



LES CORTICOÏDES, LESQUELS, QUAND, COMMENT ?

Daphné Michelet, Stéphanie Sigaut, Marion Auge, Djillali Annane

Service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Raymond Poincaré (APHP), Université de Versailles SQY, 92340 Garches, France. E.mail : djillali.annane@rpc.aphp.fr

INTRODUCTION

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 peut s'emballer, et devenir agressive pour l'organisme. C'est le cas dans le syndrome de détresse respiratoire aigue (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 glucocorticoïdes 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 glucocorticoïdes induisent d'une part, une augmentation de la synthèse de I-KB (Inhibitor of NF-KB) qui, une fois phosphorylé par une protéine kinase C, se lie avec NF-KB 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 la NO-synthase inductible. 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).

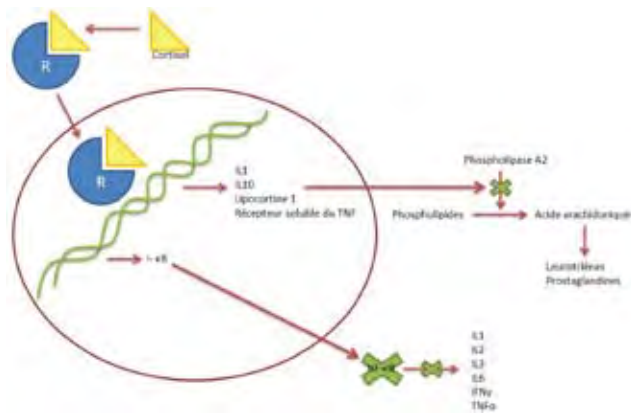


Figure 1 : Mécanisme moléculaire d'action des corticoïdes

1. CORTICOÏDES ET CHOC SEPTIQUE

1.1. DÉFINITIONS

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.

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).

1.2. PHYSIOPATHOLOGIE

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'adhésion 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'adhésion, 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, l'interferon et le MIF (Macrophage Migrating Inhibing Factor), qui favorisent l'entretien et l'amplification de la réponse inflammatoire par augmentation de la synthèse des éicosanoïdes (prostaglandines, leucotriènes) et du PAF (Platelet Activating Factor). 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 cytokines anti-inflammatoires [1], 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 (Corticotropine Releasing Hormone), et donc la sécrétion d'ACTH par l'ante-hypophyse, 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 synactène). 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.

1.3. 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 [2].

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 en 2002, toutes les études randomisées utilisant de faibles doses de corticoïdes (50 mg toutes les 6 heures) montraient un bénéfice en terme de mortalité à 28 jours, de durée d'utilisation des catécholamines et de défaillance d'organes d'autant plus que les patients étaient non répondeurs au test au Synacthène ou avaient une insuffisance surrénale totale (cortisol de base inférieur à $15 \mu\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$) [3-4-5].

L'étude CORTICUS [6] qui a inclus 499 patients en choc septique modéré s'est accompagné d'une réduction de la durée du choc (qui ne dépend pas 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. Etant donnée la moindre gravité du groupe témoin, il aurait fallu inclure 1500 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 7 jours avec éventuelle 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.

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 ($T_{60} - T_0 < 9 \mu\text{g.dL}^{-1}$) ou le taux de cortisol basal ($T_0 < 10 \mu\text{g.dL}^{-1}$). Le dosage du cortisol libre ne présente pas d'intérêt diagnostique.

L'adjonction de 50 µg.j⁻¹ 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 clampage de la sonde naso-gastrique pendant 30 minutes.

2. CORTICOÏDES ET SDRA

2.1. DÉFINITIONS ET PHYSIOPATHOLOGIE

Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) est une pathologie fréquente en réanimation puisqu'il se retrouve chez 7 à 9 % des patients ventilés avec une mortalité estimée entre 30 et 50 %. Le SDRA a été défini par l'American-European Consensus Conference on ARDS de 1994 [7] par l'association d'une insuffisance respiratoire aiguë avec présence d'infiltrats pulmonaires bilatéraux à la radiographie thoracique de face, un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 200 et l'exclusion d'un œdème cardiogénique (pression d'occlusion capillaire pulmonaire inférieure à 18 mmHg, absence d'évidence clinique d'hypertension de l'oreillette gauche).

L'évolution d'un SDRA est souvent progressive, caractérisée par différent stades cliniques, histologiques et radiologiques.

Les lésions alvéolaires à l'origine du SDRA, sont le résultat de modifications de la membrane alvéolo-capillaire d'origine inflammatoire.

