

Place des corticoïdes dans le sepsis grave

D. ANNANE

Points essentiels

- Les corticoïdes modulent la réponse inflammatoire au sepsis par des mécanismes génomiques et non-génomiques.
- Le sepsis peut se compliquer d'une dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal contribuant à la pérennisation du processus inflammatoire.
- Un traitement de courte durée par fortes doses de corticoïdes ne doit pas être envisagé dans la prise en charge du sepsis sévère.
- La corticothérapie doit être, au mieux, prescrite sous la forme d'hydrocortisone à la dose de 200 mg/jour.
- La durée du traitement doit être au minimum de 5 jours à pleine dose.
- L'analyse des essais randomisés confirme que cette stratégie de traitement, prolongé par faibles doses de corticoïdes, améliore la mortalité du choc septique.
- Cette stratégie permet de réduire la durée du choc, des défaillances d'organe et du séjour en réanimation.
- Il est indispensable de surveiller quotidiennement l'apparition d'une infection secondaire par des prélèvements bactériologiques ; de prévenir les lésions gastroduodénales de stress ; d'éviter l'association corticoïdes et curares.
- L'association de Fludrocortisone est optionnelle sauf si on choisit de traiter les patients par dexaméthasone, dépourvue d'activité minéralocorticoïde.
- L'intérêt de ce traitement reste à établir chez l'enfant.

Correspondance : Service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Raymond Poincaré (APHP), Université de Versailles SQY, 92340 Garches, France. Tél. : 01 47 10 77 87. Fax : 01 47 10 77 83. E-mail : djillali.annane@rpc.aphp.fr

1. Introduction

Le choc septique est la cause la plus fréquente de décès des patients de réanimation. Le choc septique succède au sepsis et au sepsis sévère dans le cadre d'un continuum nosologique : le sepsis associe infection et manifestations cliniques d'inflammation ; le sepsis sévère est caractérisé par l'apparition de la dysfonction d'un ou plusieurs organes (troubles de la conscience, oligoanurie, hypoxémie, etc.) chez un patient atteint de sepsis ; le choc septique correspond au sepsis sévère compliqué d'une hypotension persistante et réfractaire au remplissage vasculaire (1).

La mortalité du choc septique reste élevée et avoisine aujourd'hui encore 50 %. Elle est liée aux défaillances viscérales qui accompagnent ou succèdent au choc. Ces défaillances concernent souvent plus de deux organes et constituent le syndrome de défaillance multiviscéral (SDMV).

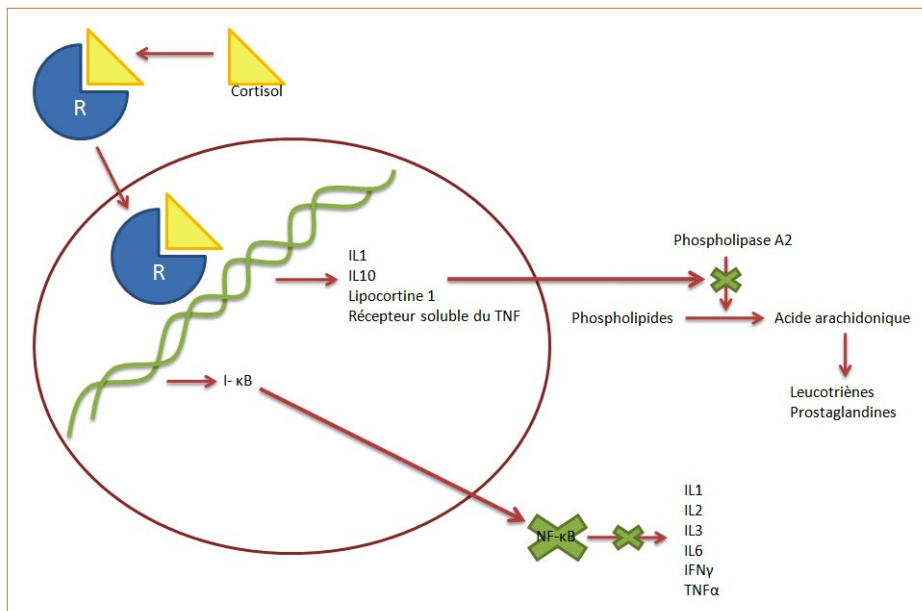
2. Principes généraux de l'activité anti-inflammatoire des corticoïdes

Lors d'une agression tissulaire, le premier mécanisme de défense, non spécifique, mis en route par l'organisme, est la réponse inflammatoire. Le plus souvent elle est protectrice, strictement contrôlée par de multiples systèmes régulateurs pro et anti-inflammatoires (cytokines, complément, éléments du système de coagulation, histamine, bradykinine, sérotonine, prostaglandine...). Parfois, la réaction inflammatoire peu s'emballer et devenir agressive pour l'organisme. C'est le cas dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et dans le choc septique. Dans l'optique de contrer cette réaction délétère, de nombreux médicaments ciblant des étapes de la cascade de l'inflammation ont été essayés, dont les corticoïdes.

