

Corticothérapie et infections

Place de la corticothérapie dans la prise en charge des infections : indications et non indications

Journée des référents

Marseille , 4 juin 2008

Dr Hélène Schuhmacher, CHG Epinal

Corticoides : Action sur l'immunité

- Action immunosuppressive
 - Diminution identification des AG au niveau des lymphocytes B et des macrophages
 - Blocage de l'activation des L. et de leur multiplication : perturbation du métabolisme du phosphatidyl-inositol-diphosphonate (PID)
 - Blocage de la production et des effets de plusieurs interleukines
 - S'opposent à l'ingestion des agents anti-infectieux par les phagocytes et à leur destruction à l'aide des radicaux libres de l'oxygène dont ils inhibent la synthèse

Action immunosuppressive (suite)

- S'opposent à l'activation de la cascade des fractions du complément
- Diminuent les réactions atopiques par blocage de la scission du P.I.D intramembranaire, responsable de la libération des médiateurs de l'allergie

■ MAIS

- N'altèrent pas la production d'anticorps par les lymphocytes B
- Facilitent l'action des interleukines 1 et 6 sur les lymphocytes B

Action anti-inflammatoire

- Stimulent la synthèse de la lipocortine, qui bloque la production de prostaglandines et de leucotriènes
⇒ limitent les réactions inflammatoires
- MAIS lèvent la barrière que l'inflammation tend à créer autour d'un foyer infectieux pour limiter sa dissémination

Les corticoïdes au cours des infections: quand ?

- Complications générales de l'infection:
 - Choc septique
 - Syndrome de détresse respiratoire aiguë
- Complications « locales » de l'infection:
 - À court ou moyen terme : vascularite, œdème
 - A long terme: évolution fibrosante

Corticothérapie et méningites bactériennes : le rationnel

- Modèles expérimentaux : le pronostic semble lié à:
 - certaines cytokines,
 - la pression intracrânienne,
 - l'œdème cérébral
 - la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique
- Or l'administration de dexaméthasone avant l'antibiothérapie semble réduire considérablement ces paramètres.

200 enfants, 77 % H. influenzae

DMX 0.15 mg/kg/6h ; 15 mn avant la 1^{ère} perfusion d'AB

Evolution fièvre et séquelles auditives

	DMX	Placebo	p
Apyrexie	1,6 jours	5,0 jours	<0,001
Séquelles auditives ++	3,3%	15%	<0,01

Pas de différence en terme de mortalité mais celle ci est globalement très basse (<1 %)

Lebel, NEJM 1988

301 Patients (âge > 17 ans), 36 % *S. pneumoniae*,
32,2 % *N. meningitidis*

DMX 10 mg/6h x 4 jours ; avant ou pdt la 1^{ère} perfusion d'AB

Evolution	DXM	Placebo	P
<i>Décès</i>			
Tous patients	7	15	0.04
<i>S. pneumoniae</i>	14	34	0.02
<i>Déficit auditif</i>			
Tous patients	9	12	0.54
<i>S. pneumoniae</i>	14	21	0.55

Evolution 8 semaines après admission

de Gans J, NEJM 2002

Et dans les pays en voie
de développement ?

598 enfants, 40 % *S. pneumoniae* , 28 % *H. influenzae*

DMX 0.4 mg/kg/12h - 2 jours

	DMX	Placebo	p
Mortalité	31 %	31 %	<0,97
Sequelles auditives ou neurologiques (à 15 mois)	28 %	28 %	<0,93

Molyneux EM et coll. Lancet 2002

465 patients > 16 ans, 60 % *S. pneumoniae* , 4% *N. meningitidis*,
22% pas de bactéries identifiées

90 % sont VIH +

DMX : 16 mg/12h - 4 jours

	DMX	Placebo	p
Mortalité globale à J 40	56 %	53 %	NS
Mortalité pneumo	53 %	50 %	
Séquelles auditives ou neurologiques (à 15 mois)	28 %	28 %	<0,93

Scarborough M., NEJM 2007

Vietnam, 435 patients > 14 ans, VIH : 1 %

69 % méningite prouvée : 26 % *S. Suis*, 12 % *S. pneumoniae*,
4 % *N. meningitidis*

28,3 % méningite probable

DMX : 0,4 mg/kg/12h - 4 jours avant ATB (ceftriaxone)

Méningites prouvées : Diminution du risque de mortalité
à 1 mois et 6 mois, réduction de la surdité.

