

Recommandations pour l'utilisation de la protéine C activée, Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec, regroupement des pharmaciens en soins intensifs

David Williamson, B.Pharm., M.Sc, BCPS
Hôpital du Sacré-Cœur et Faculté de pharmacie,
Université de Montréal

Patrice Lamarre, B.Pharm., M.Sc.
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Mélanie Lacerte, B.Pharm., M.Sc.
Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

Geneviève Larouche, B.Pharm., M.Sc.
Centre hospitalier affilié universitaire de Québec,
Hôpital de l'Enfant-Jésus

Sylvie Bouchard, B.Pharm., M.Sc.
Centre hospitalier affilié universitaire de Québec,
Hôpital de l'Enfant-Jésus

Karina Gauthier, B.Pharm., M.Sc.
Centre universitaire de santé McGill, Hôpital général
de Montréal

Martin Darveau, B.Pharm., M.Sc.
Cité de la Santé de Laval

Chantal Manoukian, B.Pharm., M.Sc.
Hôpital général juif Sir Mortimer B. Davis

Simon Ouellet, B.Pharm., M.Sc.
Centre hospitalier universitaire de Québec, Hôpital
Saint-François d'Assise

Anick Rioux, B.Pharm., M.Sc.
Centre hospitalier affilié universitaire de Québec,
Hôpital de l'Enfant-Jésus

Don-Kéléna Awissi, B.Pharm., M.Sc.
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Deborah Wieczorek
Centre universitaire de santé McGill, Hôpital Royal
Victoria

Introduction

Il est vrai que «les temps ont changé»: de nos jours, les médicaments coûtent cher! Mais qu'en est-il du prix lorsque l'industrie pharmaceutique nous permet de soigner des pathologies jusqu'à maintenant sans traitement?

Le jeu en vaut-il la chandelle? C'est ce que le regroupement des pharmaciens en soins intensifs de l'A.P.E.S. s'est demandé au sujet de l'arrivée sur le marché de la drotrecogin alfa activée (Xigris^{MD}) dans le traitement du sepsis. Vous trouverez, dans les pages qui suivent, des éléments de réponse qui vous permettront d'approfondir votre réflexion à ce sujet.

Physiopathologie

Malgré l'avancement des traitements dans le secteur des soins intensifs au cours des dix dernières années, le sepsis sévère reste associé à un taux de mortalité élevé et engendre le décès de près d'une personne sur trois^{1, 2}. Défini comme une réaction inflammatoire systémique associée à un phénomène infectieux et à des insuffisances organiques telles que le choc ou l'insuffisance rénale aiguë, le sepsis sévère peut mener à la défaillance multiorganique et à la mort³. Deux concepts indissociables expliquent en partie la physiopathologie du sepsis sévère: des déséquilibres de l'inflammation et de la coagulation^{1, 2, 4-6}.

La présence d'un pathogène (bactéries ou autres) dans le corps humain entraîne la libération de médiateurs de l'inflammation au site de l'infection. Lorsque ces cytokines inflammatoires (interleukines-1 et 6, TNF- α , etc.) entrent en contact avec l'endothélium des vaisseaux sanguins, elles entraînent l'activation du facteur tissulaire et le déclenchement de la cascade de coagulation. L'activation des facteurs V et VIII engendre la production de thrombine, de fibrine et finalement le dépôt de thrombi dans la microcirculation sanguine. Ces microthrombi sont responsables d'hypoperfusion et, par conséquent, de défaillances d'organes^{1, 2, 4-6}. La protéine C est un anticoagulant naturel synthétisé par le foie qui est activée au moment d'un état procoagulant. En cas de sepsis sévère, les dommages à l'endothélium engendrés par les médiateurs de l'inflammation ne permettent plus l'activation de la protéine C et un état procoagulant prévaut^{7,8}. L'observation d'une hausse de la mortalité associée à des taux sériques bas de protéine C est à l'origine d'études sur l'apport exogène de protéine C activée^{9,10}.

Pharmacologie de la drotrecogin alfa activée

La protéine C sous forme activée (drotrecogin alfa activée ou PCA) agit à trois niveaux. Tout d'abord, elle produit un effet anticoagulant en inhibant la formation de thrombine par l'inactivation des facteurs Va et VIIIa

de la cascade de coagulation. Deuxièmement, elle produit un effet profibrinolytique en inhibant l'activité de deux facteurs qui suppriment la fibrinolyse endogène: l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et l'inhibiteur du facteur activé par la thrombine (TAFI). Finalement, elle produit aussi un effet anti-inflammatoire en inhibant la production de cytokines et de thrombine, ce qui diminue l'adhésion des neutrophiles et la migration des polymorphonucléaires au site de l'inflammation^{3, 8,11-14}.

Tableau I : *Pharmacocinétique de la drotrecogin alfa activée*^{1,2, 13, 14, 15}

	Volontaires sains	Adultes (sepsis)
Css (ng/mL)	72,4	53,7
Clp (L/h)	28,1	40
T _{1/2} plasm	0,852 heure	N.D.
T _{1/2} a	13 minutes	
T _{1/2} b	1,63 heure	

N.D. : non déterminé

Études cliniques

Lors d'études précliniques, la drotrecogin alfa (activée) a été associée à une réduction significative des niveaux plasmatiques de produits de dégradation de la fibrine (PDF ou d-dimères) et d'IL-6, qui sont respectivement des marqueurs de la coagulation et de l'inflammation¹⁶. Ces effets ont été observés principalement à une dose de 24 µg/kg/heure pendant 96 heures. Subséquemment, ce régime posologique a été analysé dans l'étude PROWESS. Cette étude a été menée afin d'évaluer l'impact de la drotrecogin alfa (activée) sur la mortalité à 28 jours et son innocuité dans le traitement du sepsis sévère³. Il s'agit d'une étude à répartition aléatoire, multicentrique, à double insu et contrôlée contre placebo réalisée entre juillet 1998 et juin 2000. Pour y être admissibles, les patients devaient répondre aux trois critères d'inclusion suivants: évidence d'une infection connue ou suspectée, un minimum de trois des quatre critères de définition d'une réaction inflammatoire systémique (SIRS) et l'atteinte d'au moins un organe depuis moins de 24 heures. De nombreux critères d'exclusion ont été retenus et ils seront énumérés plus loin.

