

Thérapies Innovantes

CytoSorb®

Dans l'adsorption des cytokines



Pour la vie des patients, chaque détail nous engage



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**



La réponse immunitaire

Le sepsis : une réponse immunitaire disproportionnée¹

Le sepsis, plus répandu que l'infarctus du myocarde², reste à l'échelle globale une des causes majeures de décès dans les unités de soins intensifs, avec un taux de mortalité élevé³ pouvant atteindre, en cas de choc septique, 40 à 80%⁴.

En 2016, le sepsis a été redéfini comme un « dysfonctionnement des organes mettant en jeu le pronostic vital, causé par une dérégulation de la réponse de l'hôte à une infection »¹. Le sepsis est impliqué dans l'activation précoce des réponses pro- et anti-inflammatoires ainsi que dans l'altération majeure des voies non-immunologiques (comme par exemple les voies cardiovasculaires, métaboliques, et de la coagulation)¹.

L'inflammation témoigne de l'activation du système immunitaire pour défendre l'organisme face à l'action d'agents pathogènes et de toxines. Dans certains cas, la réponse localisée de l'hôte peut se généraliser dans tout l'organisme et en devenant systémique, provoquer la défaillance d'autres organes^{1,5}.

Les cellules immunitaires, les vaisseaux sanguins, les cellules endothéliales et les médiateurs moléculaires (par exemple les cytokines) participent à la réaction immunitaire. Les cytokines régulent, pour leur part, le système immunitaire en guidant les cellules (par exemple les macrophages) vers des sites infectés et stimulent également la production d'autres cytokines via des boucles de rétrocontrôle et d'amplification⁵. Dans des circonstances normales, le corps contrôle la production globale de cytokines. Lorsque les boucles de rétrocontrôle dysfonctionnent, une hypercytokinémie, également connue sous le nom de « tempête cytokinique », apparaît^{1,6}.

Par conséquent, pour le traitement du sepsis, il est important de^{7,8,9} :

- Contrôler l'inflammation systémique,
- Moduler la réponse immunitaire,
- Prévenir et limiter les défaillances d'organes.

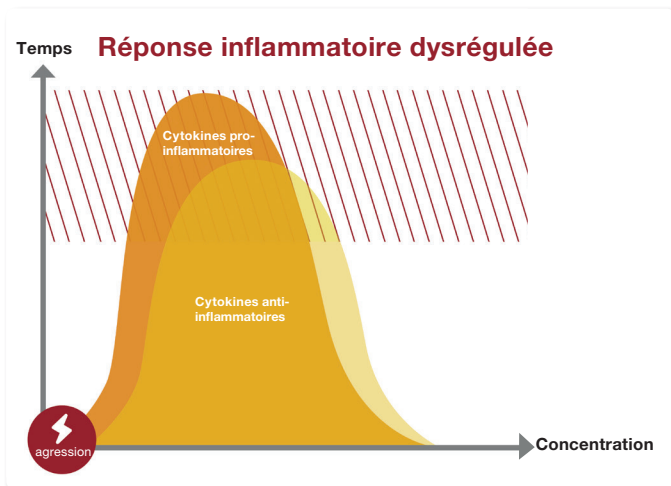
Le modèle cytotoxique : une réduction directe des cytokines

Les chercheurs se sont focalisés sur le contrôle de l'hypercytokinémie afin de limiter son effet toxique direct («modèle cytotoxique»)¹⁰.

L'effet cytotoxique des cytokines provoque une grave altération de l'immunité lorsqu'elles sont maintenues à des niveaux élevés dans l'organisme, pouvant aller jusqu'au syndrome de défaillance multi-viscérale (SDMV)^{11,12}. La libération prolongée des médiateurs inflammatoires entraîne un dysfonctionnement sévère du système immunitaire.

Kellum *et al.*¹³ ont analysé une cohorte de 1 886 patients hospitalisés pour pneumonie. Les concentrations de cytokines étaient élevées chez 82% des patients avec une corrélation entre les taux les plus élevés constatés dans le groupe présentant un sepsis sévère fatal¹³.

Dans cette étude, des niveaux élevés de cytokines, qu'il s'agisse d'IL-6 pro-inflammatoires, d'IL-10 anti-inflammatoires ou d'une combinaison des deux, ont été associés à une mortalité accrue ¹⁰. Il a donc été proposé de diminuer considérablement la quantité de cytokines, dans le but de limiter les dommages associés aux organes défaillants et diminuer la mortalité ¹⁰.



Des études suggèrent que des niveaux élevés de cytokines sur de longues périodes, induiraient un risque élevé de syndrome de défaillance multi-viscérale (SDMV) et de décès ^{1,5}.

