

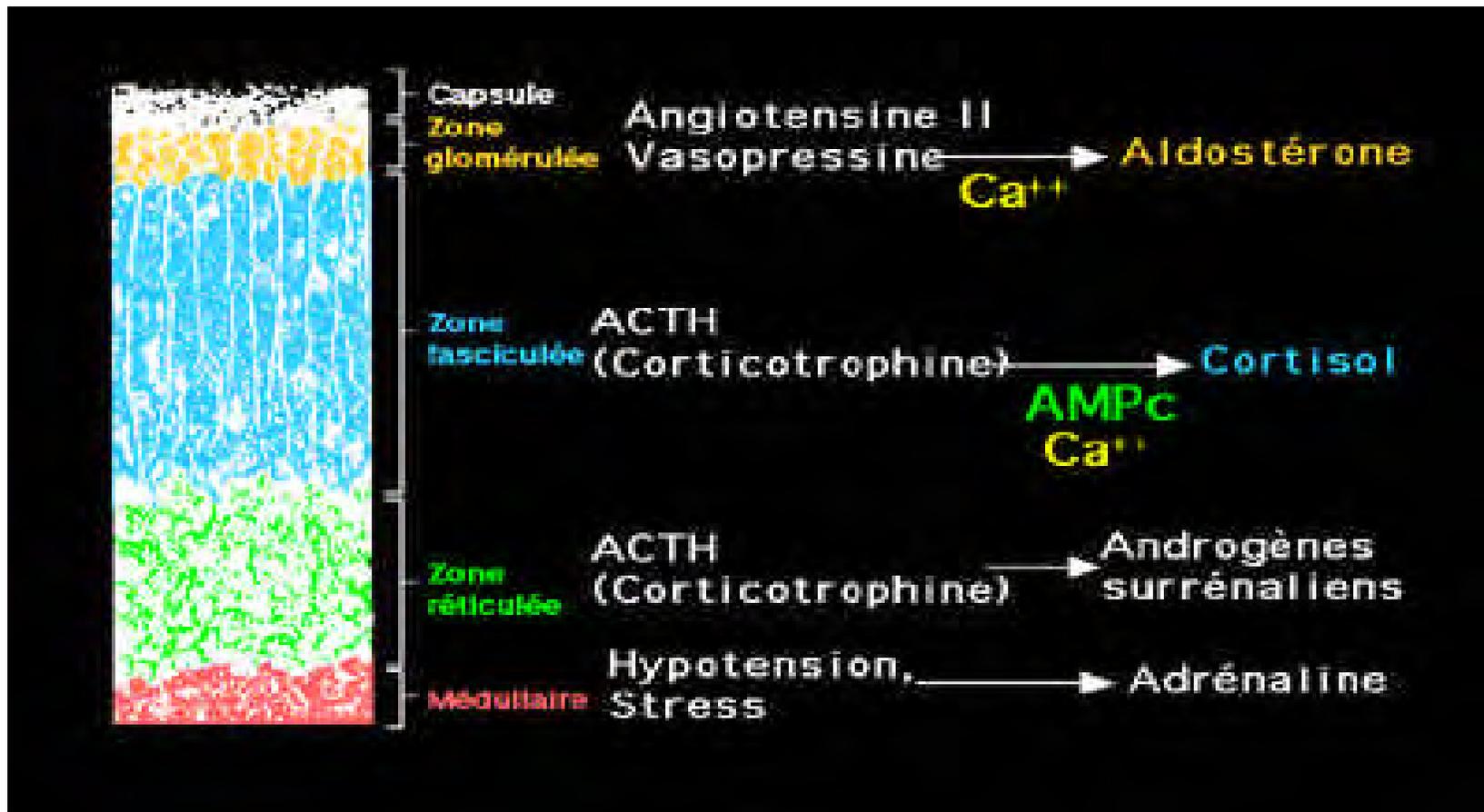
Axe cortico-surrénalien au cours du choc septique