L'action anti-inflammatoire des corticoïdes est liée à l'inhibition de la transcription de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires d'une part, et à une stimulation de la synthèse de facteurs anti-inflammatoires d'autre part.

En effet, les gluco-corticoïdes se lient dans la cellule à un récepteur cytosolique. Le complexe ainsi formé pénètre dans le noyau pour interagir avec des régions spécifiques de l'ADN, les glucocorticoïdes responsive elements (GRE), ce qui aboutit à l'activation ou à l'inhibition de plusieurs milliers de gènes impliqués dans la régulation de l'inflammation. Ainsi, les gluco-corticoïdes induisent d'une part une augmentation de la synthèse de I- κ B (Inhibitor of NF- κ B) qui, une fois phosphorylé par une protéine kinase C, se lie avec NF- κ B et le retient dans le cytoplasme de la cellule sous une forme inactive, l'empêchant ainsi de migrer vers le noyau de la cellule et d'induire la transcription de cytokines pro-inflammatoires, et ainsi diminue l'activité des macrophages et des neutrophiles. Ce sont aussi de puissants inhibiteurs de protéases et de la production de NO par

Figure 1 – Mécanisme moléculaire d'action des corticoïdes



la NO-synthase inducible. D'autre part, ils induisent la synthèse de facteurs anti-inflammatoires, qui vont notamment déprimer la synthèse de prostaglandines et de leucotriènes, en inhibant l'activité de la phospholipase A2 (Figure 1).

3. Contrôle de l'inflammation et notion d'insuffisance surrénale au cours du sepsis

La présence d'un agent infectieux dans l'organisme, reconnu comme étranger par les cellules de l'immunité naturelle (macrophages, monocytes), va déclencher la cascade de l'inflammation, aboutissant à une réaction générale et sévère. On va alors assister à un afflux de différents types de cellules sur le site de l'infection. Ce phénomène est lié à l'action coordonnée, d'une part de facteurs chimiotactiques, d'autre part de molécules d'adhérence exprimées à la surface des cellules sanguines circulantes et sur les autres surfaces de contact (endothélium, matrice extracellulaire), mais aussi de médiateurs vasomoteurs (histamine des mastocytes, sérotonine des plaquettes), permettant une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Les facteurs chimiotactiques recrutent mais aussi activent les cellules pour les rendre plus sensibles à l'action d'autres médiateurs grâce à l'expression accrue de molécules de surface (molécules d'adhérence, récepteurs de cytokines, de chémokines). Les cellules recrutées dans les tissus-cibles interagissent localement avec différents médiateurs libérés dans le foyer inflammatoire.

L'activation des cellules recrutées entraîne la production de chémokines et de cytokines comme l'IL-1, l'IL-6, le TNF α , l'interferon γ et le MIF, qui favorisent l'entretien et l'amplification de la réponse inflammatoire par augmentation de la synthèse des éicosanoïdes (prostaglandines, leucotriènes) et du PAF. Elles sont produites en excès lors du choc septique, entraînant une altération du tonus et de la perméabilité vasculaire, expliquant en partie la physiopathologie de la défaillance d'organe, qui ferait intervenir à la fois des anomalies de perfusion mais aussi une atteinte cytotoxique directe des agents infectieux ou des produits dérivés de l'infection.

Parallèlement, il se met en place un rétrocontrôle négatif, par le biais de cytokine anti-inflammatoire (2), mais aussi de l'axe hypothalamo-hypophysaire. En effet, les signaux neuronaux, endocriniens et cytokiniques parvenant à l'hypothalamus lors du sepsis, vont induire la synthèse de CRH, et donc la sécrétion d'ACTH par l'antéhypophyse, et la production de cortisol par les surrénales, qui aura une activité anti-inflammatoire. Cela permet le maintien de l'homéostasie au cours du stress. Mais cette réponse endocrine peut être altérée lors du sepsis, avec un taux circulant basal de cortisol élevé et un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire au cours des tests d'évaluation dynamiques (test au Synacthène). Cette altération de la réponse endocrine peut résulter des cytokines, d'une apoptose neuronale (activation de la NO synthase), des lésions ischémiques, métaboliques et iatrogènes.