Figure 1 : Représentation schématique d'une réponse inflammatoire dysrégulée

Le modèle cytokinétique : une redirection de la réponse immunitaire

Outre le modèle cytotoxique, les chercheurs ont également émis l'hypothèse que des gradients de concentration des médiateurs inflammatoires (cytokines, etc) entre le secteur intravasculaire et tissulaire peuvent être cliniquement pertinents ¹¹. C'est ainsi que le « modèle cytokinétique » a récemment été développé pour apporter un rationnel supplémentaire aux effets positifs observés des techniques de purification sanguine ¹¹.

En éliminant des médiateurs de l'inflammation du compartiment sanguin, les traitements d'épuration sanguine augmentent le gradient de concentration de cytokines entre le plasma et le tissu infecté. Par conséquent, la circulation des leucocytes est entraînée vers le site de l'infection, permettant ainsi une augmentation de l'épuration bactérienne locale ^{10,11,12} (Figure 2).

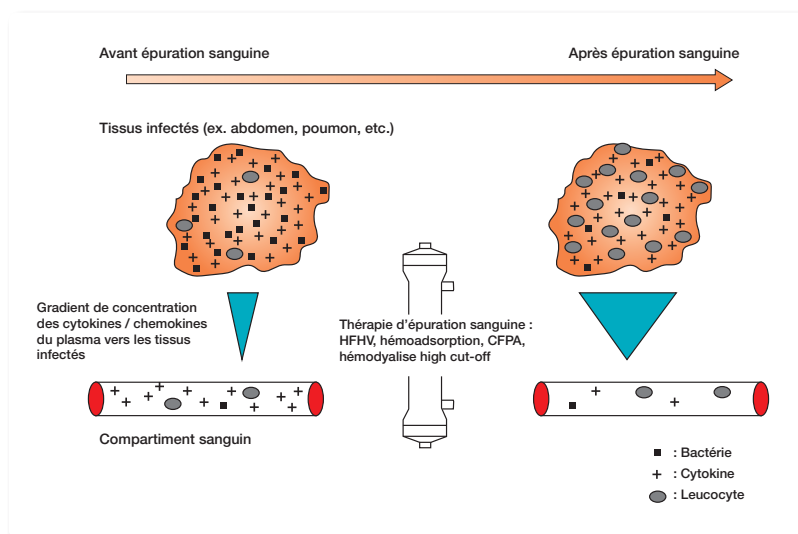


Figure 2 : « Le modèle cytokinétique », adapté de T. Rimmelé et J. Kellum ¹¹

HFHV : hémofiltration haut volume

CPFA : filtration et adsorption plasmatique couplée

CytoSorb® et ses caractéristiques

CytoSorb® : une technologie d'adsorption extracorporelle de cytokine

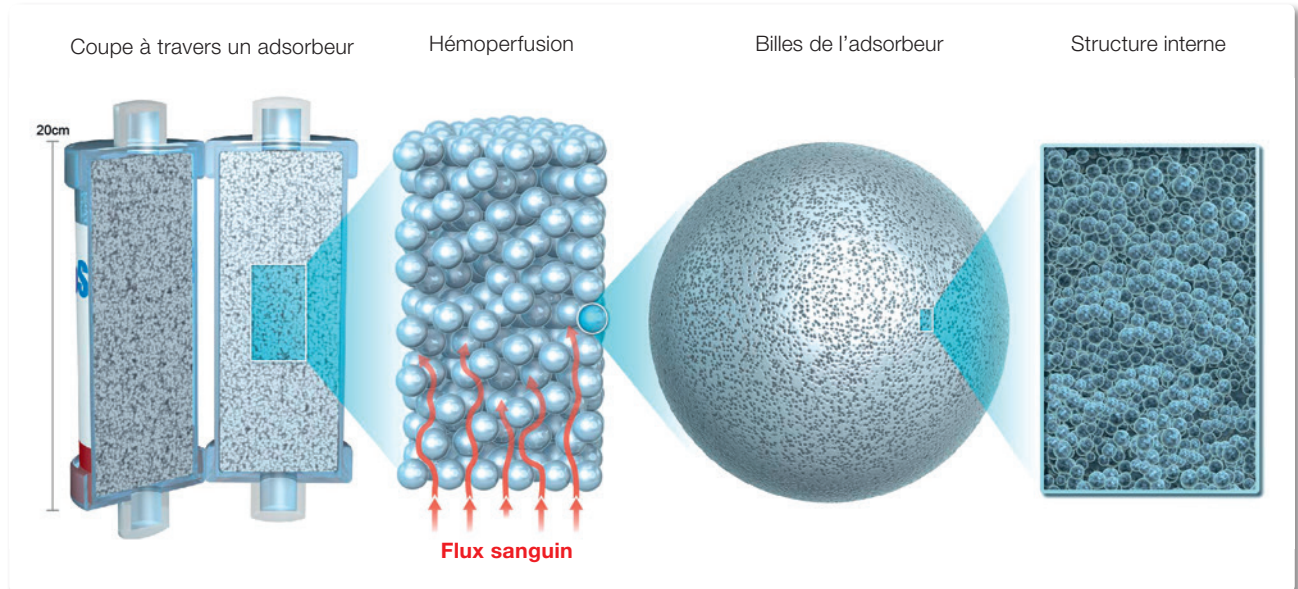


Figure 3 : Technologie de polymère CytoSorb®

