

## Corticoïdes et sepsis

Antoine Roquilly, Karim Asehnoune

*CHU de Nantes, service d'anesthésie-réanimation, 1 place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes  
Cedex 1*

Auteur correspondant : Antoine Roquilly

Email : [antoine.roquilly@chu-nantes.fr](mailto:antoine.roquilly@chu-nantes.fr)

Conflits d'intérêts : Karim Asehnoune déclare avoir reçu des honoraires de Fisher Paykel Healthcare, Baxter, LFB et Fresenius. Antoine Roquilly déclare des activités de consulting pour MSD.

## Points Essentiels

- L'hypercorticisme initial est un mécanisme fondamental d'adaptation au sepsis et le pic de cortisolémie initial est corrélé à la gravité du sepsis.
- Les patients en choc septique réfractaire et non répondeurs au test au synacthène bénéficient d'un traitement par hydrocortisone à la dose de 200 à 300 mg/j.
- Le bénéfice du traitement par hydrocortisone pourrait être maximal en cas d'insuffisance surrénale liée à la réanimation définie par une cortisolémie de base inférieure à 15 µg/dl ou par une augmentation inférieure à 9 µg/dl lors du test au Synacthène®.
- Une injection unique d'etomidate est responsable d'une insuffisance surrénale relative pendant une durée de 8 à 24 heures. Un test au Synacthène® n'a donc une signification que s'il est réalisé au minimum 8 heures, au mieux 12 heures après une injection d'etomidate.
- Les patients présentant un SDRA évoluant depuis plus de 7 jours sans amélioration malgré une prise en charge adéquate, en l'absence d'infection pulmonaire ou extra-pulmonaire non contrôlée peuvent bénéficier d'un traitement par corticoïdes. Pendant toute la durée du traitement, la recherche d'une infection surajoutée est indispensable par exemple par la pratique d'un LBA bilatéral hebdomadaire
- L'adjonction de corticostéroïdes au traitement antibiotique semble tout à fait licite pour des patients présentant une pneumopathie bactérienne communautaire sévère.
- L'injection de dexaméthasone est recommandée, immédiatement avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotique en cas de de méningite communautaire aiguë bactérienne présumée. La dose initiale recommandée est de 10 mg et chez l'enfant de 0,15 mg/kg ; cette dose est répétée toutes les 6 heures pendant 4 jours. Ce traitement n'est pas recommandé chez les patients immunodéprimés. Si l'hypothèse d'une méningite bactérienne est écartée ou si un méningocoque est mis en évidence chez l'enfant, la dexaméthasone est arrêtée.

## Introduction

Les patients atteints d'un choc septique, d'un sepsis sévère, peuvent développer des défaillances d'organe même si ces organes n'ont pas été directement lésés lors du stress initial. Ces défaillances sont traditionnellement attribuées aux effets de médiateurs pro-inflammatoires qui induisent des changements macro et microcirculatoires responsables d'hypoxie tissulaire et de dégâts cellulaires. Cependant si les choses étaient aussi simples, ces défaillances d'organe devraient être irréversibles principalement pour les organes à faible capacité de régénération tels que le foie ou le rein. En fait, l'insuffisance rénale si elle nécessite fréquemment un support par épuration extra-rénale, évolue vers une restitution presque « *ad intégrum* » de la fonction rénale quant le patient survit. Il est également remarquable que les organes lésés en terme de fonction restent quasiment normaux en terme d'architecture et de structure tissulaire avec très peu de phénomènes apoptotiques ou de nécrose cellulaire. Ces constatations plaident en faveur d'une atteinte fonctionnelle plus que structurelle des organes. Les cellules entrent dans un état d'hibernation qui permet de préserver l'organe en altérant certes sa fonction [1]. Cet état « d'endormissement métabolique » est directement attribué à la réponse inflammatoire ainsi qu'à la réponse neuroendocrine notamment cortico-surrénalienne qui est la plus étudiée.

