GLUCOCORTICOÏDES ET CHOC SEPTIQUE : QUELLE ATTITUDE ADOPTER EN 2009 ?

Jérémie Joffre (1), Nadège Demars (1), Jean-Paul Mira (1, 2)
(1) Service de réanimation médicale, CHU Cochin St Vincent de Paul, 27 rue du Faubourg St Jacques, 75014 Paris. E.mail : jean-paul.mira@cch.aphp.fr
(2) Institut Cochin, INSERM U567, CNRS UMR 8104, Université Paris Descartes IFR 116, 75014 Paris

INTRODUCTION

Depuis les années 60, la question de l'intérêt de la corticothérapie au cours des états infectieux graves a été l'objet de controverses multiples qui ont conduit à des recommandations nationales et internationales qui n'ont de cesse d'évoluer.

Le choc septique est la principale cause de décès en réanimation, avec une mortalité de l'ordre de 50 à 60 %, qui n'a que faiblement diminuée au cours des vingt dernières années [1]. En conséquence, les études sur les traitements « adjuvants » destinés à augmenter la survie de ce syndrome se sont multipliées. De nombreuses thérapeutiques dont l'utilisation reposait sur des bases physiopathologiques solides, obtenues essentiellement par des expérimentations animales, se sont montrées inefficaces voire délétères parfois (anti-TNF, antagonistes du récepteur de l'IL–1, inhibiteurs de la phospholipase A2, anticorps anti-endotoxine…). Parallèlement à ces thérapeutiques ciblées, de nombreuses études se sont intéressées à la place de la corticothérapie dans le choc septique/sepsis sévère afin de contrôler l'hyper-inflammation initiale. Cependant, la grande variabilité des schémas thérapeutiques testés (doses, timing, critères inclusion…) et la diversité des résultats obtenus (délétères, sans effet, bénéfiques) ont provoqué une certaine confusion et ont entraîné des débats passionnés au cours des 10 dernières années, obligeant les sociétés savantes à une certaine réserve quant à l'emploi systématique de la corticothérapie dans les états infectieux sévères.

Ce texte propose de rappeler les bases physiopathologiques justifiant (a priori) la corticothérapie dans le sepsis, l'historique des grands essais cliniques et les modalités pratiques de prescription des glucocorticoïdes au cours du choc septique admises à l'heure actuelle, en rappelant le bénéfice attendu et les effets indésirables d'un tel traitement.

1. PHYSIOPATHOLOGIE DU CHOC SEPTIQUE

En réponse à une infection microbienne, l'organisme met en place une cascade de processus cellulaires et tissulaires non spécifiques ou spécifiques destinés non seulement à lutter contre l'invasion microbienne, mais aussi à maintenir l'homéostasie et à limiter et/ou réparer les lésions induites par le micro-organisme lui-même ou les cellules de défenses. L'ensemble de ces réactions complexes résultant de l'interaction hôte-pathogène conduit à la symptomatologie du sepsis. La forme la plus explosive de cette réaction de défense est le choc septique, qui est défini par la présence d'un sepsis associé à une hypotension artérielle réfractaire à une expansion volémique bien conduite et nécessitant le recours aux amines vasoactives, essentiellement la noradrénaline.

Lors du sepsis, le déclenchement de la réaction inflammatoire est directement lié à la rencontre entre les cellules du système immunitaire de l'hôte et les molécules constituantes du micro-organisme agresseur appelées PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns), comme par exemple l'endotoxine ou LPS chez les bactéries Gram-, les exotoxines des bactéries Gram+, les lipoprotéines, l'ARN viral, l'ADN bactérien ou les protéines d'enveloppe des virus. Néanmoins, la grande majorité des symptômes cliniques et des lésions tissulaires ne semble pas directement liée à l'effet cytotoxique direct du pathogène mais à une production endogène excessive de médiateurs de l'inflammation qui va conduire à l'activation en cascades de nombreux systèmes (coagulation, complément, kinines…), responsables de lésions tissulaires qui libèrent des « signaux de danger » appelés DAMPs (Danger Associated Molecular Patterns) tels que la protéine HMGB1, l'acide urique ou l'ARN. La conjonction de ces deux phénomènes est responsable dans les cas extrêmes du développement du choc septique et de la défaillance multiviscérale pouvant conduire au décès.