6^{es} Journées Nationales d'Infectiologie
Nice Acropolis

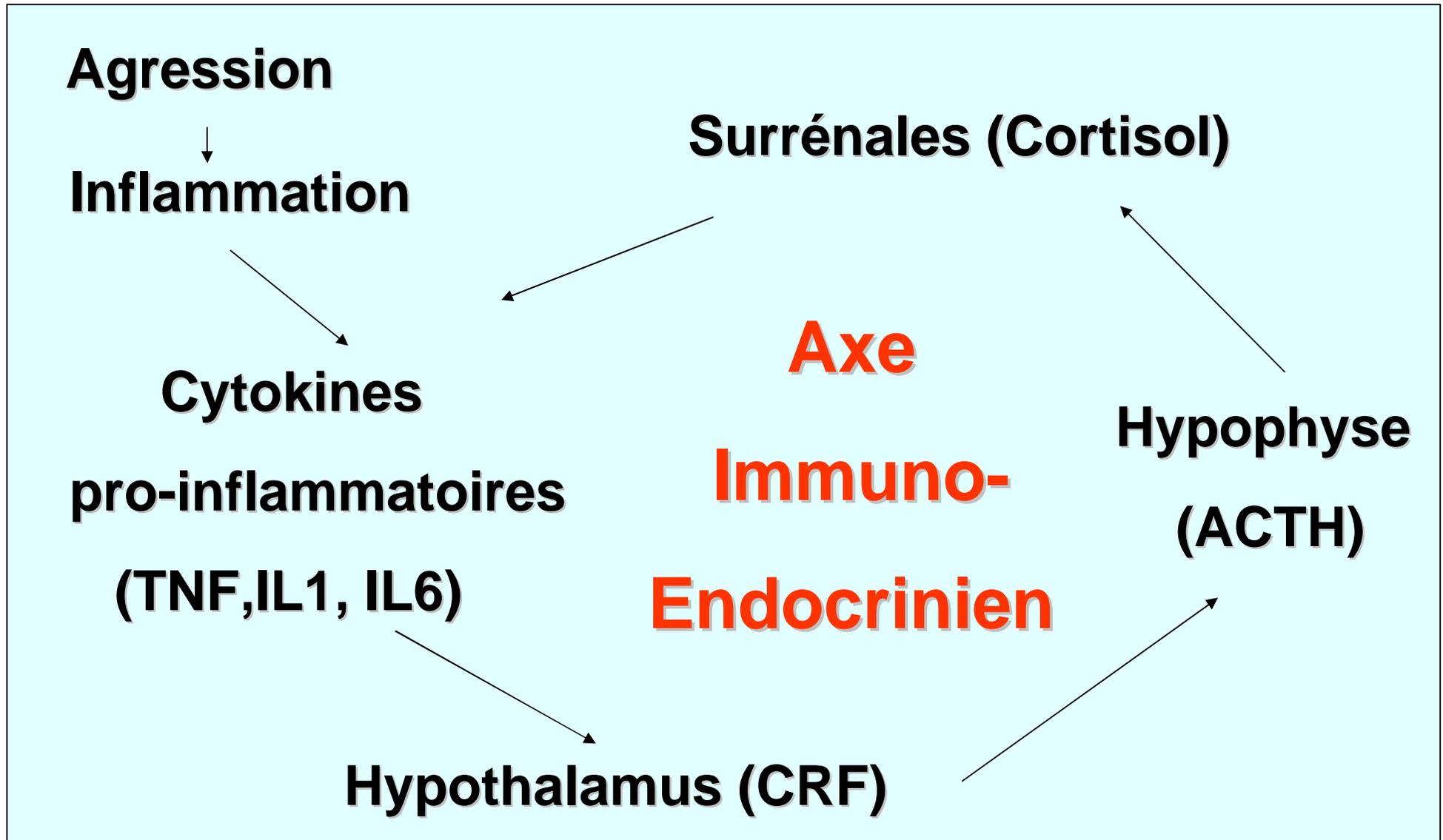
Hervé HYVERNAT
Service de Réanimation Médicale
CHU de Nice

Surrénales

- 2 glandes de 6 à 8 g :



Hypercortisolémie et sepsis



Insuffisance surrénalienne absolue dans les états septiques

Quelle définition ?

Hypercortisolémie et sepsis

- Fréquente
- Multifactorielle :
 - **activation de l'axe adréno-hypophysaire**
 - **rupture du rythme circadien du cortisol**
 - **augmentation de la demi-vie du cortisol :**
 - **réduction de la dégradation hépatique**
 - **diminution de la liaison à la transcortine**
 - **diminution de l'extraction sanguine du cortisol**

Définition arbitraire

- Pour certains auteurs : Niveau inapproprié
 - **Cortisolémie < 150 mg/l** **Chernow, Arch Intern Med, 1987**
 - **Cortisolémie < 180 mg/l** **Streeten, Lancet, 1999**

 - Quelle est la valeur d'une cortisolémie > 150 µg/l ?
 - **Production adaptée aux besoins ?**
- ou**
- **Défaut d'élimination du cortisol ?**

Notion d 'Insuffisance Surrénalienne Relative (ISR)

- Définition :
 - Réponse inadéquate à un test au *Synacthène*® indépendamment de la cortisolémie de base.
- En pratique :
 - Test au *Synacthène immédiat*® 250 mg
 - Mesure du Dcortisol = Cortisol t60 mn - Cortisol t0
 - Réponse adéquate = Dcortisol > à 90 mg/l

Incidence de l'ISR

Etude (année)	n	Test	% NR
Bouachour (1994)	32	Synacthène 0.25 mg Seuil 9 mg/dl	75
Annane (2002)	299	Synacthène 0.25 mg Seuil 9.0 mg/dl	76
Annane (2000)	189	Synacthène 0.25 mg Seuil 9.0 mg/dl	55
Rothwell (1991)	32	Corticotropin dose ? Seuil 9 mg/dl	39
Oppert (2000)	20	Synacthène 0.25 mg Seuil 7.2mg/dl	55
Bollaert (1998)	41	Synacthène 0.25 mg Seuil 6 mg/dl	29