La phase aiguë exsudative (J1 à J7) correspond à une hypoxémie réfractaire à l'oxygénothérapie et des infiltrats bilatéraux diffus. L'altération de la membrane alvéolo-capillaire induit une augmentation de la perméabilité vasculaire, responsable d'un œdème pulmonaire, avec à l'examen anatomopathologique un infiltrat diffus de polynucléaires neutrophiles, macrophages, un œdème protéique et une atteinte de l'épithélium alvéolaire (nécrose des pneumocytes de type I, et des lésions de micro-vaisseaux) [8].

Ensuite vient la phase fibro-proliférative (de J7 et pouvant durer quelques semaines) qui se caractérise par une hypoxémie persistante avec fibrose évolutive à la radiographie et à l'examen anatomopathologique une fibrose avec cellules de l'inflammation et diminution de l'œdème protéique. Cette phase correspond

à la réparation physiologique du parenchyme pulmonaire, mais est responsable, via un emballement de la réponse inflammatoire par activation des différents médiateurs de l'inflammation, d'une hyperplasie des pneumocytes de types II, et d'une prolifération intra-alvéolaire des fibroblastes, pouvant aller jusqu'à la fibrose interstitielle et endo-alvéolaire. Ceci est associé à des manifestations systémiques avec défaillance multi-viscérale, elles aussi dues à la libération de cytokines pro-inflammatoires [9, 10].

Enfin, la phase chronique, celle de récupération avec parfois une fibrose endo-alvéolaire et interstitielle séquellaire, se caractérise par une diminution de l'hypoxémie et une amélioration de la compliance pulmonaire et une normalisation radiologique.

Il existe un risque faible de séquelles pulmonaires, mais qui demeurent très peu symptomatique (restriction, obstruction, diminution de la DLCO)

Ce sont les considérations physiopathologiques de réponses inflammatoires excessives qui ont conduit à l'idée de l'utilisation des corticoïdes dans le syndrome de détresse respiratoire aigu.

2.2. DONNÉES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES

Les premiers essais sur l'utilisation des corticoïdes dans le SDRA concernaient la phase aiguë exsudative avec des fortes doses sur une courte période (30 mg.kg⁻¹ de méthylprednisone pendant 48 h) [11] et qui concluaient à une absence d'amélioration de la survie mais une augmentation du risque infectieux.

Par la suite de nombreux essais ont étudié l'intérêt des corticoïdes à faible dose et de manière plus prolongée à la phase subaiguë fibro-proliférative avec en 1998 une étude contrôlée randomisée sur 24 patients qui proposait l'utilisation de 2 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de méthylprednisone à partir de J7 d'évolution du SDRA avec décroissance sur 30 jours [12]. Cette étude concluait à une augmentation de la survie (mortalité à l'hôpital : 12 % vs 62 %, p = 0,03), à une réduction du score de LIS (Lung Injury Score), une amélioration du rapport P/F et du succès d'extubation sans augmentation du risque infectieux.

En 2000, la Société de Réanimation en Langue Française (SRLF), via la Conférence de Consensus sur l'utilisation des corticoïdes dans le SDRA et le choc septique [13], recommandait l'utilisation des corticoïdes dans le SDRA à partir de J7 à J10 en l'absence d'amélioration clinique malgré un traitement adéquate, et en l'absence d'infection évolutive, à des doses de 2 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de méthylprednisone en 4 fois par voie IV pendant 3 à 4 semaines avec arrêt progressif.

Jour de traitement (à partir de J7 d'évolution)	Dose de méthylprednisone IV (en 4 fois)
J1 à J15	2 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
J16 à J21	1 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
J22 à J28	0,5 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
J29 à J30	0,25 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹
J31 à J32	0,125 mg.kg ⁻¹ .j ⁻¹

En 2006, les résultats de l'étude de l'ARDS Clinical Trial Network [14] concluent à l'absence d'amélioration de la survie chez les patients traités dès la

phase fibro-proliférative de SDRA par 2 mg.kg⁻¹ de méthylprednisone (mortalité à 60 jours : 29,2 % vs 28,6 %, p = 1,0) mais dans cette étude, les patients étaient inclus entre J7 et J28 d'évolution de SDRA, les critères d'inclusion étaient très stricts (seulement 5 % des SDRA ont été inclus) et aucune décroissance de la corticothérapie n'était réalisée.

Les nouvelles perspectives d'utilisation de la corticothérapie dans le SDRA concernent son utilisation à faible dose à la phase aiguë.

Une étude rétrospective réalisée en 2006 [4] irait dans ce sens. Elle utilise les données de l'étude contrôlée randomisée de 2002 (300 patients dont 177 avec SDRA) sur l'utilisation de dose faible d'hemisuccinate d'hydrocortisone (200 mg.j⁻¹) et de fludrocortisone (50 µg.j⁻¹) entre J1 et J7 du choc septique. Elle montre une diminution de la mortalité à 28 jours dans le sous-groupe non répondeur au test à l'ACTH présentant un SDRA (75 % vs 53 %, p = 0,013, 129 patients).

