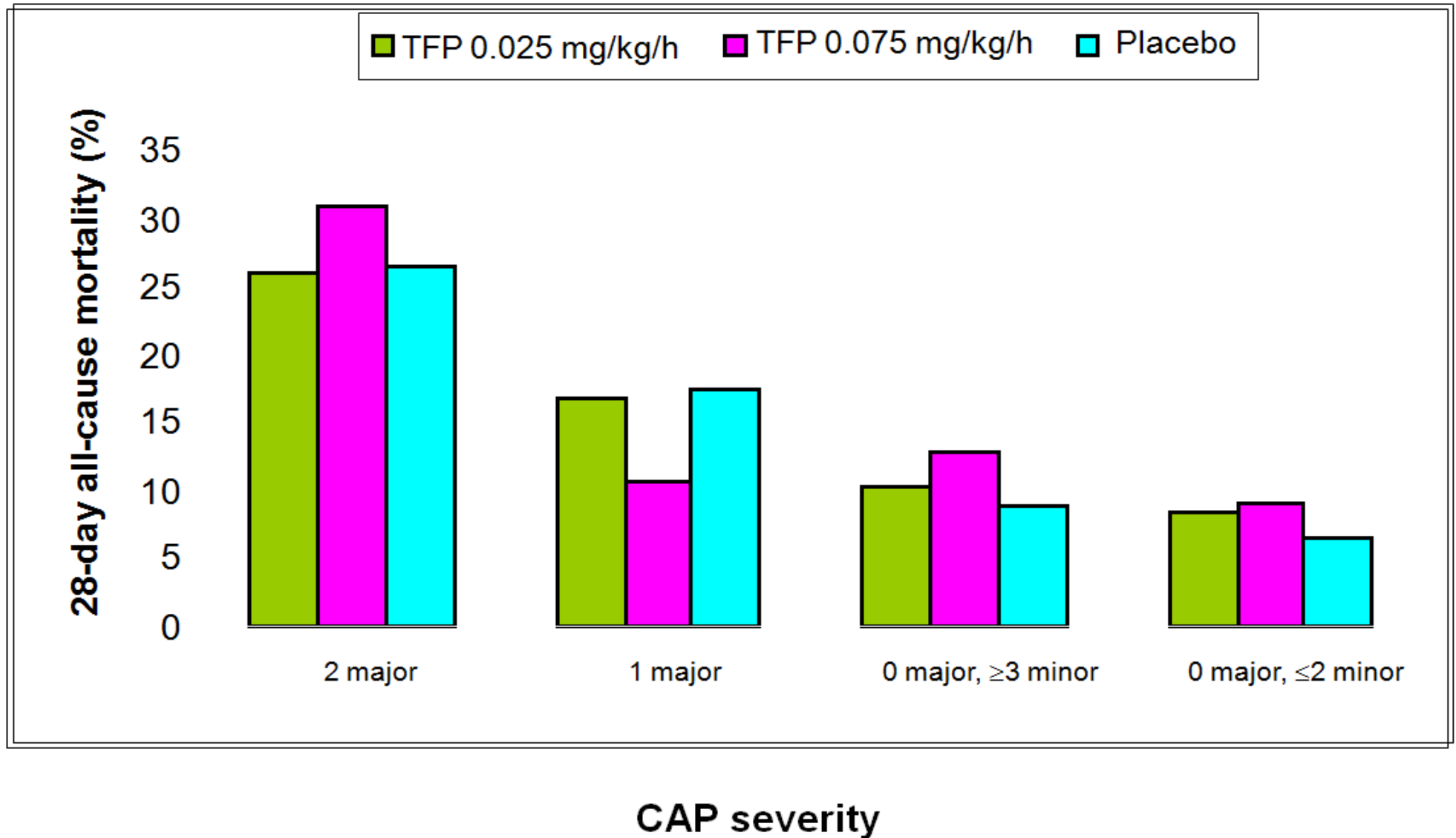
Overall



After the trial adaptation, the 28-day mortality rates were similar between the tifacogin low dose (17.2%) and placebo (17%); $p=0.611938$