Méningites probables : Augmentation non significative du risque
de mortalité à 1 mois et 6 mois

Liée à des méningites tuberculeuses dans ce groupe ?

Mai NTH, NEJM 2007

- Mme R. , 91 Ans, Vosgienne
- ATCD : DNID, AC/FA, PM en 2000 (BAV),
Démence sénile, A.O.M.I
- Traitement : cordarone, aspegic
- Hospitalisation pour altération de l'état général
avec hypoxie majeure (PaO₂ : 36mmhg),
apyrexie
- Fibroscopie avec LBA : impossible en raison de
l'hypoxie majeure.

- TDM : Fibrose pulmonaire, pas d'adp médiastinale
- Traitement : arrêt de la cordarone, mise sous 1 mg/kg/jour de cortancyl
- Amélioration de l'état général
- Amélioration de la gazométrie ($\text{PaO}_2 = 67\text{mmhg}$)

=>Sortie

- 8 jours plus tard : réhospitalisation
- Pâleur, T: 37°7 C, conscience normale, polypnée, crépitants bilatéraux
- GDS : pH : 7,45 ; $PO^2 = 37,6$; $PCO^2 = 33,4$;
 $SaO^2 = 77\%$
- NFs : Hb = 8,4 g/dl normocytaire arégénérative
- Hémocultures négatives
- P.B.O. : Microgranulomes épithélioïdes non nécrosés avec qq. cellules géantes, Ziehl non contributif
- Myéloculture : pas de BAAR au direct, cultures positives avec de rares colonies de BK
- Tubages gastriques : positifs à BAAR

- Conclusion : efficacité (courte en monothérapie) de la corticothérapie dans la miliaire tuberculeuse

Corticothérapie et tuberculose:

- La tuberculose reste une infection fréquente, surtout en cas d'infection par le VIH.
- La réponse immunitaire s'accompagne d'effets délétères sur les organes atteints :
 - à court ou moyen terme : miliaire hypoxémiante, hydrocéphalie ou vascularite cérébrale au cours des méningites
 - à moyen ou long terme : péricardite constrictive

Péricardite tuberculeuse:

- Schéma:
 - Étude randomisée, en double aveugle testant la prednisolone contre PCB
 - 143 patients (2 de moins de 15 ans), en **Afrique du Sud**.
 - Sérologies VIH non réalisées
 - Tableau de **péricardite constrictive**
 - Dose de prednisolone: 60 mg/j (4 semaines) puis décroissance et arrêt en 11 semaines.
 - Antibiothérapie: 6 mois
 - Suivi sur 24 mois.

Strang JIG et coll. Lancet 1987

Strang JIG et coll. Lancet 1987

- Résultats:
 - Cliniquement:
 - **Amélioration plus rapide** sous prednisolone de l'activité physique, de la pression jugulaire, du pouls
 - Nécessité de péricardectomie: 11 (21%) sous prednisolone contre 18 (30%) sous PCB. (p=NS)
 - **Mortalité** : 2 (4%) sous prednisolone contre 7 (11%) sous PCB.
 - Normalisation de l'état à 24 mois : 50 (94%) sous prednisolone contre 52 (85%) sous PCB.

- A 10 ans : pas de différence significative (décès et seconde péricardectomie)

Strang JIG et coll. QJM, 2004

Péricardite tuberculeuse

- Schéma:
 - Étude randomisée, en double aveugle testant la prednisolone contre PCB sur les patients **n'ayant pas été drainés chirurgicalement à l'inclusion.**
 - 240 patients (5 de moins de 15 ans), **en Afrique du Sud.** 42 patients exclus de l'analyse finale. 48 drainés chirurgicalement.
 - Sérologies VIH non réalisées
 - Tableau de péricardite tuberculeuse confirmée microbiologiquement ou histologiquement dans 144 cas (73%)
 - Dose de prednisolone: 60 mg/j (4 semaines) puis décroissance et arrêt en 11 semaines.
 - Antibiothérapie : 6 mois
 - Suivi sur 24 mois.