Les médiateurs impliqués dans le processus inflammatoire et les lésions tissulaires en réponse à une agression par un micro-organisme sont très nombreux : on cite principalement le NO, les leucotriènes, le PAF, les prostaglandines, les thromboxanes et les cytokines que l'on classe habituellement dans ce contexte en quatre groupes :

- Les « cytokines précoces » qui contribuent à l'initiation et à l'amplification de la réponse inflammatoire essentiellement IL-1, TNF-α, et IL-8.
- Les cytokines induites par les cytokines précoces l'IL-1 : IL-6, ILF, IL-11…
- Les cytokines anti-inflammatoires impliquées dans le CARS (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome) : IL-10, IL-4, IL-13.
- Les récepteurs solubles et les récepteurs antagonistes des cytokines permettant également une régulation de la réponse inflammatoire : récepteurs solubles du TNF, antagoniste du récepteur à l'IL-1…

2. GLUCOCORTICOÏDES ET SEPSIS

L'axe corticotrope joue un rôle majeur dans la régulation de la réponse au stress en général et au sepsis en particulier. Depuis plus de 50 ans on connaît les propriétés anti-inflammatoires puissantes des corticoïdes qui sont utilisées en pratique clinique quotidienne pour des pathologies inflammatoires ou dysimmunitaires telles que l'allergie, l'hypersensibilité ou les maladies auto-immunes. Les mécanismes cellulaires de cet effet anti-inflammatoire et immuno-modulateur sont complexes et leur compréhension est encore incomplète.

Ainsi, les corticostéroïdes liposolubles, traversent librement la membrane plasmique pour se lier à leur récepteur au niveau du cytosol. Le complexe

hormone/récepteur migre vers le noyau où il va se fixer sur l'ADN au niveau de séquences régulatrices, spécifiques ou non, appelées GRE (Glucocorticoïdes Responsive Element). Cette liaison va, selon le cas, réprimer ou amplifier la transcription d'un grand nombre de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire (Figure 1). En particulier, les corticostéroïdes induisent une augmentation de la transcription de l'inhibiteur de NF-κB (I-κB) [2, 3] dont la liaison dans le cytosol avec NF-κB empêche sa translocation au noyau et par conséquent prévient l'activation de nombreux gènes dont ceux impliqués dans la production de médiateurs pro-inflammatoires et l'activation des cellules T. La production de prostaglandines est également inhibée par au moins 3 mécanismes différents (Figure 1) [4] :

- L'induction et l'activation de l'annexine 1 qui inhibe la phospholipase A2 (PLA2) diminuant ainsi la synthèse d'acide arachidonique et la production de prostaglandines, thromboxanes, prostacyclines et leukotriènes.
- L'induction de la MAPK phosphatase 1 qui bloque la voie de signalisation de MAP kinase
- L'inhibition de la Cox-2 secondaire à l'inhibition de la translocation nucléaire de NF-κB.