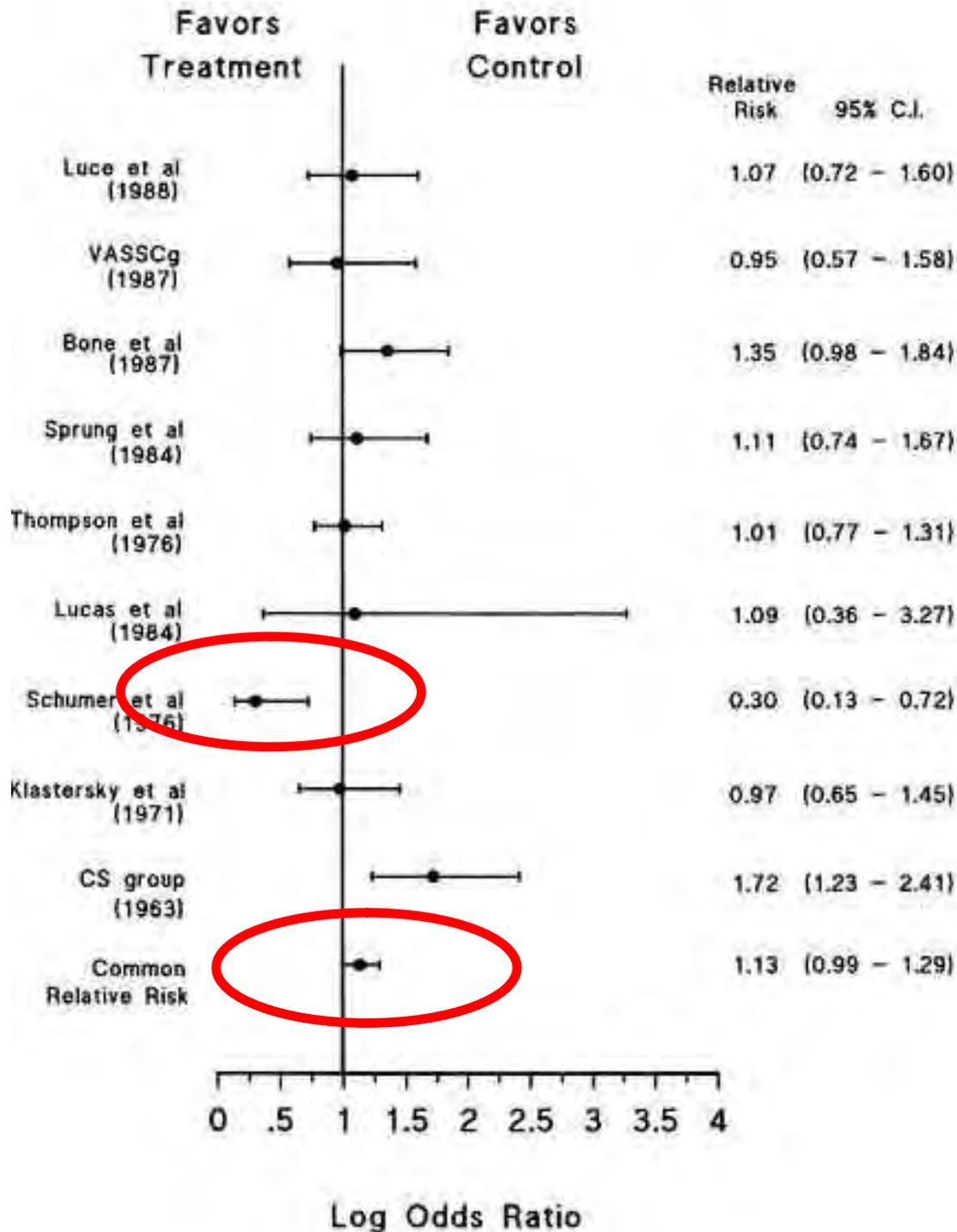
Valeur pronostique de l'ISR

	n	Mortalité NR	Mortalité R	Mortalité globale
Rothwell (1991)	32	100	31	60
Soni (1995)	21	80	44	52
Annane (2000)	189	73	42	59
Annane (2002)	299	63	53	58
Bollaert (1998)	41	75	67	56

Corticothérapie et choc septique

Vers un renouveau ?

