51e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Médecins. Conférences d'actualisation.
© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Utilisation des corticoïdes chez le patient septique

A. Roquilly, K. Asehnoune*

Service d'anesthésie réanimation, hôpital Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1, France
*e-mail : karim.asehnoune@chu-nantes.fr

POINTS ESSENTIELS

- L'hypercorticisme initial est un mécanisme fondamental d'adaptation au sepsis et le pic de cortisolémie initial est corrélé à la gravité du sepsis.
- 25 à 65 % des patients présentant un choc septique développent une insuffisance surrénalienne relative.
- En réanimation, une cortisolémie basale inférieure à 3 µg/dl définit une insuffisance surrénale absolue.
- une insuffisance surrénale relative est définie par une cortisolémie de base inférieure à 20 µg/dl ou par une augmentation inférieure à 9 µg/dl lors du test au Synacthène®
- Il semble que le bénéfice du traitement par hydrocortisone soit maximum pour les patients dont la cortisolémie basale est inférieure à 15 µg/dl ou pour ceux dont l'ascension lors du test standard au Synacthène® est inférieure à 9 µg/dl (delta inférieur à 9 µg/dl).
- Une injection unique d'étomidate est responsable d'une insuffisance surrénale relative pendant une durée de 8 à 24 h. Un test au Synacthène® n'a donc une signification que s'il est réalisé au minimum 8 h, au mieux 12 h après une injection d'étomidate.
- Les patients en choc septique réfractaire et non répondeurs au test au Synacthène® bénéficient d'un traitement par hydrocortisone à la dose de 200 à 300 mg/j.
- Les patients présentant un SDRA évoluant depuis plus de 7 j sans amélioration malgré une prise en charge adéquate, en l'absence d'infection pulmonaire ou extrapulmonaire non contrôlée peuvent bénéficier d'un traitement par corticoïdes. Pendant toute la durée du traitement, la recherche d'une infection surajoutée est indispensable par exemple par la pratique d'un LBA bilatéral hebdomadaire.
- L'adjonction de faibles doses de corticostéroïdes au traitement antibiotique semble tout à fait licite pour des patients présentant une pneumopathie bac-

térienne aiguë sévère survenant sur un terrain comportant un traitement par stéroïdes (BPCO, asthme).

- L'injection de déxaméthasone est recommandée, immédiatement avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotique en cas de méningite communautaire aiguë bactérienne présumée. La dose initiale recommandée est de 10 mg et chez l'enfant de 0,15 mg/kg ; cette dose est répétée toutes les 6 h pendant 4 j. Ce traitement n'est pas recommandé chez les patients immunodéprimés. Si l'hypothèse d'une méningite bactérienne est écartée ou si un méningocoque est mis en évidence chez l'enfant, la déxaméthasone est arrêtée.

Introduction

Les patients atteints d'un choc septique vont développer des défaillances d'organe même si ces organes n'ont pas été directement lésés lors du stress initial. Ces défaillances sont traditionnellement attribuées aux effets de médiateurs pro-inflammatoires qui induisent des changements macro et microcirculatoires responsables d'hypoxie tissulaire et de dégâts cellulaires. Cependant si les choses étaient aussi simples, ces défaillances d'organe devraient être irréversibles principalement pour les organes à faible capacité de régénération tels que le foie ou le rein. En fait, les hépatites fulminantes sont exceptionnelles, de même l'insuffisance rénale si elle nécessite fréquemment un support par épuration extrarénale, évolue vers une restitution « ad integrum » de la fonction rénale quand le patient survit. Également remarquable est le fait que les organes lésés en terme de fonction restent quasiment normaux en terme d'architecture et de structure tissulaire avec très peu de phénomènes apoptotiques ou de nécrose cellulaire. Ces constatations plaident en faveur d'une atteinte fonctionnelle plus que structurelle des organes. Les cellules entrent dans un état d'hibernation qui permet de préserver l'organe en altérant certes sa fonction [1]. Cet état « d'endormissement métabolique » est directement attribué à la réponse inflammatoire ainsi qu'a la réponse neuro-endocrine notamment corticosurrénalienne qui est la plus étudiée.

Physiopathologie

Le système endocrinien, notamment l'axe corticotrope, joue un rôle essentiel dans la réponse à l'agression septique.

Axe corticotrope et sepsis

À l'état de repos, la Cortico-releasing Hormone (CRH) hypothalamique stimule la sécrétion hypophysaire d'AdrénoCorticoTropine Hormone (ACTH). Le pic matinal d'ACTH stimule la libération surrénalienne de cortisol qui a donc un rythme de sécrétion nycthéméral caractérisé par un pic le matin à 8 h et une vallée la nuit. Le rétrocontrôle négatif du cortisol sur le CRH et l'ACTH permet d'éviter l'hypercorticisme.