The overall 28-day mortality rates for the entire study duration were also similar (18% tifacogin low dose, 17.9% placebo); $p=0.560367$

Captivate / Mortalité J28



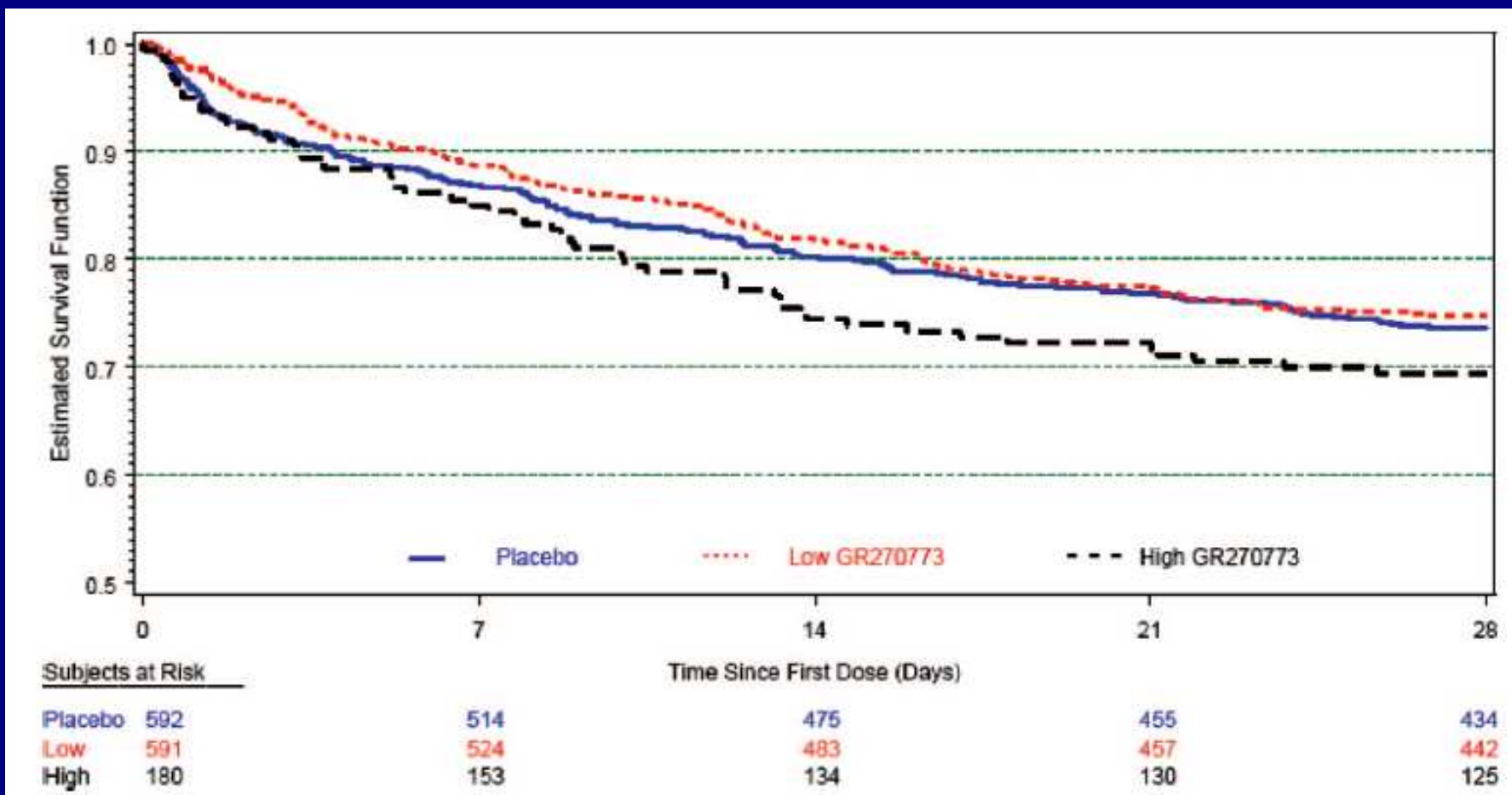
Action « anti-cytokines »

- o **Emulsions lipidiques**
- o Inhibiteur TLR4 : **TAK 242**
- o Inhibiteur LPS : **Eritoran** (E5564)
- o **Anticorps anti-TNF**

Action « anti-endotoxines »

- o **Hémoperfusion/ Polymyxin B**

PHOSPHOLIPID emulsion (GR270773) in Gram-negative severe sepsis



Kaplan-Meier estimates of survival at 28-days in the modified intention-to-treat population.

