

La Haute Autorité de santé prive les patients en choc septique de vasopressine : une perte de chance !

The High Health Authority Has Refused Access to Vasopressin for Septic Shock: Patients Are not Being Given the Best Possible Chance!

D. Annane · P.-E. Bollaert · A. Demoule · J.-P. Mira · X. Monnet · J.-L. Teboul · A. Vieillard-Baron

Reçu le 17 mai 2019 ; accepté le 11 juin 2019
© SRLF et Lavoisier SAS 2019

Résumé Le choc septique demeure un grave problème de santé publique en raison de son incidence élevée et du taux élevé de morbidité. Les recommandations internationales concernant la prise en charge hémodynamique font une place à la vasopressine en seconde ligne chez les patients « réfractaires » à la noradrénaline. L'arginine-vasopressine a obtenu l'Autorisation européenne de mise sur le marché le 31 mai 2018. Ce médicament est disponible dans de nombreux pays. Pourtant, la Haute Autorité de santé vient de refuser l'inscription de l'arginine-vasopressine dans cette indication. Cet article met en lumière la discordance d'appréciation de l'évidence scientifique entre la Haute Autorité de santé et les nombreuses sociétés savantes qui ont endossé les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign.

Abstract Septic shock still places a burden to the healthcare systems worldwide owing to its high incidence and morbi-

mortality. Recent international guidelines have suggested vasopressin as a second-line vasopressor therapy in norepinephrine-treated patients. Vasopressin is now broadly used in many countries in the routine management of septic shock. Vasopressin has received marketing authorization by the European medicine agency on May 31, 2018. Yet, recently, the French High Health Authority refused vasopressin registration in France. The current manuscript aimed at investigating the discrepancies in the interpretations of evidence-based data between the French High Health Authority and scientific societies that have endorsed the Surviving Sepsis Campaign guidelines.

Selon l'Organisation mondiale de la santé, une personne décède de sepsis toutes les trois secondes dans le monde. Chaque année, plus de 30 millions de personnes (nouveaux-nés, enfants, adultes, personnes âgées) contractent un

D. Annane (✉)

Président du Syndicat national
des médecins réanimateurs des hôpitaux publics,
service de médecine intensive et réanimation,
U1173 Inserm/UVSQ, UFR Simone-Veil-Santé,
université Paris-Saclay, hôpital Raymond-Poincaré (AP-HP),
104, boulevard Raymond-Poincaré,
F-92380 Garches, France
e-mail : djillali.annane@aphp.fr

P.-E. Bollaert

Service de médecine intensive
et réanimation, CHRU de Nancy,
hôpital Central, 29, avenue de Lattre-de-Tassigny,
F-54035 Nancy cedex, France

A. Demoule

Service de pneumologie, unité de médecine intensive
et réanimation, médecine intensive et réanimation,
hôpital universitaire Pitié-Salpêtrière,
Sorbonne Université-Médecine, bâtiment Eole,
83, boulevard de l'Hôpital,
F-75013 Paris, France

J.-P. Mira

Président du Conseil national professionnel-
médecine intensive et réanimation,
groupe hospitalier Paris-Centre,
université de Paris, AP-HP, Paris, France

X. Monnet

Service de réanimation-médecine intensive,
faculté de médecine Paris-Sud, hôpital de Bicêtre,
hôpitaux universitaires Paris-Sud, université Paris-Sud,
Le Kremlin-Bicêtre, France

J.-L. Teboul

Service de médecine-intensive et réanimation,
faculté de médecine Paris-Sud, université Paris-Sud,
hôpital Bicêtre, hôpitaux universitaires Paris-Sud, AP-HP, France

A. Vieillard-Baron

Inserm UMR 1018, équipe 5 Rein-Cœur,
médecine intensive et réanimation,
centre de recherche en épidémiologie et santé des populations,
UFR de médecine Simone-Veil,
université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines,
hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt, AP-HP, France