Phase précoce

Les médiateurs de l'inflammation, dont l'Il-6, activent l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant une libération précoce et massive de CRH et d'ACTH. Le rythme nycthéméral de sécrétion du cortisol est ainsi aboli et il existe un hypercorticisme initial qui constitue un mécanisme essentiel d'adaptation au sepsis [2]. Le cortisol active la néoglucogenèse et la lipolyse, induit une résistance à l'insuline dont le but est d'élever la glycémie pour favoriser l'apport de substrats aux organes nobles [3]. Le cortisol joue

également un rôle important de régulation hémodynamique. Il sensibilise les récepteurs périphériques des amines vasoactives [3] et abaisse le seuil d'extraction maximal d'oxygène du sang ce qui favorise l'oxygénation tissulaire même en cas de bas débit sanguin. L'hydrocortisone joue un rôle essentiel dans le maintien d'une pression artérielle adéquate en permettant une rétention hydrosodée avec augmentation de la volémie, augmentation des résistances vasculaires systémiques, stimulation du système rénine-angiotensine et du système nerveux sympathique. L'ensemble de ces phénomènes a pour but d'augmenter la perfusion des organes et d'accélérer la cicatrisation tissulaire. Le cortisol permet également de contrôler l'inflammation systémique initiale exacerbée en diminuant les taux sériques d'Il-1 et 6. En réanimation, le pic initial de cortisolémie est corrélé à la gravité du sepsis [4]. Paradoxalement, chez les patients les plus graves, une cortisolémie basse est, elle aussi, un critère prédictif d'évolution défavorable [5]. Vingt-cinq à 65 % des patients présentant un choc septique développent une insuffisance surrénalienne relative qui se définit comme une élévation insuffisante de la cortisolémie en réponse à l'importance du stress [4]. Cette insuffisance surrénalienne est à la fois d'origine haute et basse. Son étiologie n'est pas connue même si une prédisposition génétique qui altérerait la réponse hypophysaire aux cytokines inflammatoires est fortement suspectée. Chez ces patients, le taux sanguin d'Il-6 reste élevé plus longtemps que chez les patients dont la fonction surrénalienne est adaptée. Au total, la défaillance surrénalienne soumet donc les patients aux effets délétères d'une inflammation systémique non contrôlée potentiellement létale associée à une immunodépression systémique source d'une sensibilité accrue aux infections. En résumé, les patients insuffisants surrénaliens à la phase initiale sont plus hypotendus, présentent un taux d'infection nosocomiale secondaire et une mortalité supérieure aux autres patients. Ces données suggèrent fortement que l'hypercorticisme initial est un élément essentiel de la réponse à l'agression.

Phase tardive

Le taux d'ACTH se normalise alors que la cortisolémie reste élevée ce qui suggère un mécanisme de contrôle différent de celui observé précocement et qui est probablement médié par l'endothéline [6]. Les taux des sexocorticoïdes telles que la DeHydroEpiAndosterone Sulfate (DHEAS) sont effondrés, alors même que la DHEAS a des propriétés immunostimulantes, notamment sur les lymphocytes Th1 helpers [7]. Durant cette phase tardive, l'hypercortisolémie est nécessaire pour assurer une stabilité hémodynamique. À ce stade, l'augmentation d'incidence des infections nosocomiales serait due à un déséquilibre entre l'hydrocortisone, hormone immunodépressive, et la DHEA, hormone immunostimulante. Durant cette phase, l'hypercorticisme est responsable d'un retard de cicatrisation liée à la poursuite du catabolisme azoté.

Mécanismes cellulaires d'action des glucocorticoïdes

Les mécanismes d'action cellulaires des glucocorticoïdes (GC) ont été décrits en détail dans une revue récente [8] et sont brièvement résumés dans ce texte.