TAK-242 / Etude

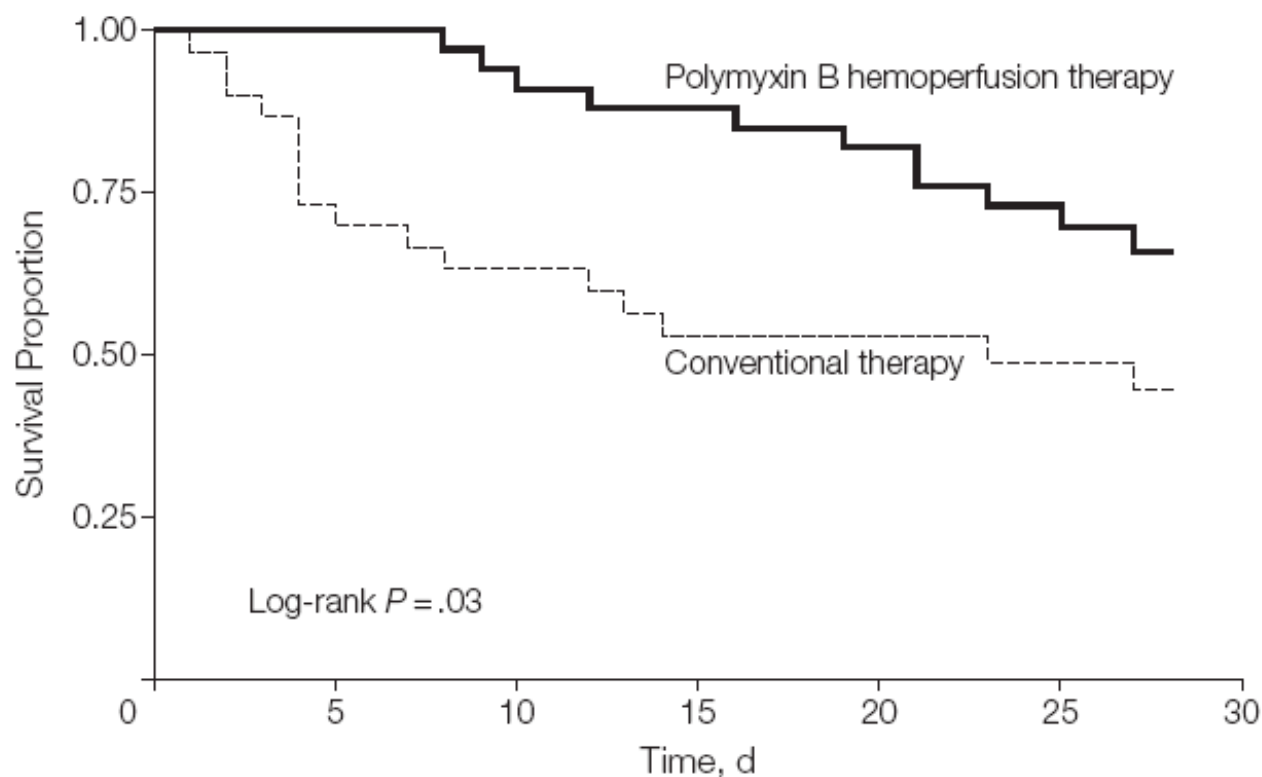
- Etude phase II-III en cours
- Etude pivot, multicentrique, multinationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo
- Sepsis sévère associé à un état de choc septique et/ou une insuffisance respiratoire dont l'apparition date de moins de 36 heures
- Etude en deux étapes :
 - deux schémas posologiques de TAK-242 versus placebo chez les 150 premiers sujets
 - schéma posologique sélectionné de TAK-242 versus placebo chez les sujets restants