Enfin une étude récente multicentrique, contrôlée randomisée, publiée en avril 2007 [15] préconise de débiter une corticothérapie à 1 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de méthylprednisone dans les 72 h suivant le début du SDRA, pendant 28 jours (1 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de J1 à J14 puis décroissance progressive) avec une amélioration significative du score de LIS à J7 et de succès d'extubation à J7, qui étaient les 2 critères majeurs, ainsi qu'une amélioration de la survie (20,6 % vs 9 %, p = 0,002, critère secondaire). Cependant le pourcentage de SDRA post-opératoire (40 %) dans cette étude, relativement élevé par rapport à la pratique courante en réanimation, ainsi que le choix des critères majeurs ne permettent pas de conclure actuellement au bénéfice de l'utilisation des corticoïdes à faibles doses à la phase aiguë d'évolution du SDRA.

En conclusion il apparaît que l'utilisation des corticoïdes à 2 mg.kg⁻¹.j⁻¹ de méthylprednisone (en 4 injections, pendant 30 jours, avec décroissance progressive) à partir de 7 jours d'évolution d'un SDRA sans amélioration est justifiée en l'absence de processus infectieux en cours. Son utilisation dans la phase plus précoce semble intéressante, mais nécessiterait d'autres études.

3. 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 méta-analyse parue en 2004 [16] regroupant 16 études de 1963 à 2002 (2063 patients) et concernant l'utilisation des corticoïdes dans le choc septique montre l'absence d'augmentation de risque de surinfection (RR = 0,93 ; IC 0,73-1,18, p = 0,54) d'hyperglycémie (RR = 1,22 ; IC 0,84-1,78 ; p = 0,30) et de saignement digestif (RR = 1,16 ; IC 0,82-1,65 ; p = 0,40).

Dans le SDRA, les essais montrent qu'il n'y a pas d'augmentation significative du risque d'infection. Par exemple dans l'étude de 1998 sur l'utilisation des corticoïdes à faible dose dans la phase fibro-proliférative [11], le risque relatif d'infection est de 1,80 (IC 0,86-3,76). Il apparaît tout de même raisonnable dans le cadre du SDRA de ne débiter une corticothérapie qu'en l'absence

d'infection évolutive ou après 48 h de traitement par antibiotique adapté en cas d'infection.

CONCLUSION

Choc septique et SDRA sont deux pathologies de réanimation à mortalité élevée, faisant intervenir des phénomènes inflammatoires.

Dans le choc septique, l'association d'hémisuccinate d'hydrocortisone et de fludrocortisone chez des patients adultes présentant un choc septique grave, répondant mal au remplissage vasculaire et aux catécholamines dans les 24 premières heures, est recommandée.

Dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë, la corticothérapie prolongée à faible dose ($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{j}^{-1}$) est bénéfique au stade fibro-prolifératif avec une diminution de la mortalité. Son utilisation à la phase précoce proliférative semble par ailleurs intéressante et est en cours d'évaluation.

Plus que l'efficacité des corticoïdes, la question actuellement concerne l'identification des patients les plus à même d'en bénéficier. Les controverses récentes montrent qu'il est nécessaire de bien sélectionner ces patients. Les progrès de la génomique, et l'identification de génotypes permettant le dépistage de groupe à risques pourront à l'avenir nous permettre d'atteindre ces objectifs.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Chrousos GP. The stress response and immune function: clinical implications. the 1999 Novartis h. sceptor lecture. *Ann NY Acad Sci* 2000;917:38-67
- [2] 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):1430-1439
- [3] 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;288:862-871
- [4] Annane F, Sebille V, Bellissant E, et al. 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.
- [5] Keh D, Boehnke T, Weber-Carstens S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:512-520
- [6] Sprung CL, Annane D, Briegel J, et al. Corticosteroid therapy of septic shock (CORTICUS) (abstract). *Am Rev Resp Crit Care Med* 2007;175:A507
- [7] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med* 1994;20:225-32
- [8] Tomaszewski JF. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990;11(4):593-619
- [9] Goris RJ, Boekholtz WK, van Bebber IP, Nuytinck JK, Schillings PH. Multiple-organ failure and sepsis without bacteria. an experimental model. *Arch Surg* 1986;121(8):897-901
- [10] Deitch EA. Multiple organ failure. pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992;216(2):117-134
- [11] 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
- [12] 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

- [13] XXe conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence : Corticothérapie au cours du choc septique et du SDRA. *Rev Mal Respir* 2001;18:213-215
- [14] Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671-84
- [15] Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007;131:954-63
- [16] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004;28:329-480