Les patients ont été assignés à recevoir soit la drotrecogin alfa (activée) à une dose de 24 µg/kg/heure ou un placebo pour un total de 96 heures. Le traitement était interrompu 1 heure avant toute thérapie percutanée ou chirurgie et, s'il n'y avait pas de saignement, il était repris 1 heure et 12 heures après chaque intervention respective. La mortalité totale à 28 jours était le principal paramètre étudié. L'étude devait inclure 2 280 patients, mais a dû être suspendue prématurément

à la suite d'une analyse intérimaire démontrant une réduction significative de la mortalité en faveur du groupe drotrecogin alfa (activée). Les analyses statistiques ne portaient que sur les patients ayant reçu un traitement.

Des 1 728 patients inclus dans l'étude, 38 (17 dans le groupe placebo et 21 dans le groupe de la drotrecogin alfa [activée]) n'ont pas été inclus dans l'analyse, soit parce qu'ils présentaient un critère d'exclusion, qu'ils étaient devenus moribonds avant l'administration du médicament ou que le consentement était retiré. Un total de 1 690 patients ont été inclus, 840 dans le groupe placebo et 850 dans le groupe de la drotrecogin alfa (activée). Les caractéristiques démographiques et la sévérité de la maladie étaient similaires dans les deux groupes. Au début de l'étude, 75 % des patients avaient au moins deux organes ou systèmes atteints. Les systèmes les plus fréquemment touchés étaient les poumons et l'abdomen. Une déficience en protéine C était présente chez 87,6 % des patients pour lesquels des niveaux ont été obtenus. Les marqueurs de la coagulation (niveau plasmatique de PDF) et de l'inflammation (niveau sérique d'IL-6) étaient accrus chez 99,7 % et 98,5 % des patients, respectivement.

La mortalité à 28 jours était de 30,8 % pour les patients du groupe placebo et de 24,7 % dans le groupe de drotrecogin alfa (activée). Il s'agit d'une réduction significative de 20 % du risque relatif (p = 0,005; IC 95 % 31 %-6 %) et d'une réduction de 6,1 % du risque absolu. Ainsi, pour sauver une vie à 28 jours, il faut traiter 16 patients. De plus, les résultats étaient semblables lorsque les patients étaient stratifiés selon l'âge et les niveaux de protéine C. Près de 70 sous-analyses stratifiant les patients selon les données démographiques, la sévérité de la maladie, le type d'infection et le degré d'atteinte des organes ont été effectuées malgré le fait que l'étude PROWESS n'avait pas la puissance statistique requise. Parmi ces sous-analyses, la stratification des résultats selon le score APACHE II retient particulièrement l'attention. Cet outil prédit essentiellement le taux de mortalité aux soins intensifs selon la sévérité de la maladie au premier jour d'admission. Dans l'étude PROWESS, les patients dans le premier et le deuxième quartiles (score APACHE II < 25) n'ont pas démontré une diminution significative de la mortalité tandis que pour les patients dont le score APACHE était ≥ 25, on a observé une réduction de 13 % du risque absolu de mortalité avec la drotrecogin alfa (activée). Cette sous-analyse soulève une controverse quant au moyen choisi pour faire une sélection adéquate des patients pour qui l'administration de la drotrecogin alfa (activée) serait bénéfique puisque le score APACHE II n'est un qu'outil validé dans la littérature pour remplir cette fonction et n'est pas couramment utilisé dans nos centres¹⁴. Une

deuxième sous-analyse a stratifié les patients selon le nombre d'organes atteints³. Les patients avec un, deux, trois ou quatre organes atteints et plus ont démontré une diminution du risque absolu de mortalité de 2 %, 5 %, 8 % et 11 % respectivement, et ce, indépendamment du score APACHE II à l'admission.

Pour ce qui est de l'innocuité, une augmentation du risque de saignement majeur (saignement intracrânien, qui met la vie en danger, qui nécessite la transfusion de trois unités de sang deux journées consécutives ou qui est jugé sérieux par le chercheur) a été observée dans le groupe drotrecogin alfa (activée) (3,5 % vs 2,0 %; $p = 0,06$) pendant la période de perfusion du médicament. La différence entre les deux groupes à 28 jours n'est toutefois pas significative.

En résumé, il s'agit d'une étude importante puisque c'est la première étude démontrant une réduction significative de la mortalité dans le traitement du sepsis. Du point de vue clinique, l'étude a été bien menée. Elle était à répartition aléatoire, contrôlée contre placebo et à double insu. De plus, les deux groupes étudiés étaient similaires du point de vue de la sévérité de la maladie et des caractéristiques de base. Cependant, on peut reprocher à cette étude de ne pas avoir été analysée avec intention de traiter, mais étant donné que le nombre de patients exclus de l'analyse était faible, l'impact sur les données n'est probablement pas significatif. De plus, les critères d'exclusion étaient nombreux, rendant la sélection des patients très restrictive et diminuant ainsi la validité externe de l'étude. De nombreuses autres études sont présentement en cours afin d'évaluer, entre autres, les bénéfices de la drotrecogin alfa (activée) chez les patients à faible risque de mortalité (étude ADDRESS, qui sera complétée à l'été 2005) et l'effet de l'administration concomitante d'héparine à faible dose sur la mortalité (étude EXPRESS, qui sera complétée au printemps 2005). Enfin, une étude incluant près de 600 enfants (étude RESOLVE) est également en cours.

Controverses

L'étude PROWESS a sans aucun doute permis de prouver l'efficacité de la drotrecogin alfa (activée) mais, comme avec toute étude clinique, plusieurs questions quant à son utilisation clinique demeurent. Voici les principales questions qui entourent la drotrecogin alfa (activée).