sepsis [1]. Il s'agit de la complication la plus grave des infections, qui se caractérise par la perte d'une ou de plusieurs fonctions vitales [2]. L'altération de la fonction cardiovasculaire définit le choc septique. Dans cette situation, l'administration urgente de médicaments vasopresseurs est vitale. Plus d'une centaine de sociétés savantes soutiennent la Surviving Sepsis Campaign et ont élaboré des recommandations internationales pour harmoniser la prise en charge de ces patients [3]. Il est ainsi fortement recommandé d'utiliser comme médicament vasopresseur en première intention la noradrénaline par voie intraveineuse continue et à une dose titrée pour maintenir la pression artérielle moyenne au-dessus de 65 mmHg. Il est également suggéré d'administrer la vasopressine par voie intraveineuse à une dose n'excédant pas 0,03 UI/min afin de réduire les doses de catécholamines et le risque inhérent de complications associées. Une récente revue systématique et méta-analyse démontre que l'adjonction de vasopressine aux catécholamines pour la prise en charge du choc vasoplégique réduit le risque de troubles du rythme cardiaque et de recours à l'épuration extrarénale [4,5]. Le rôle potentiel de protection rénale apportée par la vasopressine a été récemment souligné, les auteurs suggérant même l'usage de la vasopressine en première ligne chez les patients en choc septique et à risque d'insuffisance rénale [6].

La vasopressine est autorisée sur le marché européen et disponible dans 26 pays. En France l'Autorisation de mise sur le marché a été accordée le 31 mai 2018 par la procédure de reconnaissance mutuelle [7]. Cette autorisation réserve la vasopressine à l'usage hospitalier et aux situations d'urgence selon l'article R5121-96 du code de la santé publique. La commission de transparence de la Haute Autorité de santé a rendu un avis défavorable à l'inscription de la vasopressine (dans sa formulation acétate d'argipressine) pour l'indication « *traitement de l'hypotension réfractaire aux catécholamines consécutive à un choc septique chez les patients âgés de plus de 18 ans* » [8]. Cette décision soulève plusieurs interrogations.

Pourquoi un tel écart d'appréciation des données de la littérature entre la commission de transparence et les recommandations internationales ? En particulier, la communauté scientifique internationale considère que les risques d'effets secondaires graves des catécholamines peuvent être minimisés par l'utilisation de doses moindres, ce que permet l'adjonction de vasopressine. En effet, les données actuelles de la littérature démontrent une réduction significative du risque d'arythmies cardiaques chez les patients en choc septique lorsqu'ils sont traités par vasopressine [4]. Ce bénéfice n'est pas observé avec les analogues de la vasopressine tels que la terlipressine. La survenue d'une arythmie cardiaque est un facteur indépendant de mortalité chez les patients ayant un sepsis [9]. De fait, l'analyse la plus récente de la littérature suggère une réduction du risque de mortalité et un

nombre potentiel de vies sauvées de 45 pour 1 000 patients traités (IC à 95 % : [12 à 73]) [4]. Dans cette analyse, le traitement par vasopressine était associé à une diminution non significative du risque d'insuffisance rénale nécessitant une épuration extrarénale. Ces bénéfices en termes de morbidité sont associés à un risque plus élevé d'ischémie digitale [4]. La conclusion de la commission de transparence de l'absence de démonstration d'une différence statistiquement significative sur la réduction de la morbidité chez des patients atteints d'un choc septique stabilisé (PAM \geq 65 mmHg à l'inclusion) semble donc contradictoire avec l'analyse de la communauté scientifique internationale.

Quelles alternatives ? L'adrénaline est très peu utilisée dans le choc septique, notamment du fait d'un risque accru de troubles du rythme et du fait de son action mixte vasoconstrictrice et inotrope. En effet, majoritairement, les patients en choc septique ne nécessitent pas un traitement inotrope. Enfin, ce traitement n'est pas logique en cas de résistance à la noradrénaline, puisque l'effet vasoconstricteur de l'adrénaline s'exerce via les mêmes récepteurs membranaires que ceux de la noradrénaline. Par ailleurs, les analogues de la vasopressine de type terlipressine ont une demi-vie beaucoup plus longue et sont donc moins maniables. De plus, les bénéfices observés avec la vasopressine sont inconstamment observés avec ses analogues [4]. Il n'y a donc pas actuellement d'alternative en France.

