

-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-

Utilisation du Xigris

neuf ans après...



J. DURAND-GASSELIN

-
-
-



Quel est le débat autour de la Protéine C activée?

Pas de conflit d'intérêt



-
-
-
-
-
-
-
-

•
•
•

Historique

- la voie de la protéine C protège des défaillances polyviscérales et du choc septique.
- la baisse de la protéine C est proportionnelle à la sévérité de l'état de choc et à la mortalité.

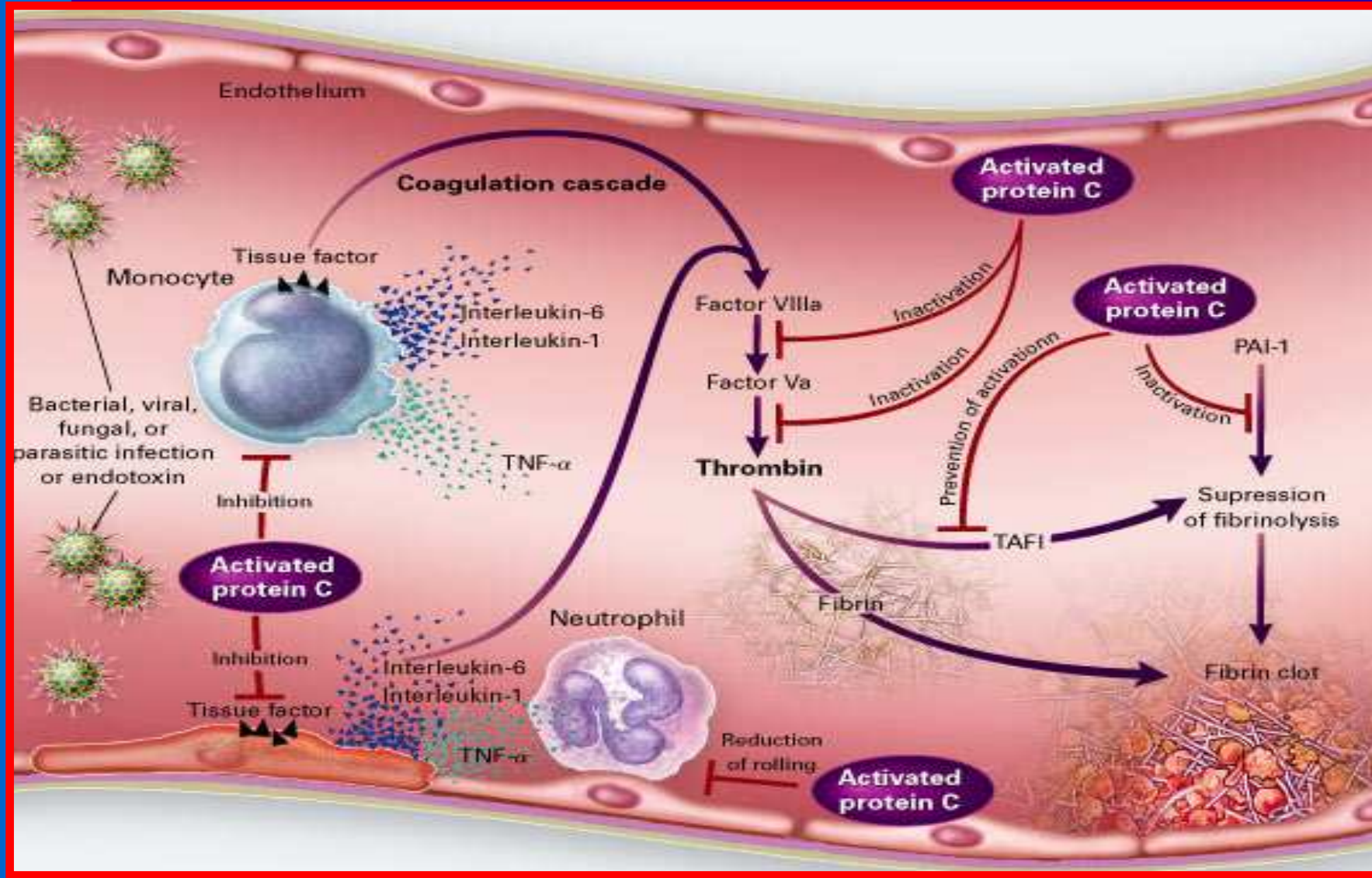
Taylor FB et al. J Clin Invest 1987; 79:918-25

Fourrier F et al. Chest 1992; 101:816-23

Lorente JA et al. Chest 1993; 103:1536-42

Boldt J et al. Crit Care Med 2000; 28:445-50

Mécanismes d'action de la protéine C activée



Réponse inflammatoire

coagulation

fibrinolyse

-
-
-

Autres mécanismes d'action

- Propriétés propres anti-inflammatoires
- Pouvoir anti-apoptotiques (cellules endothéliales)
- ↓ production TNF alpha par les monocytes
- ↓ interaction neutrophiles-cellules endothéliales