Early Use of Polymyxin B Hemoperfusion in Abdominal Septic Shock: The EUPHAS Randomized Controlled Trial

Dinna N. Cruz

JAMA 2009

Estimation of Survival Rate According to Treatment Group

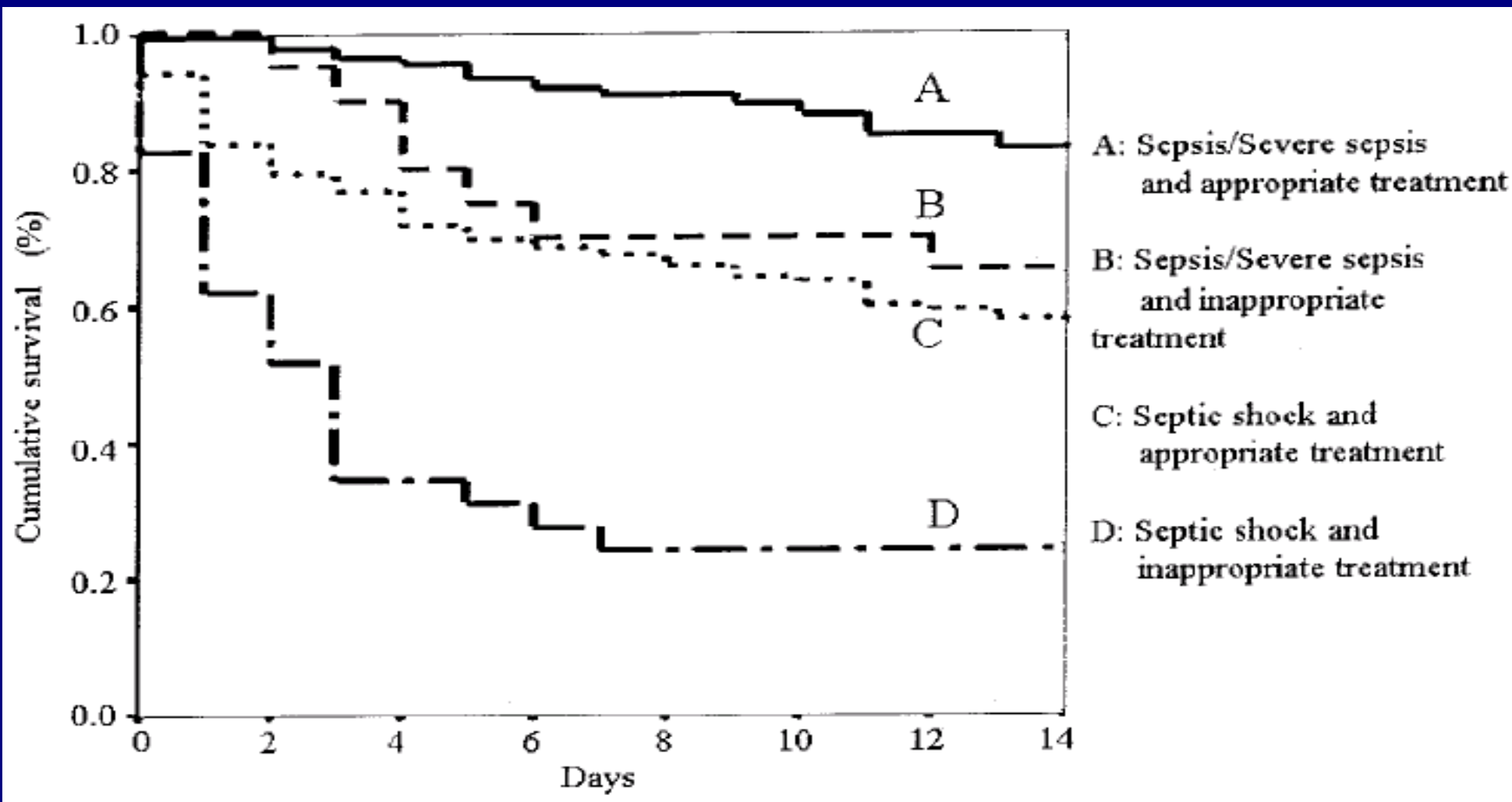


No. at risk	0	5	10	15	20	25	30
Polymyxin B hemoperfusion therapy	34	34	32	30	27	22	18
Conventional therapy	30	22	19	15	15	12	11

Patients in the polymyxin B hemoperfusion group were treated with 2 sessions of direct hemoperfusion with polymyxin B in addition to standard conventional therapy.