Interractions génomiques

La capacité des GC à traverser librement les membranes cellulaires explique que la plupart des cellules de l'organisme sont sensibles à leur action. Le récepteur aux GC est présent dans le cytoplasme des cellules sous forme inactive et complexé à différentes protéines « chaperonnes » telles les « heat shock proteins » (HSP 40, 56, 70 et 90), les immunophillines, la protéine p23. Le récepteur aux glucocorticoïdes (GR) se compose

de 3 domaines distincts : le premier domaine fixe les glycoprotéines, le second sert à l'ancrage du complexe GC-GR à l'ADN nucléaire, le troisième domaine va activer ou bloquer le promoteur des gènes. Il existe deux isoformes du GR : GRα et GRβ. GRβ ne fixe pas les GC et présente une action inhibitrice sur l'isoforme GRα probablement au travers de la formation d'un hétérodimère GRα/GRβ. La fixation des GC à leur récepteur induit le relargage des protéines chaperonnes dans le cytoplasme et la dimérisation du récepteur sous forme homo (GRα/GRα GRβ/GRβ) ou hétérodimérique (GRα/GRβ). La séparation du GR de ses protéines chaperonnes va permettre à celui-ci de migrer dans le noyau pour se fixer sur des séquences d'ADN spécifiques sur le promoteur des gènes : les séquences GRE (Glucocorticoid Response Element). Ces séquences sont présentes sur le promoteur des gènes de nombreux médiateurs de la réponse inflammatoire (cytokines, lipooxygènase, molécules d'adhésion...). Les GC en se fixant sur le promoteur des gènes vont bloquer l'action des facteurs de transcription nucléaire qui jouent un rôle important dans le cadre de la réponse à l'agression tels que NF-κB et AP-1. De plus, les dimères de GR vont inhiber directement l'action de NF-κB en favorisant l'expression de son principal inhibiteur cytoplasmique IκBα. Les caractéristiques immunosupressives des GC s'expriment également par leur action immunosuppressive directe. En effet, des sites GRE situés sur le promoteur des gènes de médiateurs anti-inflammatoires sont activés par les GC (lipocortine-1, thymosine-β_4, sulfoxide).
Au total, les GC se fixent sur le promoteur des gènes des médiateurs pro-inflammatoires et bloquent leur action, ils vont au contraire activer les gènes des médiateurs anti-inflammatoires. Finalement, ces propriétés expliquent les vertus puissamment anti-inflammatoires des GC.

Interractions non génomiques

Si le récepteur aux GC est intracytoplasmique, il existe néanmoins des sites membranaires de fixation des GC dans de nombreux tissus incluant le foie et le système nerveux central [9]. De plus, des interactions physicochimiques peuvent survenir entre des membranes cellulaires et des GC induisant de manière extrêmement rapide (quelques secondes) des effets génomiques non spécifiques [10]. Certains de ces effets font probablement partie intégrante de la réponse de l'hôte à une agression septique. Par exemple, la perte de ces interactions physicochimiques avec le synaptosome hypothalamique [11] explique probablement, en partie au moins, la perte du rythme circadien de synthèse du cortisol au cours du sepsis. La stimulation de lignées cellulaires de phéochromocytome par de l'acétylcholine suggère que les GC contrôlent la synthèse immédiate de catécholamines. Cette régulation neuronale par les GC explique probablement la rapide restauration d'une réactivité vasculaire aux catécholamines exogènes observée au cours du choc septique après administration d'hydrocortisone [12]. Finalement, les GC, au travers d'une activation non-nucléaire de la kinase Akt stimulant la NO synthase endothéliale, ont montré des effets protecteurs de lésions d'ischémie-reperfusion [13] et de lésions cérébrales ischémiques [14].

Effets des glucocorticoïdes sur l'immunité

Au cours du sepsis, une infiltration tissulaire massive de polynucléaires neutrophiles (PN) est observée [15]. Ces PN sont responsables des défaillances d'organes notamment pulmonaires (SDRA) qui grèvent lourdement le pronostic du choc septique [16]. L'infiltration tissulaire et l'activation des PN résultent de la production locale de molécules pro-inflammatoires telles que des cytokines (TNF, IL-1, IL-6, IL-8...), des facteurs de croissance (GM-CSF), des molécules d'adhésion. Le facteur de transcription nucléaire NF-κB joue un rôle central dans la régulation d'expression de la plupart des

médiateurs de l'inflammation [17]. De plus, NF-κB est activé par les différents mécanismes mis en œuvre au cours de la défaillance d'organe observée au cours du sepsis, du polytraumatisme et des lésions d'ischémie-reperfusion en général [17]. Il a été notamment démontré que le niveau d'activation de NF-κB est corrélé à la mortalité dans le sepsis [18], le polytraumatisme [19] et le SDRA [20]. On sait par ailleurs que les GC constituent un puissant inhibiteur de l'activation de NF-κB et pourraient par ces effets jouer un rôle favorable en diminuant la réponse inflammatoire exacerbée fréquemment observée en réanimation.