CytoSorb® utilise une technologie de purification permettant d'éliminer par adsorption les cytokines du sang total. Le principe d'adsorption repose sur l'utilisation de billes de polymères biocompatibles et poreuses avec une structure comparable à une éponge^{4,9,14}.

Les cytokines se lient essentiellement à l'intérieur des billes par interaction hydrophobique. Les molécules de masse moléculaire < 55 kDa pénètrent à l'intérieur des billes, contrairement aux molécules de plus grand poids et aux éléments cellulaires qui passent à travers l'adsorbent et retournent directement vers le patient⁹.

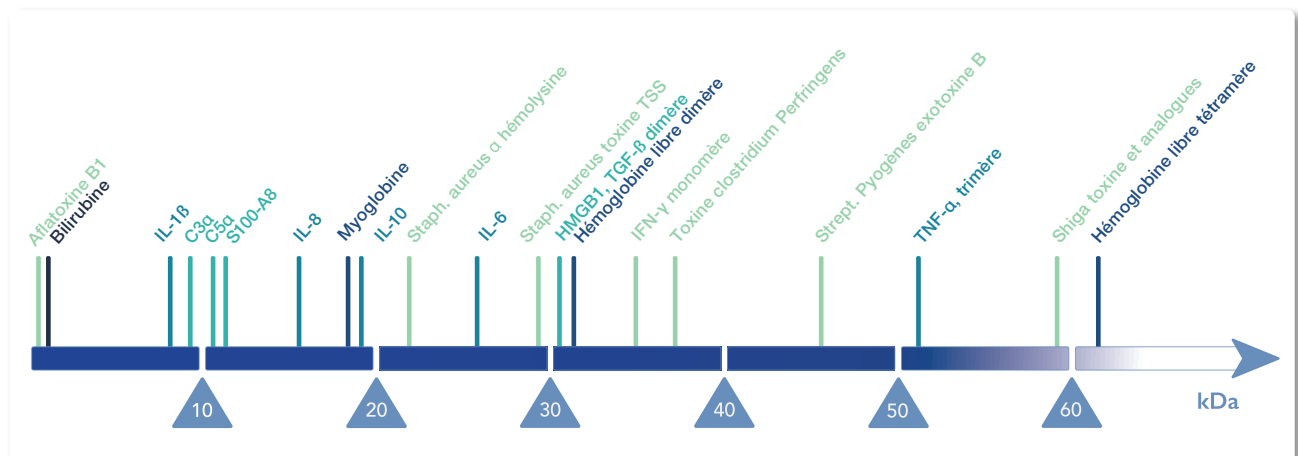


Figure 4 : Spectre d'adsorption de CytoSorb®

Kogelmann *et al.*, « Hemoadsorption by CytoSorb® in septic patients : a case series »⁹

Méthodologie :

- Étude longitudinale avec analyse rétrospective en réanimation médicale et chirurgicale,
- 26 patients (mars 2014 – novembre 2016), Sepsis Abdominal et pulmonaire, choc septique, Score Apache II > 25,
- Insuffisance rénale aigüe traitée par hémodialyse au citrate (CVVHD)
- Adsorbent CytoSorb® en sus du traitement (avant filtre AV1000), Débit sang = 100 - 150 l/min, Dose de dialyse 20 à 30 mL/kg/h,

Objectif :

Évaluer l'impact d'un dispositif d'hémoadsorption (CytoSorb®) en thérapie adjuvante des moyens thérapeutiques validés.