•
•
•

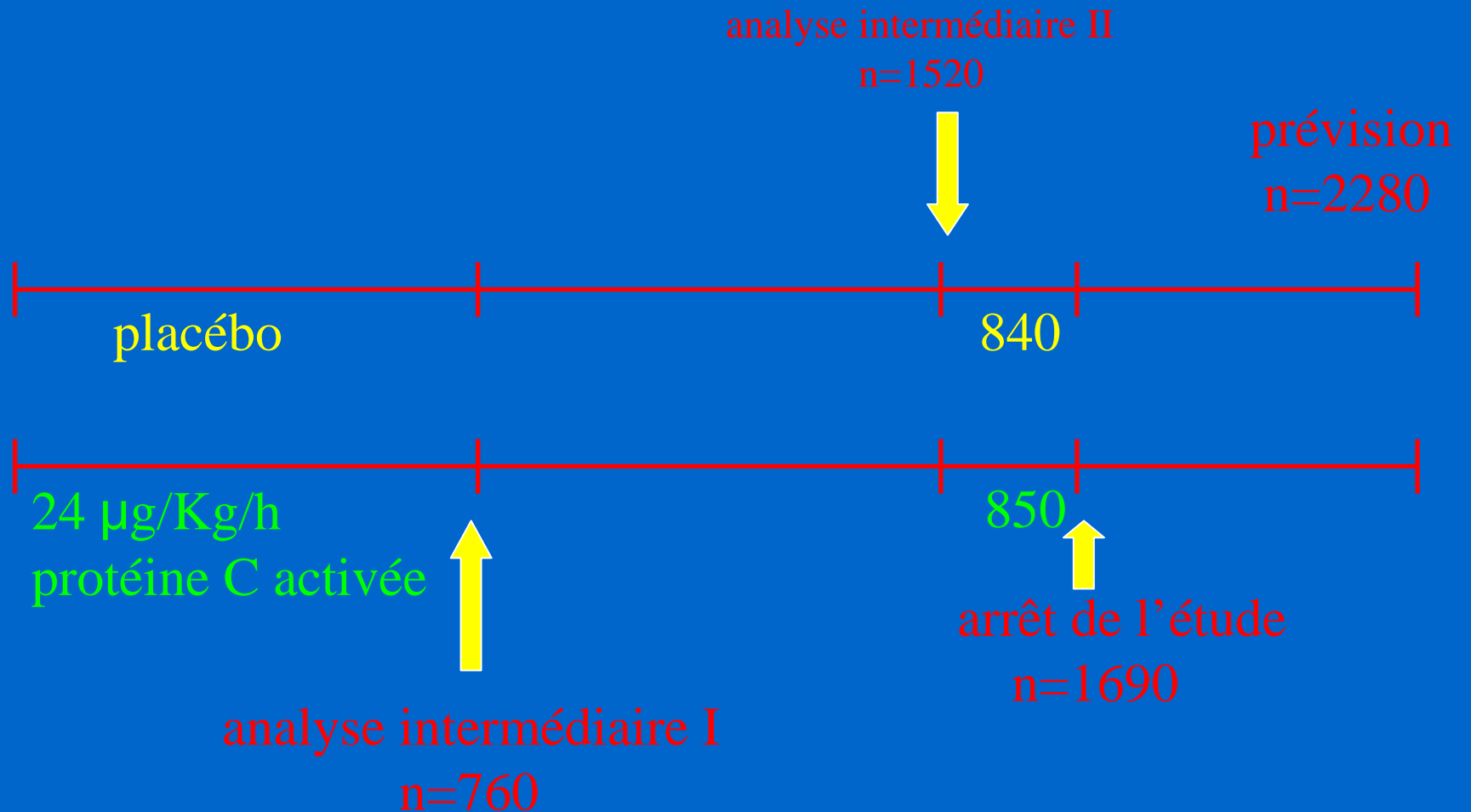
PROWESS 2001

- Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis
- randomisée, double-aveugle, multicentrique
- sepsis sévère > 1 défaillance d'organe
- 1690 patients
- Drotécogine α vs placebo
- objectif primaire : diminution mortalité à 28 j

Bernard GR et al. N Engl J Med 2001; 344 : 699-709

• • • • • • • •

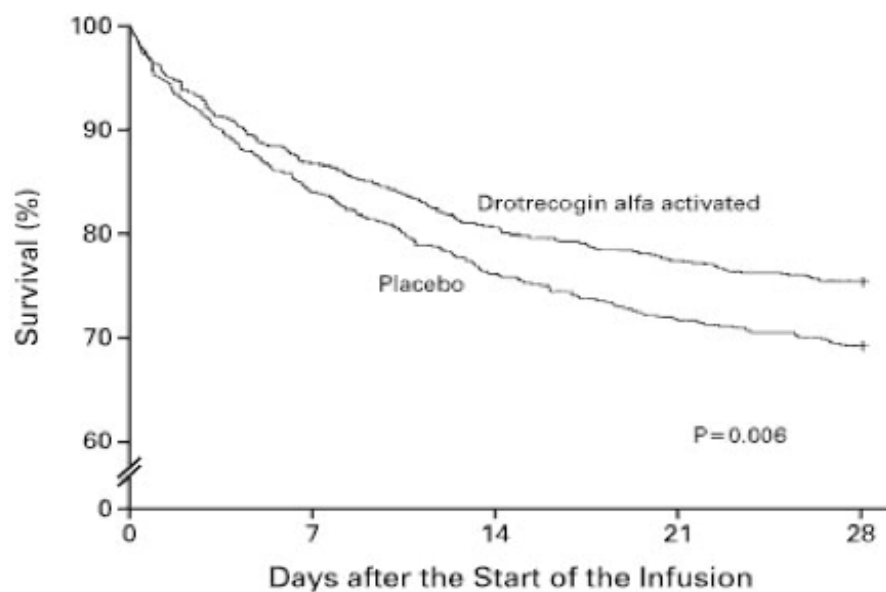
Etude PROWESS



Bernard GR et coll. N Engl J Med, 2001;344:699-709

Résultats

Diminution relative de la mortalité à 28 j de 19,4% dans le groupe traité (30,8% vs 24,7%)