Évaluation de l'axe corticotrope

En réanimation, une cortisolémie basale inférieure à 3 µg/dl définit une insuffisance surrénale absolue. *L'évaluation de la fonction surrénalienne* chez des patients de réanimation se fait actuellement par un test standard au Synacthène® (250 µg IVD d'ACTH et cortisolémie à T0 et T30 min) [4]. La perte du rythme nycthéméral permet la réalisation de ce test sans les contraintes horaires usuelles. La plupart des études publiées définissent une insuffisance surrénale relative par une cortisolémie de base inférieure à 20 µg/dl ou par une augmentation inférieure à 9 µg/dl lors du test au Synacthène® [21,22]. La dose d'ACTH utilisée pour le test est supraphysiologique et permet de stimuler les surrénales même en cas de résistance périphérique à l'ACTH. Le test à l'ACTH évalue la réserve surrénalienne en cortisol. Une altération de la réponse à l'ACTH signifie que les glandes surrénales ne peuvent plus s'adapter à un stress important. L'intérêt du test à l'ACTH avec une dose plus faible (1 µg) est un gain de sensibilité puisque l'on utilise une dose physiologique qui ne permet pas de stimuler les surrénales en cas de résistance périphérique à l'ACTH. Cette méthode a sans doute une valeur prédictive positive faible pour la réponse au traitement par hydrocortisone. Le test dynamique à la métopyrone est contre-indiqué en réanimation puisqu'il entraîne une insuffisance surrénale absolue en inhibant la 11-β-hydroxylase.

Le *cortisol libre* est la forme active de l'hormone. Après plusieurs jours de réanimation, il existe une diminution de la Cortisol Binding Globulin entraînant une élévation du cortisol libre, même si le cortisol total est bas. La cortisolémie libre pourrait donc être un meilleur reflet de l'état de l'axe surrénalien [23]. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus pour définir un seuil de cortisolémie libre définissant une insuffisance surrénale en réanimation. De plus, il s'agit d'un dosage difficilement disponible en pratique clinique. Il n'existe à fortiori pas non plus de consensus dans la littérature pour fixer un seuil de cortisolémie totale définissant une insuffisance surrénale relative. Il semble que le bénéfice du traitement par hydrocortisone soit maximum pour les patients dont la cortisolémie basale est inférieure à 15 µg/dl ou pour ceux dont l'ascension lors du test au synacthène est inférieure à 9 µg/dl (delta inférieur à 9 µg/dl). Dans l'étude princeps de Annane et al. [22], les patients ayant une cortisolémie élevée (supérieure à 34 µg/dl) et une ascension faible au test standard au Synacthène® (ascension inférieure à 9 µg/dl) sont ceux ayant la plus forte mortalité. Il est probable que le seuil réel de définition de cette insuffisance surrénale soit variable en fonction de l'importance du stress et de l'inflammation systémique subie.

Limites de l'exploration endocrinienne en réanimation et interactions médicamenteuses

La stimulation directe de l'axe hypothalamo-hypophysaire par les cytokines inflammatoires atténue les oscillations cycliques des taux hormonaux. Les dosages hormonaux,

notamment concernant l'axe corticotrope, peuvent être réalisés sans contrainte horaire. Cependant, de nombreux médicaments peuvent perturber les résultats des tests. L'étomidate inhibe la synthèse de cortisol. Une injection unique est responsable d'une insuffisance surrénale relative pendant une durée de 8 à 24 h [24]. Un test au Synacthène® n'a donc une signification que s'il est réalisé au minimum 8 h, au mieux 12 h après une injection d'étomidate. L'utilisation de dopamine diminue la sécrétion et la fonction antéhypophysaire, ce qui aggrave le catabolisme, la dysfonction de l'immunité cellulaire et induit un hypothyroïdisme. L'utilisation de dopamine est donc à prendre en compte pour l'interprétation des dosages.