Critères principaux évalués :

- Clinique : Noradrénaline (NA), tension artérielle, scores (SOFA, SAPS, APACHE II), besoin en noradrénaline, ventilation et dialyse
- Biologie : la lactatémie

Analyse secondaire :

- Impact du délai d'initiation sur la mortalité

Résultats :

- Stabilisation hémodynamique variable selon le statut « Survie » / « Décès »
→ Correction du choc chez 10 patients (38.5%).
- Baisse de la lactatémie variable selon le statut « Survie » / « Décès »
- Mortalité constatée inférieure à la mortalité prédite (score APACHE II),
- Effets plus prononcés si le traitement est initié dans les 24 h
- 1 à 5 CytoSorb® / patient Médiane = 3
- Score médian APACHE II = 35

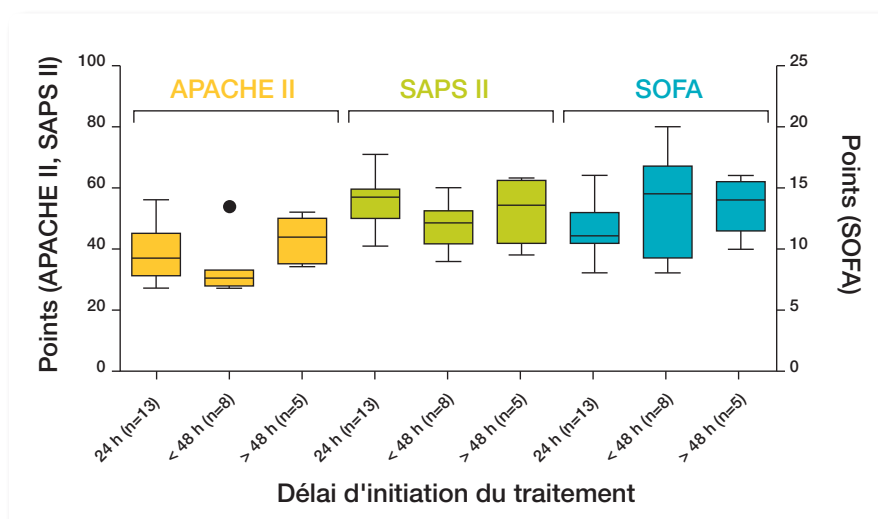


Figure 5 (d'après Kogelmann *et al.* 2017) : Relation entre délai d'initiation et les scores APACHE II, SAPS II, SOFA avant le traitement.

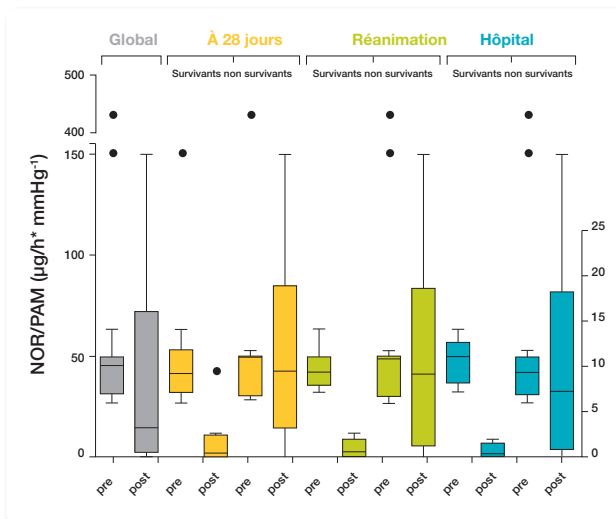


Figure 6 (d'après Kogelmann et al. 2017) : **Effet de l'hémoabsorption avec CytoSorb® sur l'hémodynamique** en relation avec la survie. Besoins en noradrénaline pour atteindre une pression artérielle moyenne (PAM) cible (NOR/PAM) ($\mu\text{g/h}\cdot\text{mmHg}^{-1}$) avant (pré) et après (post) le traitement CytoSorb® pour la population globale et les survivants à 28 jours, en Réanimation et à l'hôpital.

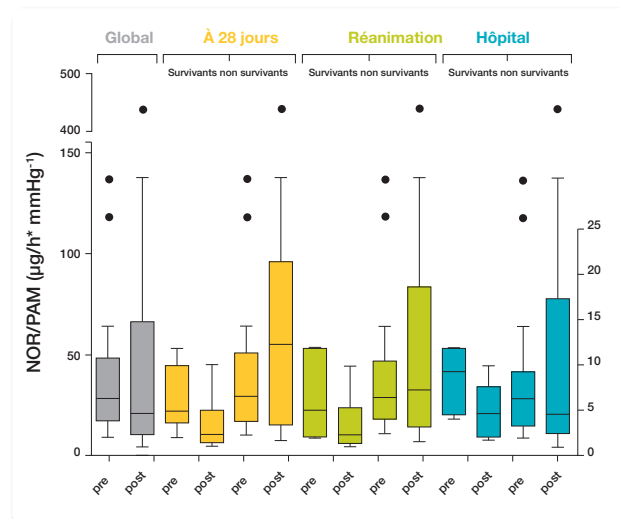


Figure 7 (d'après Kogelmann et al. 2017) : **Effet de l'hémoabsorption avec CytoSorb® sur la lactatémie** en relation avec la survie. Lactatémie (mg/dl) avant (pré) et après (post) le traitement CytoSorb® pour la population globale et les survivants à 28 jours, en Réanimation et à l'hôpital.