Ainsi l'utilisation des corticoïdes lors du choc septique est basée sur cette double action : anti-inflammatoire, et substitutive de l'insuffisance surrénalienne.

4. Données expérimentales et cliniques

Les premières évaluations de la corticothérapie dans le sepsis sévère ont été faites avec de fortes doses de corticoïdes. Une méta-analyse concluait à l'absence d'effet favorable sur la morbi-mortalité mais à une augmentation du nombre de décès secondaires aux infections (3).

Cependant, dans la mesure où l'insuffisance surrénale peut contribuer à l'instabilité hémodynamique et entretenir l'inflammation et lorsque l'on sait que les glucocorticoïdes peuvent expérimentalement améliorer la réponse vasculaire aux catécholamines endogènes, différentes stratégies thérapeutiques ont été proposées.

Ainsi depuis 1998, toutes les études randomisées ont évalué de faibles doses de corticoïdes (hydrocortisone 200 à 300 mg/jour ou équivalent pendant en moyenne 1 semaine). Une revue systématique avec méta-analyse, récemment publiée, a regroupé les données de 17 essais randomisés (n = 21 38 patients) et 3 essais quasi-randomisés (n = 246) (4). La mortalité à 28 jours, toutes études confondues (fortes ou faibles doses de corticoïdes), était de 388/1 099 (35,3 %) sous corticoïdes *versus* 400/1 039 (38,5 %) sous placebo, pour les études ran-

domisées (soit un $RR = 0,84$; 95 % IC, 0,71 – 1,00 ; $P = 0,05$; $I^2 = 53$ % modèle randomisé) et 28/121 (23,1 %) vs 24/125 (19,2 %) pour les études quasi randomisées ($RR, 1,05$, 95 % CI, 0,69-1,58 ; $P = 0,83$). Comme le montre la statistique « I^2 », il existe une forte hétérogénéité dans les résultats. L'explication de cette hétérogénéité pourrait reposer sur des stratégies thérapeutiques différentes. Ainsi, pour les 12 essais randomisés ayant évalué un traitement prolongé (au moins 5 jours avant décroissance) par faibles doses de corticoïdes (300 mg ou moins d'hydrocortisone équivalent par jour), la mortalité à 28 jours était de 236/629 (37,5 %) versus 264/599 (44 %) ($RR, 0,84$; 95 % IC, 0,72-0,97 ; $P = 0,02$). Par ailleurs, cette méta-analyse a montré une augmentation de la probabilité de guérir du choc (6 études ; 322/481 (66,9 %) versus 276/471 (58,6 %) ; $RR, 1,12$; 95 % IC, 1,02 – 1,23 ; $P = 0,02$; $I^2 = 4$ %) et diminue la durée de séjour en réanimation de 4,49 jours (8 études ; 95 % IC, – 7,04 to –1,94 ; $P = 0,001$; $I^2 = 0$ %). Pour les études ayant analysé l'effet du traitement selon l'existence d'une insuffisance surrénale (delta cortisol inférieur à 9 microgrammes/dl), le bénéfice en terme de mortalité n'est pas clairement mis en évidence (6 études, $P = 0,06$), probablement du fait d'un manque de puissance. L'analyse de sensibilité en retirant l'étude française (5) retrouve toujours un bénéfice significatif en terme de réduction de mortalité (11 études, $P = 0,04$). Enfin, la méta-régression confirme une forte relation inverse entre la dose de corticoïdes, la durée du traitement à pleine dose et la probabilité de survie.

L'étude CORTICUS (7) qui a inclus 499 patients en choc septique modéré s'est accompagné d'une réduction de la durée du choc (indépendamment de la réponse au test au Synacthène) et d'une résolution plus rapide des défaillances d'organes mais ne retrouve pas de bénéfice en termes de mortalité. Il est cependant probable que cette étude manque de puissance car son objectif était de mettre en évidence une diminution de 10 % de la mortalité dans le groupe traité par hydrocortisone pour une mortalité de 50 % dans le groupe placebo. Étant donné la moindre gravité du groupe témoin, il aurait fallu inclure 1 500 patients et non 500 dans l'étude.