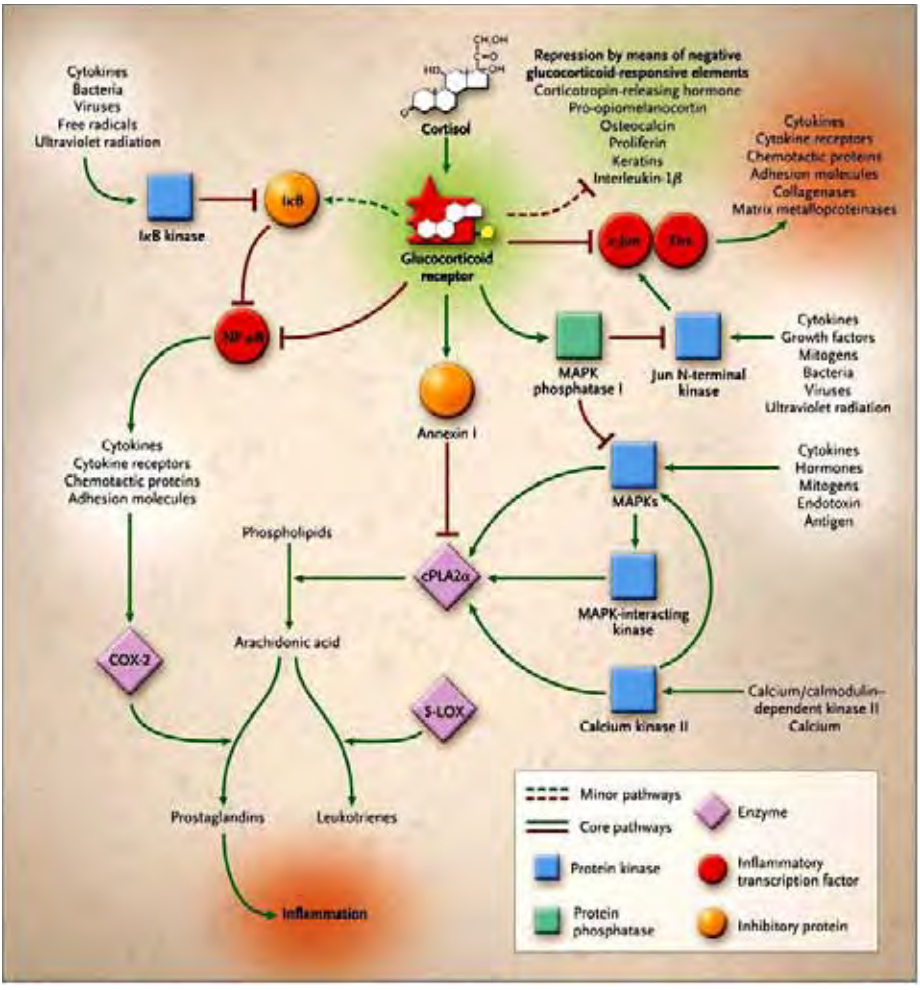

Figure 1 : *Mécanismes d'inhibition des médiateurs lipidiques par les glucocorticoïdes. (D'après Rhen T ; NEJM 2005 [4])*

Néanmoins, ces mécanismes, qui impliquent une régulation de la transcription, nécessitent un certain délai inhérent aux processus cellulaires. D'autres mécanismes, impliqués dans les effets quasi immédiats des corticoïdes, sont très certainement à découvrir.

Parallèlement à ses effets anti-inflammatoire et immuno-modulateur, la corticothérapie a des actions vaso-actives qui ont un intérêt certain pour lutter contre la vasodilatation présente lors du sepsis. Ainsi, on connaît depuis longtemps l'association entre hypertension artérielle et excès de cortisol qu'il soit endogène comme dans le syndrome de Cushing ou exogène, conséquence d'un traitement par stéroïdes. Au début du choc septique, plusieurs modèles animaux ont suggéré une augmentation de la sensibilité vasculaire à la noradrénaline en termes de pression artérielle [5]. Les mécanismes de cette hyperréactivité pourraient être un blocage direct de la guanylate cyclase et l'inhibition ou la diminution de production de médiateurs vasodilatateurs (leucotriènes, prostaglandines…) par les mécanismes sus-cités et liée à une production initiale de stéroïdes. Les corticoïdes ont d'autres propriétés qui peuvent expliquer leurs effets vasoactifs lors du choc septique. Ainsi, en 2000, une étude montrait que l'administration d'un bolus de 50 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone au cours du choc septique permettait d'obtenir une meilleure réponse vasopressive à la phenylephrine par rapport au groupe témoin [6]. Cette réponse est la conséquence d'une sensibilisation de l'endothélium vasculaire aux catécholamines grâce à un effet inhibiteur des stéroïdes sur la « down-régulation » des récepteurs β adrénergiques [7]. Keh et al [8] ont également montré en 2002 que les taux plasmatiques de NO étaient moindres chez les patients recevant 200 $mg.j^{-1}$ d'hydrocortisone et que ces taux de NO étaient positivement corrélés avec la durée et la dose de noradrénaline nécessaires pour maintenir des paramètres hémodynamiques corrects chez les patients en choc septique. Il existe donc une bonne concordance entre les effets observés in vitro chez l'animal et in vivo dans les essais cliniques, permettant d'envisager un impact favorable des corticoïdes sur l'hémodynamique au cours du choc septique, notamment par le biais d'une sensibilisation aux catécholamines.