Discussion :

- Patients avec choc septique score APACHE II > 25, dialysés + hémoabsorption
→ Stabilisation de la tension artérielle, baisse de la lactatémie, amélioration des effets si initiation du traitement inférieure à la 24^{ème} heure de sepsis.
- Les décès sont associés à un délai > 48 h, un âge élevé, besoin en Noradrénaline élevé.

Limites :

- Étude rétrospective observationnelle (précaution d'usage), sans population contrôle
- Stratégie thérapeutique multiple (CytoSorb®, CVVHD, antibiotiques, NA, etc.) : quel traitement contribue à l'effet constaté ?
- Faible nombre de patients
- Suivi sur une durée courte ("up to hospital discharge") : effets à long terme ?
- Absence de mesure de la "cytokinémie"
- Raison d'initiation tardive non exhaustive

Conclusion :

CytoSorb® a été associé à une stabilisation hémodynamique rapide et une relative amélioration de survie, en particulier chez les patients dont la thérapie a débuté tôt.

Compte tenu de cette étude longitudinale non contrôlée, des essais contrôlés randomisés sont nécessaires pour définir les avantages potentiels de cette option thérapeutique.

Born *et al.* « Systemic Inflammatory Response Syndrome in Heart Surgery : New possibilities for treatment through the use of a cytokine adsorber during ECC ? »¹⁵

Méthodologie :

- Étude rétrospective observationnelle menée dans le cadre d'un pontage cardiopulmonaire (PCP)
- 2 groupes :

Groupe A (groupe contrôle) :

20 patients (janvier – décembre 2012), hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque, perfusion cérébrale antérograde

Groupe CytoSorb® (groupe test) :

20 patients (février – novembre 2013), hypothermie thérapeutique après arrêt cardiaque, perfusion cérébrale antérograde, recours à un traitement par CytoSorb® pendant l'intervention

- Protocole d'hypothermie thérapeutique utilisé dans les 2 groupes
 - o Analyse des prélèvements sanguins effectués sur les patients immédiatement après l'opération et 1-3 jours après l'opération. Dosage des marqueurs de l'inflammation (Interleukine-6 (IL-6), Protéine C réactive, Procalcitonine (PCT), Leucocytes, Fibrinogène)

Objectif :

Évaluer l'effet du dispositif CytoSorb® sur la survenue d'un SIRS (Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique) post-opératoire.

Critères principaux évalués :

Évolution de différents marqueurs de l'inflammation : suivis des concentrations en IL-6, Protéine C-réactive, Procalcitonine et du taux de leucocytes et de fibrinogène.

Résultats :

- Différences significatives des taux des différents marqueurs de l'inflammation mesurés observés entre les deux groupes
 - o **Interleukine-6** (Figure 8) :
 - Groupe contrôle (A) : augmentation du niveau d'IL-6
 - Groupe CS (traité par CytoSorb®) : taux post-opératoire modérément élevé avec une baisse plus rapide du taux d'IL-6 mesurés
 - o **Protéine C-réactive** : concentrations se rapprochant dans les 2 groupes des valeurs normales, avec dans le groupe traité par CytoSorb®, une augmentation moindre du taux de protéine C-réactive et un retour plus rapide à des valeurs normales
 - o **Procalcitonine** (Figure 9) : taux nettement plus faible de PCT dans le groupe traité par CytoSorb® que dans le groupe contrôle, avec une diminution plus rapide des concentrations mesurées en PCT dans le groupe traité par CytoSorb®
 - o **Fibrinogènes** : Diminution des taux de fibrinogènes après le troisième jour de traitement observée dans le groupe traité par CytoSorb® et non observée dans le groupe contrôle.
 - o **Leucocytes** : Diminution rapide des taux de leucocytes dans le groupe traité par CytoSorb® et inférieure aux taux du groupe contrôle sur la totalité de la durée d'observation.