Que fait-on si on dépasse le délai recommandé de 48 heures entre les défaillances organiques et l'administration du médicament?

Dans l'étude PROWESS, les patients qui répondaient aux critères d'inclusion devaient recevoir de la

drotrecogin alfa (activée) dans les 24 heures suivantes³. Donc, la méthodologie de PROWESS permettait une fenêtre maximale de 48 heures. Plus de 75 % des patients ont reçu le médicament dans les premières 24 heures. L'effet sur la mortalité a été maintenu durant l'intervalle de 48 heures¹⁷. Il n'y a pas eu de différence dans la mortalité chez les patients ayant reçu la drotrecogin alfa (activée) dans les premières 24 heures par rapport à ceux l'ayant reçu dans les 24 heures suivantes¹⁷. Dans cette même étude, le délai écoulé entre l'établissement de l'admissibilité du patient et l'administration du médicament variait de 17 à 53 heures, avec un délai moyen de 17 heures \pm 9 heures^{15,18}. Ce critère de temps a été établi afin d'exclure les patients qui auraient une dysfonction d'organe non aiguë. Plus le temps avance, plus les phénomènes inflammatoires et les phénomènes de coagulation associés au sepsis peuvent s'aggraver. Si les dysfonctions d'organes sont consécutives au sepsis et qu'elles apparaissent dans la fenêtre maximale de 48 heures, la drotrecogin alfa (activée) peut être administrée. Toutefois, l'administration de la drotrecogin alfa activée au-delà de 48 heures ne devrait pas être un critère excluant l'administration du médicament puisque certains patients peuvent bénéficier de cette thérapie. Certains patients peuvent dépasser le délai recommandé de 48 heures pour diverses raisons, par exemple pour un transfert vers un autre centre hospitalier.

Peut-on réadministrer la drotrecogin alfa (activée) à un même patient qui développe un second épisode de sepsis sévère quelques semaines, quelques mois ou même quelques années plus tard?

Selon la monographie, la formation d'anticorps est de moins de 1 %¹¹. Dans une étude d'innocuité, la présence d'anticorps a été mesurée chez 53 des 90 sujets traités avec la drotrecogin alfa (activée) et a été détectée chez un seul sujet¹⁶. Ces anticorps ne neutralisent pas l'activité anticoagulante et n'ont pas été associés à un effet clinique néfaste. De plus, ils n'ont pas été détectables après un an. Dans l'étude PROWESS, des anticorps neutralisants n'ont été détectés chez aucun des patients aux jours 14 et 28 de l'étude³. Chez des sujets sains, l'administration de la drotrecogin alfa (activée) jusqu'à 6 fois n'a pas entraîné la formation d'anticorps¹¹. Il n'y pas de données publiées sur la réadministration de la drotrecogin alfa (activée) ni sur le délai acceptable entre deux administrations. De plus, les risques potentiels qui y sont associés demeurent inconnus. À ce moment, la réadministration chez un sujet ayant reçu antérieurement la PCA n'est pas recommandée. Seule une utilisation à grande échelle nous permettra de répondre à cette question.

Que fait-on si le patient a besoin d'une thérapie de remplacement rénal continu (CRRT)?

Pendant une CRRT, une héparinisation variant entre 250 et 1 000 unités/heure pour un PTT de 50 à 70 secondes s'avère nécessaire afin d'empêcher la coagulation du filtre²⁰. Il est contre-indiqué d'utiliser la PCA en cas d'administration concomitante d'héparine à plus de 15 000 unités par jour afin d'éviter les saignements². Il semble donc raisonnable de tenter une CRRT sans anticoagulation. Dans l'étude PROWESS, une héparinisation jusqu'à un maximum de 15 000 unités par jour était permise et un certain nombre de patients ont été sous CRRT³. Les détails de ce groupe de patients n'ont pas été publiés. Au moment de la coagulation du filtre, la décision d'ajouter de faibles doses d'héparine à la drotrecogin alfa (activée) devrait être soupesée versus l'arrêt complet.

Pour ce qui est de l'élimination de la drotrecogin alfa (activée) pendant une CRRT ou une hémodialyse, on croit qu'elle est minimale. Selon les principes de base sur la CRRT et l'hémodialyse, ce processus permet l'élimination de substances jusqu'à un poids moléculaire approximatif de 20 000 D et de 5 000 D respectivement^{21,22}. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses dans ces deux situations au moment de l'administration de la drotrecogin alfa activée.

Est-ce que l'héparine peut être administrée en concomitance à un patient recevant la PCA?

Tel que nous l'avons mentionné ci-haut, l'héparine à doses dites thromboprophylactiques était permise lors de l'étude PROWESS³. Des patients évalués dans cette étude, 75 % ont reçu de l'héparine^{14,23}. Il n'y a pas eu d'effet sur l'efficacité ni sur l'incidence de saignements sévères.

Tableau II: Influence de l'héparine sur la mortalité et les saignements sévères

Mortalité à 28 j ³	Saignements sévères ³
Avec héparine (< 15 000 u/j) = 24,9 %	Avec héparine (< 15 000 u/j) = 2,37 %
Sans héparine = 24 %	Sans héparine = 2,31 %

Tableau III: Héparine et saignements sévères

Groupe PCA (n = 850) Nombre (%) de saignements sévères			
Héparine	Nombre de patients	Durant perfusion (96 h)	28 j
Non	216	5 (2 %)	8 (4 %)
Oui	634	15 (2 %)	22 (3 %)

Cependant, l'étude PROWESS ne tenait pas compte de ce facteur (héparine ou non) dans le processus de

randomisation. Alors, l'analyse des données obtenues peut seulement conduire à des hypothèses d'efficacité maintenue de la PCA avec l'administration de l'héparine sans augmentation des effets indésirables. Ce concept d'utilisation concomitante d'héparine à faible dose et de PCA sera évalué dans une étude prospective (étude EXPRESS)¹⁴.

Que fait-on si les plaquettes sont ou chutent en bas de 30 000 x 10⁶/L?