### 1. Effets de glucocorticoïdes

Les mécanismes d'action cellulaires des glucocorticoïdes (GC) ont des effets génomiques (fixation du récepteur à l'ADN) ou membranaires qui sont complémentaires.

#### 1.1. Interactions génomiques [2,3]

La capacité des GC à traverser librement les membranes cellulaires explique que la plupart des cellules de l'organisme sont sensibles à leur action. Le récepteur aux glucocorticoïdes

(GR) se compose de 3 domaines distincts : le premier domaine fixe les glycoprotéines, le second sert à l'ancrage du complexe GC-GR à l'ADN nucléaire, le troisième domaine va activer ou bloquer le promoteur des gènes sur lequel le GR se pose. Il existe deux isoformes du GR : GR $\alpha$  et GR $\beta$ . GR $\beta$  ne fixe pas les GC et présente une action inhibitrice sur l'isoforme GR $\alpha$  probablement au travers de la formation d'un hétérodimère GR $\alpha$ /GR $\beta$ . Le GR est présent dans le cytoplasme des cellules sous forme inactive et complexé à différentes protéines « chaperonnes » telles que les « heat shock proteins » (HSP 40, 56, 70 et 90), les immunophilines, la protéine p23. La fixation des GC à leur récepteur induit le relargage des protéines chaperonnes dans le cytoplasme et la dimérisation du récepteur sous forme homo (GR $\alpha$ /GR $\alpha$  ou GR $\beta$ /GR $\beta$ ) ou hétérodimérique (GR $\alpha$ /GR $\beta$ ). La séparation du GR de ses protéines chaperonnes va permettre à celui-ci de migrer dans le noyau pour se fixer sur des séquences d'ADN spécifiques sur le promoteur des gènes : les séquences GRE (Glucocorticoid Response Element). Ces séquences sont présentes sur le promoteur des gènes de nombreux médiateurs de la réponse inflammatoire (cytokines, lipooxygénase, molécules d'adhésion etc.). Les GC en se fixant sur le promoteur des gènes vont soit bloquer l'action des facteurs de transcription nucléaire qui jouent un rôle important dans le cadre de la réponse à l'agression tels que NF- $\kappa$ B et AP-1, soit stimuler la transcription des gènes (par exemple la lipocortine-1, thymosine- $\alpha_4$ , sulfoxide). Au total, les GC se fixent sur le promoteur des gènes des médiateurs pro-inflammatoires et bloquent leur action, ils vont au contraire activer les gènes des médiateurs anti-inflammatoires. Les GC doivent donc être considérés comme des immunomodulateurs car ils induisent la tolérance au danger / corps étrangers, plus qu'ils ne sont des immunosuppresseurs.

### *1.2 Interactions non génomiques*

Il existe également des sites membranaires de fixation des GC dans de nombreux tissus incluant le foie et le système nerveux central [4]. De plus des interactions physicochimiques

peuvent survenir entre des membranes cellulaires et des GC induisant de manière extrêmement rapide (quelques secondes) des effets génomiques non spécifiques. Certains de ces effets font probablement partie intégrante de la réponse de l'hôte à une agression septique. Par exemple, la perte de ces interactions physicochimiques avec le synaptosome hypothalamique [5] explique probablement, en partie au moins, la perte du rythme circadien de synthèse du cortisol au cours du sepsis. La stimulation de lignées cellulaires de phéochromocytome par de l'acétylcholine suggère que les GC contrôlent la synthèse immédiate de catécholamines. Cette régulation neuronale par les GC explique probablement la rapide restauration d'une réactivité vasculaire aux catécholamines exogènes observée au cours du choc septique après administration d'hydrocortisone [6].