Méta-analyse



- 9 études de bonne qualité

- 1 étude en faveur

- Mortalité : RR = 1.13

- Surinfection : RR = 0.92

- Hémorragie digestive : RR = 1.17

Conclusion :

- Inefficace

- Délétaire

Oui, mais

Auteurs	Produits	Posologie	Durée
Luce, 1988	Méthylprednisolone	30 mg/kg/6 h	24 h
VASSCg, 1987	Méthylprednisolone	30 mg/kg bolus + 5 mg/Kg	9 h
Bone, 1987	Méthylprednisolone	30 mg/kg	24 h
Lucas, 1984	Dexaméthasone	6 mg/Kg	48 h

Corticothérapie type « assaut cortisonique » :

- Forte posologie**
- Courte durée**

Suite logique

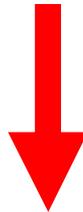
ISR



Incidence de 40 à 75 % dans le choc septique



Surmortalité



Corticothérapie substitutive

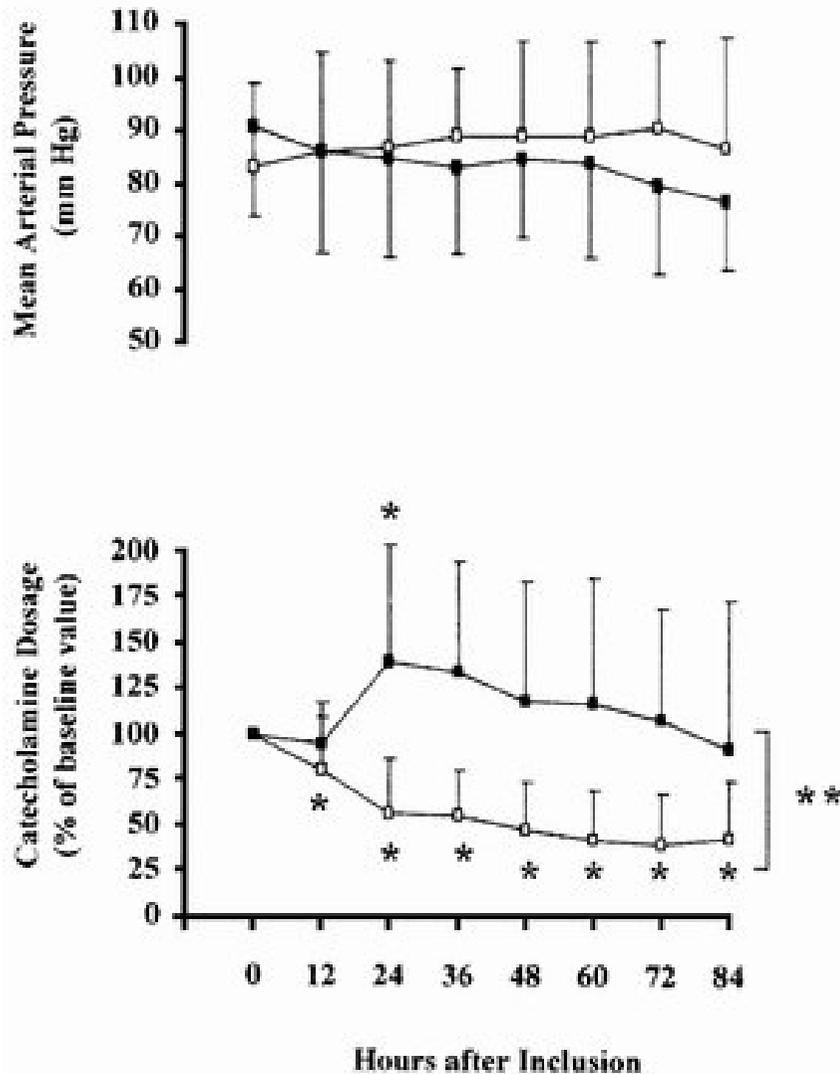
Corticothérapie Supra-physiologique

- Traitement d 'une insuffisance surrénalienne :
 - **Hémisuccinate d 'hydrocortisone**
 - **Posologie : 200 à 300 mg / j**
 - **Durée : 5 à 7 jrs**
- Intérêt d 'un minéralocorticoïde ?