Les patients ayant un niveau de plaquettes inférieur à 30 000 x 10⁶/L étaient exclus de l'étude PROWESS³. Cependant, lorsqu'ils étaient randomisés, les patients demeuraient dans l'étude même si les plaquettes chutaient en bas de 30 000 x 10⁶/L. Cela représente 34 patients au total dans les deux groupes de cette étude. Durant l'étude ENHANCE (étude ouverte en cours) une lettre a été envoyée aux chercheurs pour les aviser que le risque de saignement majeur (incluant les hémorragies intracrâniennes) et mineur augmente lorsque la numération plaquettaire est inférieure à 30 000 x 10⁶/L, et ce, malgré un déficit plaquettaire corrigé par des transfusions¹⁴. Par contre, lorsque l'on examine la mortalité stratifiée selon la numération plaquettaire dans l'étude PROWESS, on constate que plus le nombre de plaquettes est bas (< 30 000 x 10⁶/L à 50 000 x 10⁶/L), plus l'effet sur la mortalité est marqué¹⁹. La thrombocytopénie est non seulement un des facteurs de risque pour les saignements, mais également un des signes d'une coagulation intravasculaire disséminée, condition pour laquelle la drotrecogin alfa (activée) pourrait être efficace étant donné son mécanisme d'action. La décision d'administrer la drotrecogin alfa (activée) devra se fonder sur une évaluation des bénéfices escomptés et des enjeux cliniques par rapport aux risques attendus. L'arrêt temporaire de la perfusion intraveineuse et l'administration de concentrés de plaquettes pourraient être envisagés si les bénéfices semblent supérieurs aux risques.

Considérations économiques

Quelques études ont évalué l'impact économique du traitement du sepsis sévère avec la drotrecogin alfa activée. Une analyse coût-efficacité a été utilisée dans une étude canadienne menée par Manns et ses collaborateurs²⁴. Les auteurs ont estimé qu'à partir des données de l'étude PROWESS, le montant par année de vie sauvée engendré par la drotrecogin alfa (activée) pouvait être acceptable du point de vue du système de santé. Toutefois, les résultats sont très divergents si l'on tient compte du risque relatif de mortalité analysé post-hoc par la FDA. Lorsque le calcul s'appuie sur les données de la FDA, il semblerait plus avantageux de restreindre la drotrecogin alfa (activée) aux patients

présentant une détérioration marquée de l'état de santé (score APACHE II \geq 25) comparativement aux patients ayant une meilleure condition générale (score APACHE II \leq 24) [voir Darveau M, Lachaine J. *Appréciation critique d'une analyse coût-efficacité : utilisation de la protéine C activée (drotrecogin alfa) pour le sepsis sévère. Pharmactuel 2003; 36 : 62-67*]. Dans une seconde étude, Angus et ses collaborateurs estimaient également que l'utilisation de la drotrecogin alfa (activée) chez les patients ayant un score APACHE II \leq 24 ne serait pas favorable d'un point de vue pharmacoeconomique²⁵. De plus, le degré de défaillance multi-systémique aurait un impact sur l'analyse économique. Ainsi, selon l'étude de Betancourt et ses collaborateurs, le recours à la drotrecogin alfa (activée) devrait être limité aux patients ayant au moins deux organes atteints²⁶.

Critères d'utilisation

Les critères d'utilisation que nous employons actuellement proviennent essentiellement de ceux utilisés dans l'étude PROWESS³. Pour être inclus dans l'étude PROWESS, les patients devaient présenter un diagnostic de sepsis sévère défini comme étant une inflammation systémique consécutive à une infection avec évidence de dysfonction organique induite par le sepsis (dysfonction cardio-vasculaire, respiratoire, rénale, thrombocytopenie ou acidose métabolique avec élévation des concentrations sériques de l'acide lactique sérique). Dans cette étude, environ 75 % des patients avaient au moins deux organes défaillants. Il est à noter qu'après une analyse de sous-groupes, aucune diminution de la mortalité n'a été démontrée dans le groupe présentant une seule dysfonction organique; par contre, chez les patients ayant plus d'une défaillance organique, la différence pour la mortalité à 30 jours s'est avérée statistiquement significative, et c'est pourquoi nous recommandons d'utiliser la protéine C activée uniquement chez les patients présentant la défaillance de deux organes et plus.

Encore à la suite d'une analyse de sous-groupes, le score de sévérité APACHE II s'est révélé déterminant quant à l'efficacité du traitement. Les patients ayant des scores APACHE II inférieurs à 25 n'ont présenté aucune différence quant au risque de mortalité à 30 jours, alors que les patients avec des scores APACHE II supérieurs à 25 avaient un bénéfice statistiquement significatif. Il est certain que le calcul d'un score APACHE II peut être vu comme étant une tâche additionnelle pour des gens n'étant pas familiers avec le concept. Dans la monographie américaine du produit, le score APACHE II est un élément essentiel à son utilisation, alors que dans la monographie canadienne, il demeure une condition facultative. Nous recommandons donc l'utilisation d'un score APACHE II minimal de 25 en plus de la défai-

lance d'au moins deux organes pour les centres étant à l'aise avec le concept de score APACHE II, alors que la présence de la défaillance d'au moins deux organes sans calcul du score APACHE II semble une solution de rechange adéquate.

En résumé, il est recommandé que tout patient en sepsis sévère reçoive une perfusion de drotrecogin alfa activée s'il présente les critères figurant au tableau IV.

