

XX^e conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgence

Corticothérapie au cours du choc septique et du SDRA

Caen, Jeudi 12 octobre 2000

Avec la participation de :

la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

la Société de Pneumologie de Langue Française

le Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques

Conférence organisée avec l'aide des laboratoires : Aventis, Bayer-Pharma, Bristol-Myers Squibb, Fresenius France Pharma, GlaxoWellcome, LFB, Pfizer, Roche, Sanofi, SmithKline-Beecham, Wyeth Lederlé et avec le support de l'Université de Caen et du Conseil Régional de Basse Normandie.

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) qui lui a attribué son label de qualité.

Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le Jury de la Conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de l'ANAES.

Introduction

Les manifestations inflammatoires et vasculaires jouent un rôle physiopathologique considérable au cours du choc septique et du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Leur traitement par les glucocorticoïdes est discuté depuis trente ans. Les conclusions et recommandations suivantes représentent l'avis unanime du jury de la XX^e conférence de consensus sur les justifications scientifiques, les indications et les modalités de la corticothérapie dans les deux affections.

Questions posées au jury

— Quelles sont les manifestations cliniques du SDRA accessibles à la corticothérapie ?

Jury du Consensus : F. Fourrier (Lille), Président, H. Bricard (Caen), P.F. Laterre (Bruxelles), Y. Cohen (Bobigny), C.H. Marquette (Lille), P. Daoud (Montreuil), M.D. Schaller (Lausanne), B. Guidet (Paris), J.P. Sollet (Argenteuil), F. Huet (Dijon), F. Tamion (Rouen). **Conseillers scientifiques :** G. Capellier (Besançon), P. Damas (Liège). **Recherche bibliographique :** S. Beague (Lille), C. Patry (Besançon). **Organisateur local :** P. Charbonneau (Caen). **Bureau du Consensus :** F. Saulnier (Lille), Coordonnateur, G. Bonmarchand (Rouen), F. Joye (Carcassonne), P. Charbonneau (Caen), D. Robert (Lyon), J.L. Diehl (Paris), R. Robert (Poitiers), O. Jonquet (Montpellier), U. Simeoni (Strasbourg), P. Juvet (Paris), B. Vallet (Lille).

— Quelles sont les conséquences surrenaliennes et vasculaires du choc septique ?

— Quels sont les bénéfices attendus et les risques de la corticothérapie lors du SDRA et du choc septique ?

— Quelles sont les indications et les modalités d'administration de la corticothérapie lors du choc septique ?

— Quelles sont les indications et les modalités d'administration de la corticothérapie lors du SDRA ?

QUELLES SONT LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DU SDRA ACCESSIBLES À LA CORTICOTHÉRAPIE ?

Au cours du SDRA, la phase fibroproliférative (phase 2) qui succède à la phase exsudative (phase 1) est un processus de réparation physiologique aboutissant habituellement à la restauration d'une architecture pulmonaire normale [b]. Dans certains cas, indépendamment du processus causal, on assiste à l'installation d'une fibrose évoluée endo-alvéolaire et interstitielle (phase 3). Cette évolution péjorative semble en rapport avec la non-régression de la phase fibroproliférative, sous l'influence d'une réponse de l'hôte, inadaptée dans son intensité et/ou dans sa durée.

La phase aiguë exsudative prédomine dans la première semaine du SDRA. La phase fibroproliférative débute vers le 7^e jour et peut durer plusieurs semaines. Cependant, le SDRA est un processus dynamique, hétérogène à la fois dans l'espace et dans le temps. Le processus de réparation est initié de façon concomitante au processus lésionnel [b].

Sur le plan systémique, on observe à la fois des taux élevés de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. L'activité biologique résultante est variable. Elle est incriminée dans la survenue de la fièvre, de l'hyperleucocytose et des défaillances d'organes.