No. AT RISK	0	7	14	21	28
Drotrecogin alfa activated	850	737	684	657	640
Placebo	840	705	639	602	581

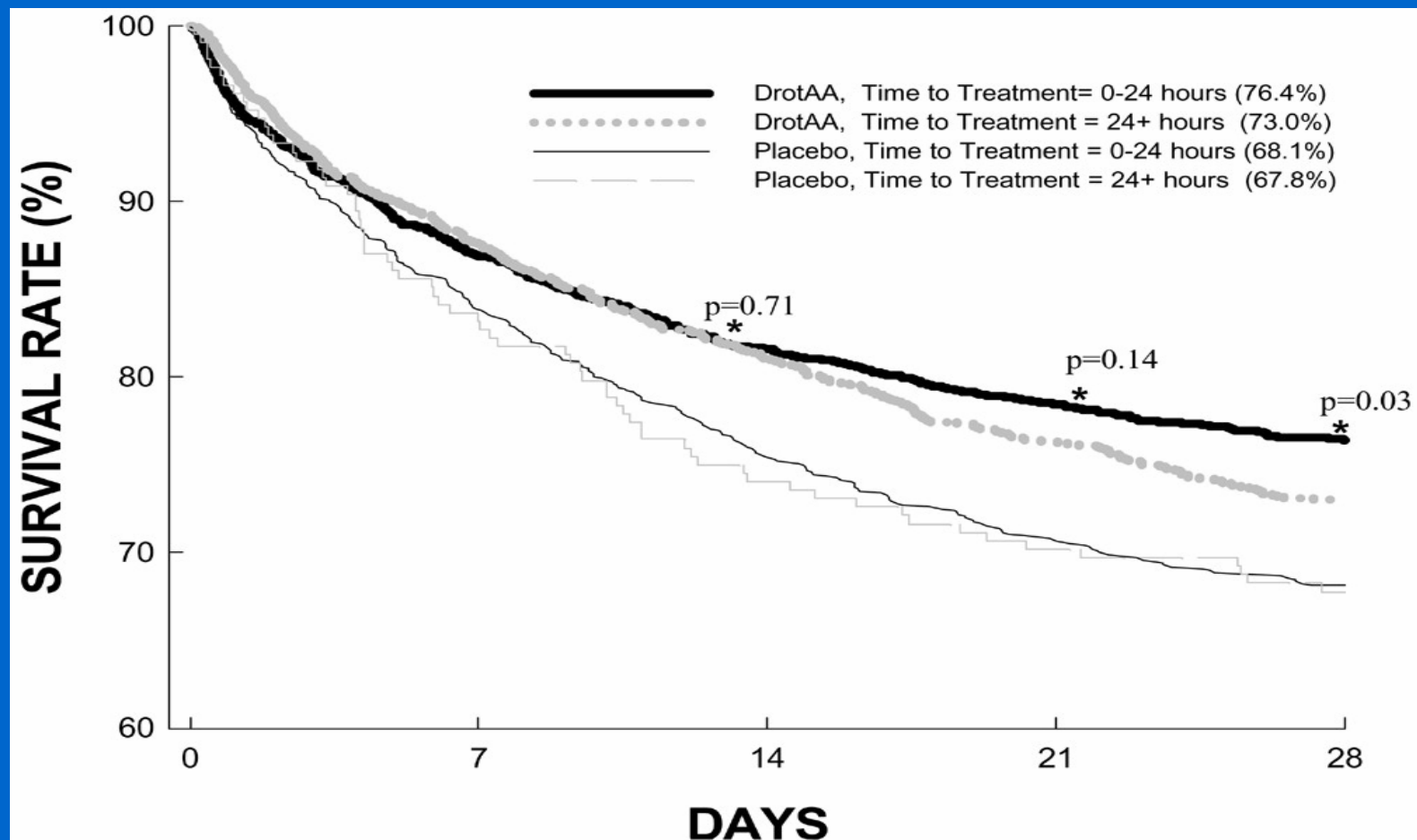
amélioration de la survie spécifique des patients pour lesquels la mortalité attendue était la plus élevée (APACHE II > 25)

Dhainaut JF et al. Intensive Care Med 2003;29:894-903

amélioration de la survie chez patients traités à 3, 6, 12, 30 mois.

Angus DC et al, Crit Care Med 2004; 32: 2199-206

Use of an integrated clinical trial database to evaluate the effect of timing of drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis



-
-
-

AMM 2001

- FDA : AMM seulement chez les patients ayant APACHE II > 25, et à condition que Lilly fasse une nouvelle étude chez les patients moins graves et évaluation retentissement de l'héparine à dose préventive sur la mortalité des patients traités par PCA.
- En Europe : « traitement de l'adulte présentant un sepsis sévère avec plusieurs défaillances d'organe en complément à une prise en charge conventionnelle optimale. »
- Grade B de la Sepsis Surviving Campaign 2004