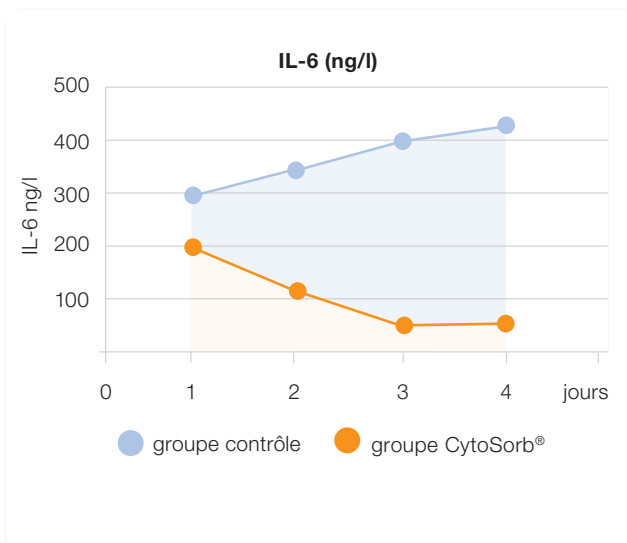


Figure 8 (d'après Born et al 2014) : Evolution des IL-6 post-opératoire dans les deux groupes comparatifs

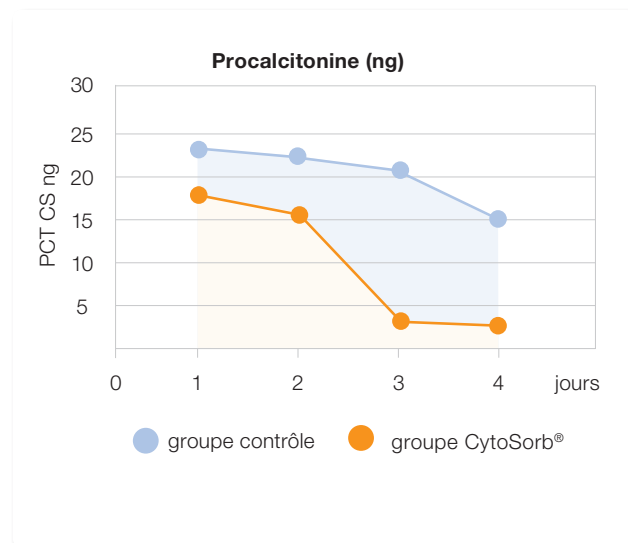


Figure 9 (d'après Born et al 2014) : Profil des PCT post-opératoire dans les deux groupes comparatifs

Discussion :

- L'atténuation du SIRS post-opératoire est un objectif majeur dans le cas d'un PCP car il est associé à des complications organiques et à des décès
- Le recours pendant l'opération à un traitement par CytoSorb® a été associé dans cette étude à une atténuation de la réaction inflammatoire excessive post PCP

Limites :

Nécessité de valider les données collectées dans une étude clinique contrôlée

Conclusion :

Un traitement par CytoSorb® pendant l'intervention a permis d'atténuer la réaction inflammatoire post PCP.

CytoSorb® : Profil de sécurité connu^{9,14,16}

Dans de rares cas, des réactions d'hypersensibilité risquent de survenir en cours de traitement extracorporel.

Tout antécédent d'allergie (polystyrène/divinylbenzène, polycarbonate, polypropylène, silicone et polyester) est une indication nécessitant une surveillance attentive en cas de réactions d'hypersensibilité.

Dans le cas d'une réaction d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu, et on doit entreprendre un traitement agressif de première ligne pour réaction anaphylactoïde.

La décision de savoir s'il est nécessaire ou pas de restituer le sang au patient subissant une réaction d'hypersensibilité revient au médecin soignant.

Il faudra également garder le patient sous surveillance dans le cas d'autres incidents cliniques associés au traitement extracorporel, y compris mais ne se limitant pas à l'hypotension, un changement de température corporelle, un sentiment de froid, des crampes musculaires, des migraines, de la nausée, des vomissements, de la fièvre, ou prurit¹⁴.