3. RATIONNEL À L'INSTAURATION D'UNE CORTICOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE AU COURS DU SEPSIS GRAVE

Depuis 1911 et la première description, par Waterhouse, de l'insuffisance surrénale aiguë au cours d'un état infectieux grave, il est établi qu'un grand nombre de patients présente une réponse inappropriée de l'axe corticotrope en cas de sepsis sévère ou de choc septique. On considère que les patients ayant une réponse nulle ou insuffisante à un test de stimulation, le plus souvent par ACTH, ont une insuffisance surrénale « fonctionnelle relative » témoignant du dépassement des capacités de l'organisme à assurer l'homéostasie hémodynamique et à contrôler la réaction inflammatoire. Cette insuffisance surrénale « relative » semble associée à une plus grande sévérité du choc, à une dysfonction myocardique plus marquée, à une diminution de la sensibilité vasculaire aux catécholamines et à une mortalité accrue au cours des états infectieux graves. Il a ainsi été proposé d'établir 3 groupes pronostiques au cours du choc septique basés sur la cortisolémie basale et la réponse surrénalienne à une stimulation par ACTH (Figure 2) [9].

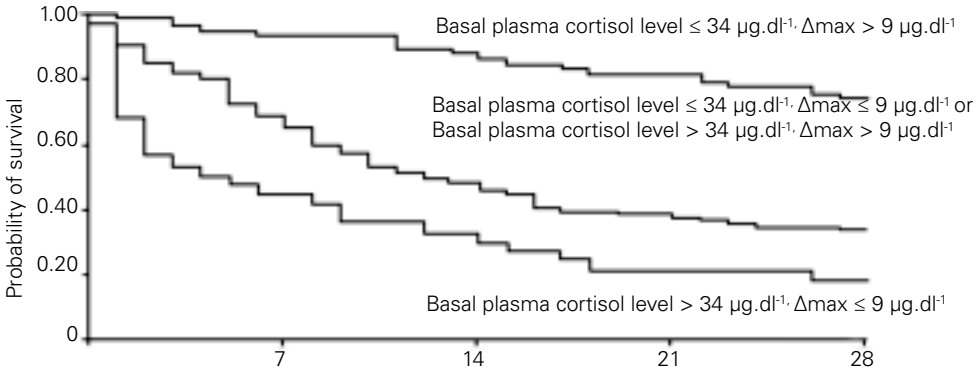

***Figure 2** : Pronostic des patients en choc septique en fonction de la réponse de leur axe cortico-surrénalien (D'après Annane D JAMA 2000) [9]*

Néanmoins, l'incidence de cette insuffisance surrénale relative varie considérablement selon les seuils de cortisol de base arbitrairement choisis et les tests dynamiques utilisés (10 à 77 %) [10]. De nombreux auteurs [11, 12] ont proposé des critères diagnostiques de cette insuffisance surrénalienne au cours du choc septique, associant le plus souvent un taux basal de cortisol plasmatique < 10 µg.dl^{-1} et une réponse faible au test de stimulation (synacthène 250 µg ou métopyrone) caractérisée par une augmentation de la cortisolémie < 9 parfois 6 µg.l^{-1}. Plusieurs travaux expérimentaux [13] ont démontré l'absence de reproductibilité du test dynamique en situation de stress chez un même individu et une grande variabilité des techniques de dosage. Ainsi, la sensibilité du test au synacthène au cours du choc septique serait de 68 % et sa spécificité de 65 %. Cette définition est encore plus difficile si l'on tient compte du syndrome de résistance tissulaire aux corticoïdes lié aux cytokines pro-inflammatoires qui s'observe dans les états septiques graves. Les mécanismes physiopathologiques de ce syndrome sont multiples et encore mal connus : diminution de l'affinité des récepteurs au cortisol, augmentation de l'activité de la 11βhydroxystéroide-déshydrogénase de type 2 inactivant le cortisol, diminution de la densité cytosolique des récepteurs aux corticoïdes. La dysfonction de l'axe corticotrope au cours du choc septique est donc multimodale. C'est pourquoi le terme CIRCI (critical illness-related corticosteroid insufficiency) récemment proposé [14] semble être plus approprié que la dichotomie habituelle entre insuffisance surrénale relative et absolue pour désigner les perturbations du fonctionnement de l'axe corticotrope dans les situations de stress majeurs (état de choc, SDRA, arrêt cardiaque).