Glucocorticoïdes et choc septique

Les patients septiques présentent fréquemment une cortisolémie élevée et une abolition du rythme circadien. Plus généralement, les patients hospitalisés en unité de soins intensifs présentent la moitié des épisodes de sécrétion de cortisol attendus, ce qui traduit probablement des modifications profondes de la dynamique de production à l'étage hypothalamique et hypophysaire. Une étude récente sur des chocs septiques a montré que des niveaux de base de cortisolémie élevés (> 34 µg/dl) associés à une augmentation inférieure à 9 µg/dl après un test au synacthène (non répondeurs) traduisaient un risque de mortalité accrue [22]. À l'inverse les patients présentant une cortisolémie de base < 34 µg/dl et une augmentation supérieurs à 9 µg/dl après un test au synacthène (répondeurs) avaient des chances de survie supérieures [22]. Pourtant, la plupart des études ayant proposé l'administration de fortes doses de corticoïdes de manière brève dans le cadre du sepsis sévère n'étaient pas concluantes en termes de mortalité. À l'inverse, l'administration de faibles doses de GC pendant un laps de temps plus long semble être une stratégie prometteuse. Un traitement de 7 j de corticoïdes à faible dose dans le cadre de sepsis compliqué d'ALI (*Acute Lung Injury*) ou de SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte) entraînait une amélioration significative des échanges gazeux et de la fonction pulmonaire en général ainsi qu'une diminution du nombre de jours de ventilation mécanique [25]. Un autre travail a étudié l'effet d'une administration d'hydrocortisone chez 18 patients de réanimation présentant une insuffisance surrénalienne présumée [26]. Les auteurs ont rapporté une amélioration impressionnante des taux de survie dans le groupe traité par hydrocortisone 100 mg, 2 fois par jour (90 versus 13 %). Yildiz et al. [27], dans une étude prospective randomisée, ont montré que de faibles doses d'hydrocortisone administrée deux fois par jour pendant 10 j améliorent la survie. Finalement, dans le cadre du choc septique, une méta-analyse portant sur 5 études randomisées suggère fortement qu'un traitement prolongé par de faibles doses d'hydrocortisone diminue la mortalité à 28 j, la mortalité intrahospitalière ainsi que la mortalité en réanimation [28]. Il convient cependant de noter qu'une seule étude [22] représentait 70 % des patients de cette méta-analyse. Dans ce travail, réalisé chez des patients en choc septique réfractaire au traitement initial, un traitement par hydrocortisone à dose « physiologique » associé à un minéralocorticoïde (fludrocortisone) permettait de baisser la mortalité de 63 % à 53 % (RR 0,67, IC95 % [0,47–0,95]) et de sevrer plus précocement les amines vasoactives [22]. L'incidence des effets secondaires est rapportée comme faible dans cette étude. En 2008, l'étude CORTICUS ne parvient pas à retrouver les mêmes résultats puisque cette fois la mortalité n'est pas modifiée par le traitement (39 % versus 36 %, $p = 0{,}69$) et l'incidence des effets secondaires est élevée avec notamment un plus fort taux d'infections secondaires dans le groupe traité [29]. Trois remarques importantes expliquent que CORTICUS n'ait pas validé les résultats obtenus précédemment : a) l'inclusion de

l'ensemble des patients prévus initialement n'a pas été réalisée du fait du résultat d'une analyse intermédiaire ; b) la mortalité du groupe contrôle est plus faible que dans l'étude initiale (63 versus 39 %) ce qui traduit l'inclusion de patients moins graves ; c) le délai d'inclusion patients était de 72 h versus 8 h pour l'étude princeps, ce qui a amené à inclure des patients avec des défaillances d'organes déjà installées [22]. Au total, en attendant les résultats d'une nouvelle étude permettant de trancher définitivement la question de l'intérêt de l'hydrocortisone dans le choc septique, l'opothérapie substitutive par hydrocortisone est toujours recommandée, surtout pour les patients en choc septique réfractaire.

En pratique

Il n'y a actuellement pas d'indication à l'utilisation des GC à forte dose pour une courte durée chez les patients présentant un sepsis sévère. Par contre, il semble qu'un traitement d'une semaine de 200 à 300 mg/j d'hydrocortisone diminue les symptômes de SIRS, diminue la durée du choc et améliore la survie des patients. Ces effets sont particulièrement marqués chez les patients n'augmentant pas leur cortisolémie de plus de 9 µg/dl en réponse à une stimulation par 250 µg de corticotropine (patient non répondeur ou insuffisant surrénalien). Il est actuellement recommandé que seuls ces patients non répondeurs lors du test au Synacthène® et en choc septique bénéficient du traitement par hydrocortisone.