Strang JIG et coll. Lancet 1988

RESULTATS

	Prednisolone	PCB	P
Décès par péricardite	2(3%)	10(14%)	<0,05
Péricardectomie	6(8%)	9(12%)	NS
Ponction péricardique répétée	7(9%)	17(23%)	<0,05
Evolution favorable	73(96%)	62(84%)	<0,05

Strang JIG et coll. Lancet 1988

Péricardite tuberculeuse et VIH +

- Schéma:
 - Étude randomisée, en double aveugle testant la prednisolone contre PCB
 - 58 patients adultes (18 à 55 ans) infectés par le VIH au **Zimbabwe**
 - Dose de prednisolone: 60 mg/j pendant 1 semaine puis décroissance hebdomadaire de 10 mg/j. Arrêt en 6 semaines.
 - Antibiothérapie : 6 mois
 - Suivi sur 18 mois
 - Diagnostic microbiologiquement confirmé dans 38% des cas

- Résultats:
 - Cliniquement:
 - Amélioration plus rapide sous prednisolone de l'activité physique, de la pression jugulaire, de l'hépatomégalie, de l'ascite
 - Evolution vers la constriction : 2 patients par groupe
 - Pas d'effet sur l'évolution radiologique ou échographique
 - Mortalité : 1 dans le groupe prednisolone contre 8 dans le groupe PCB (p=0.004)
 - 51 effets indésirables sans différence entre les 2 groupes

Méningite tuberculeuse

Etude Durée des CS	Age Effectif	antibiotiques	Corticoïde Posologie initiale	Séquelles (%)	Mortalité (%)	
1 Randomisée Contrôlée 1 mois	Enfants Nb=116	INH+RIF+ ETHIO+PRZ	Prednisone 4mg/kg/j PCB	Aucune différence sur motricité, audition, vision	6 24 (p=0.015)	
<i>Schoeman FJ, Pediatrics 1997</i>						
2 Randomisée Contrôlée 3 sem puis ↓ sur 3 sem	Enfants 68% N=160	INH+ETHAM +STREPTO	Dexamethasone 12 mg/j (>12 ans) 8 mg/j (<12 ans) PCB	Neurol 9 28 (p<0.02)	Develop 14 38 (p<0.02)	43 59 (p<0.01)
<i>Girgis NI, Am J Trop Med Hyg 1998</i>						
3 Randomisée Contrôlée Double aveugle 4 sem IV puis 4 sem per os	>13 ans N=545	INH+RIF+ PRZ+ STREPTO	Dexamethasone 0.4 mg/kg/j PCB	Aucune différence	31.8 41.3 (p=0.01)	
<i>Thwaites GE, N Engl J Med 2004</i>						

Miliaire hypoxémiante

- Pas d'étude permettant de se faire une idée !
- Des cas cliniques semblent indiquer que l'oxygénation peut être améliorée par de fortes doses de corticostéroïdes:
 - Prednisone 60 à 80 mg/j

Tuberculose : ADP, pleurale, pulmonaire

■ ADP :

- 2 études de 1965 et 1966 : diminution de la sévérité de la compression bronchique.

Nemir, Am Rev Respir Dis, 1966 et 1967

- BK Pleurale (4 études dont une chez VIH +) : effet dépend de la quantité de liquide ponctionné au départ

Elliot, JID, 2004

Galarza, Thorax, 1995

Wyser, Chest, 1996

Lee, Chest, 1988

Restauration immunitaire au cours du traitement de l'infection VIH

- Définition: aggravation paradoxale de paramètres cliniques ou biologiques après mise en route de traitements anti-rétroviraux
- Fréquence estimée: 10 à 25%
- Délai d'apparition: le plus souvent au cours des 8 ères semaines de traitement
- Terrain: le plus souvent, $CD4+ < 50/mm^3$
- Manifestations pouvant justifier la réanimation:
 - Pneumonie (\pm SDRA): infections par BK, MAC, Pneumocystis.
 - Méningite ou méningo-encéphalite: infections par BK, MAC, cryptocoque, virus JC, parvovirus B19
 - Insuffisance rénale aiguë: BK (miliaire avec atteinte rénale)
- Peut compliquer une infection identifiée et traitée mais peut également révéler une infection méconnue
- Diagnostic différentiel:
 - Effets indésirables médicamenteux
 - Inefficacité du traitement de l'infection opportuniste
- Traitement: AINS ou corticoïdes en cas de forme grave. Pas de schéma validé.

Corticothérapie et pneumocystose patients infectés par le VIH

- La pneumocystose reste l'infection opportuniste la plus fréquente motivant une admission en réanimation

Vincent B et coll. *Intensive Care Med.* 2004

- Mortalité de 5 à 30%
- Dégradation fréquente des échanges gazeux après mise en route du traitement attribuée à une exacerbation de la réponse inflammatoire liée à la lyse du *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*).