### *1.3. Effets immunologiques*

Il est maintenant admis qu'il faut différencier l'utilisation en réanimation des glucocorticoïdes méthylés à forte dose (type methylprednisolone) qui ont un impact défavorable sur le risque infectieux et la mortalité, de l'utilisation de l'hydrocortisone à doses de stress (200 mg/j) [7]. L'hydrocortisone à dose physiologique a des effets immunologiques différents des fortes doses de glucocorticoïdes de synthèse, notamment en contexte inflammatoire. Tout d'abord, dans un modèle murin de choc endotoxinique, l'hydrocortisone inhibe la synthèse de cytokines pro-inflammatoires par les cellules dendritiques, et promeut une tolérance aux infections secondaires [8]. Alors que les corticoïdes entraînent une apoptose des cellules immunitaires à doses pharmacologiques, cet effet n'est retrouvé ni à dose physiologique, ni en cas d'une priming immunitaire par injections de signaux de danger type agonistes des Toll-Like récepteurs proches de ceux libérés au cours des traumatismes sévères [9]. Enfin, dans un modèle de pneumonies post-traumatiques, l'administration d'hydrocortisone prévenait l'élimination

des cellules dendritiques par des lymphocytes natural killers producteurs d'IL-10 [10].

De plus, un traitement par hydrocortisone à dose de stress stimule l'opsonisation et la fonction des phagocytes (macrophages et neutrophiles) et limite l'exacerbation de la réponse inflammatoire systémique sans entraîner d'augmentation des cytokines anti-inflammatoires [11]. Au cours du choc septique, l'hydrocortisone n'abaisse pas les taux sériques de l'interleukine-12 qui est une cytokine essentielle pour l'initiation d'une réponse immunitaire adaptative antibactérienne sans induire d'immunodépression [12].

Notre équipe a fait l'hypothèse que l'hydrocortisone stimule l'immunité anti-infectieuse au cours d'un stress sévère, probablement en limitant l'apparition d'un microenvironnement immunosuppresseur [13,14]. En pratique clinique, cette hypothèse a été confirmée chez les patients traumatisés dont le risque d'infection acquise à l'hôpital est diminué par un traitement par hydrocortisone à faible dose [15,16].

#### *1.4. Effets hémodynamiques et sur la balance hydro-sodée*

Le cortisol joue également un rôle important de régulation hémodynamique. L'hydrocortisone joue un rôle essentiel dans le maintien d'une pression artérielle adéquate en permettant une rétention hydro-sodée accompagnée d'une augmentation de la volémie. Il sensibilise les récepteurs périphériques des amines vaso-actives et abaisse le seuil d'extraction maximal d'oxygène du sang ce qui favorise l'oxygénation tissulaire même en cas de bas débit sanguin [17]. On observe également une augmentation des résistances vasculaires systémiques, une stimulation du système rénine-angiotensine et du système nerveux sympathique. L'ensemble de ces phénomènes a pour but d'augmenter la perfusion des organes et d'accélérer la cicatrisation tissulaire. La majorité des études menées dans le cadre du choc septique ou du choc hémorragique ont montré que l'hydrocortisone augmente la probabilité et la vitesse de

réversion de la défaillance circulatoire [7].

L'intérêt d'associer des minéralocorticoïdes, en pratique de la fludrocortisone, reste discuté notamment par ce que les doses proposées de glucocorticoïdes peuvent engendrer des effets "mineralocorticoïdes-like" [18]. En cas d'hypo-aldostéronisme, l'hydrocortisone entraînait des effets hémodynamiques transitoires alors que la fludrocortisone seule, ou en association à l'hydrocortisone n'avait aucun impact [6,19]. Dans ce travail, l'hydrocortisone et la fludrocortisone présentaient des effets additifs sur la natriurèse et la kaliurèse. L'association des 2 molécules pourrait donc augmenter le risque d'hyponatrémie et d'hypokaliémie sous traitement, complications qui ont été parfois décrites au cours des essais menés chez des patients en choc septique ou traumatisés sévères. En pratique clinique, si l'adjonction de fludrocortisone lors d'un traitement par hydrocortisone reste optionnelle en réanimation, l'effet bénéfique de l'hydrocortisone sur la défaillance hémodynamique est largement démontré.