ADDRESS

- 2002-2004, à la demande de la FDA
- APACHE < 25 ou défaillance mono-organe (randomisation PCA vs placebo) multicentrique, 11444 patients
- objectif primaire : décès quelle qu'en soit la cause à 28j
interruption prématurée à 2640 patients, suite à une analyse intermédiaire : très faible probabilité d'atteindre objectif primaire.
- pas de différence significative concernant la mortalité à 28 et 90j (survie même supérieure dans le groupe placebo, mais différence non significative).
- taux d'hémorragies graves significativement supérieur dans le groupe PCA

Abraham E et al, N Engl J Med 2005; 353:1332-41

XPRESS

Xigris and Prophylactic heparin in Severe Sepsis

- PCA + héparine dose préventive vs PCA + placebo
- Multicentrique, randomisée, double aveugle, 1994 patients.
Objectif primaire: équivalence en termes de mortalité à J28
- Résultats : groupe traité par héparine : mortalité à 28 J plus faible (28,3 % vs 31,9%), moins d'AVC ischémiques.
- Evènements hémorragiques, évènements thromboemboliques : pas de différence significative.

Levi M. et al. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Sep1;176(5):483

Saignements.....

Évènements
hémorragiques graves
dans le groupe traité,
mais non significative
3,5 % vs 2,0 %

(pronostic vital en jeu, >3CG 2j
de suite, intra-crâniens, ou
jugés graves par l'investigateur)

TABLE 5. INCIDENCE OF SERIOUS ADVERSE EVENTS.

VARIABLE	PLACEBO GROUP (N=840)	DROTRECOGIN ALFA ACTIVATED GROUP (N=850)	P VALUE
	no. of patients (%)		
At least one serious adverse event	102 (12.1)	106 (12.5)	0.84
Serious bleeding event*	17 (2.0)	30 (3.5)	0.06
Gastrointestinal	9 (1.1)	9 (1.1)	
Intraabdominal	4 (0.5)	3 (0.4)	
Intrathoracic	1 (0.1)	6 (0.7)	
Retroperitoneal	0	4 (0.5)	
Intracranial	1 (0.1)	2 (0.2)	
Skin or soft tissue	0	2 (0.2)	
Genitourinary	0	2 (0.2)	
Source unidentified†	2 (0.2)	2 (0.2)	
Thrombotic events	25 (3.0)	17 (2.0)	0.20

*A serious bleeding event was defined as any intracranial hemorrhage, any life-threatening bleeding, any bleeding event classified as serious by the investigator, or any bleeding that required the administration of 3 units of packed red cells on two consecutive days.

†These patients received 3 units of packed red cells on two consecutive days but had no identifiable source of bleeding.

Effets hémorragiques?

- 2003 : méta-analyse : effets indésirables hémorragiques.
 - Résultats : de nombreux d'accidents hémorragiques sont associée à un geste invasif et/ou à une thrombopénie profonde.
 - Méningite = facteur favorisant d'hémorragies intra-crâniennes. Rôle favorisant cumulatif probable de méningite + thrombopénie.
 - Propositions : maintien plaquettes $> 30000/\text{mm}^3$. Arrêt PCA 2h avant geste invasif à haut risque hémorragique, et attendre 12h après pour la débiter.

Bernard GR et al. Crit Care. 2003; 7(2): 155–163

2005 : pas d'augmentation du risque global d'hémorragie sévère.
Taux plus élevé d'hémorragies intra-crâniennes.

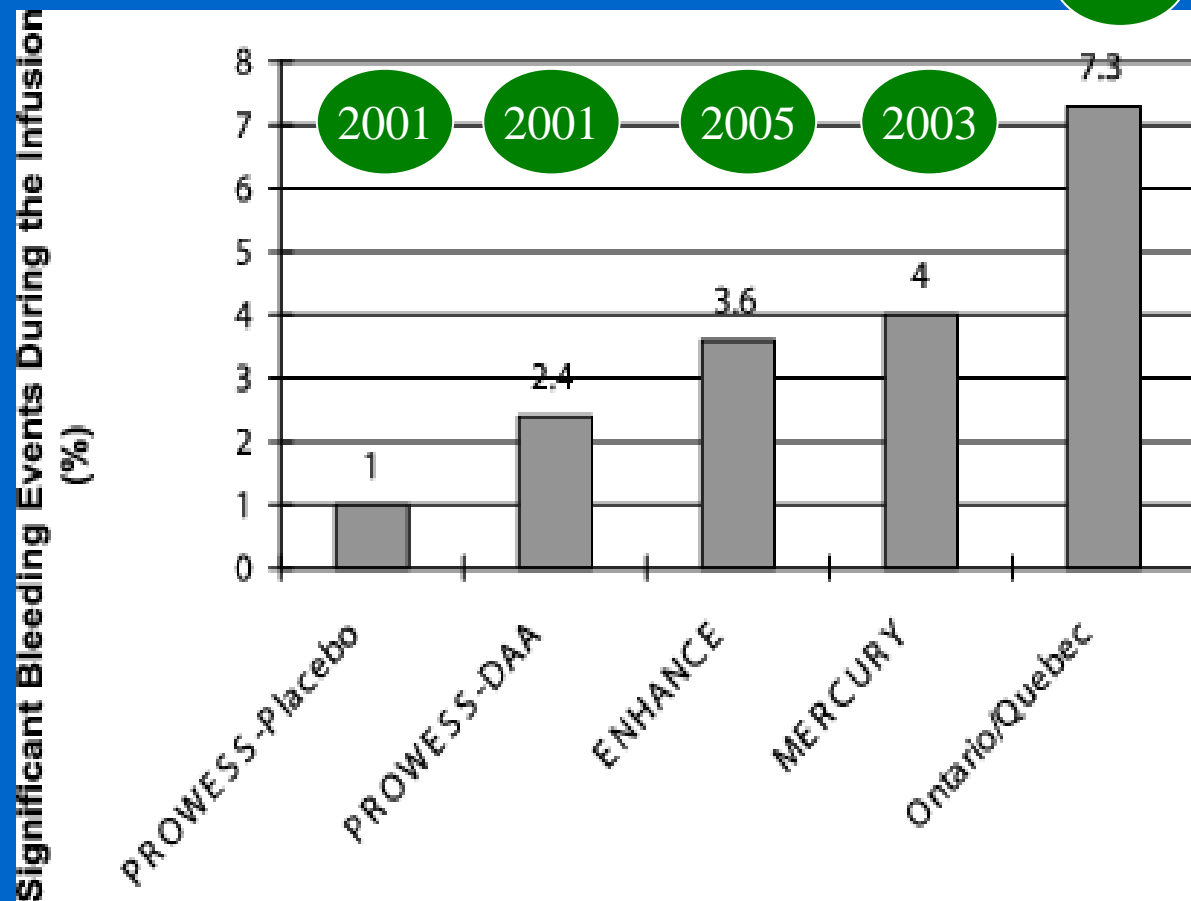
Vincent JL et al. Critical Care 2005, 9:R331-R343