Corticothérapie et pneumocystose patients infectés par le VIH

Etude	Oxygénation	Molécule	Détérioration	Ventilation	Mortalité
Durée	à l'inclusion	Dose initiale	(%)	mécanique	(%)
Effectif				(%)	
1	Sat 85-90%	Prednisone	↓ sat de 10%	N D	
Randomisée	(air ambient)	60 mg/j	6		0
Contrôlée		PCB	42		6
21 j					
38 patients					
1.Montaner JSG et coll. Ann Intern Med 1990					
2	PaO ₂ /FiO ₂	Prednisone	PaO ₂ /FiO ₂ <75		
Randomisée	>75	40 mg*2/j	17	15	14
Non Contrôlée		PCB	37	33	29
21 j			(p=0.002)	(p=0.003)	(p=0.01)
251 patients					
2.Bozette SA et coll. N Engl J Med 1990					

Corticothérapie et neurocysticercose

- 60 patients
- Crise d'épilepsie inaugurale et une seule lésion de neurocysticercose avec oedème périlésionnel
- Corticostéroïdes : diminution des récidence de d'épilepsie (12% vs 48%)
- Associé à un traitement anticonvulsivant, pas de traitement antiparasitaire.

Garg, J. Infect, 2006

Neuropaludisme -

- effet délétère prolongeant la durée du comas et augmentant le taux de pneumopathie et d'hémorragies digestives

Hoffman, JID 1988

Warrell, NEJM, 1982

Fièvre typhoïde sévère + mais

Etude indonésienne, double aveugle, randomisée

38 patients (hémoc. positives), formes sévères
uniquement (choc septique et/ou comas)

DXM 3 mg/kg vs PCB + chloramphénicol

Hoffman at al, NEJM 1984

Cependant sur place personne ne suit cette
recommandation

Arthrites septiques +?

123 patients , 4 jours de PCB versus DXM

diminution de la fièvre, des douleurs articulaires
et de la limitation de la mobilité de 7,8 à 2,3
jours

diminution de la durée des ATB (19 j à 14,4
jours)

diminution des séquelles articulaires (26 % à 2%)

Pharyngite et abcès périamygdalien

- 6 études randomisées, DXM courte durée
 - Diminution plus rapide des douleurs pharyngées :
mais effet seulement pendant les 24 à 48 heures
 - Pas d'effet :
 - sur l'absentéisme scolaire,
 - quand le suivi est > à un mois pas de différence en terme de rechute
- Une étude sur abcès : defervescence, disparition des tr. de la déglutition, fin du trismus, sortie d'hospitalisation plus rapide.

Erésypèle

- 1 étude sur 112 patients puis suivi à 1 an des rechutes, prednisolone 8 jours
 - Accélère la diminution de la fièvre et de l'érythème
 - Pas plus de rechute à un an (6/52 vs 13/51)

Bergkvist, Scand. J; Infect. Dis., 1997 et 1998

Otite moyenne chronique

- 2 études, 189 enfants avec otites moyennes évoluant depuis 6 à 8 semaines malgré ATB
 - 7 à 14 jours de corticoïdes + ATB accélèrent la résolution de l'épanchement (otoscopie, tympanométrie)

Berman, Ped Infect Dis, 1990

Podoshin, Arch Otolaryngol Head Neck, Surg, 1990

Tétanos

- 63 patients présentant un tétanos sévère
 - Diminution de la mortalité mais non significatif (31% vs 55 %, $p=0,059$)

Paydas, Clin. Ther, 1988

Zona et corticostéroïdes

- 5 études randomisées dont 3 avec aciclovir associé (7jours)
- 3 montrent un bénéfice
 - Diminution de la douleur
 - Moins d'antalgiques et meilleur sommeil
 - Guérison plus rapide des lésions cutanées
 - Retour plus rapide au travail
- D'autant plus positif que le traitement est débuté tôt et que la douleur est plus intense
- 2 études ne montrent pas d'intérêt (mise en route du traitement plus tardif)
- Pas de bénéfice sur les douleurs post zostériennes