## **2. Adaptation surrénalienne au stress**

Les mécanismes d'adaptation de l'organisme doivent lui permettre de faire face à une grande diversité de stress tel qu'un traumatisme sévère, un sepsis sévère ou une chirurgie lourde. Le système endocrinien, notamment l'axe corticotrope, joue un rôle essentiel dans cette réponse à l'agression (pour une revue récente, voir [20]).

### *2.1. A l'état de repos*

La Cortico-releasing Hormone (CRH) hypothalamique stimule la sécrétion hypophysaire d'AdrénoCorticoTropine Hormone (ACTH). Le pic matinal d'ACTH stimule la libération surrénalienne de cortisol qui a donc un rythme de sécrétion nyctéméral caractérisé

par un pic le matin à 8h00 et une vallée la nuit. Le rétrocontrôle négatif du cortisol sur le CRH et l'ACTH permet d'éviter l'hypercorticisme.

## *2.2. Phase précoce.*

Les médiateurs de l'inflammation, dont l'Il-6, activent l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant une libération précoce et massive de CRH et d'ACTH. Le rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol est ainsi aboli et il existe un hypercorticisme initial qui constitue un mécanisme essentiel d'adaptation au sepsis [21]. Le cortisol active la néoglucogénèse et la lipolyse, induit une résistance à l'insuline dont le but est d'élever la glycémie pour favoriser l'apport de substrats aux organes nobles. Le cortisol joue également un rôle important de régulation hémodynamique. Il sensibilise les récepteurs périphériques des amines vaso-actives [17] et abaisse le seuil d'extraction maximal d'oxygène du sang ce qui favorise l'oxygénation tissulaire même en cas de bas débit sanguin. L'hydrocortisone joue un rôle essentiel dans le maintien d'une pression artérielle adéquate en permettant une rétention hydro-sodée avec augmentation de la volémie, augmentation des résistances vasculaires systémiques, stimulation du système rénine-angiotensine et du système nerveux sympathique. L'ensemble de ces phénomènes a pour but d'augmenter la perfusion des organes et d'accélérer la cicatrisation tissulaire. Le cortisol permet également de contrôler l'inflammation systémique initiale exacerbée en diminuant les taux sériques d'IL-1 et 6 [22,23].

En réanimation, le pic initial de cortisolémie est corrélé à la gravité du sepsis [24]. Paradoxalement, chez les patients les plus graves, une cortisolémie basse est elle aussi un critère prédictif d'évolution défavorable [24]. Vingt cinq à 65% des patients présentant un choc septique développent une insuffisance surrénalienne relative qui se définit comme une élévation insuffisante de la cortisolémie en réponse à l'importance du stress [24]. Cette insuffisance surrénalienne est à la fois d'origine haute et basse. Son étiologie n'est pas connue



même si une prédisposition génétique qui altérerait la réponse hypophysaire aux cytokines inflammatoires est fortement suspectée [25]. Selon la théorie de l'insuffisance surrénale liée aux maladies sévères, la défaillance surrénalienne soumet donc les patients aux effets délétères d'une inflammation systémique non contrôlée potentiellement létale, associée à une immunodépression systémique source d'une sensibilité accrue aux infections [26,27]. En résumé, les patients insuffisants surrénaliens à la phase initiale sont plus hypotendus, présentent un taux d'infection nosocomiale secondaire et une mortalité supérieure aux autres patients. Ces données suggèrent fortement que l'hypercorticisme initial est un élément essentiel de la réponse à l'agression.