Evaluating the use of Drotrecogin alfa (activated) in adult severe sepsis: a Canadian multicenter observational study

Salmaan Kanji et al. Intensive Care Med (2007);33:517-523

2007

Étude sur 1 an
rétrospective
1/03/03 à 29/02/04
37 centres
261 TTT
mortalité: 45 %



Evaluating the use of Drotrecogin alfa (activated) in adult severe sepsis: a Canadian multicenter observational study

Salmaan Kanji et al. *Intensive Care Med* (2007);33:517-523

All patients (n = 261)	
ICU LOS (median, interquartile range)	11 (5, 20)
Hospital LOS (median, interquartile range)	19 (9, 37)
Disposition	
Died in hospital/ICU	118 (45)
Survived to hospital discharge	113 (44)
Transferred to other institution or long-term care	29 (11)
Missing	1 (0.4)
Vasopressor days (median, IQR)	3 (2, 7)
Ventilator days (median, IQR)	7 (3, 14)
Absolute contraindications	4 (2)
Relative contraindications	52 (20)
Therapeutic anticoagulation	
Platelets < 30	6
INR > 3	5
Recent GI bleeding	4
Trauma	1
Recent thrombolytics	1
Recent oral anticoagulants	15
Recent ischemic stroke	1
Bleeding diathesis	1
Severe hepatic disease	3
Significant bleeding hazard	7
Pregnant	1
Severe bleeding	25 (10)
Bleeding during infusion	19
Bleeding after infusion	5
Missing	1