Les cibles théoriques de la corticothérapie sont à la fois systémiques et pulmonaires. Les phénomènes des phases 1 et 3 ne justifient pas de corticothérapie [1a]. La phase fibro-

proliférative ne justifie d'un traitement que dans deux situations [2a] :

- intensité excessive,
- durée anormalement prolongée (« late ARDS »).

Cliniquement, la persistance ou la progression de la phase fibro-proliférative se traduit par la dégradation de la compliance pulmonaire, un moindre recrutement alvéolaire par l'adjonction d'une PEP, une augmentation de l'espace mort alvéolaire, une altération de l'oxygénation (rapport PaO₂/FiO₂) et une hypertension artérielle pulmonaire. L'ensemble de ces anomalies se traduit par l'aggravation ou la non-amélioration du « lung injury score » (LIS) qui n'a pas de valeur prédictive initiale [b].

Il n'existe aucun signe radiologique spécifique de la persistance ou de la progression de la phase fibro-proliférative [b]. Néanmoins, l'absence d'amélioration radiologique est évocatrice.

Sur le plan systémique, la persistance ou la progression de la phase fibro-proliférative peut s'accompagner d'une fièvre et d'une hyperleucocytose simulant un sepsis, et peut être associée à une défaillance multiviscérale [c].

Certains marqueurs biologiques sont mis en évidence dans le plasma et/ou le lavage bronchoalvéolaire (LBA). Il s'agit de marqueurs témoignant de l'activité pro-inflammatoire au niveau du compartiment alvéolaire, du dépôt d'une matrice extra-cellulaire provisoire, de l'initiation du processus de réparation et du remodelage de la matrice extra-cellulaire.

L'utilisation de ces marqueurs biologiques à des fins pronostiques ou de surveillance est limitée par de nombreux facteurs [1b]. Ils sont surtout intéressants pour la compréhension de la physiopathologie du SDRA. Cependant, certains marqueurs encore en cours d'évaluation semblent avoir une valeur péjorative [b].

Malgré certaines similitudes physiopathologiques et cliniques, il convient de ne pas transposer le modèle de la dysplasie broncho-pulmonaire du prématuré et son corollaire thérapeutique (corticothérapie) au SDRA du nourrisson [1b].

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES SURRÉNALIENNES ET VASCULAIRES DU CHOC SEPTIQUE ?

Le choc septique peut avoir schématiquement trois conséquences surrénaliennes :

- insuffisance surrénale (IS) absolue, rare chez l'adulte mais probablement plus fréquente dans le purpura fulminans de l'enfant ;
- réponse surrénalienne adaptée avec cortisolémie basse élevée et augmentant après injection d'ACTH (test au synacthène), témoin de l'existence d'une réserve sécrétoire ;
- insuffisance surrénale « relative » associant une cortisolémie de base normale ou élevée mais avec une absence d'augmentation après stimulation par l'ACTH. Son incidence est très variable (6 à 75 %) en fonction des seuils utilisés. L'incapacité à produire du cortisol en réponse à l'ACTH serait un critère de gravité, particulièrement chez les patients ayant une cortisolémie de base déjà très élevée.

En pratique, le jury recommande un dosage systématique de la cortisolémie avant le début du traitement glucocorti-

coïde (GC) [2], pour détecter les rares IS absolues. En l'absence de valeur seuil validée dans la littérature, chez des patients en choc septique, le jury propose de retenir le seuil de cortisolémie de base à 10 µg/dl, soit environ 275 nmol/L, pour le diagnostic d'IS absolue.

Le test à l'ACTH permet de détecter l'origine haute ou basse d'un hypocortisolisme. Il permet l'identification des patients non répondeurs à haut risque de décès lorsque la cortisolémie de base est haute. Néanmoins, le jury ne recommande pas la réalisation systématique de ce test car la réponse normale n'est pas clairement définie au cours du choc septique et son résultat n'influence pas la conduite thérapeutique.