Tableau IV: Critères d'utilisation

1. Infection connue ou fortement suspectée définie comme :

- Cultures positives

Ou

Un des critères suivants :

- Globules blancs dans un site normalement stérile
- Perforation viscérale
- Évidence radiographique de pneumonie associée à une production de sputum purulent

Et

2. Trois signes ou plus d'évidence de SIRS (syndrome inflammatoire à réponse systémique). Les patients doivent répondre à trois des critères suivants ou plus :

- Température corporelle $>$ 38 °C ou $<$ 36 °C
- Fréquence cardiaque (FC) 90 bts/min sauf chez les patients qui ont déjà une condition cardiaque préexistante pouvant accélérer la FC ou un traitement pharmacologique ralentissant la FC
- Fréquence respiratoire $>$ 20/min ou une PaCO₂ $<$ 32 mmHg ou utilisation de ventilation mécanique pour une condition respiratoire aiguë
- Décompte de globules blancs $>$ 12 000/mm³ ou $<$ 4 000/mm³ ou une analyse différentielle démontrant plus de 10 % de neutrophiles immatures

Et

3. Au moins deux défaillances organiques. Le patient doit présenter au moins deux des critères suivants :

- Défaillance de la fonction cardio-vasculaire : Tension artérielle systolique (TAS) $<$ 90 mmHg ou tension artérielle moyenne (TAM) $<$ 70 mmHg pour au moins 1 heure malgré une ressuscitation liquidienne adéquate ou l'utilisation d'agents vasopresseurs
- Défaillance de la fonction rénale : Débit urinaire $>$ 0,5 mL/kg/heure pour plus de 1 heure malgré une ressuscitation liquidienne adéquate
- Défaillance respiratoire : Ratio PaO₂/FiO₂ $<$ 250
- Défaillance hématologique : Décompte plaquettaire $<$ 80 000/mm³
- Défaillance métabolique avec acidose lactique non expliquée (ph $<$ 7,3 ou déficit de plus de 5,0 mmol par litre avec lactate plasmatique supérieur à 1,5 fois la valeur maximale de l'intervalle standard)

Et

4.

- Un score APACHE II supérieur ou égal à 25 (facultatif)

Et

5.

- Aucune contre-indication absolue à la drotrecogin alfa

Critères d'exclusion

Les contre-indications absolues et relatives à l'utilisation de la drotrecogin alfa (activée) sont énumérées au tableau V. Dans l'étude PROWESS, plusieurs critères d'exclusion ont été retenus³. Ainsi, l'utilisation de la drotrecogin alfa (activée) était contre-indiquée en présence d'une condition qui augmentait le risque de saignements, d'une thrombocytopénie (numération de plaquettes < 30 000/mm³) ou d'une condition qui prédisposait à des troubles de coagulation. Plusieurs autres patients ont été exclus de l'étude: patients ayant subi une greffe pulmonaire, hépatique, pancréatique, intestinale ou de moelle osseuse; patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique nécessitant une dialyse; porteurs du VIH présentant une numération de CD4 ≤ 50/mm³; patients atteints d'hypertension portale, de jaunisse, de cirrhose, d'ascite chronique, de pancréatite aiguë (sans source d'infection établie); femmes enceintes ou qui allaitaient. L'innocuité et l'efficacité de la drotrecogin alfa (activée) n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans ni chez les patients pesant plus de 135 kg. Ces derniers auraient été exclus en raison des problèmes d'ordre logistique qui auraient été occasionnés par le ravitaillement de grandes quantités de drotrecogin alfa (activée) nécessaires pour ces patients¹⁴. Une étude clinique est en cours afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la drotrecogin alfa (activée) en pédiatrie²⁷.

Avec l'avènement de la drotrecogin alfa (activée) en pratique clinique, il faut se rappeler que les patients présentant un diagnostic de sepsis sévère constituent une population hétérogène. L'expertise qui sera acquise avec l'utilisation clinique de ce médicament permettra de mieux identifier les patients qui retireront le plus grand bénéfice de l'utilisation de la drotrecogin alfa (activée).

Populations spéciales

Parmi les critères d'exclusion de PROWESS, un âge inférieur à 18 ans ou un poids supérieur à 135 kg sont mentionnés. Devant l'impact de la drotrecogin alfa (activée) sur la mortalité à 28 jours dans l'étude PROWESS, la population pédiatrique ou les patients avec obésité morbide et sepsis sévère pourraient-ils bénéficier d'un tel traitement?

Pédiatrie

Plusieurs études ont démontré qu'il y a déplétion de la protéine C autant chez l'adulte qu'en pédiatrie avec sepsis et qu'il y a corrélation inversée entre, d'une part, le niveau de protéine C et, d'autre part, la mortalité et la

morbidity chez ces patients²⁸. De plus, la physiopathologie du sepsis sévère est similaire pour l'adulte et l'enfant²⁹.

Tableau V: Contre-indications absolues et relatives

CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES

Risque accru d'hémorragie qui pourrait être associée à une morbidité significative ou à une mortalité.

- Hémorragie interne active.
- Accident cérébrovasculaire hémorragique au cours des 3 derniers mois.
- Chirurgie intracrânienne ou rachidienne ou traumatisme crânien sévère ayant nécessité une hospitalisation au cours des 2 derniers mois.
- Traumatisme associé à un risque élevé d'hémorragie.
- Présence d'un cathéter épidural.
- Néoplasie intracrânienne, masse intracrânienne ou signe de hernie cérébrale.

CONTRE-INDICATIONS RELATIVES

Risque accru d'hémorragie

- Administration concomitante d'héparine à raison de 15 U/kg/h ou plus.
- Numération plaquettaire < 30 000/mm³, même si celle-ci augmente après transfusion.
- RNI > 3,0.
- Hémorragie gastro-intestinale au cours des 6 dernières semaines.
- Administration d'un traitement thrombolytique au cours des 3 derniers jours.
- Administration d'un inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa ou d'un anticoagulant oral au cours des 7 derniers jours.
- Administration d'acide acétylsalicylique (> 650 mg/jour) ou d'un autre agent inhibiteur d'agrégation plaquettaire au cours des 7 derniers jours.
- Accident cérébrovasculaire ischémique au cours des 3 derniers mois.
- Malformation artérioveineuse intracrânienne ou anévrisme cérébral.
- Diathèse hémorragique connue.
- Maladie hépatique chronique et sévère.