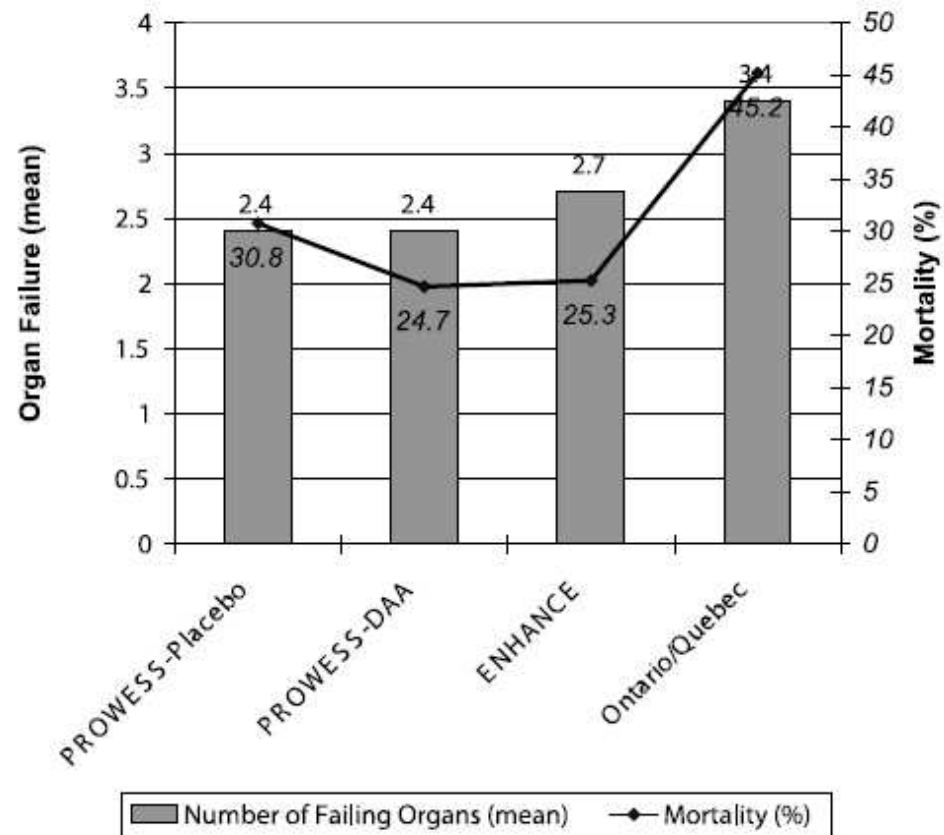
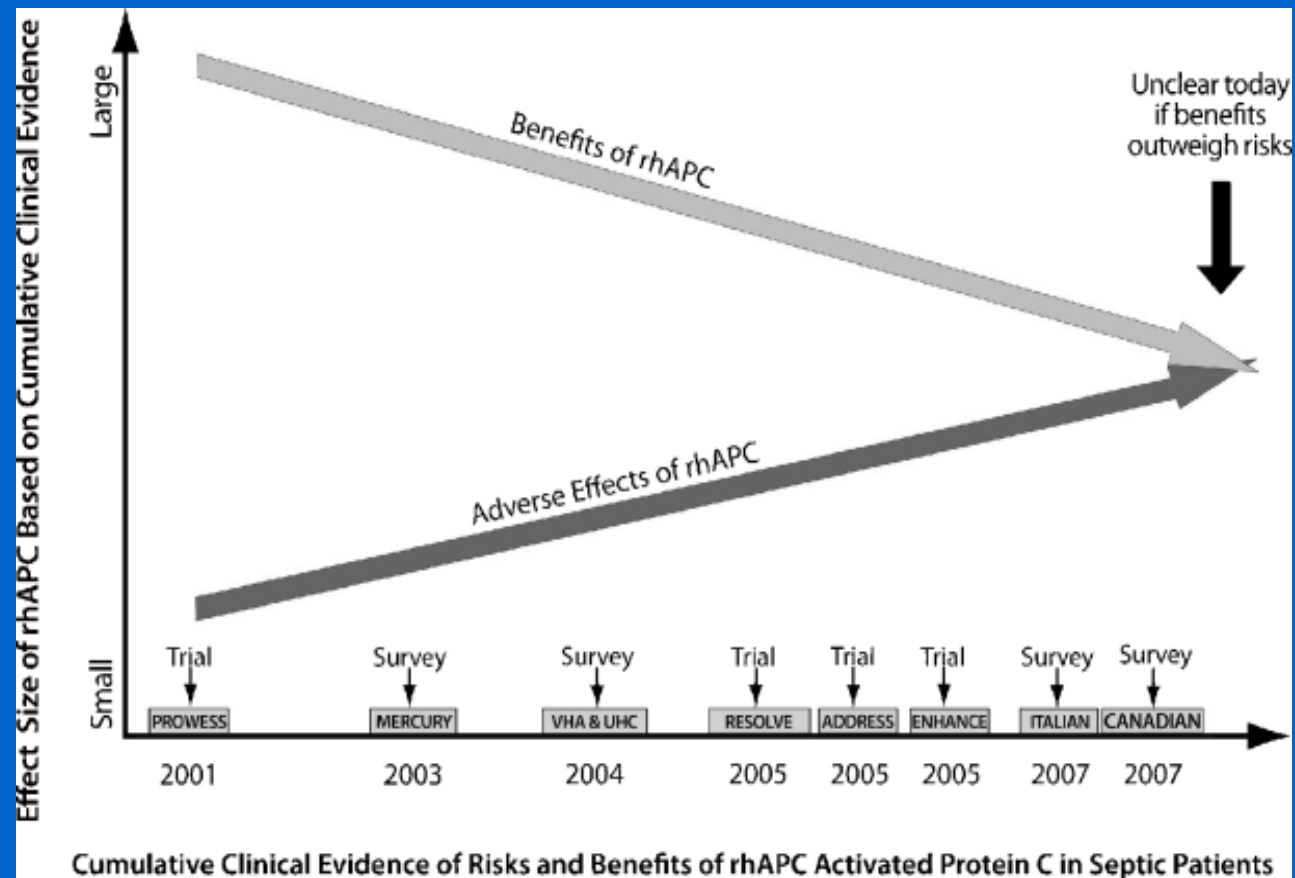


Fig. 2 Severity of illness and mortality compared between the present study, ENHANCE, and PROWESS. DAA Drotrecogin alfa (activated)

Increasing evidence that the risks of rhAPC may outweigh its benefits



Peter Q. Eichacker, Charles Natanson Intensive Care Med (2007);33:396-399

-
-
-

Pourquoi ces controverses?

- extrême hétérogénéité du sepsis sévère
- méfiance du fait de l'échec d'autres traitements proposés dans le sepsis, visant les mécanismes de l'inflammation ou la coagulation
- une seule étude disponible
- complications hémorragiques
- scepticisme du fait des résultats dans les études suivantes
- utilisation relativement complexe
- coût 8000 euros par traitement

La prescription du XIGRIS en routine reste d'une grande variabilité d'un service à un autre.

Bientôt des réponses PROWESS SHOCK

Objectif principal

Démontrer que le traitement avec

- la drotrécogine alfa (activée)
- à la dose de 24 µg/kg/h
- administrée en perfusion IV pendant 96 heures
- **réduit la mortalité toutes causes confondues à J28**
chez des patients adultes en choc septique en comparaison avec un placebo