### *2.3. Phase tardive.*

Le taux d'ACTH se normalise alors que la cortisolémie reste élevée ce qui suggère un mécanisme de contrôle différent de celui observé précocement et qui est probablement médié par l'endothéline [28]. Les taux des sexocorticoïdes telles que la DeHydroEpiAndosterone Sulfate (DHEAS) sont effondrés alors même que la DHEAS a des propriétés immunostimulantes, notamment sur les lymphocytes Th1 helpers [29,30]. Durant cette phase tardive, l'hypercortisolémie est nécessaire pour assurer une stabilité hémodynamique. A ce stade, l'augmentation d'incidence des infections nosocomiales serait due à un déséquilibre entre l'hydrocortisone, hormone immunodépressive, et la DHEA, hormone immunostimulante. Durant cette phase, l'hypercorticisme est responsable d'un retard de cicatrisation liée à la poursuite du catabolisme azoté.

## **3. Evaluation de l'axe corticotrope en réanimation**

### **3.1. Tests de la fonction surrénalienne en réanimation**

En réanimation, une cortisolémie basale inférieure à 3 µg/dl définit une insuffisance surrénale absolue. *L'évaluation de la fonction surrénalienne* chez des patients de réanimation se fait classiquement par un test standard au Synacthène® (250 µg IVD d'ACTH et cortisolémie à T0 et T30 minutes) [24,31]. La perte du rythme nyctéméral permet la réalisation de ce test sans les contraintes horaires usuelles. Cette dose d'ACTH est supra-physiologique et permet de stimuler les surrénales même en cas de résistance périphérique à l'ACTH. Le test à l'ACTH évalue donc la réserve surrénalienne en cortisol. Une altération de la réponse à l'ACTH signifie que les glandes surrénales ne peuvent plus s'adapter à un stress plus important. L'intérêt du test à l'ACTH avec une dose plus faible (1 µg) est un gain de sensibilité puisque l'on utilise une dose physiologique qui ne permet pas de stimuler les surrénales en cas de résistance périphérique à l'ACTH. Cette méthode a sans doute une valeur prédictive positive faible pour la réponse au traitement par hydrocortisone. Le test dynamique à la métopyrone est contre indiqué en réanimation puisqu'il entraîne une insuffisance surrénale absolue en inhibant la 11 β-hydroxylase. Le *cortisol libre* est la forme active de l'hormone. Après plusieurs jours de réanimation, il existe une diminution de la Cortisol Binding Globulin entraînant une élévation du cortisol libre, même si le cortisol total est bas. La cortisolémie libre pourrait donc être un meilleur reflet de l'état de l'axe surrénalien [32]. Toute fois, il n'existe pas de consensus pour définir un seuil de cortisolémie libre définissant une insuffisance surrénale en réanimation, et il s'agit d'un dosage difficilement disponible en pratique clinique.

Selon les dernières recommandations européennes, une insuffisance surrénale relative (ou liée aux pathologies sévères) se définit par une cortisolémie de base inférieure à 20 µg/dl ou par une augmentation inférieure à 9 µg/dl lors du test au Synacthène® [33]. Il est toute fois probable que le seuil réel de définition de cette insuffisance surrénale soit variable en fonction de l'importance du stress et de l'inflammation systémique subie. La prise en compte de

l'importance du stress, ou de la réponse inflammatoire pourrait ainsi permettre de mieux sélectionner les patients nécessitant un traitement.

### *3.2. Limites de l'exploration endocrinienne en réanimation et interactions médicamenteuses*

La stimulation directe de l'axe hypothalamo-hypophysaire par les cytokines inflammatoires atténue les oscillations cycliques des taux hormonaux. Les dosages hormonaux, notamment concernant l'axe corticotrope, peuvent être réalisés sans contrainte horaire. Cependant, de nombreux médicaments peuvent perturber les résultats des tests. L'étomidate inhibe la synthèse de cortisol. Une injection unique est responsable d'une insuffisance surrénale relative pendant une durée de 8 à 24 heures [34]. Si la cortisolémie basale reste fiable après une injection d'étomidate, l'augmentation de cortisolémie lors d'un test au Synacthène® n'a une signification que s'il est réalisé 12 heures après une injection d'étomidate [35]. L'utilisation de dopamine également diminue la sécrétion et la fonction anté-hypophysaire, ce qui aggrave le catabolisme, la dysfonction de l'immunité cellulaire et induit un hypothyroïdisme. L'utilisation de dopamine est donc à prendre en compte pour l'interprétation des dosages de cortisolémie.