En cas d'urgence absolue (ex : purpura fulminans), le traitement par les GC peut être débuté sans dosage préalable de la cortisolémie.

Au cours du choc septique, la réponse vasculaire aux catécholamines endogènes est diminuée alors que leur concentration sérique est très élevée. Plusieurs mécanismes peuvent participer à l'hypotension artérielle : désensibilisation des récepteurs bêta et probablement alpha, production de monoxyde d'azote et hyperperméabilité capillaire.

Les GC peuvent expérimentalement augmenter le nombre d'adréno-récepteurs alpha ou bêta et restaurer leur sensibilité aux catécholamines [b].

Au cours du choc septique, l'amélioration hémodynamique induite par les GC implique plutôt un effet vasculaire qu'une modulation de la réponse inflammatoire. Néanmoins, les données de la littérature ne permettent pas d'analyser la part respective de la composante vasculaire et/ou anti-inflammatoire dans l'efficacité des GC.

QUELS SONT LES BÉNÉFICES ATTENDUS ET LES RISQUES DE LA CORTICOTHÉRAPIE LORS DU SDRA ET DU CHOC SEPTIQUE ?

Il n'existe aucun bénéfice au traitement précoce par les GC au cours du SDRA, contrairement à leur administration en cas de fibroprolifération prolongée et/ou excessive [a]. Dans ce cas, les effets attendus sont systémiques (disparition de la fièvre et diminution du score de défaillance d'organes) et pulmonaires (amélioration de la mécanique ventilatoire, augmentation du rapport PaO₂/FiO₂, diminution du « lung injury score » (LIS) et baisse de la pression artérielle pulmonaire). Le principal bénéfice attendu est une diminution de la durée de la ventilation mécanique et de la mortalité.

Dans le choc septique, seule l'utilisation de faibles doses d'hydrocortisone est bénéfique [a]. Le principal effet attendu est une diminution de la mortalité. Il existe une amélioration de la défaillance hémodynamique qui se traduit par une diminution de la fréquence cardiaque, une augmentation des résistances artérielles systémiques et de la pression artérielle moyenne permettant le sevrage plus rapide des amines vasoactives [a].

A doses cumulatives élevées, la corticothérapie augmente le risque infectieux. Au cours du SDRA, la recherche d'une infection systémique ou d'un foyer infectieux, en particulier pulmonaire doit donc précéder systématiquement la cortico-

thérapie. En cas d'infection bactérienne, il est nécessaire de prescrire un traitement antibiotique adapté, au moins trois jours avant de débiter les GC [2]. La corticothérapie peut atténuer une hyperthermie éventuelle ; en cours de traitement, l'absence de fièvre ne permet pas d'éliminer une infection, en particulier pulmonaire [b].

Les faibles doses cumulatives d'hydrocortisone recommandées dans le choc septique ne semblent pas entraîner de risque infectieux supplémentaire.

Les GC entraînant une intolérance glucidique, particulièrement chez l'enfant, la surveillance de la glycémie est nécessaire [2]. Le risque d'hémorragie digestive ne semble pas accru bien que les données prospectives soient insuffisantes.

Le risque de neuromyopathie apparaît pour des doses cumulatives de GC supérieures à 1 000-1 500 mg de méthylprednisolone (MP), le plus souvent associées aux curares.

QUELLES SONT LES INDICATIONS ET LES MODALITÉS D'ADMINISTRATION DE LA CORTICOTHÉRAPIE LORS DU CHOC SEPTIQUE ?

La corticothérapie doit être envisagée chez les patients présentant un choc septique de gravité particulière car nécessitant des doses élevées et/ou croissantes d'agents vasoactifs du fait de la persistance d'une hypotension malgré un remplissage vasculaire jugé satisfaisant.