Une étude ouverte chez les patients pédiatriques avec sepsis sévère, avec la même dose de drotrecogin alfa (activée) retrouvée dans l'étude PROWESS, démontra une pharmacocinétique et une pharmacodynamie comparables à ce qui est décrit chez l'adulte. L'innocuité du médicament chez l'enfant est similaire à celle observée chez l'adulte³⁰.

La drotrecogin alfa (activée) en pédiatrie devrait être utilisée chez les enfants avec sepsis sévère ayant un risque relatif de morbidité et de mortalité très élevé. Une étude présentement en cours depuis l'automne 2002 inclura 600 patients dans plus de 80 centres hospitaliers au cours des 3 prochaines années. C'est la plus grande étude à répartition aléatoire en soins intensifs pédiatriques jusqu'à maintenant. Seuls les enfants avec sepsis sévère, sous ventilation mécanique et vaso-

presseurs malgré ressuscitation liquidienne seront inclus dans l'étude.

Or, devant le manque de données définitives sur l'efficacité et l'innocuité de la drotrecogin alfa (activée) chez l'enfant, la décision de traiter doit être individualisée. Par exemple, la drotrecogin alfa (activée) pourrait avoir une place de choix dans la méningococcémie.

Obésité morbide

Une étude de phase 2 démontre que la clairance de la drotrecogin alfa (activée) augmente avec le poids^{12,16}. Un des critères d'exclusion de l'étude PROWESS était un poids supérieur à 135 kg, ce qui laisse les cliniciens dans l'incertitude sur la conduite à adopter. Plusieurs approches existent: la première consiste à limiter la dose à 3 240 µg/heure (soit 24 ug/kg/heure x 135 kg)¹⁵. Cette approche s'appuie sur le fait que la PCA possède un volume de distribution uniquement extracellulaire (environ 20 litres)¹²; en calculant la dose avec le poids réel (> 135 kg), on obtient des concentrations sériques trop élevées. La seconde approche consiste à utiliser le poids réel dans le calcul de la dose¹⁵. Elle s'appuie sur le fait que la clairance augmente avec le poids. Certains cliniciens utilisent un poids de dosage (c'est-à-dire le poids idéal plus 40 % du surplus de poids). Il n'existe pas de données soutenant ou défavorisant cette façon de faire. Les directives sur l'identification des patients et l'administration de protéine C activée humaine recombinante pour le traitement de la septicémie grave de Garber et ses collaborateurs suggèrent d'utiliser le poids réel dans le calcul de la dose à administrer¹⁹.

Finalement, la monographie ne recommande pas d'ajuster la dose en fonction des variations de poids (par exemple, un patient œdémateux)¹¹. Il est plus prudent chez les patients avec une grande variation de poids de mesurer le PTT et de surveiller les signes de saignements plus attentivement. Avec l'utilisation plus extensive de la drotrecogin alfa activée, nous aurons un jour ou l'autre des réponses à ces questions. Le critère de l'obésité n'est aucunement basé sur l'aspect physiologique du patient ou l'aspect sécuritaire de la molécule et n'est pas en soi une contre-indication à la drotrecogin alfa (activée).

Suivi clinique

La mesure de l'efficacité de la drotrecogin alfa passera par la maîtrise du sepsis. Le taux de globules blancs, la température corporelle, le rythme respiratoire, le rythme cardiaque, la tension artérielle, le suivi des PDF, l'atteinte des organes cibles ainsi que l'évolution globale du patient devront être suivis³¹.

En raison du mécanisme d'action de la drotrecogin alfa (activée), le patient doit être surveillé étroitement pour tout signe ou symptôme de saignement. Le patient doit subir un examen neurologique avant le début de la perfusion. Un suivi rigoureux de l'état neurologique et des signes vitaux durant la perfusion est également nécessaire. Tous les signes objectifs de saignement, tels un suintement au niveau d'un site d'insertion de cathéter ou de ponction veineuse, un saignement au site chirurgical, la présence de sang dans les selles, une hématurie, une diminution de l'hémoglobine ou de l'hématocrite et une hémoptysie, doivent être suivis. En présence de signes de saignement, la perfusion doit être immédiatement cessée et le médecin traitant avisé^{19,32}.

Il est également important de surveiller quotidiennement le RIN, l'aPTT et le décompte plaquettaire chez tous les patients atteints de sepsis sévère, mais particulièrement chez ceux recevant la drotrecogin alfa activée. La mesure de ces paramètres permet l'évaluation clinique du patient et l'évaluation du risque de saignement. Le suivi de l'aPTT nécessite une précaution particulière chez les patients recevant la drotrecogin alfa. En effet, une augmentation de l'aPTT peut être due à une coagulopathie sous-jacente ou à l'effet pharmacologique de la drotrecogin alfa (activée). Il est recommandé d'attendre 30 minutes entre le prélèvement d'un échantillon sanguin et la mesure de l'aPTT pour réduire au minimum l'effet de la drotrecogin alfa (activée). Ce délai permet aux protéases endogènes de dégrader la protéine C activée et élimine ainsi son effet pharmacologique^{19,32}.

Il est recommandé de cesser temporairement la perfusion de drotrecogin alfa (activée) au moment de procédures invasives. Le tableau VI mentionne les conduites recommandées au moment de diverses procédures^{19,32}. Lorsque la perfusion doit être arrêtée, la durée pendant laquelle elle sera interrompue sera ajoutée à la fin de la perfusion, de sorte que la durée totale de la perfusion soit de 96 heures¹¹.