En conclusion, le diagnostic d'insuffisance surrénalienne au cours du sepsis est difficile. Il n'existe aucun seuil de cortisol qui permette de faire la preuve absolue du bon fonctionnement de l'axe corticotrope. De plus les performances des tests dynamiques réalisables en réanimation semblent insuffisantes dans les états septiques graves pour identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement par corticostéroïdes. Malgré cela, une corticothérapie a été proposée depuis longtemps comme traitement adjuvant de la prise en charge des sepsis graves.

4. ESSAIS CLINIQUES : DEUX GRANDES PÉRIODES

Comme indiquée précédemment, les données physiopathologiques, observationnelles et expérimentales semblent plaider de manière unanime en faveur de l'usage des stéroïdes dans le choc septique ; l'identification précise des patients pouvant en bénéficier et les modalités d'un tel traitement ont été l'objet de plusieurs études, avec des résultats variables et parfois contradictoires.

4.1. LES FORTES DOSES DE CORTICOÏDES

Dès les années 60 les corticostéroïdes ont été administrés dans les états infectieux graves pour leurs effets anti-inflammatoires, et ce jusque dans les années 90. On trouve ainsi dans la littérature plus de 50 essais thérapeutiques, le plus souvent sur des effectifs faibles, dont l'intervention consiste à administrer des doses $\geq$ 30 mg.kg^{-1}, principalement en bolus, pour des durées inférieures à 3 jours. Durant cette période on retrouve 9 études contrôlées randomisées réalisées contre placebo, sur des effectifs corrects. Ces études ont donné lieu à plusieurs méta-analyses [15-17] dont les résultats s'accordent sur l'absence de bénéfice sur la survie à 28 jours, voire suggèrent l'effet délétère de tels schémas de traitement sur la survie. Ces résultats peu encourageants ont conduit à l'abandon des glucocorticoïdes jusqu'à la fin des années 90, période à laquelle ont émergé le concept d'insuffisance surrénale relative et la reconnaissance des propriétés « vaso-sensibilisatrices » des corticoïdes utilisés à faibles doses.

4.2. CORTICOÏDES À FAIBLES DOSES OU CORTICOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE

En 1998, Bollaert et al [18] publiaient une étude comparant, chez des patients en choc septique nécessitant des catécholamines depuis plus de 48 heures, l'utilisation d'hemisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 300 mg.j^{-1} pendant 5 jours vs placebo. Sur une série de 42 patients, il mettait en évidence une amélioration statistiquement significative de la réversibilité du choc à J7 ($p = 0,007$), permettant une réduction des doses d'amines dès J1. Cet effet favorable sur la durée du choc était corrélé de manière forte à la probabilité de survie à 28 jours et comparable chez les patients répondeurs ou non au test au synacthène réalisé dans les 24 heures précédant l'inclusion.

Les résultats prometteurs de cette étude relancèrent les publications sur le sujet. Annane et al [19] ont présenté en 2002 une imposante cohorte de 300 patients en choc septique, randomisée en 2 groupes recevant soit un traitement par hydrocortisone 200 mg.j^{-1} associé à 50 µg.j^{-1} de fludrocortisone, soit un placebo. Les traitements étaient administrés pour une durée de 7 jours et étaient arrêtés sans décroissance progressive des doses. Les patients étaient inclus dans les 8 premières heures du choc après réalisation d'un test au synacthène. Cette étude montrait une différence statistiquement significative de la mortalité à 28 jours en faveur du groupe recevant le traitement par stéroïdes (HR : 0,71 [0,53 - 0.97] $\pi = 0,03$). Comme dans l'étude de Bollaert, la durée du choc et les doses d'amines requises étaient inférieures dans le groupe recevant des stéroïdes par rapport au groupe placebo. Une analyse en sous-groupe ne retrouvait un bénéfice de survie que chez les patients non répondeurs au test au synacthène ($p = 0,02$).

