Mise à jour sur la sepsie: prise en charge de la sepsie grave et du choc septique au service des urgences par suite du retrait de Xigris

Robert S. Green, BSc, MD, FRCPC*; Dennis Djogovic, MD, FRCPC†; Daniel Howes, MD, FRCPC‡

Xigris, un anticoagulant général, utilisé dans la prise en charge de la sepsie grave et du choc septique, a été retiré dernièrement du marché. Aussi connu sous l'appellation de drotrécogine alpha (activée) ou de protéine C activée, ce médicament n'est plus disponible. Une révision des recommandations et des lignes directrices (dont celles de l'Association canadienne des médecins d'urgence [ACMU][1]) s'impose donc afin de refléter cet important changement.

L'évolution de Xigris est une histoire qui invite à la prudence; elle a fait progresser, mais aussi détourné, les soins donnés aux patients souffrant d'une sepsie grave ou d'un choc septique. Peu d'urgentologues sont peut-être au courant de l'histoire de ce médicament, de la controverse qu'il a suscitée et des données qui ont justifié son emploi, puis son abandon.

L'HISTOIRE DE XIGRIS

La physiopathologie de la sepsie est un phénomène complexe, et la documentation médicale regorge d'histoires de médicaments prometteurs que l'on croyait potentiellement bénéfiques, d'après les bases de la physiologie, mais dont l'utilité clinique ne s'est finalement pas concrétisée.[2] De nombreuses cytokines et autres molécules, considérées comme jouant un rôle important dans la physiopathologie de la sepsie grave et du choc septique, ont été découvertes, mais les tentatives d'action sur ces voies biochimiques ont été décevantes.[3]

Les données préliminaires sur Xigris ont révélé un effet anti-inflammatoire important et une amélioration possible de l'état des patients atteints de sepsie. Les recherches cliniques ultérieures ont abouti à un essai de phase III (PROWESS), qui a démontré une diminution de 6.1% de la mortalité absolue chez les patients souffrant d'un choc septique grave et traités par Xigris.[4] Toutefois, les données sur Xigris faisaient l'objet de controverse. L'étude PROWESS a pris fin prématurément pour cause d'un manque d'efficacité après que des modifications eurent été apportées au protocole et à la production du médicament, à mi-parcours.[5,6] Malgré ces faits, Xigris a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux conditions suivantes: 1) que le médicament soit utilisé seulement dans les cas de sepsie grave (résultat APACHE II > 25) et 2) que les données de suivi sur l'efficacité et l'innocuité soient à la charge d'Eli Lilly, le fabricant. Xigris a gagné beaucoup de terrain dans le traitement de la sepsie grave et du choc septique.

Le coût du médicament variait de $8,000 à $10,000 par traitement, grevant ainsi le budget des hôpitaux. Eli Lilly s'est donc lancée dans une importante campagne de commercialisation visant à promouvoir l'utilisation de Xigris à l'échelle mondiale. Compte tenu du fardeau de la sepsie grave et du choc septique

*Service de médecine d'urgence et division des soins aux malades en phase critique, service d'anesthésie, Queen Elizabeth II Health Science Centre, Capital Health, et Département de médecine d'urgence, Université Dalhousie, Halifax, N.-É.; †Université de l'Alberta, Edmonton, Alb.; ‡Division des soins aux malades en phase critique, Département de médecine d'urgence, Université Queen's, et Kingston Resuscitation Institute, Kingston, Ont.

Demandes: Dr Robert S. Green, Service de médecine d'urgence, Division des soins aux malades en phase critique, Service d'anesthésie, édifice Bethune, bureau 377, 1276 rue South Park, Halifax, N.-É. B3H 2Y9; Dr.Robert.Green@dal.ca.

Article évalué par les pairs.

© Association canadienne des médecins d'urgence

© Canadian Association of Emergency Physicians

CJEM 2012;14(5):267-269 DOI 10.2310/8000.2012.120769F

dans le monde, les perspectives de rendement élevé du capital investi dans l'élaboration du médicament étaient brillantes. L'une des activités de promotion comprenait le financement d'un groupe d'experts en vue de l'élaboration de recommandations sur la prise en charge de la sepsie grave et du choc septique, prévoyant l'utilisation de Xigris, en plus d'appuyer directement la première campagne « Survivre au sepsis » et les lignes directrices afférentes.[7,8] Xigris est devenue la norme dans le traitement de la sepsie grave et du choc septique malgré le peu de données à l'appui, et les médecins étaient enclins, d'un point de vue éthique, à recourir souvent à Xigris.