Comment définir le choc réfractaire aux catécholamines ? La commission de transparence a utilisé pour définir l'hypotension réfractaire aux catécholamines, « *une pression artérielle moyenne qui ne peut être stabilisée à une valeur cible en dépit d'un remplissage vasculaire adéquat et d'un traitement par des catécholamines* ». Cette définition est pour le moins empirique et absolument inutilisable au chevet des patients. Si la pression artérielle ne peut être maintenue dans ces situations critiques, le collapsus cardiovasculaire est rapidement mortel. Il n'existe pas de consensus concernant la définition de choc septique réfractaire, et il est suggéré de se référer à la dose de noradrénaline nécessaire pour maintenir la pression artérielle moyenne à une valeur au moins égale à 60–65 mmHg [10]. La valeur de cette dose seuil de noradrénaline est variablement rapportée à plus de 0,25 μ g/kg par minute [11] ou plus de 0,5 μ g/kg par minute [10]. En pratique, dans les deux principaux essais évaluant le bénéfice/risque de la vasopressine dans le choc septique, la dose moyenne de noradrénaline à l'inclusion était respectivement de 0,2 [12] et 0,3 μ g/kg par minute [13]. De même, dans les deux plus récents essais thérapeutiques sur l'intérêt de la corticothérapie dans le choc septique, la dose de noradrénaline requise pour être éligible était respectivement de plus de 0,25 [14] et de plus de 0,15 μ g/kg par minute [15]. Le niveau de dépendance, dose nécessaire pour le maintien de la pression artérielle, est un facteur indépendant de mortalité au cours du choc septique [16], et l'enjeu est donc bien

de permettre l'ajout d'un traitement bénéfique avant que le processus irréversible menant au décès ne s'installe.

En conclusion, en France, contrairement à de nombreux pays de l'OCDE (par exemple, les États-Unis, le Canada, l'Allemagne, l'Autriche, la Slovaquie, l'Italie, les Pays-Bas), les patients en choc septique ne peuvent pas être traités par vasopressine. Cette situation peut être perçue comme une perte de chance compte tenu du bon profil bénéfices/risques de la vasopressine, tel que rapporté par la communauté scientifique internationale et de l'absence d'alternative thérapeutique. Il nous semble urgent de réévaluer dans quelles conditions les patients en choc septique pourraient avoir accès à ce traitement.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis> (accessed May 3, 2019)
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC, (2016) The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315: 801–810
3. <http://www.survivingsepsis.org/Guidelines/> (accessed May 3, 2019)
4. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, Lamontagne F, Healey JS, Whitlock RP, Belley-Côté EP, (2018) Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 319: 1889–1900
5. Nagendran M, Russell JA, Walley KR, Brett SJ, Perkins GD, Hajjar L, Mason AJ, Ashby D, Gordon AC, (2019) Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 45: 844–855
6. Poston Jason T, Koyner Jay L, (2019) Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ* 364: k489
7. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=66677526> (accessed May 3, 2019)
8. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17185_REVERPLEG_PIC_INS_Avis3_CT17185.pdf (accessed May 3, 2019)
9. Klein Klouwenberg PM, Frencken JF, Kuipers S, Ong DS, Peelen LM, van Vught LA, Schultz MJ, van der Poll T, Bonten MJ, Cremer OL; MARS Consortium, (2017) Incidence, predictors, and outcomes of new-onset atrial fibrillation in critically ill patients with sepsis. A cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 195: 205–211
10. Bassi E, Park M, Azevedo LCP, (2013) Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. *Crit Care Res Pract* 2013: 654708
11. Annane D, Bellissant E, Cavillon JM, (2005) Septic shock. *Lancet* 365: 63–78
12. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, Holmes CL, Mehta S, Granton JT, Storms MM, Cook DJ, Presneill JJ, Ayers D; VASST Investigators, (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358: 877–887
13. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Ceconi M, Cepkova M, Pogson DG, Aya HD, Anjum A, Frazier GJ, Santhakumaran S, Ashby D, Brett SJ; VANISH Investigators, (2016) Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 316: 509–518
14. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, Cariou A, Forceville X, Schwebel C, Martin C, Timsit JF, Misset B, Ali Benali M, Colin G, Souweine B, Asehnoune K, Mercier E, Chimot L, Charpentier C, François B, Boulain T, Petitpas F, Constantin JM, Dhonneur G, Baudin F, Combes A, Bohé J, Loriferne JF, Amathieu R, Cook F, Slama M, Leroy O, Capellier G, Dargent A, Hissem T, Maxime V, Bellissant E; CRICS-TRIGGERSEP Network, (2018) Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 378: 809–818
15. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, Billot L, Correa M, Glass P, Harward M, Joyce C, Li Q, McArthur C, Perner A, Rhodes A, Thompson K, Webb S, Myburgh J; ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, (2018) Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 378: 797–808
16. Dünser MW, Ruokonen E, Pettilä V, Ulmer H, Torgersen C, Schmittinger CA, Jakob S, Takala J, (2009) Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care* 13: R181