Corticothérapie et SDRA/ALI

Le SDRA est une défaillance d'organe fréquemment observée au cours des chocs septiques. Une réponse inflammatoire systémique exacerbée constitue la « marque de fabrique » des défaillances d'organes pulmonaires et extrapulmonaires au cours du SDRA [30,31]. Pour cette raison de fortes doses de GC administrés sur une courte durée ont constitué les premières stratégies thérapeutiques utilisées dans le SDRA à la phase précoce. Malheureusement, aucun bénéfice en terme de mortalité n'a résulté de ces traitements [32,33]. Actuellement, une corticothérapie n'est donc indiquée ni pour la prévention d'un SDRA ni à la phase précoce de son évolution. Il existe en revanche des arguments pour justifier une corticothérapie à la phase fibroproliférative du SDRA. En effet, Meduri et al. [34] ont montré que le traitement prolongé par de la méthylprednisolone d'ARDS à la phase tardive était associé avec une amélioration de la fonction pulmonaire, une diminution du nombre de défaillances et une diminution de la mortalité. Bien que cette étude comporte des limites maintes fois soulignées : petit effectif, étude en « cross over », elle a relancé l'intérêt de l'utilisation des GC dans le SDRA. Dans le même temps, une meilleure compréhension des mécanismes d'action des GC et les résultats encourageants enregistrés dans le choc septique ont confirmé l'intérêt potentiel des GC dans le SDRA. Une étude randomisée multicentrique nord-américaine a récemment évalué l'intérêt des GC administrés au moins 7 j après le début d'un SDRA (SDRA tardif) chez 180 patients [35]. Aucun bénéfice en termes de survie n'a été observé à 60 ou à 180 j. Pourtant, un sous-groupe de patient semble avoir bénéficié du traitement. En effet, les patients pour lesquels la corticothérapie a été initiée 7 à 13 j après le début du SDRA présentent une mortalité à 60 et à 180 j dans le groupe traité inférieure de 25 % à la mortalité dans le groupe placebo. Cette étude comporte de nombreux biais qui empêchent de conclure définitivement quant à la validité d'un traitement par GC à la phase tardive du SDRA. Les 2 principaux biais, d'une part, le faible

effectif et, d'autre part, les recommandations concernant la ventilation du SDRA ont été modifiés durant la période d'inclusion.

En pratique

Dans l'attente de nouvelles études d'études prospectives randomisées et de l'émergence d'un consensus net, les conclusions de la 20e conférence de consensus SRLF/SFAR restent d'actualité [36]. Peu de patients sont concernés par un traitement par GC, il s'agit des patients présentant un SDRA évoluant depuis plus de 7 j sans amélioration malgré une prise en charge adéquate, en l'absence d'infection pulmonaire ou extrapulmonaire non contrôlée. L'amélioration de l'état du patient jugée sur la clinique, sur la diminution du LIS (*Lung Injury Score*) de plus de 1 point et sur la diminution des défaillances viscérales est attendue entre le 5e et le 14e jour de traitement. Pendant toute la durée du traitement, la recherche d'une infection surajoutée est indispensable par exemple par la pratique d'un LBA bilatéral hebdomadaire.

Corticothérapie et pneumopathies sévères

Les résultats prometteurs du traitement de l'ISR (insuffisance surrénalienne relative) au cours du choc septique suggèrent un effet bénéfique d'un traitement par corticoïdes dans les syndromes septiques graves sans choc par exemple les pneumopathies communautaires (PC) sévères. Les PC sévères sont la première cause de décès d'origine infectieuse dans les pays développés [37]. Des données récentes suggèrent que les taux de cortisol sériques totaux et libres sont des index de prédiction de la gravité et du devenir des patients pertinents. D'autre part, l'ISR décrite dans le cadre du choc septique est fréquemment observée chez les patients atteints d'une PC sévère [37]. Le rationnel pour une utilisation de l'hydrocortisone chez les patients atteints d'une PC sévère est donc fort. En effet, il a été montré que l'administration par voie systémique de corticoïdes diminue l'inflammation pulmonaire en cas de PC sévère d'origine bactérienne et de lésion pulmonaire aigüe [38,39]. D'autre part, le traitement améliore les paramètres d'oxygénation ainsi que le devenir des patients présentant une pneumopathie à *pneumocystis jirovecii* [40]. Enfin, une étude randomisée contre placebo chez 46 adultes atteints de pneumopathie bactérienne a montré qu'un traitement par hydrocortisone à la dose de 200 mg en bolus suivie d'une perfusion continue de 10 mg/h pendant 7 j entraîne une réduction significative de la mortalité du nombre de défaillance d'organes et de la durée de séjour hospitalière [41]. Ces données ont été prises en compte dans les recommandations de l'ATS (american Thoracic Society) en 2007 concernant la prise en charge des pneumopathies communautaires de l'adulte qui suggèrent qu'il existe un bénéfice au traitement par corticoïdes des pneumopathies communautaires présentant d'emblée des critères de gravité [42]. Des études prospectives randomisées sont nécessaires avant de se prononcer formellement sur l'intérêt des corticoïdes dans les PC.