Critères d'inclusion

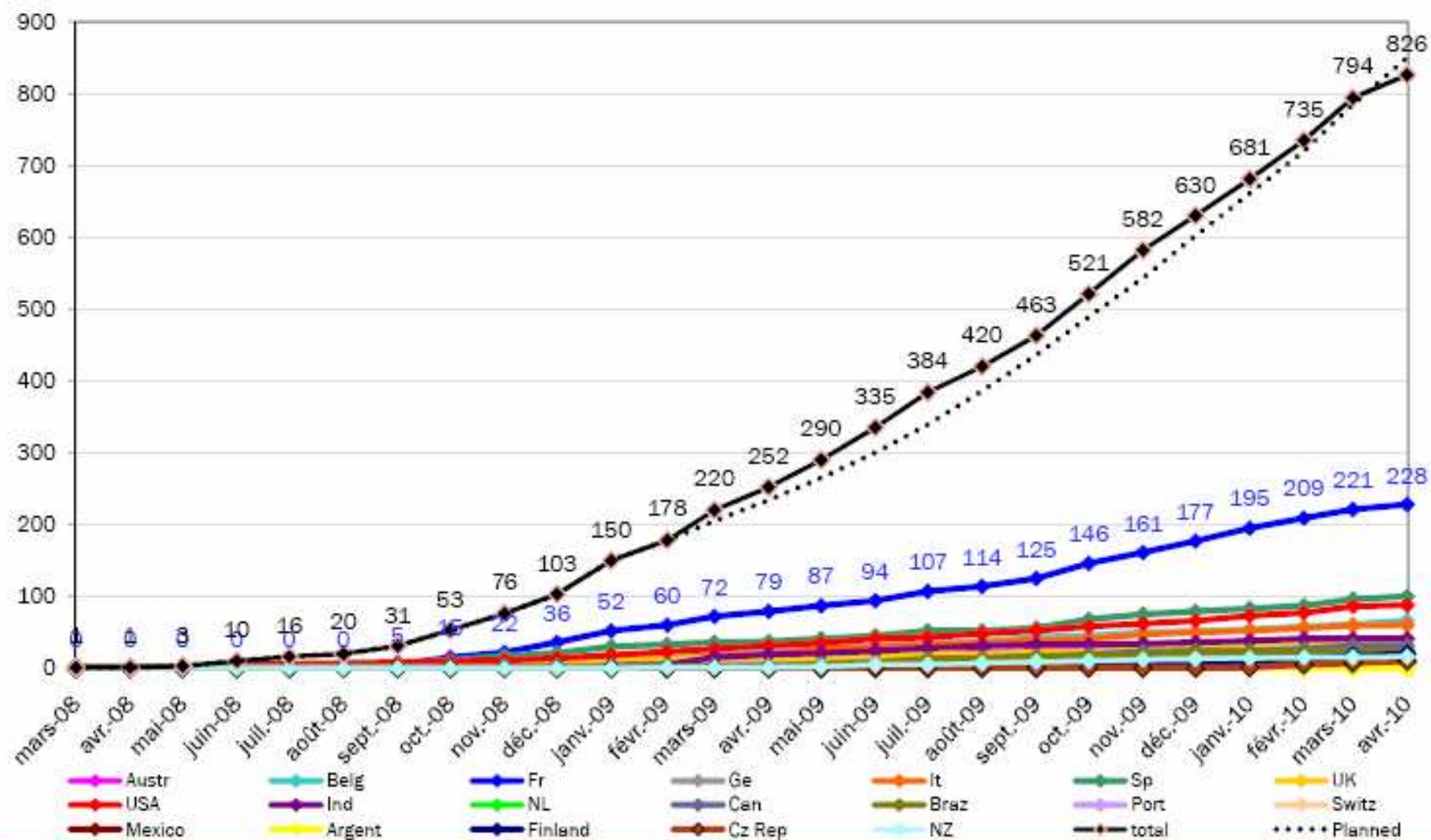
- [1] patient adulte (≥ 18 ans)
- [2] avec une infection manifeste pour laquelle est administré un traitement antimicrobien par voie IV
- [3] avec un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS): au moins 2 critères parmi les 4 critères suivants **pendant les 36 heures précédant l'entrée dans l'étude** (ie signature du consentement):
 - (a) Température centrale $\geq 38^{\circ}$ C ou $\leq 36^{\circ}$ C. (voie rectale, cathéter central ou voie tympanique. Si voie orale ou axillaire: ajouter 0.5° C à la valeur mesurée). Une hypothermie ($\leq 36^{\circ}$ C) n'est déterminée que par une mesure par voie rectale ou par un cathéter central.
 - (b) Fréquence cardiaque ≥ 90 battements/min
 - (c) Fréquence respiratoire ≥ 20 cycles/min ou $\text{PaCO}_2 \leq 32$ mm Hg ou recours à la VM en aigu
 - (d) Globules blancs $\geq 12\ 000/\text{mm}^3$ ou $\leq 4\ 000/\text{mm}^3$ ou $>10\%$ de neutrophiles immatures
- [4] **Choc septique**

