

# Y A-T-IL ENCORE UNE PLACE POUR LA « EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY » ?

**Jean-Louis Vincent (1), Daniel De Backer (2)**

(1) Service des Soins Intensifs Polyvalents, Hôpital Universitaire Erasme, Université Libre de Bruxelles, 1070-Bruxelles, Belgique

(2) Département Médecine Aiguë, CHIREC, Hôpital de Braine l'Alleud-Waterloo, 1420-Bruxelles, Belgique

## INTRODUCTION

Le terme d'early goal-directed therapy (EGDT) a été mis à toutes les sauces, si bien que sa signification initiale est parfois perdue. Pour certains il s'agit de réanimation liquidienne généreuse, pour d'autres de réanimation hémodynamique optimale, pour d'autres une antibiothérapie précoce et adaptée, et pour d'autres encore une combinaison de tous ces éléments. L'EGDT consiste à optimiser le transport d'oxygène ( $DO_2$ ) en maintenant la  $ScvO_2$  au moins à 70 % au cours de la réanimation initiale du choc septique. Le protocole avait été proposé par Rivers et collègues dans un article du New England Journal of Medicine en 2001 [1].

## 1. PRINCIPE PHYSIOPATHOLOGIQUE SOUS-JACENT

Le choc septique est typiquement hyperkinétique (ou hyperdynamique), c'est-à-dire caractérisé par un débit cardiaque élevé [2] et une saturation en oxygène du sang veineux mêlé ( $SvO_2$ ). Ce tableau est en partie entretenu par les anomalies microcirculatoires qui représentent un effet de shunt périphérique [3]. Une  $SvO_2$  anormalement basse peut être due soit à des besoins en oxygène exagérés par rapport au débit cardiaque (comme au cours de l'effort intense) soit à un transport en oxygène ( $DO_2$ ) inadéquat. Chez le patient au repos, il s'agit donc d'une  $DO_2$  insuffisante lié à un débit cardiaque inadéquat et/ou à un contenu artériel en oxygène abaissé (anémie ou hypoxémie). Un débit cardiaque inadéquat peut être dû à plusieurs facteurs mais l'hypovolémie relative et la dépression myocardique sont les plus fréquentes.

La mesure de la  $SvO_2$  dans l'artère pulmonaire nécessite la présence d'un cathéter pulmonaire de Swan-Ganz, mais la  $ScvO_2$  grâce à la présence d'un cathéter veineux central peut représenter une approximation satisfaisante même si elle est grossière. La  $ScvO_2$  est en effet loin d'être identique à la  $SvO_2$ , et même son évolution au fil du temps ne suit pas fidèlement celle de la  $SvO_2$ . Néanmoins il persiste un lien entre les deux variables et des études ont montré une association

entre une ScvO<sub>2</sub> basse et une mortalité élevée dans le sepsis. Cela n'a toutefois pas toujours été le cas [4]. La ScvO<sub>2</sub> peut être mesurée soit de manière intermittente sur un échantillon de sang veineux, soit de manière continue au moyen d'un senseur équipé de fibres optiques.

En cas de diminution de la ScvO<sub>2</sub>, si l'hypoxémie est corrigée, trois stratégies peuvent être considérées, séparément ou ensemble : davantage de liquides intraveineux (pour augmenter le retour veineux), la dobutamine (pour augmenter la contractilité et la transfusion (pour augmenter le contenu artériel en oxygène).

## 2. ETUDE DE RIVERS ET COLLÈGUES

Cette étude portant sur des malades en choc septique (hypotension réfractaire à un premier « remplissage » et hyperlactatémie), ces interventions thérapeutiques (liquides, transfusion, dobutamine) ont réduit la mortalité de 49 % dans le groupe contrôle à 33 % dans le groupe EGDT [1]. Cette publication qui a montré pour une fois qu'une intervention peut diminuer la mortalité, a suscité beaucoup d'enthousiasme, mais aussi des critiques.

Il est vrai que l'étude de de Rivers était mono centrique et ne comprend que 263 patients. Il est possible aussi que la présence de médecins particulièrement bien formés et compétents dans le groupe expérimental ont expliqué les différences de survie.