En pratique

Il n'a pas été rapporté d'effets secondaires à l'utilisation des corticoïdes dans cette indication et dans le cas de terrains comportant un traitement de fond par stéroïdes (BPCO, asthme) l'adjonction de faibles doses de corticostéroïdes au traitement antibiotique semble tout à fait licite.

Méningite aiguë communautaire

La déxaméthasone est le corticoïde le mieux évalué dans les études de la littérature internationale. Une étude randomisée contre placebo chez 301 adultes atteints de méningite bactérienne a montré qu'un traitement par déxaméthasone entraîne une réduction significative du risque de mortalité et de séquelles neurologiques [43]. Par ailleurs, le bénéfice de la dexamethasone était plus élevé dans les méningites à pneumocoque. Enfin le traitement par dexamethasone, dans cette étude, était administré avant ou avec le traitement par antibiotique. Une méta-analyse d'études randomisées a montré l'efficacité de la déxaméthasone chez l'enfant pour les méningites à pneumocoque et *Haemophilus influenzae*. Le bénéfice était à nouveau observé lorsque le corticoïde était administré avant ou avec les antibiotiques [44]. Aux vues de ces données concordantes des recommandations ont été émises au cours d'une conférence de consensus sur la prise en charge des méningites communautaires (à l'exclusion du nouveau-né).

Recommandations [45]

L'injection de dexaméthasone est recommandée, immédiatement avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotique en cas de :

- diagnostic microbiologique initial chez l'adulte de méningite à pneumocoque (grade A) ou à méningocoque (grade B), ou chez l'enfant de méningite à pneumocoque ou à *Haemophilus influenzae* (grade A) ;
- diagnostic présumé de méningite bactérienne sans certitude microbiologique mais décision de traitement probabiliste par antibiotique chez l'adulte ou le nourrisson de 3 à 12 mois.

La dose initiale recommandée est de 10 mg et chez l'enfant de 0,15 mg/kg ; cette dose est répétée toutes les 6 h pendant 4 j.

Ce traitement n'est pas recommandé chez les patients immunodéprimés et ceux qui ont préalablement reçu un antibiotique par voie parentérale. Si l'hypothèse d'une méningite bactérienne est écartée ou si un méningocoque est mis en évidence chez l'enfant, la dexaméthasone est arrêtée.

Références

1 Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. Lancet 2004 ; 364 : 545-8

2 Annane D, Cavaillon JM. Corticosteroids in sepsis : from bench to bedside ? Shock 2003 ; 20 : 197-207

3 Hoen S, Mazoit JX, Asehnoune K, Brailly-Tabard S, Benhamou D, Moine P, et al. Hydrocortisone increases the sensitivity to alpha1-adrenoceptor stimulation in humans following hemorrhagic shock. Crit Care Med 2005 ; 33 : 2737-43

4 Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. Jama 2000 ; 283 : 1038-45

5 Finlay WE, McKee JI. Serum cortisol levels in severely stressed patients. Lancet 1982 ; 1 : 1414-5

6 Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM, Haanen C. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients : possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. J Clin Endocrinol Metab 1995 ; 80 : 1238-42

7 Van den Berghe G, de Zegher F, Wouters P, Schetz M, Verwaest C, Ferdinande P, et al. Dehydroepiandrosterone sulphate in critical illness : effect of dopamine. Clin Endocrinol (Oxf) 1995 ; 43 : 457-63

8 Prigent H, Maxime V, Annane D. Science review : mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids. Crit Care 2004 ; 8 : 243-52.

9 Orchinik M, Matthews L, Gasser PJ. Distinct specificity for corticosteroid binding sites in amphibian cytosol, neuronal membranes, and plasma. Gen Comp Endocrinol 2000 ; 118 : 284-301.

10 Buttgereit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions : steroid treatment of rheumatic diseases revisited. Arthritis Rheum 1998 ; 41 : 761-7.