Interactions médicamenteuses

Jusqu'à présent, aucune étude n'a été réalisée concernant les interactions médicamenteuses. Par contre, il est recommandé d'éviter tout médicament affectant la coagulation sanguine. Dans l'étude PROWESS, environ les deux tiers des patients recevaient de l'héparine non fractionnée à dose prophylactique et cela ne semblait pas affecter la sécurité. Il est donc possible d'administrer de l'héparine non fractionnée à une dose prophylactique (jusqu'à 15 000 unités par jour) en concomitance avec la drotrecogin alfa (activée)^{19,32,33}. De plus, dans l'étude PROWESS, l'utilisation concomitante ou récente de doses thérapeutiques d'héparine non fractionnée et d'héparine de faible poids moléculaire, de warfarine, d'inhibiteurs des glycoprotéines IIb/IIIa, de thromboly-

Tableau VI: Conduite recommandée au moment de diverses procédures chez les patients recevant une perfusion de drotrecogin alfa

Procédure	Recommandation
Procédures invasives	
Cathéter épidural	Ne pas utiliser lorsque cathéter en place. Attendre 12 heures après le retrait avant de débiter la perfusion.
Chirurgie majeure	Arrêt de la perfusion 2 heures avant la procédure et reprendre 12 heures après, si absence de signe de saignement.
Autres procédures	
Cathéter veineux central, insertion d'un Swan Ganz (jugulaire ou sous-clavière)	Arrêt de la perfusion 2 heures avant la procédure (sauf si urgence) et reprendre 2 heures après, si absence de saignement.
Drain thoracique ou thoracocentèse	
Drainage percutané	
Néphrostomie	
Paracentèse	
Ponction lombaire	
Ponction des sinus	
Trachéostomie	
Cathéter veineux fémoral	Arrêt de la perfusion 2 heures avant la procédure et reprendre
Changement de trachéostomie	immédiatement après, si absence de saignement.
Changement de tube endotrachéal	
Ligne artérielle	

tiques, d'acide acétylsalicylique (> 650 mg/jour), d'antithrombine III et de drotrecogin alfa (activée) constituait un critère d'exclusion. Les médicaments qui altèrent l'hémostase devraient être évités, compte tenu du mécanisme d'action de la drotrecogin alfa (activée) et du risque de saignement relié à son utilisation.

Formulation, entreposage et stabilité

La drotrecogin alfa (activée) est disponible sous forme de poudre lyophilisée en fiole de 5 mg et de 20 mg. Les fioles doivent être conservées au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et protégées de la lumière. Étant donné qu'elles ne contiennent aucun agent de conservation, les solutions intraveineuses doivent être préparées immédiatement après la reconstitution des fioles. Une fiole reconstituée mais non utilisée pourra être conservée à la température ambiante pendant une période maximale de 3 heures. Les solutions intraveineuses une fois préparées sont stables à la température ambiante pendant 14 heures. Si elles ne sont pas administrées immédiatement, elles peuvent être conservées au réfrigérateur pendant une période ne dépassant pas 12 heures. L'intervalle total comprenant la préparation, la réfrigération et l'administration ne devrait cependant pas dépasser 24 heures. Il n'est pas nécessaire de protéger les solutions de la lumière à moins qu'elles ne soient exposées aux rayons directs du soleil¹¹.

Préparation et administration

Le régime d'administration recommandé pour la drotrecogin alfa (activée) est de 24 mcg/kg/h en perfusion continue pour une durée de 96 heures. La dose doit être calculée à partir du poids actuel du patient.

Afin de minimiser les pertes, il sera important d'utiliser un tableau posologique utilisant des concentrations fixes (100 et 200 mcg/mL), basé sur le poids du patient mais proposant différents intervalles de dosage¹⁸. Par exemple, pour un patient de 70 kg, on pourra préparer une solution de 200 mcg/mL et le donner à 8,4 mL/h sur 12 heures, alors que pour un patient de 120 kg, on préparerait une solution de 200 mcg/mL à 14,4 mL/h sur 7 heures. Il est également plus économique d'utiliser des fioles de 5 mg plutôt que de 20 mg¹⁸. Une fois la dose calculée pour le patient, on reconstituera les fioles de 5 mg et de 20 mg nécessaires à la préparation avec respectivement 2,5 mL et 10 mL d'eau stérile pour injection. La concentration de la fiole diluée sera alors d'environ 2 mg/mL de drotrecogin alfa (activée). La solution intraveineuse devra par la suite être préparée dans un sac de 100 mL de chlorure de sodium 0,9 % pour une concentration finale de 100 ou 200 mcg/mL¹¹. La stabilité de solutions plus diluées ou plus concentrées n'a pas été étudiée¹⁸. Comme la drotrecogin alfa (activée) est une glycoprotéine, il faut éviter une agitation excessive au moment de sa préparation et de sa manipulation pour ne pas dénaturer le produit.

La restriction hydrique et la restriction sodique sont des problématiques couramment rencontrées chez les patients aux soins intensifs. Afin de minimiser l'apport liquidien, on suggère d'utiliser une concentration plus élevée, soit 200 mcg/mL, lorsque le médicament est administré au moyen d'une pompe volumétrique. Il est toutefois possible d'administrer des concentrations allant jusqu'à 1 000 mcg/mL à l'aide d'un pousse-seringue. Les fioles de 5 mg et de 20 mg contiennent respectivement 40,3 mg et 158,1 mg de chlorure de sodium. Étant donné qu'aucune stabilité dans le

dextrose n'est disponible, il est recommandé dans ces cas également d'utiliser la concentration la plus élevée préparée dans du chlorure de sodium¹⁸.

Aucune étude de compatibilité n'a été effectuée avec la drotrecogin alfa (activée), ce qui explique pourquoi elle doit être administrée dans une voie intraveineuse réservée. Les seules solutions pouvant être coadministrées avec ce médicament sont celles de chlorure de sodium 0,9 %, de lactate Ringer et de dextrose contenant jusqu'à 40 mEq/L de chlorure de potassium¹¹.

Disponibilité

Afin de réduire les effets néfastes pouvant découler d'une erreur de préparation et de minimiser les pertes et les problèmes de stabilité, nous croyons qu'il est primordial que la drotrecogin alfa (activée) soit préparée par le département de pharmacie. C'est pourquoi, selon les milieux de pratique, la région et la disponibilité des pharmaciens de garde, chaque centre hospitalier se doit d'établir des règles strictes quant à la répartition du médicament dans une même région (c'est-à-dire conserver suffisamment de fioles dans chaque centre hospitalier d'une même région au lieu d'avoir une disponibilité dans un seul centre hospitalier en région), à la disponibilité du produit (c'est-à-dire disponible dans le réfrigérateur de l'armoire de nuit ou non), au moment du début du traitement (durant les heures d'ouverture de la pharmacie ou à n'importe quel moment de la journée) ainsi qu'au contrôle de la prescription, par exemple au moyen d'une feuille d'ordonnance normalisée.