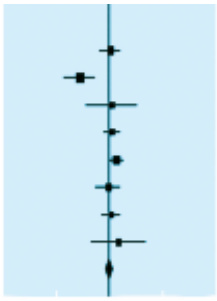

Figure 3 : *Meta-analyse des études sur les corticoïdes fortes doses dans le sepsis. (D'après Annane BMJ 2004 [17])*

Du fait de ces résultats, la conférence de consensus française élaborée par la SFAR et la SRLF se prononçait en 2005 en faveur de l'utilisation d'un tel traitement adjuvant : « La corticothérapie est recommandée précocement au cours du choc septique chez les patients non répondeurs à l'injection de 250 µg d'ACTH (augmentation de la cortisolémie ≤ 9 µg.dl^{-1}) (grade B). L'hémisuccinate d'hydrocortisone à la posologie de 200 à 300 mg.j^{-1} est recommandé pendant au moins 5 jours, suivi d'une décroissance progressive (grade E) ». D'autres sociétés savantes et groupes d'experts ont, à la même époque, diffusé des recommandations similaires.

4.3. CORTICUS SÈME LE DOUTE

Après plusieurs années d'utilisation quasi mondialement admise, un groupe d'étude pour la corticothérapie faibles doses au cours du choc septique (CORTICUS) a relancé la controverse en publiant en 2008 un essai thérapeutique négatif [20] sur 499 patients en choc septique dont les résultats contredisent les deux études précédentes. Dans cette étude, les patients étaient inclus dans les 72 premières heures du choc, après réalisation d'un test au synacthène et étaient randomisés en 2 groupes recevant soit un placébo soit 200 mg.j^{-1} d'hydrocortisone pendant 5 jours suivis d'une décroissance progressive sur 6 jours. Cette étude ne montrait aucune différence de mortalité à J28 entre les deux groupes, y compris chez les patients non répondeurs au test au synacthène (p = 0,69). Par ailleurs, aucun bénéfice en termes de durée du choc ou de doses d'amines administrées n'était mis en évidence par cette étude. Ces résultats décevants ont été vivement critiqués par les défenseurs de la corticothérapie. Plusieurs limites méthodologiques de ce travail ont été ainsi soulevées :

- Les auteurs ont eu des difficultés de recrutement motivant l'arrêt de l'étude après inclusion de seulement 499 patients alors que l'effectif nécessaire calculé était de 800 patients, entraînant une diminution significative de la puissance, et donc de la valeur des conclusions de cette étude.
- Les difficultés de recrutement ont poussé les auteurs à inclure des patients « moins graves » que dans les études précédentes : en effet la définition retenue de l'état de choc dans cette étude est une PAS < 90 mmHg malgré

une expansion volémique ou le recours aux amines. De ce fait, un certain nombre de patients inclus ont présenté un sepsis sévère et non un choc septique. Cette différence avec l'étude d'Annane et al en 2002, dans laquelle seuls des patients en choc septique avaient été inclus, explique en partie la différence de mortalité des groupes contrôle entre les deux études : 36 % dans l'étude CORTICUS versus 63 % dans l'étude de Annane et al ; ainsi que probablement la moindre proportion de patients non répondeurs au test au synacthène (46 % dans CORTICUS versus 76 % dans l'étude d'Annane et al en 2002).

- Enfin, 24 % des patients pour lesquels une documentation microbiologique était disponible dans CORTICUS n'avaient pas reçu un traitement antibiotique adéquat, rendant difficile l'analyse de la non-efficacité d'un traitement adjuvant dans ces conditions.