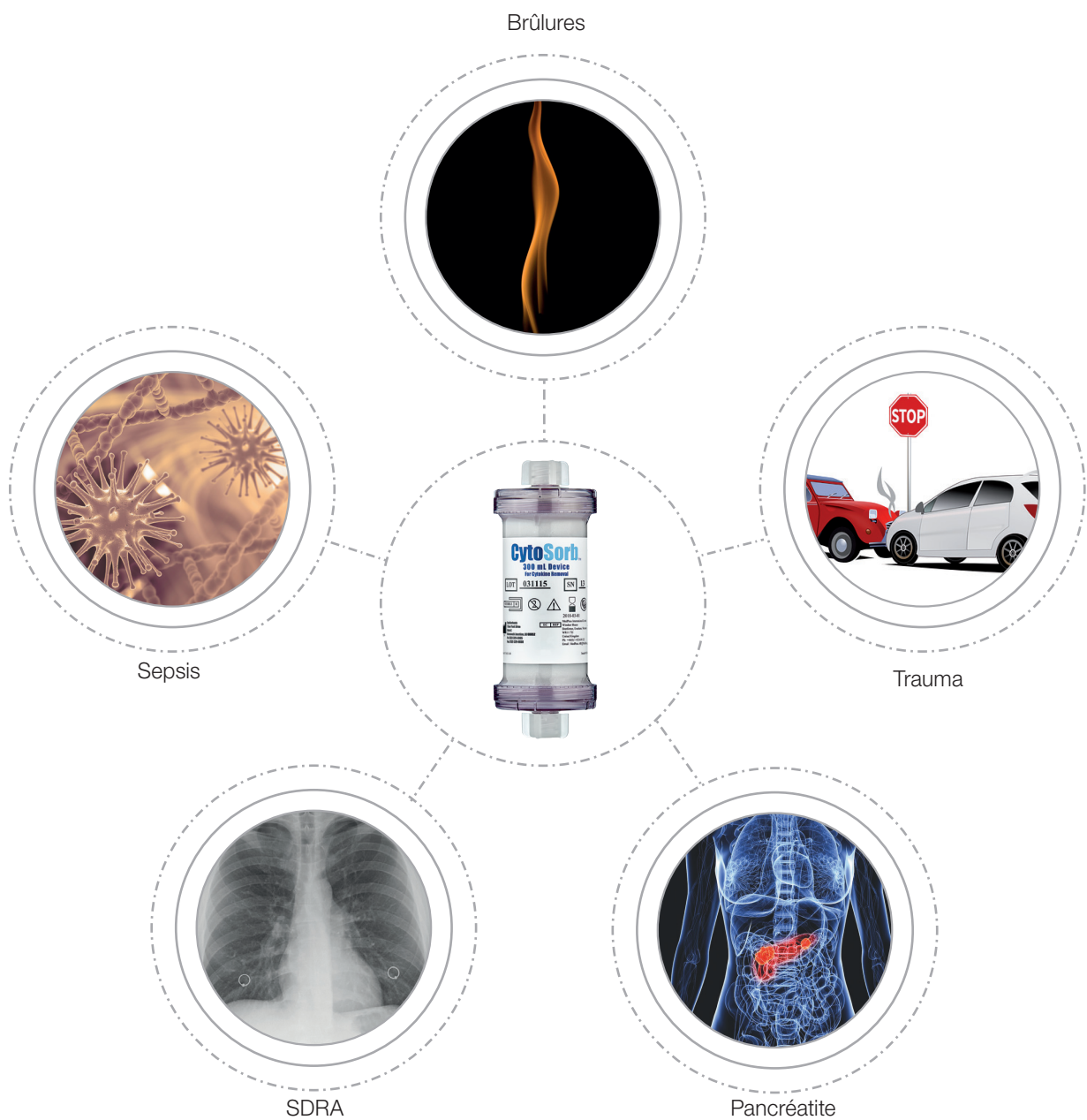
Données techniques de la colonne CytoSorb®

Colonne d'adsorption à usage unique

Durée maximale de traitement :	24 heures
Surface d'adsorption	45 000 m ² ¹⁷
Substances hydrophobes	< 55 kDa
Volume sanguin :	150 mL
Débit sanguin recommandé :	150–700 mL/min
Anticoagulation :	possible avec l'héparine ou le citrate
Conditions de stockage :	1°C – 40°C
Organisme notifié :	CE 0344

Le CytoSorb® est indiqué en cas de concentrations excessives en cytokines ¹

- Réduction de la concentration plasmatique des cytokines circulantes ^{14,15,18}
- À partir de cas patients :
 - o Hémodynamique améliorée ¹⁶, réduction des besoins en inotropes positifs ¹⁶
 - o Réduction des fuites capillaires ^{16,19} et réduction des marqueurs infectieux ¹⁶