Ainsi, selon les dernières recommandations, l'administration de faibles doses d'hydrocortisone 50 mg toutes les 6 heures pendant 5 jours (puis décroissance progressive) est réservée aux patients adultes présentant un choc septique grave répondant mal au remplissage vasculaire et aux catécholamines dans les 24 premières heures (7).

Par ailleurs, la réalisation de tests dynamiques n'est pas systématique pour identifier les patients qui recevront de l'hydrocortisone. Cependant le test au Synacthène reste le meilleur test diagnostique de l'insuffisance surrénale à la dose de 250 µg ou de 1 µg et en utilisant comme critère de jugement la variation du taux de cortisol plasmatique ($T_{60} - T_0 < 9$ µg/dL) ou le taux de cortisol basal ($T_0 < 10$ µg/dL). Le dosage du cortisol libre ne présente pas d'intérêt diagnostique (10).

L'adjonction de 50 µg/jour de 9 α-fludrocortisone est quant à elle, discutée. Il semble pourtant que son effet soit important et peut-être même prédominant.

Elle est recommandée en cas d'utilisation d'un glucocorticoïde ne présentant pas d'effet minéralocorticoïde. L'administration se fait par voie gastro-entérale ou per os, elle est possible même en cas d'aspiration digestive continue par clamage de la sonde naso-gastrique pendant 30 minutes.

Le sevrage de la corticothérapie substitutive peut être débuté au moment du sevrage des catécholamines, mais dans tous les cas jamais avant le 5^e jour de traitement (4).

5. Effets secondaires des corticoïdes

Un traitement par corticoïde à forte dose ou prolongé nécessite une surveillance pour éviter l'apparition de complications. En effet, leur effet anti-inflammatoire serait susceptible de masquer une infection débutante, et ils pourraient être à l'origine d'un déséquilibre glycémique, facteur de mauvais pronostic en réanimation.

Une récente métaanalyse (4) regroupant 20 études de 1963 à 2009 (2 063 patients) concernant l'utilisation des corticoïdes dans le choc septique, ne montre pas d'augmentation de risque de surinfection (14 études, 184/998 (18,4 %) vs 170/950 (17,9 %) ; P = 0,92 ; I2 = 8 %) de saignement digestif (13 études, 65/800 (8,1 %) vs 56/764 (7,3 %) ; P = 0,50 ; I2 = 0 %), ou de neuro-myopathie de réanimation (3 études ; 4/407 (1 %) vs 7/404 (1,7 %) ; P = 0,58 ; I2 = 30 %). En revanche, ce traitement induit une augmentation du risque d'hyperglycémie (9 études ; 363/703 (51,6 %) vs 308/670 (46 %) ; P = 0,001 ; I2 = 0 %) et d'hypermnatrémie (3 études ; 127/404 (31,4 %) vs 77/401 (19,2 %) ; P = 0,001 ; I2 = 0 %).

6. Conclusion

Dans le choc septique, un traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone chez des patients adultes présentant un choc septique grave répondant mal au remplissage vasculaire et aux catécholamines dans les 24 premières heures, est recommandé. L'association de fludrocortisone reste discutée. Le traitement ne doit pas excéder la dose quotidienne de 200 mg/jour administrée en 4 bolus ou en perfusion continue, et doit être prolongé au moins 5 jours avant décroissance progressive. Alternativement, les cliniciens peuvent considérer un traitement à pleine dose pendant 7 jours puis arrêt sans décroissance. La réalisation du test au Synacthène reste optionnelle, néanmoins le caractère répondeur au test et l'absence d'amélioration clinique après 24 heures de traitement peuvent aider à la décision d'arrêt du traitement.

Références

1. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. Lancet. 2005 ; 365(9453) : 63-78.
2. Chrousos GP. The stress response and immune function: clinical implications. the 1999 novera h. spector lecture. Ann N Y Acad Sci 2000 ; 917 : 38-67.
3. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Heyland DK, King D, Lansang, MA, and Fisher CJ. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. Crit Care Med 1995 ; 23(8) : 1430-9.
4. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. JAMA 2009 ; 301 : 2362-75.
5. Annane D, Sebille 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.
6. Sprung CL, Annane D, Keh D et al. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. N Engl J Med 2008 ; 358 : 111-24.
7. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008 ; 36(1) : 296-327.
8. Marik PE, Pastores SM, Annane D et al. American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critical ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. Crit Care Med. 2008 ; 36(6) : 1937-49.