Wood, NEJM, 1994

Whitley, Ann Intern Med, 1996

Esmann, Lancet, 1987

EBV

- 6 études en prospectif (exclusion des MNI sévères où la corticothérapie est considérée comme utile),
 - 2 associent à penicilline(4, 6) et 2 associent à aciclovir ou valaciclovir(1, 3)
- Diminution plus rapide du malaise général(2), des adp, des maux de gorge(1), des troubles de la concentration mais bénéfices modérés. Pas de diminution de l'absentéisme et de la durée de la maladie.
- Pas d'augmentation des rechutes ou des complications tardives(6)

1. Tynell, JID, 1996

2. Collins, J Am Coll Health Assoc, 1996

3. Simon, Int Pediatr, 2003

4. Klein, J Am Coll Health Assoc, 1969

5. Roy, Arch Pediatr Adolesc Med, 2004

6. Bolden, J R Coll Gen Pract, 1972

Hépatites virales (B) sévères -

- Hépatite B aiguë : Pas d'amélioration de la mortalité sous corticoïdes et peut même être délétère (augmentation du portage chronique)

Gregory , NEJM, 1976

- Hépatite B chronique active : effet favorable sur les paramètres biologiques les 3 premiers mois mais ensuite rechute au niveau des paramètres biologiques (augmentation de la réplication virale), des complications et augmentation de la mortalité

Lam, NEJM, 1981

Hoofnagle, Ann Intern Med, 1986

Lee, J. Hepatol, 1991

Bronchiolite aiguë du petit enfant

Etude multicentrique, randomisée, double aveugle

aucun bénéfice de la corticothérapie (DXM : 1 mg/kg per os) sur

taux d'hospitalisation à 4 heures durée d'hospitalisation,

l'amélioration du score respiratoire,

durée d'hospitalisation,

de visites médicales ultérieures et d'E.I.

PAS d'INTERET DE LA CORTICOTHERAPIE

Corneli et al. NEJM, 2007

De Boeck et al, Thorax, 1997

FHSR -

- Une seule étude chinoise (99 patients)
- Corticoïdes ne servent à rien

Qian, J Infect dis, 1990

Laryngite aiguë +

- Globalement, toutes les études montrent avec un traitement par DXM (IM ou PO)
 - Une diminution du nombre d'intubation et de réintubation (4)
 - Une diminution du nombre d'hospitalisation (vs PCB) (1, 2)
 - Une amélioration clinique plus rapide (vs budésonide inhalé seul) (1, 2, 3, ...)

1. Johnson, NEJM, 1998

2. Geelhoed, BJM, 1996

3. Bjornson, NEJM, 2004

4. Tibballs, Lancet, 1992

Infections à manifestations immunoallergiques

- En association à certains traitements antiinfectieux
 - Notezine : Dans le ttt des filarioses
 - Praziquantel : cysticercose
 - Penicilline : syphilis tertiaire : cardiovasculaire ou neurologique

En conclusion

- La corticothérapie reste un moyen thérapeutique séduisant mais mal connu:
 - Peu d'études
 - Equivalence mal évaluée entre les molécules
 - Protocoles multiples
 - Pathologies rares

En conclusion

- Les **indications indiscutables** : Augmentent la survie
 - Méningites bactériennes
 - Tuberculoses méningées
 - Péricardites tuberculeuses
 - Tétanos
 - Fièvre typhoïde sévère
 - PCP: sévère ou modérée
- **Traitement efficace avec bénéfice à long terme**
 - Arthrites bactériennes

Conclusion

- **Traitement efficace sur les symptômes**
 - Herpes zoster, MNI, Croup, Pharyngite, abcès périamydalien, érysypèle, otite moyenne aiguë, tuberculose pleurale, adp tuberculeuses
- **Traitement inefficace ou incertain**
 - Bronchiolite, FHSR
- **Traitement dangereux**
 - Hépatite virale
 - Neuropaludisme

Merci pour votre attention

Use of corticosteroides in treating
infectious disease.

McGee S. Hirschmann J.

Arch Intern Med, 26 Mai 2008

Corticoïdes: les équivalences de doses

	Activité anti-inflammatoire	Activité minéralo-corticoïde	Equivalence de doses	Demi-vie biologique (heures)
Hydrocortisone	1	1	20 mg	8-12
Cortisone	0.8	0.8	25 mg	8-12
Prednisolone	4	0.8	5 mg	12-36
Méthylprednisolone	5	0.5	4 mg	12-36
Triamcinolone	5	0	4 mg	12-36
Bétaméthasone	25	0	0.75 mg	36-54
Dexaméthasone	25	0	0.75 mg	36-54
Cortivazol	60	0	0.3 mg	> 60