## 3. LES ÉTUDES MULTICENTRIQUES ULTÉRIEURES

D'aucuns ont estimé que ces résultats devaient être confirmés au niveau multicentrique. Trois grandes études multicentriques ont été menées : l'étude ProCESS aux Etats-Unis [5], l'étude ARISE en Australie [6] et l'étude PROMISE au Royaume Uni [7]. Ces trois études n'ont pas pu montrer de différence entre un groupe traité selon le protocole de Rivers est un groupe contrôle. Quelles peuvent être les raisons ? L'explication la plus évidente est que les malades étaient plus sévèrement atteints dans l'étude de Rivers que dans les études suivantes. Dans leur environnement défavorisé de Détroit, Rivers et al. ont sans doute traité une population particulière, ayant des comorbidités importantes et/ou se présentant assez tard dans le service d'urgence.

Les malades étudiés par Rivers et al. étaient de toute évidence plus sévères que ceux inclus dans les études suivantes (Tableau I). Non seulement ils avaient une ScvO<sub>2</sub> plus basse, mais ils étaient plus souvent traités par ventilation mécanique et avaient un taux de mortalité plus élevé.

Le degré moindre de sévérité de l'affection des malades dans les études suivantes peut être expliqué par un biais de sélection (ces études ont inclus moins de un malade par mois et par centre, laissant supposer que beaucoup de malades peut-être beaucoup plus sévèrement malades n'ont pas été inclus dans l'étude) ainsi que par un intervalle de temps plus long entre l'admission et l'inclusion dans l'étude que dans l'étude de Rivers. Les malades inclus dans les études récentes présentaient également une mortalité beaucoup plus faible que la mortalité attendue pour leur niveau d'hyperlactatémie. Plus surprenant encore, près de 20 % des malades inclus dans les études ProCESS/ARISE/PROMISE n'ont même pas dû être admis en unité de réanimation [8]. Les malades de l'étude de Rivers ont beaucoup plus souvent reçu une transfusion. On pourra arguer qu'une étude scandinave

récente n'a pas montré de bénéfice de transfusions dans le choc septique [9] mais cette étude portait plutôt sur l'excès transfusionnel, car beaucoup de malades ne nécessitaient en fait pas de transfusion.

Une autre possibilité est que la prise en charge initiale des patients en choc septique a été sensiblement améliorée, peut-être justement suite aux résultats positifs de l'étude de Rivers, incitant à une réanimation initiale plus rapide et énergique. Quoi qu'il en soit, des différences dans le traitement antibiotique et la quantité de liquides intraveineux administrés avant l'entrée dans l'étude ne peuvent expliquer ces différences.

Un dernier point à noter est que la ScvO<sub>2</sub> était déjà dans le range thérapeutique dans les études récentes, alors qu'elle était fortement altérée dans l'étude de Rivers. Par analogie, on pourrait dire qu'il pourrait être assez difficile de démontrer l'effet d'un agent anti-hypertenseur si la plupart de patients ont déjà une pression artérielle dans la cible thérapeutique. Notons enfin que lorsque la ScvO<sub>2</sub> n'était pas dans la cible thérapeutique, le protocole appliqué n'était pas d'une grande efficacité. En effet, dans l'étude ARISE [6], la proportion de patients présentant une ScvO<sub>2</sub> > 70 % n'a pas augmenté significativement. Ceci se démarque sensiblement de l'étude de Rivers et collègues, dans laquelle la ScvO<sub>2</sub> basse à l'admission était rapidement augmentée, alors qu'elle restait basse dans le groupe témoin.

Le message général est que l'EGDT n'apporte pas de bénéfice en cas de choc septique de faible sévérité. Ces études multicentriques montrent aussi qu'un protocole très simple ne procure pas vraiment de bénéfice. Le message déjà suggéré dans l'étude de Rivers était celui de l'importance de la présence du médecin au chevet du malade. Ceci est plutôt rassurant [10].