5. EFFETS INDÉSIRABLES ET IMPACT THÉRAPEUTIQUE DE LA CORTICOTHÉRAPIE

On ne peut envisager l'utilisation des corticoïdes sans connaître les multiples effets indésirables potentiellement liés à un tel traitement : ulcère gastroduodénal, infections, décompensation d'un diabète, neuromyopathie. Cependant, malgré ce risque théorique, la plupart des essais cliniques sur le sujet n'ont pas mis en évidence d'effets délétères majeurs. En particulier il n'existe pas d'augmentation du risque de saignement digestif par ulcère gastroduodénal lors de l'utilisation de faibles doses de corticoïdes. De la même manière le risque d'infections secondaires nosocomiales précoces ou d'aggravation de l'infection initiale ne semble pas augmenter chez les patients recevant par ailleurs une antibiothérapie adaptée. Dans l'étude CORTICUS une récidive du choc et de l'infection initiale semblait plus fréquente chez les patients recevant une corticothérapie (OR : 1,37 [1,05 – 1,79]). Ces données avaient été précédemment associées lors de l'usage de corticostéroïdes à doses anti-inflammatoires, et on peut penser que ce résultat est lié à la fréquence élevée d'une antibiothérapie probabiliste inadéquate plutôt qu'à l'effet propre des glucocorticoïdes.

Malgré cette apparente innocuité, il faut noter que plusieurs études ont mis en évidence une tendance à l'hyperglycémie plus prononcée chez les patients traités par corticothérapie. Ces données doivent être confirmées par d'autres études, mais il est recommandé d'obtenir un contrôle glycémique satisfaisant par insulinothérapie, quel que soit le schéma d'administration choisi. Certains auteurs [21] préconisent également une perfusion continue de corticoïdes plutôt que l'administration séquentielle par bolus successifs, afin de permettre un meilleur contrôle glycémique. De la même façon, une étude rapporte une incidence accrue d'hypernatrémie chez les patients traités par hydrocortisone, sans réelle conséquence clinique.

La corticothérapie en réanimation a par ailleurs été associée à une augmentation du risque de développer une polyneuropathie de réanimation, en particulier lorsqu'elle est associée à l'utilisation prolongée de curare. Les études précédentes ne retrouvent cependant pas d'augmentation de l'incidence de cette complication chez les patients traités par hydrocortisone à faibles doses.

CONCLUSION : QUELLE ATTITUDE PRATIQUE A ADOPTER EN 2009 ?

Devant une telle abondance de données parfois incohérentes, et l'intensité de la controverse, l'attitude du praticien doit rester simple et standardisée. Ainsi, les recommandations internationales publiées par la Surviving Sepsis Campaign [22] en 2008 proposent une utilisation rationnelle des corticoïdes dans le choc septique prenant en compte les données les plus récentes de la littérature :

Il convient de réserver l'utilisation de corticoïdes aux patients présentant un choc septique (et non un sepsis sévère) et dont l'hémodynamique reste instable malgré un remplissage vasculaire adapté et qui ne répondent qu'insuffisamment à l'administration de vasopresseur (Grade 2C). Aucun seuil de catécholamines n'est fixé par les auteurs pour définir la « réponse tensionnelle insuffisante » mais les experts semblent s'accorder sur une dose $\geq$ 0,5 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ d'adrénaline ou de noradrénaline.

Il n'est pas nécessaire de réaliser d'exploration de l'axe corticotrope avant d'envisager une telle thérapeutique (Grade 2B).

L'hydrocortisone est la molécule de première intention dans cette indication (Grade 2B).

La dose préconisée doit être inférieure à 300 $mg.j^{-1}$ (Grade 1A), mais les auteurs ne se prononcent pas sur la durée du traitement. Les données de la littérature nous incitent à recommander un traitement de 5 à 7 jours si le choc persiste. Les schémas proposés par les experts sont soit 200 $mg.j^{-1}$ en 4 injections soit un bolus de 100 mg suivi d'une perfusion continue de 240 $mg.j^{-1}$. Il convient également de réaliser une diminution progressive des doses en fin de traitement pour éviter un rebond du choc : 50 mg/12 h pendant 3 jours puis 50 mg/24 h pendant trois jours avant l'arrêt complet.

Il n'est pas nécessaire d'associer un traitement adjuvant par fludrocortisone si l'hydrocortisone est utilisée (Grade 2C). Deux essais cliniques randomisés sont actuellement en cours pour déterminer l'existence ou non d'un bénéfice associé à l'utilisation de fludrocortisone.