11 Edwardson JA, Bennett GW. Modulation of corticotrophin-releasing factor release from hypothalamic synaptosomes. Nature 1974 ; 251 : 425-7
12 Bellissant E, Annane D. Effect of hydrocortisone on phenylephrine--mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock. Clin Pharmacol Ther 2000 ; 68 (3) : 293-303.
13 Hafezi-Moghadam A, Simoncini T, Yang Z, et al. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. Nat Med 2002 ; 8 : 473-9.
14 Limbourg FP, Huang Z, Plumier JC, et al. Rapid nontranscriptional activation of endothelial nitric oxide synthase mediates increased cerebral blood flow and stroke protection by corticosteroids. J Clin Invest 2002 ; 110 : 1729-38.
15 Asehnoune K, Strassheim D, Mitra S, Kim JY, Abraham E. Involvement of reactive oxygen species in Toll-like receptor 4-dependent activation of NF-kappa B. J Immunol 2004 ; 172 : 2522-9.
16 Strassheim D, Park JS, Abraham E. Sepsis : current concepts in intracellular signaling. Int J Biochem Cell Biol 2002 ; 34 : 1527-33.
17 Asehnoune K, Moine P, Fitting C, Benhamou D, Cavaillon JM, Edouard A. Modulation différentielle des effets de la stimulation des récepteurs Toll-like 2 et 4 par l'état de choc hémorragique. Ann Fr Anesth Réanim 2005 ; 24 : 255-9.
18 Adib-Conquy M, Adrie C, Moine P, et al. NF-kappaB expression in mononuclear cells of patients with sepsis resembles that observed in lipopolysaccharide tolerance. Am J Respir Crit Care Med 2000 ; 162 : 1877-83.
19 Adib-Conquy M, Asehnoune K, Moine P, Cavaillon JM. Long-term-impaired expression of nuclear factor-kappa B and I kappa B alpha in peripheral blood mononuclear cells of trauma patients. J Leukoc Biol 2001 ; 70 : 30-8.
20 Yang KY, Arcaroli JJ, Abraham E. Early alterations in neutrophil activation are associated with outcome in acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2003 ; 167 : 1567-74.
21 Hoen S, Asehnoune K, Brailly-Tabard S, Mazoit JX, Benhamou D, Moine P, et al Cortisol response to corticotropin stimulation in trauma patients : influence of hemorrhagic shock. Anesthesiology 2002 ; 97 : 807-13.
22 Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. Jama 2002 ; 288 : 862-71.
23 Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. N Engl J Med 2004 ; 350 : 1629-38.
24 Vinclair M, Broux C, Faure P, Brun J, Genty C, Jacquot C, Chabre O, Payen JF : Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. Intensive Care Med 2008 ; 34 : 714-9.
25 Annane D, Sebille V, Bellissant E. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2006 ; 34 : 22-30.
26 McKee JI, Finlay WE. Cortisol replacement in severely stressed patients. Lancet 1983 ; 1 : 484.
27 Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Guven M, Kelestimur F, Tutuu A. Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. Crit Care 2002 ; 6 : 251-9.
28 Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock : a systematic review and meta-analysis. Bmj 2004 ; 329 : 480.
29 Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. N Engl J Med 2008 ; 358 : 111-24
30 Matthay MA, Zimmerman GA, Esmon C, et al. Future research directions in acute lung injury : summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. Am J Respir Crit Care Med 2003 ; 167 : 1027-35.
31 Meduri GU. The role of the host defence response in the progression and outcome of ARDS : pathophysiological correlations and response to glucocorticoid treatment. Eur Respir J 1996 ; 9 : 2650-70
32 Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1987 ; 317 : 1565-70
33 Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. Am Rev Respir Dis 1988 ; 138 : 62-8
34 Meduri GU, Headley AS, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome : a randomized controlled trial. Jama 1998 ; 280 : 159-65
35 Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2006 ; 354 : 1671-84
36 SRLF/SFAR. 20e Conférence de consensus sur la corticothérapie au cours du choc septique et du SDRA. 2000

37 Salluh JI, Póvoa P, Soares M, Castro-Faria-Neto HC, Bozza FA, Bozza PT. The role of corticosteroids in severe community-acquired pneumonia : a systematic review. Crit Care. 2008 ; 12 (3) : R76. Epub 2008 Jun 11
38 Montón C, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Rañó A, Xaubet A. Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia : a pilot study. Eur Respir J 1999 ; 14 : 218-20.
39 Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome : evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids.Am J Respir Crit Care Med 2002 ; 165 : 983-91.
40 Briel M, Bucher HC, Boscacci R, Furrer H. Adjunctive corticosteroids for Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with HIV-infection.Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19 ; 3 : CD006150. Review
41 Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia : a preliminary randomized study. Am J Respir Crit Care Med 2005 ; 171 : 242-8
42 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. ; Infectious Diseases Society of America ; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults.Clin Infect Dis 2007 ; 44 Suppl 2 : S27-72.
43 de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med 2002 ; 347 : 1549-156.
44 van de Beek D, de Gans J, Mac Intyre P, Prasad K. Steroids in adults with acute bacterial meningitis : a systematic review. The Lancet Infectious Diseases 2004 ; 4 : 139-43.
45 Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau né). 17e Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse. 19 Novembre 2008, Paris, France.