#### 4. QUAND EST-IL UTILE DE MESURER LA ScvO<sub>2</sub> ?

Il ne faut peut-être pas mesurer la ScvO<sub>2</sub> dans le cadre d'un protocole simplifié, mais ceci ne veut pas dire que la variable est sans importance. A vrai dire, n'est-ce pas la même attitude vis-à-vis de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque ou de la pression veineuse centrale ? La mise en place d'un cathéter veineux central est utile pour la perfusion rapide de liquides et d'agents vasoactifs, la mesure de la pression veineuse centrale pour monitorer les effets du remplissage vasculaire. La mesure de la ScvO<sub>2</sub> est facile sur un petit échantillon de sang prélevé par le cathéter. Il ne faut peut-être pas le faire dans tous les cas, mais seulement dans les cas complexes où on peut se poser la question de la nécessité d'augmenter la DO<sub>2</sub>, en particulier par l'administration de dobutamine. Il est important de souligner qu'une ScvO<sub>2</sub> normale ou élevée ne doit pas empêcher une stratégie plus agressive en cas de persistance de signes de choc. Nous avons observé que certains malades restent répondeurs au remplissage vasculaire même lorsque la ScvO<sub>2</sub> est normale ou élevée [11]. En revanche, une ScvO<sub>2</sub> basse incite davantage à un traitement proactif. Lorsque le malade est stabilisé, la mesure de la ScvO<sub>2</sub> a moins d'importance. Bon nombre de malades anémiés garderont une ScvO<sub>2</sub> basse et il ne faudrait pas adopter une politique de transfusions excessives.

Tableau I

Comparaison de l'étude de Rivers et des trois études multicentriques (en partie d'après [8])

|  | Rivers et al. [1]                 | ProCESS [5]        | ARISE [6]          | ProMISe [7]        |
|--|-----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Période d'inclusion                                | 1997-2000                         | 2008-2013          | 2008-2014          | 2011-2014          |
| Nombre de patients (groupe témoin /EGDT)           | 133/130                           | 902/439            | 796/792            | 620/623            |
| Nombre de patients inclus/centre/mois              | 7.4                               | 0.9                | 0.5                | 0.5                |
| ScvO <sub>2</sub> initiale, % (groupe EGDT)        | 49                                | 71                 | 73                 | 70                 |
| Lactate initial, mEq/L                             | 7                                 | 5                  | 4                  | 5                  |
| Intervalle de temps entre arrivée et randomisation | Médiane 55 min/<br>moyenne 80 min | Moyenne<br>190 min | Médiane<br>168 min | Médiane<br>162 min |
| Ventilation mécanique                              | 43 %                              | 14 %               | 9 %                | ?                  |
| Transfusions                                       | 64 %                              | 14 %               | 14 %               | 9 %                |
| Obtention de la cible dans le groupe EGDT          | 99,2 %                            | 88,1 %             | 80 %               | 85 %               |
| Mortalité (témoin/EGDT)                            | 50 %/33 %                         | 19 %/21 %          | 19 %/19 %          | 29 %/29 %          |

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- [1] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
- [2] Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013;369:1726-1734.
- [3] De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, Vincent JL. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med* 2013;41:791-799.
- [4] Textoris J, Fouche L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Martin C, Leone M. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit Care* 2011;15:R176.
- [5] Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-1693.
- [6] Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-1506.
- [7] Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301-1311.
- [8] De Backer D, Vincent JL: Early goal-directed therapy: do we have a definitive answer? *Intensive Care Med* 2016; in press.
- [9] Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, Johansson PI, Aneman A, Vang ML, Winding R, Nebrich L, Nibro HL, Rasmussen BS, Lauridsen JR, Nielsen JS, Oldner A, Pettila V, Cronhjort MB, Andersen LH, Pedersen UG, Reiter N, Wiis J, White JO, Russell L,

Thornberg KJ, Hjortrup PB, Muller RG, Moller MH, Steensen M, Tjader I, Kilsand K, Odeberg-Werner S, Sjoberg B, Bundgaard H, Thyro MA, Lodahl D, Maerkedahl R, Albeck C, Illum D, Kruse M, Winkel P, Perner A. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1381-1391.

[10] Vincent JL. Recent negative clinical trials in septic patients: maybe a good thing? *Minerva Anesthesiol* 2015;81:122-124.

[11] Velissaris D, Pierrakos C, Scolletta S, De Backer D, Vincent JL. High mixed venous oxygen saturation levels do not exclude fluid responsiveness in critically ill septic patients. *Crit Care* 2011;15:R177.