

## PROTEINE C ACTIVEE ET SEPSIS

### ACTIVATED PROTEIN C FOR SEPSIS

L. Ammari

Service des Maladies Infectieuses. Hôpital La Rabta – Tunis.

**Introduction :** Le sepsis est une réponse inflammatoire systémique à une infection documentée ou présumée. Il représente la principale cause de décès chez l'adulte hospitalisé. Il existe une étroite corrélation entre la fréquence du sepsis et un taux de mortalité élevé dans les Unités de Soins Intensifs (USI). La prévalence du sepsis est de 12,4% selon une étude prospective allemande. Quant au sepsis sévère, défini par un sepsis associé à une dysfonction d'organe, sa prévalence est de l'ordre de 11%. Il s'agit d'un sepsis grave, à l'origine d'une mortalité élevée variant de 38 à 59%. Ainsi, le sepsis représente un fardeau économique majeur en raison du coût élevé de sa prise en charge en USI. La protéine C activée recombinante humaine est une nouvelle thérapeutique ayant fait la preuve de son efficacité en termes de mortalité dans le sepsis sévère.

**Physiopathologie et effet thérapeutique :** les états infectieux se caractérisent par un état d'activation anormale de la coagulation associant une stimulation de la coagulation et inhibition de la fibrinolyse réactionnelle. La survenue d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est la conséquence d'une génération pathologique et explosive de la thrombine, conduisant à un dépôt intravasculaire de fibrine, à la formation de micro thromboses et à la consommation des facteurs de la coagulation. Ces troubles sont observés au cours des infections dues aux bactéries à Gram négatif et aux cocci à Gram positif.

La protéine C activée (PCA) limite la génération de thrombine et possède une activité pro-fibrinolytique et anti-inflammatoire. La protéine C est synthétisée par le foie sous la dépendance de la vitamine K à l'état de zymogène inactif. Elle est activée par la thrombine en présence de la thrombomoduline (TM) qui est une protéine endothéliale. En inhibant la thrombine, la PCA possède une activité de dégradation rapide et irréversible des facteurs Va, VIIIa et de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1). Au cours du sepsis sévère, les cytokines pro-inflammatoires, en particulier le TNF-, sont augmentées. De ce fait, le TNF- réduit l'expression de la TM et par conséquent, l'activation de la protéine C native est diminuée. Ainsi, des taux faibles de PCA chez les patients ayant un sepsis sévère sont corrélés à un risque élevé de mortalité. La protéine C activée possède une activité anti-inflammatoire en diminuant la sécrétion des cytokines inflammatoires (IL-6 et TNF-). L'hypothèse de l'administration de PCA chez un patient en sepsis représente un protocole thérapeutique bénéfique dans le traitement de cet état infectieux grave.

**Indications thérapeutiques de la PCA :** La PCA recombinante humaine, alpha-drotrecogin DrotAA (Xigris)® a fait l'objet d'une étude de phase II et d'une étude multicentrique internationale randomisée en double aveugle contre placebo (étude « PROWESS » : Prospective Recombinant Human Activated Protein C Worldwide). La PCA a été prescrite à une dose optimale de 24 µg/kg/h au cours du sepsis. Son efficacité a été démontrée par la diminution du taux de mortalité à 28 jours (mortalité de 24,7% dans le groupe traité vs 30,8% dans le groupe placebo, p=0,005). Cependant,

l'incidence globale d'accidents hémorragiques survenus au cours de la perfusion est plus élevée chez les patients traités par PCA par rapport au groupe placebo (24,9 % vs 17,7 %, p=0,001). L'essai PROWESS a fait l'objet de très nombreuses analyses de sous-groupes. Une étude contrôlée complémentaire (étude ADDRESS) incluant des patients septiques ne présentant qu'une seule dysfonction viscérale a été réalisée. Néanmoins, cette étude a été arrêtée, après avoir inclus 2640 patients, pour « futilité ». En effet, aucun effet sur la mortalité n'a été mis en évidence (taux de décès à 28 jours de 17% dans le groupe placebo contre 18,5% dans le groupe traité, p=0,34). En pratique clinique, la PCA est indiquée chez les patients présentant un sepsis sévère avec plus d'une dysfonction viscérale et dont le score d'apache II est supérieur ou égal à 25. Cependant, cette approche thérapeutique n'est pas indiquée chez le patient ayant un sepsis à faible risque de décès ou comportant une dysfonction d'organe ou chez l'enfant.

Un certain nombre de contre-indications sont définies par la liste des critères d'exclusion de l'étude PROWESS. Ces critères correspondent à des situations où le risque hémorragique est élevé en cas de traitement par PCA (traumatisme crânien, antécédent d'accident vasculaire cérébral récent, anévrisme intracérébral, tumeur cérébrale, hémorragie digestive récente, thrombopénie inférieure à 30000/mm<sup>3</sup>). En plus, la chirurgie imminente est une contre-indication formelle et un délai de 12 heures doit être respecté entre la fin de l'intervention et le début de la perfusion de PCA. Dans le protocole PROWESS, la dose de PCA est de 24 µg/kg/h administrée en perfusion continue durant 96 heures. L'administration précoce de PCA, dans les 24 heures du début du sepsis, est plus bénéfique et elle doit être adaptée selon le type d'infection, la sévérité des dysfonctions viscérales et l'existence ou non de pathologies sous-jacentes. Néanmoins, la prescription de PCA est contre-indiquée chez un sujet recevant une héparinothérapie curative. Quant au traitement anticoagulant préventif, il peut être utilisé en cas de traitement par PCA. Une surveillance des paramètres d'hémostase (D-dimères, taux de plaquettes) est nécessaire, ainsi que la recherche des stigmates de saignement.

**Effets secondaires de la PCA :** Dans la majorité des essais cliniques, la perfusion de PCA en cas de sepsis sévère augmente le risque de saignement à la phase initiale du traitement. La gravité des accidents hémorragiques est liée à la sévérité du sepsis et en présence d'un taux de plaquettes inférieur à 30000/mm<sup>3</sup>. En effet, ces accidents sont rapportés dans 3,5 à 6,5% en cas de traitement par PCA contre 2 à 5% dans le groupe placebo.

**Recommandations :** Au terme de cette étude, l'utilisation de la PCA au cours du sepsis représente une approche thérapeutique bénéfique, en particulier, chez les sujets en sepsis sévère avec un score d'apache II supérieur ou égal à 25, en présence de deux défaillances d'organes, en cas de choc septique et en présence d'un SDRA.

Susanne Toussaint, M.D., M.A., and Herwig Gerlach, M.D., Ph.D. *Activated Protein for sepsis*  
*N Engl J Med* 2009 ; 361 : 2646-52.