Les doutes sur Xigris ont commencé à poindre lorsque des données provenant d'autres recherches menées par Eli Lilly sur l'emploi de Xigris chez des enfants et des adultes atteints de sepsie de moindre gravité ont révélé non seulement un manque d'effet favorable mais aussi la possibilité d'effet néfaste.[9,10] Le scepticisme s'est installé, et de plus en plus de voix réclamaient un essai clinique de confirmation mené chez des patients souffrant de sepsie grave ou d'un choc septique. Finalement, l'essai PROWESS-SHOCK a été mis sur pied pour répondre aux préoccupations.[11]

L'essai PROWESS-SHOCK n'est pas parvenu à confirmer les résultats de l'essai de départ PROWESS. Heureusement, rien ne semble indiquer que Xigris ait été associé à une fréquence accrue d'effets indésirables graves (Xigris: 1.2%; placébo: 1.0%). Par contre, la mortalité au bout de 28 jours, chez les 1680 sujets ne présentait pas de différence statistique entre les patients traités par Xigris (26.4%) et ceux ayant reçu un placébo (24.2%). Aussi le médicament a-t-il été retiré du marché par Eli Lilly.

RÉFLEXIONS SUR XIGRIS ET LA SEPSIE GRAVE

Le retrait de Xigris a suscité différentes réactions dans la collectivité médicale, depuis la colère et le cynisme jusqu'à la résignation au fait que la voie de l'élaboration des médicaments est tout simplement parsemée de ce genre de manoeuvres. On estime à 1,5 milliard de dollars la valeur des ventes cumulées dans le monde, depuis l'approbation de la FDA en 2001.[12] Au mieux, les patients les plus malades, en état de choc septique ont été traités par un médicament coûteux, sans effet favorable; au pire, il y a eu un gaspillage d'argent et de ressources consacrées à la recherche pour un médicament potentiellement dangereux. La collectivité médicale a beaucoup de leçons à tirer de cette mésaventure.

Cependant, il ne faudrait pas que ce revers occulte un point important: les soins donnés aux patients atteints de sepsie se sont grandement améliorés au cours des 10 années qui ont suivi l'arrivée de Xigris, en grande partie grâce à la promotion du produit.[13,14] Bien que ce ne fût peut-être pas la finalité de la commercialisation de Xigris, celle-ci a permis de sensibiliser un grand nombre de professionnels à l'importance de reconnaître les patients touchés et d'administrer rapidement des soins appropriés. Sans l'arrivée de Xigris, probablement que la collecte d'information sur la sepsie et l'élaboration de lignes directrices pertinentes et cohérentes en matière de soins, et leur diffusion, n'auraient pas joui d'un financement important.

Enfin, comment les conséquences du retrait de ce médicament se traduisent-elles en médecine d'urgence? Premièrement, les soins d'urgence à donner aux patients atteints de sepsie ne devraient pas changer parce que le médicament était utilisé seulement après l'arrivée des malades au service de soins intensifs. Alors, il faudrait continuer à s'efforcer de repérer promptement les patients en état de sepsie, à administrer rapidement des antimicrobiens à large spectre, à recourir à des moyens énergiques de réanimation, et à tenter de circonscrire le foyer d'infection, comme le préconisent les lignes directrices de l'ACMU sur le sepsis.[1] Deuxièmement, les urgentologues peuvent apprendre beaucoup de l'aventure de Xigris. Les visées des entreprises pharmaceutiques sont toujours pavées de bonnes intentions et de moins bonnes. Il nous faut donc continuer à entretenir un scepticisme sain à l'égard de tous les médicaments et de toutes les interventions médicales. Dans le présent cas, il n'aurait pas fallu attendre 10 ans et dépenser des milliards de dollars avant de trouver la réponse.

Intérêts concurrentiels: aucun intérêt déclaré.

Keywords: lignes directrices, sepsie grave, Xigris

RÉFÉRENCES

1. Green RS, Djogovic D, Gray S, et al. CAEP Critical Care Interest Group. Canadian Association of Emergency Physicians sepsis guidelines: the optimal management of severe sepsis in Canadian emergency departments. *CJEM* 2008;10:443-59.

2. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-713.

3. Zanotti S, Kumar A, Kumar A. Cytokine modulation in sepsis and septic shock. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:1061-75, doi:10.1517/13543784.11.8.1061.

4. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.

5. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, et al. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:1027-30.

6. Siegel JP. Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:1030-4.

7. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73, doi:10.1097/01.CCM.0000117317.18092.E4.

8. Eichacker PQ, Natanson C, Danner RL. Surviving sepsis—practice guidelines, marketing campaigns, and Eli Lilly. *N Engl J Med* 2006;355:1640-2.

9. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005;353:1332-41.

10. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:836-43, doi:10.1016/S0140-6736(07)60411-5.

11. Finfer S, Ranieri VM, Thompson BT, et al. Design, conduct, analysis and reporting of a multinational placebo-controlled trial of activated protein C for persistent septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34:1935-47, doi:10.1007/s00134-008-1266-6.

12. Krauskopf L, Pierson R. *UPDATE 4-Lilly pulls sepsis drug Xigris, no benefit found*, Reuters.com US Edition. October 25, 2011. Available at: http://www.reuters.com/article/2011/10/25/elililly-idUSN1E79O08320111025.

13. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008;299:2294-303, doi:10.1001/jama.299.19.2294.

14. Puskarich MA, Marchick MR, Kline JA, et al. One year mortality of patients treated with an emergency department based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock: a before and after study. *Crit Care* 2009;13:R167. [Epub 2009 Oct 21], doi:10.1186/cc8138.