Avant la corticothérapie, il faut s'assurer du caractère approprié de l'antibiothérapie et de l'absence d'indication chirurgicale visant à éradiquer un foyer infectieux. Le traitement peut être alors instauré. Il peut l'être aussi plusieurs jours après l'installation du choc.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone à la posologie de 200 à 300 mg/j, en perfusion continue ou répartis en 3 ou 4 injections intraveineuses, est administré après avoir effectué un prélèvement pour un dosage de cortisol. Des interactions médicamenteuses (inducteurs enzymatiques ou substrats du cytochrome P3A4) peuvent modifier le taux sanguin de l'hydrocortisone.

Chez l'enfant, une posologie de 100 mg/m²/j répartis en 4 injections toutes les 6 heures s'impose dès que possible dans le purpura fulminans.

La durée du traitement est de 5 jours au minimum lorsque une réponse clinique est observée. La disparition des signes de choc autorise une réduction progressive de la corticothérapie et son arrêt, à l'exclusion des exceptionnels cas d'IS absolue.

La réponse clinique à la corticothérapie est appréciée sur l'évolution hémodynamique : augmentation de la pression artérielle, stabilisation des besoins en agents vasoactifs ou début de leur sevrage. Cette réponse peut s'observer dans les heures qui suivent le début de la corticothérapie ou plus tardivement. Toutefois, au-delà de 72 heures, l'absence de réponse hémodynamique justifie l'arrêt du traitement.

La glycémie, la natrémie et la kaliémie doivent être surveillées. Au cours du traitement, la modification des signes systémiques d'inflammation induite par les GC peut masquer une surinfection.

QUELLES SONT LES INDICATIONS ET LES MODALITÉS D'ADMINISTRATION DE LA CORTICOTHÉRAPIE LORS DU SDRA ?

Une corticothérapie n'est indiquée ni pour la prévention d'un SDRA, ni à la phase initiale de son évolution [1a]. A ce stade, elle augmente l'incidence des infections et le taux de mortalité [1a].

Il existe en revanche certains arguments, encore faibles et méritant confirmation, pour justifier une corticothérapie à la phase fibro-proliférative du SDRA. Peu de patients sont concernés : SDRA évoluant depuis 7 jours au moins, avec LIS & Mac179 ; 2,5, sans amélioration malgré une prise en charge adéquate [2a]. Il n'y a pas de marqueur biologique validé pour poser l'indication des GC [a]. Avant l'instauration des GC, une biopsie pulmonaire systématique n'est pas justifiée en raison des risques non négligeables et de l'absence de bénéfice documenté [2b]. Pour des raisons pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, la MP est préconisée dans cette indication. Son administration commence entre le 7^e et le 10^e jour d'évolution du SDRA. La posologie admise est de 2 mg/kg/j répartis en 4 injections intraveineuses.

Le traitement est poursuivi pendant 3 à 4 semaines et arrêté progressivement pour éviter tout phénomène de rebond. L'amélioration de l'état du patient, attendue entre le 5^e et le 14^e jour du traitement, est jugée sur la clinique, la diminution du LIS de plus de 1 point et la régression des défaillances viscérales. Pendant toute la durée du traitement, la recherche d'une infection surajoutée est indispensable. Chez le nourrisson et l'enfant, en l'absence de données exploitables, il est licite de proposer un protocole identique à celui de l'adulte.

Score d'évaluation des références

- études prospectives, contrôlées, randomisées,
- études non randomisées, comparaisons simultanées ou historiques de cohortes,
- mises au point, revues générales, éditoriaux, séries substantielles de cas publiés dans des revues avec comité de lecture et révisés par des experts extérieurs,
- publications d'opinions dans des journaux ou livres sans comité de lecture.

Score de recommandations

- niveau 1) recommandation justifiée par des preuves scientifiques indiscutables,
- niveau 2) recommandation justifiée par des preuves scientifiques et le soutien consensuel des experts,
- niveau 3) recommandation ne reposant pas sur des preuves scientifiques adéquates mais soutenue par des données disponibles et l'opinion des experts.