Résultats

- **Effet hémodynamique**
- **Amélioration du pronostic**

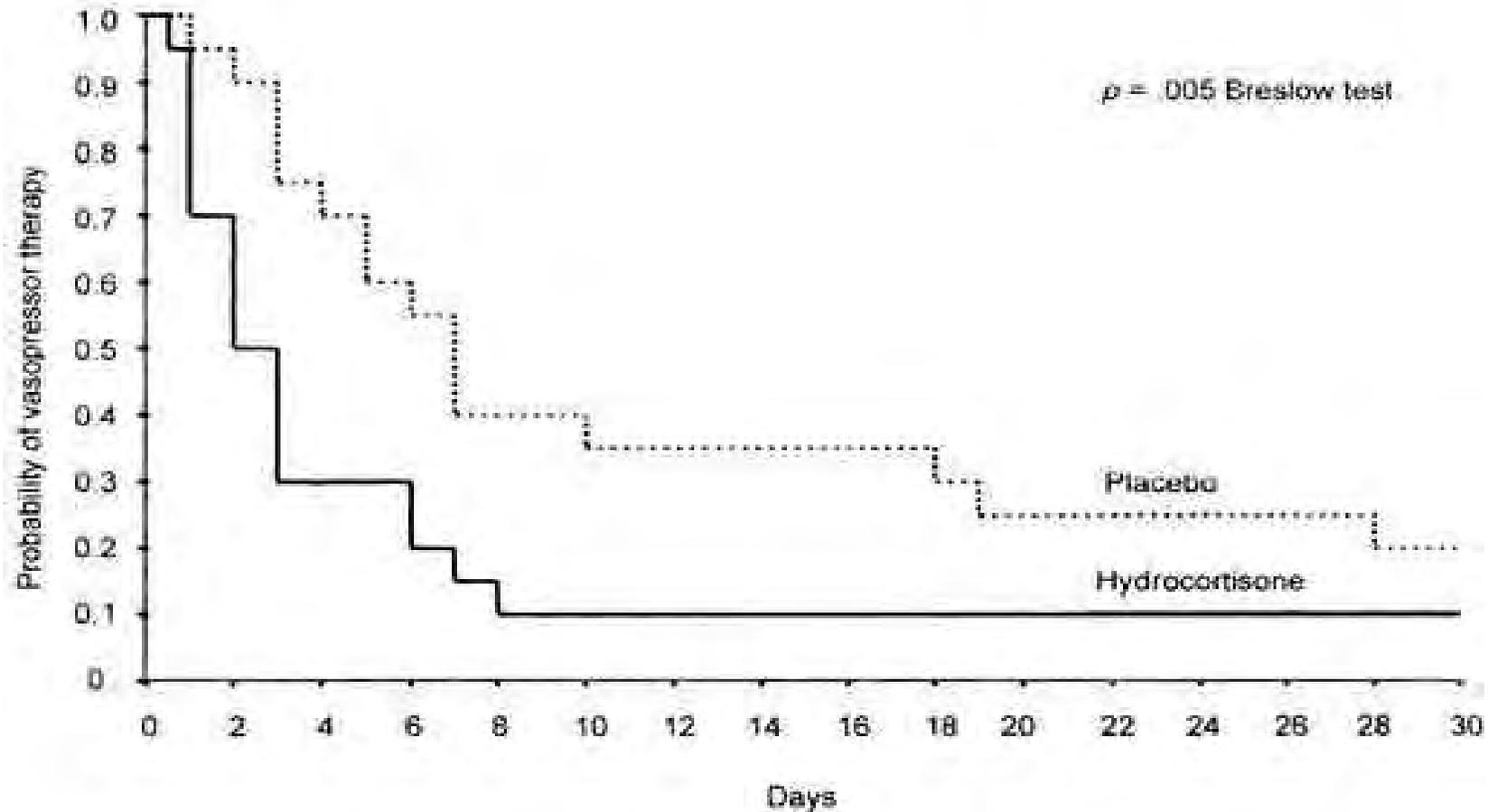
Effet hémodynamique (1)



- 41 pts en choc septique
- Catécholamines depuis + 48 h
- Randomisée vs placebo
- HSHC 300 mg/j pdt 5 jrs

- Déchoquage à 7 jrs :
68 % (Cs) vs 21 % (placebo)
(p = 0.007)

Effet hémodynamique (2)



- Déchoquage : **90 % (Cs) vs 80 % (placebo)**
2 jours (Cs) vs 7 jours (placebo)