Bibliographie

1. Singer M, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 315 (8), 801–810, 2016
2. Global sepsis alliance – world sepsis day ; site accessible à l'adresse : <http://www.world-sepsis-day.org/?MET=SHOWCONTAINER&vPRIMNAVISELECT=3&vSEKNAVISELECT=1&vCONTAINERID=> ; accédé le 03 05 2017.
3. Vincent JL, *et al.* International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. JAMA 302(21), 2323–2329, 2009
4. Martin GS : Sepsis, severe sepsis and septic shock : changes in incidence, pathogens and outcomes. Expert Rev Anti Infect Ther. 10(6) : 701–706, 2012
5. Galanaud P, *et al.* Physiologie et physiopathologie de l'inflammation. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 30(1), 8–11, 2001
6. Tisoncik JR, *et al.* Into the eye of the cytokine storm. Microbiol Mol Biol Rev. 76(1) : 16–32, 2012
7. Daniel G. Remick , Biological Perspectives, Pathophysiology of Sepsis, The American Journal of Pathology, Vol. 170, No. 5, May 2007; DOI : 10.2353/ajpath.2007.060872
8. Dellinger R.P *et al.*, Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock : 2012; Critical Care Medicine Journal, February 2013 • Volume 41 • Number 2; DOI : 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
9. Kogelmann K, *et al.* Hemoadsorption by CytoSorb® in septic patients : a case series. Critical Care, 21 :74, 2017
10. Honore PM, *et al.* Moving from a cytotoxic to a cytokinetic approach in the blood purification labyrinth : have we finally found Ariadne's thread? Mol Med. 18 : 1363–1365, 2012
11. Rimmelé T, *et al.* : Clinical review : Blood purification for sepsis. Critical Care, 15 : 205, 2011
12. Rimmelé T, *et al.* High-volume Hemofiltration in the Intensive Care Unit. Anesthesiology V116 : 1377–1387, 2012
13. Kellum JA, *et al.* Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis : results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. Arch Intern Med. 167(15) : 1655–1663, 2007
14. IFU Cytosorb®
15. Born F, *et al.* Systemic Inflammatory Response Syndrome in Heart Surgery : New possibilities for treatment through the use of a cytokine adsorber during ECC. Kardiotechnik 2 : 41–46, 2014
16. Hinz B, *et al.* CytoSorb®, a novel therapeutic approach for patients with septic shock : a case report. Int J Artif Organs 38(8) : 461–464, 2015
17. Rapport interne: «CytoSorb® 300mL Device Adsorptive surface area confirmation»
18. Gruber A, *et al.* Hemoadsorption using CytoSorb® beads (Cytosorbents) in a cirrhotic patient with septic multiorgan failure. Infection 41 (Suppl 1) : 1–90, Abstract No. 056, 2013
19. David S, *et al.* Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient, Journal of Intensive Care (2017) 5 :12, DOI 10.1186/s40560-017-0208-1

Mentions obligatoires

multiFiltrate : multiFiltrate est conçu pour réaliser une purification du sang extracorporelle (dialyse et aphérèse) dans les cliniques et dans le cadre de soins intensifs en particulier. Lire attentivement le manuel d'utilisation. Dispositif médical de classe IIb. Organisme notifié CE0123. Fabricant : Fresenius Medical Care AG & Co.KGaA.

Ultraflux® AV 400S / 600S / 1000S : Dispositifs à usage unique destinés au traitement de dialyse aiguë, à l'aide d'un moniteur pour les techniques de CVVH, CVVHD et CVVHDF. Avant utilisation, lire attentivement le manuel d'utilisation. Dispositif médical de classe IIb. organisme notifié CE0123. Fabricant : Fresenius Medical Care AG & Co.KGaA.

CytoSorb® : Dispositif médical à usage unique apyrogène, stérile, conçu pour supprimer les cytokines. CytoSorb® est indiqué pour usage dans les conditions dans lesquelles des taux de cytokine excessifs sont présents. il ne doit pas être utilisé chez les patients déclarés thrombocytopénie sous héparine (HIT) positifs, dans les cas où l'anticoagulation régionale au citrate n'est pas disponible en tant que méthode alternative d'anticoagulation et chez les patients avec des numérations plaquettaires très faibles (<20,000/mL). Avant utilisation, il est important de lire attentivement l'information portée sur l'étiquetage du produit. Dispositif médical de classe IIb. Organisme notifié CE0344. Mandataire : MedPass International Limited - Royaume Uni.

Les Fig. 1, 3, 4 ont été fournies par CytoSorbents Corporation et CytoSorbents Medical Inc., 7 Deer Park Drive, Suite K, Monmouth Junction, New Jersey 08852, USA

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH is a distributor of CytoSorb® products for Critical Care Medicine and Intensive Care Unit applications in Denmark, Finland, France, Norway, Poland and Sweden.

CytoSorb® are registered trademarks of CytoSorbents Corporation, USA, in selected countries



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

Fresenius Medical Care France
Parc Médicis - 47 avenue des Pépinières, 94832 Fresnes Cedex
Tél. 01.49.84.78.00 ; Fax. 01.46.15.65.04
www.freseniusmedicalcare.fr ; www.fmc-ag.com