Community-Acquired Bloodstream Infection in Critically Ill Adult Patients: Impact of Shock and Inappropriate Antibiotic Therapy on Survival

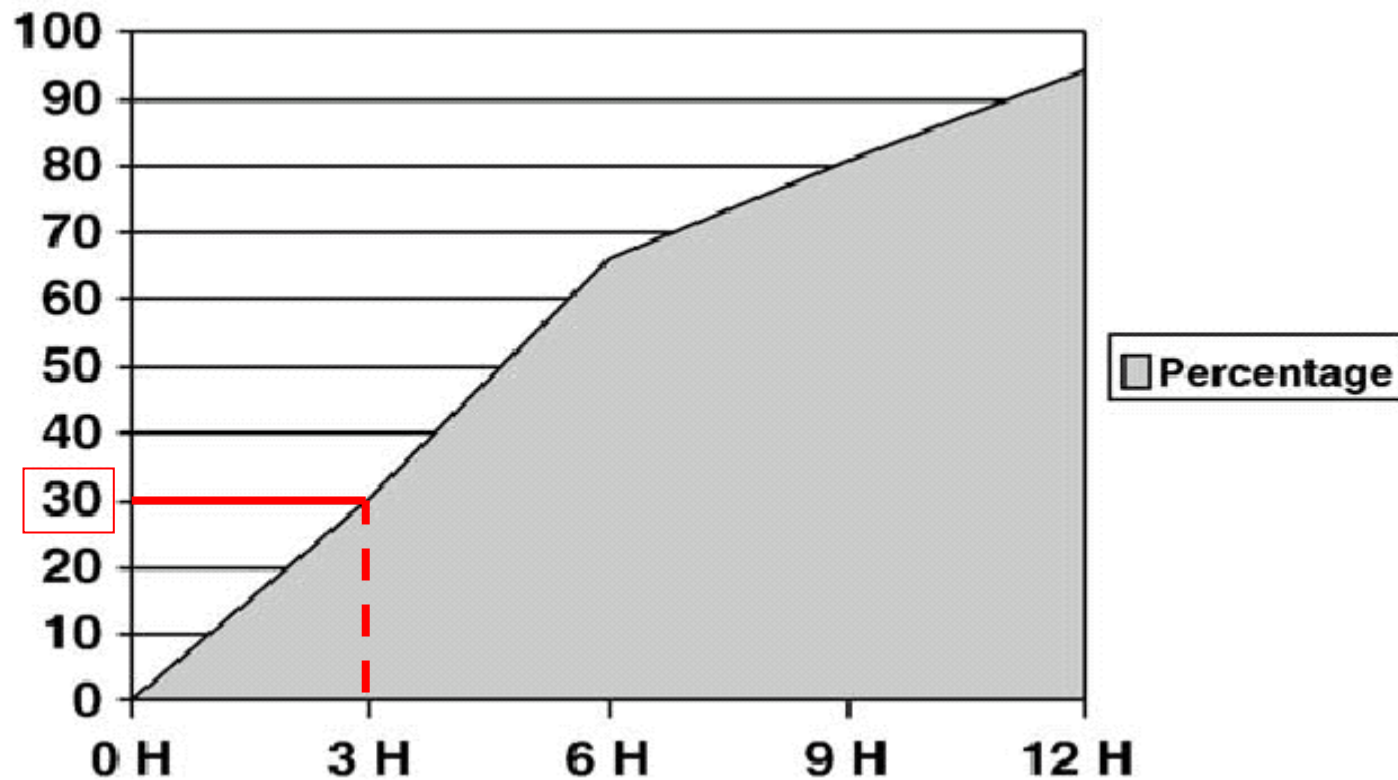
Jordi Vallés, Jordi Rello, Ana Ochagavía, José Garnacho and Miguel Angel Alcalá
Chest 2003;123;1615-1624



Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED[☆]

José M. De Miguel-Yanes American Journal of Emergency Medicine 2006

%

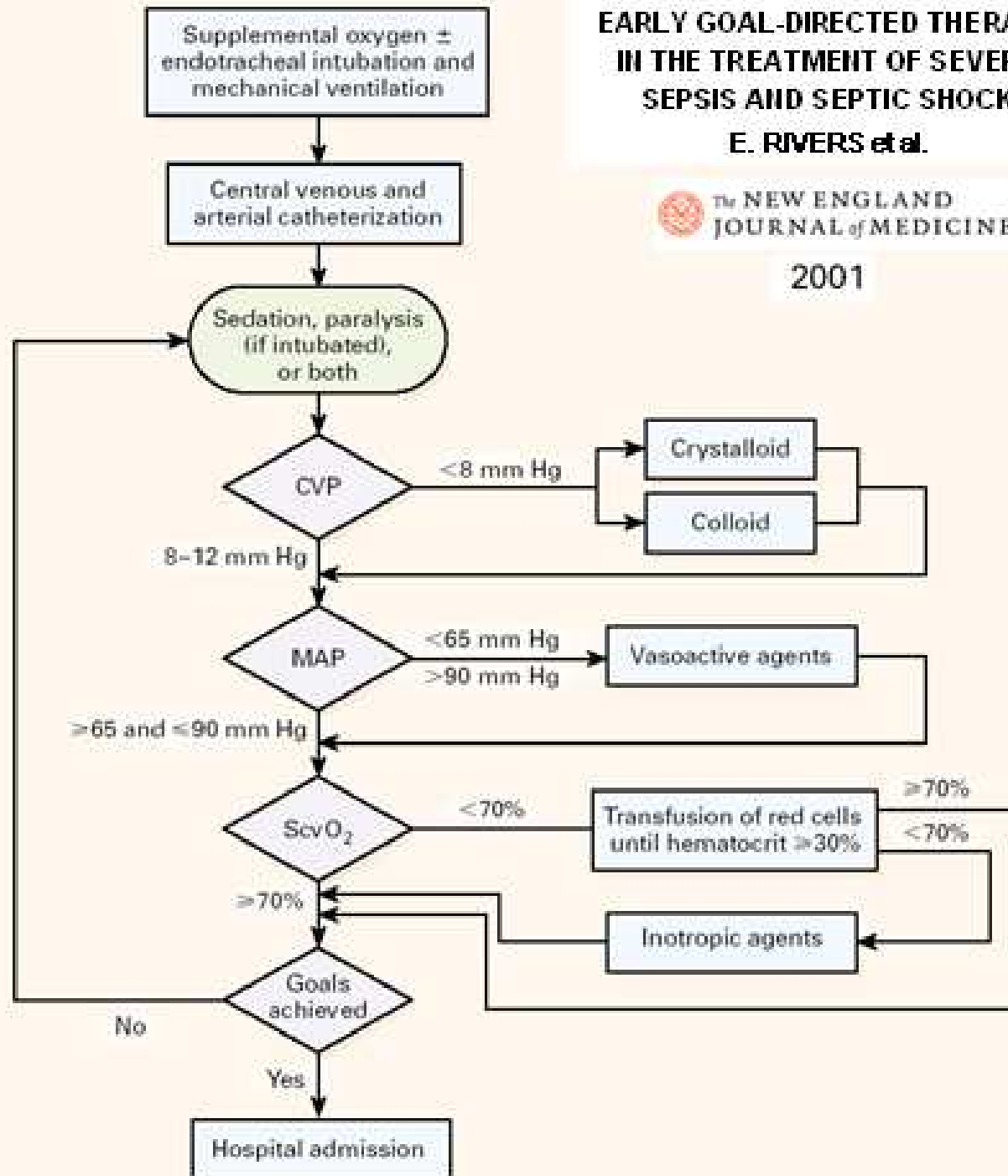


EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

E. RIVERS *et al.*

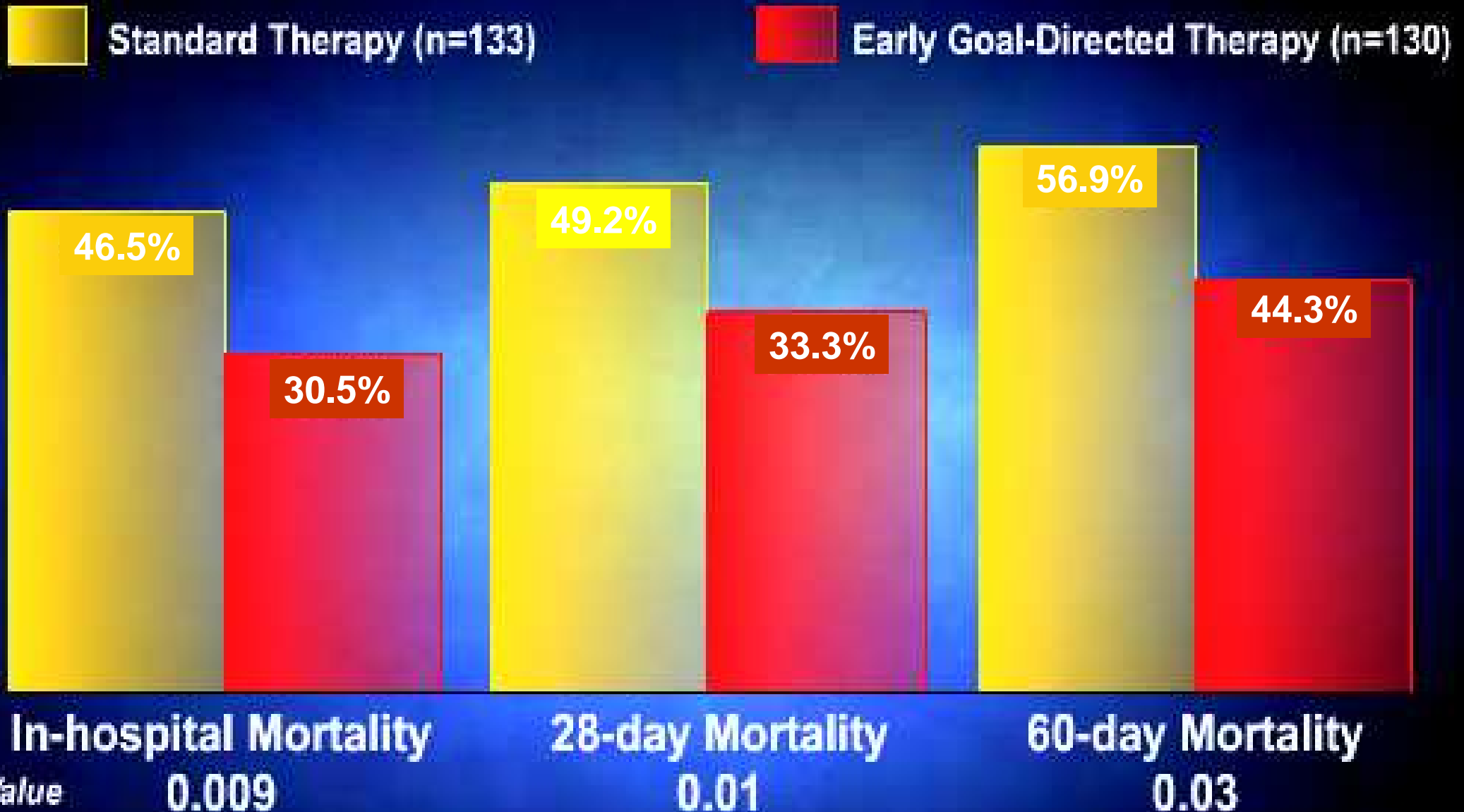
THE NEW ENGLAND
JOURNAL OF MEDICINE

2001



Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock

Rivers et al.



CONCLUSIONS

- Plusieurs dizaines d'études négatives depuis > 20 ans
- Une étude positive sur une sous population (hydrocortisone), avec une étude de confirmation négative
- Une seule étude positive (PCa), sans étude de confirmation
- Une Recherche très active / des études majeures en cours
- Ne pas oublier les FONDAMENTAUX !