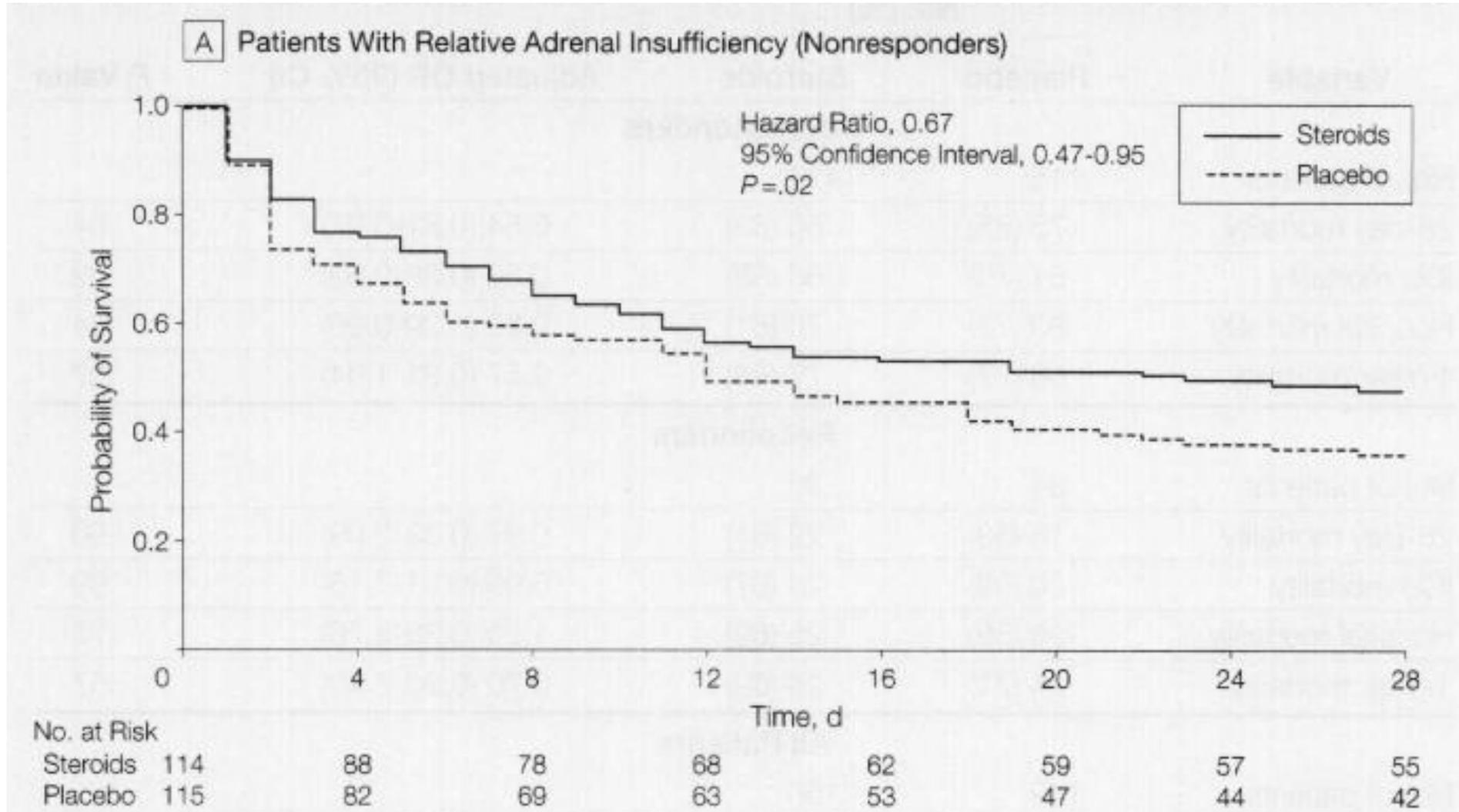
Amélioration de la survie

- Etude multicentrique (19), randomisée vs placebo
- HSHC 50 mg x 4 / j + fludrocortisone 50 µg / j pdt 7 jrs
- End point : survie à 28 jrs selon la présence d'une ISR
- Inclusion : 300 patients