Conclusion

À la lumière du présent texte, on peut constater que la protéine C semble prometteuse dans le traitement du sepsis. Nous, les membres du regroupement, pensons que le coût d'un médicament ne doit pas être un facteur limitant dans notre décision de l'introduire dans notre formulaire d'établissement. Si le médicament répond à un besoin et que le patient présente les critères d'indication retrouvés dans la littérature, alors l'emploi du médicament est justifié.

D'un point de vue tant clinique qu'administratif, il est souhaitable de faire 20 cas par année, mais 20 vrais cas, plutôt que seulement 5 dont 3 ne correspondent pas aux critères de départ.

Pour toute correspondance :

David Williamson

Hôpital du Sacré-Cœur

5400, boulevard Gouin Ouest

Montréal (Québec) H4J 1C5

Courriel: david.williamson@umontreal.ca

Références

1. Jacobi J. Sepsis: A frequent, life-threatening syndrome. *Pharmacotherapy* 2002;22:169S-181S.
2. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *NEJM* 1999;340:207-14.
3. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et coll. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
4. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
5. Esmon CT. Inflammation and thrombosis mutual regulation by protein C. *The immunologist* 1998;6:84-9.
6. Vincent JL. Microvascular endothelial dysfunction: a renewed appreciation of sepsis pathophysiology. *Crit Care Med* 2001;5(suppl 2):S1-5.
7. Esmon CT. The normal role of activated protein C in maintaining homeostasis and its relevance to critical illness. *Crit Care Med* 2001;5(suppl 2):S7-12.
8. Esmon C. The protein C pathway. *Crit Care Med* 2000;28:S44-48.
9. Fisher CJ, Yan SB. Protein C levels as a prognostic indicator of outcome in sepsis and related diseases. *Crit Care Med* 2000;28:S49-56.
10. Yan BS, Helterbrand JD, Hartman DL et coll. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *CHEST* 2001;120:915-22.
11. Eli Lilly. Monographie du Xigris, drotrecogin alfa activée. 2003.
12. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Drotrecogin alfa (activated). *Drugs* 2002;62:617-30.
13. Bearden DT, Garvin CG. Recombinant human activated protein C for use in severe sepsis. *Ann Pharmacother* 2002;36:1424-9.
14. Rudis MI, Fish DN. Pharmacology, clinical efficacy, and safety of drotrecogin alfa (activated). *Pharmacotherapy* 2002;22:182S-195S.
15. Olsen KM, Martin SJ. Pharmacokinetics and clinical use of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis. *Pharmacotherapy* 2002;22:196S-205S.
16. Bernard GR, Ely EW, Wright TJ et coll. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:2051-9.
17. Hassan E, Mann HJ. Current issues regarding the use of drotrecogin alfa (activated). *Pharmacotherapy* 2002;22(12):206S-215S.
18. Cohen H, Welage LS. Strategies to optimize drotrecogin alfa (activated) use: guidelines and therapeutic controversies. *Pharmacotherapy* 2002;22:233S-235S.
19. Garber G, Gibney RT, Light B et coll. Guidance on patient identification and administration of recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis. *Can J Infect Dis* 2002;13:361-372.
20. Leblanc M, Cardinal J, Ethier J et coll. Cahier de néphrologie pour les résidents du tronc commun en médecine. Université de Montréal. 2001-2002.
21. Forni LG, Hilton PJ. Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. *N Engl J Med* 1997;336(18):1303-1309.
22. Pastan S, Bailey J. Dialysis Therapy. *N Engl J Med* 1998;338(20):1428-1437.
23. Davidson BL, Geerts WH, Lensing AWA. Low dose heparin for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347(13):1036-1037.
24. Manns BJ, Lee H, Doig CJ, Johnson D, Donaldson C. An Economic Evaluation Of Activated Protein C Treatment For Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:993-1000.
25. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Ball DE, Basson BR, Ely W et coll. Cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1-11.
26. Betancourt M, McKinnon PS, Devlin JW et coll. Impact of the number of failed organs on the cost-effectiveness of drotrecogin alfa (activated). *Int Care Med* 2002;28(suppl 1):A 621:S160.
27. U.S. Food and Drug Administration. Lettre d'approbation. Page du « Centre for Biologics Evaluation and Research ». www.fda.gov/cber/approvltr/droteli112101L.htm (site visité le 14 février 2002).
28. Dhainaut JF. Introduction: rationale for using drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis. *Am J Surg* 2002;184(suppl 6A):5S-10S.
29. Morris PE, Light RB, Garber GE. Identifying patients with severe sepsis who should not be treated with drotrecogin alfa (activated). *Am J Surg* 2002;184(suppl 6A):19S-24S.
30. Giroir B. Baseline disease characteristics, pharmacodynamics, and pharmacokinetics in pediatric severe sepsis patients in the open-label trial of drotrecogin alfa (activated) [abstract]. *Crit Care Med* 2002;30(2):493.
31. Larouche G. La protéine C activée recombinante : le drotrecogin alpha. *Québec Pharmacie* 2001; 48 : 792-7.
32. Darveau M, Lachaine J. Appréciation critique d'une analyse coût-efficacité : utilisation de la protéine C activée (drotrecogin alfa) pour le sepsis sévère. *Pharmactuel* 2003; 36: 62-67.
33. Laterre, PF, Heiselman DO. Management of patient with severe sepsis, treated by drotrecogin alfa (activated). *Am J Surg* 2002;184(suppl 6A):5S-10S.
34. Cada DJ et coll. Drotrecogin alfa. *Hospital Pharmacy* vol. 37, no. 5, p. 511-20.