Critère d'Inclusion [4]: Choc septique

- Avoir reçu **≥30 mL/kg de fluides IV pendant la période de réanimation** (4 heures avant max et 4 heures après le début des vasopresseurs)
- **Nécessité d'au moins un de ces vasopresseurs en continu pendant au moins 4 heures:**
 - ❖ **Noradrénaline** $\geq 5 \mu\text{g}/\text{min}$
 - ❖ **Dopamine** $\geq 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
 - ❖ **Phényléphrine** $\geq 25 \mu\text{g}/\text{min}$
 - ❖ **Adrénaline** $\geq 5 \mu\text{g}/\text{min}$
 - ❖ **Vasopressine** $\geq 0.03 \text{ unités}/\text{min}$
- **Au moins 1 signe d'hypoperfusion** pendant les 36 heures avant l'entrée dans l'étude (sign consent):
 - ❖ **Acidose métabolique:** déficit en base $\geq 5.0 \text{ mEq}/\text{L}$, bicarbonates **mesurés** $< 18 \text{ mEq}/\text{L}$ ou lactate $\geq 2.5 \text{ mMol}/\text{L}$
 - ❖ **Oligurie/défaillance rénale:** débit urinaire $< 0.5 \text{ mL}/\text{kg}/\text{h}$ pendant 1 heure ou \nearrow de 50 % de la créatinine par rapport à la baseline (si ATCD de maladie rénale chronique: présence nécessaire d'acidose métabolique ou de dysfonction hépatique aiguë)
 - ❖ **Défaillance hépatique:** ASAT ou ALAT $> 500 \text{ UI}/\text{dL}$ ou bilirubine $> 2 \text{ mg}/\text{dL}$ (soit $34 \mu\text{mol}/\text{L}$) (si ATCD d'hépatite aiguë ou de maladie chronique du foie: présence nécessaire d'acidose métabolique ou d'oligurie/défaillance rénale)

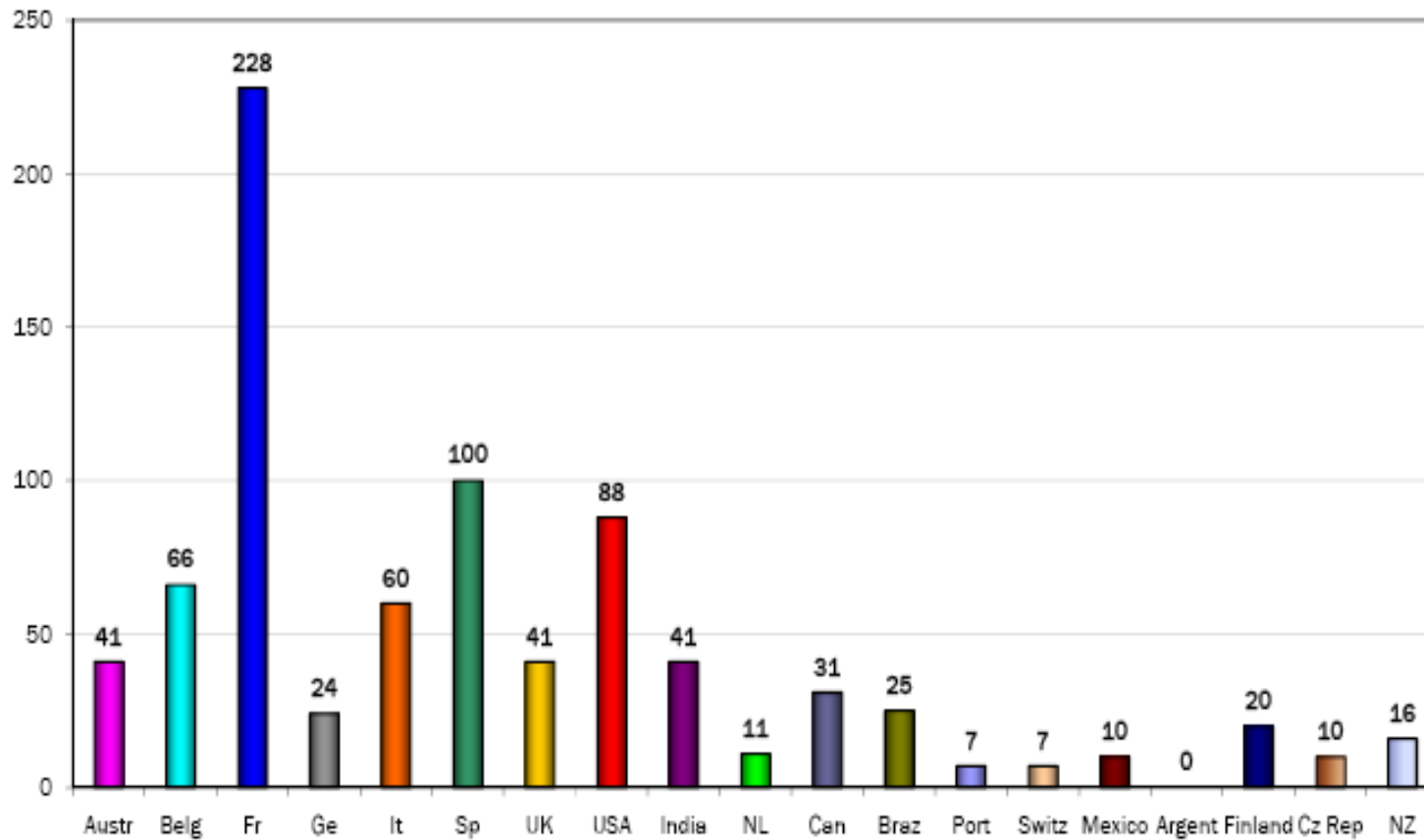
Courbes des inclusions - Monde

+114 patients / dernière conférence téléphonique (18 fév 2010)



Recrutement par pays

France: +26 patients / dernière conférence téléphonique (18 fév 2010)



•
•
•

Résultats intermédiaires 500

- Mortalité 27.5% (attendue 31.5%)
- Plus graves que Prowess : 3 défaillances
- Plus âgés (3 ans) que dans Prowess
- Moins de saignements 1%
- Pas d'hémorragie intracérébrale
- Plus de malades chirurgicaux
- Poursuite de l'étude

-
-
-

Conclusions

- Cette molécule est efficace
- Quels sont les bons malades?
- Respecter les contre indications