Ces recommandations permettent donc d'avoir une attitude thérapeutique éclairée malgré des niveaux de preuve relativement faibles. Ainsi, on rappellera que la corticothérapie reste un traitement adjuvant du choc septique et, si elle permet une diminution de la durée du choc et une augmentation de la survie chez un sous-groupe de patients identifiés, elle ne doit s'envisager qu'après la mise en route d'un traitement étiologique par antibiothérapie probabiliste secondairement adaptée à la documentation microbiologique, l'éradication parfois chirurgicale du site infecté et une expansion volémique associée à un traitement vasopresseur titré sur des paramètres dynamiques. En cas d'utilisation de corticoïdes le praticien veillera à maintenir l'équilibre glycémique, une natrémie optimale et sera attentif à la possibilité d'une infection secondaire (Tableau I).

Tableau I

Résumé des recommandations d'utilisation des corticoïdes dans le choc septique

	Recommandation	Grade
Indication	Choc septique réfractaire à l'administration de vasopresseur (0,5 mg/H d'adrénaline ou de noradrénaline)	2C Avis d'experts
Traitement	Hydrocortisone IV	2B
Posologie	< 300 mg/j (200 mg/j)	1A Avis d'experts
Durée	5 à 7 jours	Avis d'experts
Décroissance	Progressive sur 6 jours	Avis d'experts
Traitement associé	Pas de fludrocortisone	2C
Précaution	Pas de test au synacthène	2B

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Annane D, Aegertner P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:165-72

[2] McKay LI, Cidlowski JA. Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-kappa B and steroid receptor-signaling pathways. Endocr Rev 1999;20:435-59

[3] De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. Interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. Endocr Rev 2003;24:488-522

[4] Rhen T, Cidolski J. Antiinflammatory action of Glucocorticoids- New mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005;353:1711-23

[5] Yard AC, Kadowitz PJ : Studies on the mechanism of hydrocortisone potentiation of vasoconstrictor responses to epinephrine in the anesthetized animal. Eur J pharmacol 1972;20:1-9

[6] Bellisant E, Annane D. Effect of hydrocortisone on phenylephrine : mean arterial blood pressure dose reponse relationship in septic shock. Clin Pharmacol Ther, 2000;68:293-303

[7] Saito T, Takanashi M, Gallagher E, et Al. Corticosteroids effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: Hemodynamic study and beta adrenergic receptor assay. Intensive Care Med. 1995

[8] Keh D, Boehnke T, Weber-Carstens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone inseptic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:512-20

[9] Annane D, Sébille V, Troché G, Raphae l JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. JAMA 2000;283:1038–1045

[10] Keh D, Sprung CL. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: an evidence-based review. Crit Care Med 2004;32: 527–33

[11] Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock.Crit Care Med 2003;31: 141-45

[12] Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez JC, Abe E, Boudou P. Diagnosis of Adrenal Insufficiency in Severe Sepsis and Septic shock. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1319-26

[13] Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. N Engl J Med 2003;348:727–34

[14] Marik P.E; Pastores S.M; Annane D; Meduri U, Sprung C.L.; Arlt W; Keh D; Briegel J; Beishuizen A; Dimopoulo I;Tsagarakis S ; Singer Z; Chrousos G; Zaloga G; Bokhari F; Vogeser M, Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine;Crit Care Med 2008; 36:1937-48
[15] Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. Crit Care Med 1995;23:1430-9
[16] Lefering R, Neugebauer EAM. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. Crit Care Med 1995;23:1294-303
[17] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D and Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. BMJ 2004;329:480-8
[18] Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med 1998;26:645-50
[19] Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002;288:862-71
[20] Sprung C, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss Y, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre P-F, Reinhart K, Cuthbertson B, Payen D,and Briegel J, for the CORTICUS Study Group. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. N Engl J Med 2008;358:111-24
[21] Loisa P, Parviainen I, Tenhunen J, Hovilehto S, Ruokonen E: Effect of mode of hydrocortisone administration on glycemic control in patients with septic shock. A prospective randomized trial. Crit Care 2007;11:R21
[22] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008,36:296-327