Amélioration de la survie 61 % vs 55 %

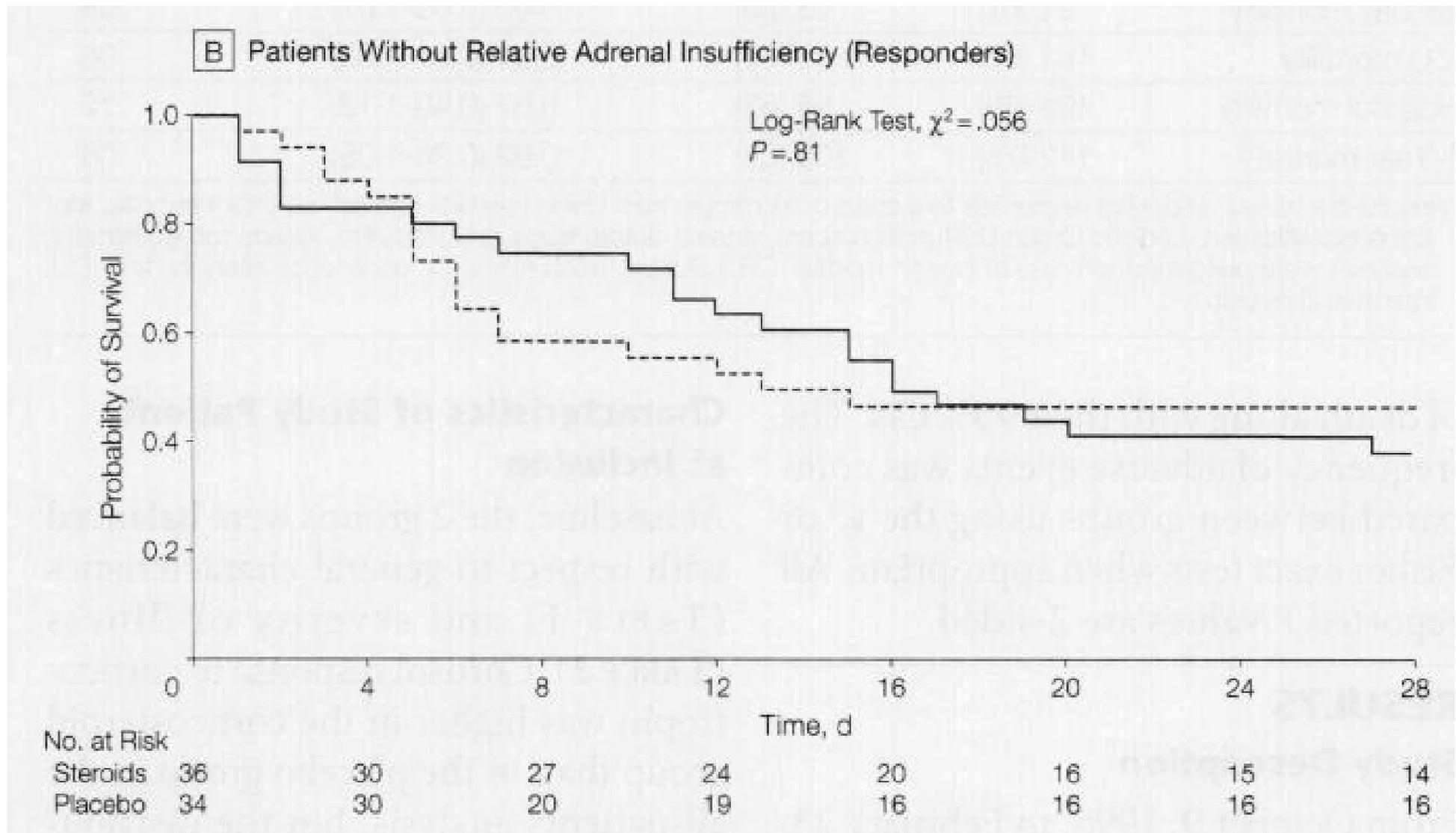
Annane, JAMA, 2002

Choc septique avec présence d'une ISR



Amélioration de survie 63 % vs 53 %

Choc septique sans présence d'une ISR



Pas d'amélioration de la survie 53 % vs 61 %

Corticothérapie supra-physiologique

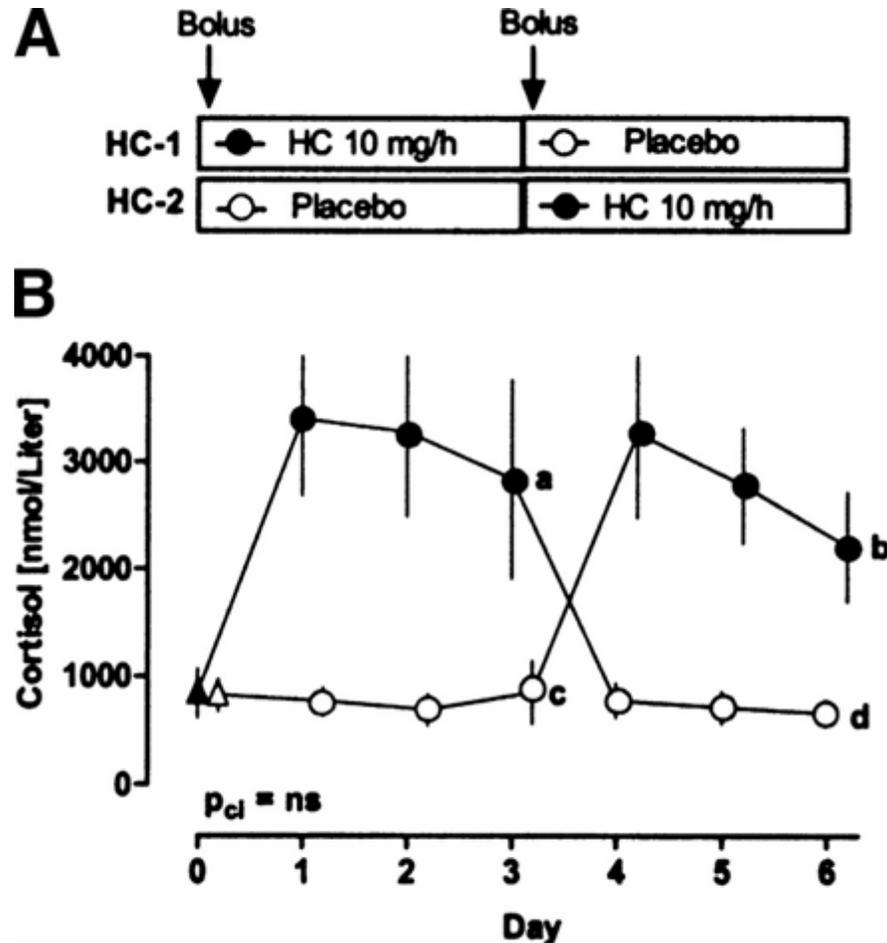
Hypothèses physiopathologiques

Action immuno-modulatrice +++

Propriétés des corticostéroïdes

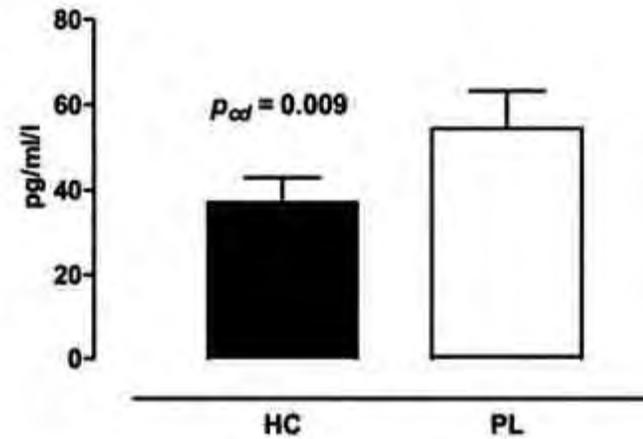
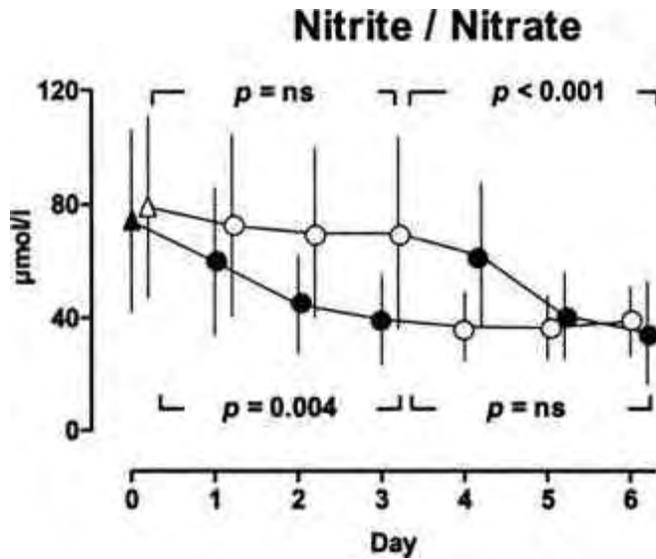
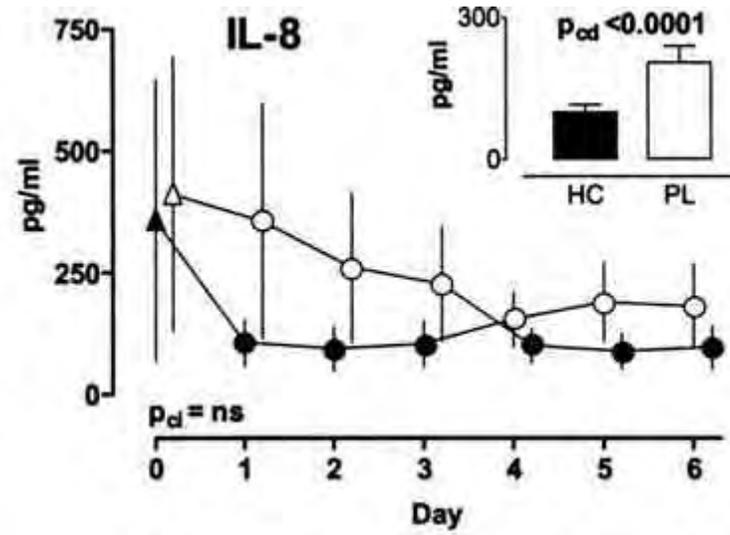
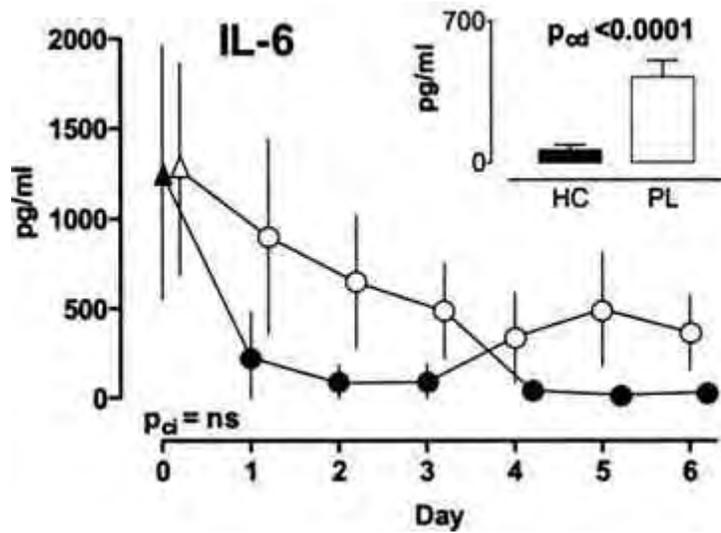
- Propriétés anti-inflammatoires +++
 - ? activation de la cascade du complément
 - ? adhésion leucocytaire post-endotoxines
 - ? libération du Platelet Activating Factor
 - ? TNF et d 'IL-1 par les cellules mononuclées
- Propriétés vasculaires indirectes :
 - ? synthèse de prostaglandines
 - ? synthèse de NO endogène

Action immunomodulatrice (1)



- 40 patients
- Etude monocentrique, randomisée en cross-over
- HSHC 100 mg en bolus + 10 mg/h pdt 3 jrs vs Placebo

Action immunomodulatrice (2)



En conclusion

- Indication la mieux établie :
 - **choc septique avec ISR :**
 - **amélioration hémodynamique plus rapide.**
 - **amélioration du pronostic (1 pt sauvé / 7 traités).**
- Eviter les dérives,...