## **4. Place des glucocorticoïdes en thérapeutique clinique**

### *4.1. Choc septique*

Les patients septiques présentent fréquemment une cortisolémie élevée et une abolition du rythme circadien. Chez les patients en choc septiques, des niveaux de base de cortisolémie élevés ( $>34 \mu\text{g/dl}$ ) associés à une augmentation inférieure à  $9 \mu\text{g/dl}$  après un test de stimulation par synacthène est associé à un risque de mortalité accrue [24]. Suite à cette observation, de nombreuses études ont évalué les effets d'un traitement par glucocorticoïde sur la mortalité

des patients en choc septique. Si les études anciennes (avant l'an 2000) évaluaient des fortes doses pour une brève durée, dans la dernière décennie seul des traitements prolongés à dose modérée (200 mg pendant 7 à 10 jours) ont été testés.

Lorsque l'hydrocortisone est associée à un minéralocorticoïde (fludrocortisone) et administrée à des patients en choc septique sévère (mortalité en réanimation des groupes contrôles > 40%), une diminution de la mortalité a été constamment observée [36,37]. Lorsque ce traitement est administré chez des patients moins graves (mortalité de 20% dans le groupe contrôle), aucun effet délétère n'a été observé alors que le bénéfice hémodynamique (sevrage des amines vasopressives) reste constant [38,39]. Finalement, dans le cadre du choc septique, une méta-analyse portant sur 33 études randomisées démontre qu'un traitement prolongé par de faibles doses d'hydrocortisone diminue la mortalité à 28 jours, la mortalité intra-hospitalière ainsi que la mortalité en réanimation [40].

### **En pratique pour les patients en choc septique**

Il n'y a actuellement pas d'indication à l'utilisation des GC à forte dose pour une courte durée chez les patients présentant un sepsis sévère. Si les effets de l'hydrocortisone sont particulièrement marqués chez les patients ayant une insuffisance surrénale relative, la réalisation du test au synacthène n'est plus recommandé. Par contre, un traitement de 7 à 10 jours de 200mg/j d'hydrocortisone est actuellement recommandé chez tous les patients en choc septique [33,41].

#### *4.2. Corticothérapie et SDRA/ALI*

Une réponse inflammatoire systémique exacerbée constitue la « marque de fabrique » des défaillances d'organes pulmonaires et extra-pulmonaires au cours du SDRA. Pour cette raison de fortes doses de GC administrés sur une courte durée ont constitué les premières stratégies thérapeutiques utilisées dans le SDRA à la phase précoce. Malheureusement, aucun bénéfice

en terme de mortalité n'a résulté de ces traitements [32, 33][42]. Actuellement, une corticothérapie n'est donc indiquée ni pour la prévention d'un SDRA ni à la phase précoce de son évolution. Il existe en revanche des arguments pour justifier une corticothérapie à la phase fibroproliférative du SDRA. En effet, un traitement prolongé par de la méthylprednisolone d'ARDS à la phase tardive a été associé avec une amélioration de la fonction pulmonaire, une diminution du nombre de défaillance et une diminution de la mortalité [43,44].

### **En pratique pour les patients ayant un SDRA**

Dans l'attente de nouvelles études d'études prospectives randomisées, peu de patients en SDRA sont concernés par un traitement par GC. Il s'agit des patients présentant un SDRA évoluant depuis plus de 7 jours sans amélioration malgré une prise en charge adéquate, en l'absence d'infection pulmonaire ou extra-pulmonaire non contrôlée. Dans ce cas, un traitement prolongé par méthylprednisolone avec des fortes doses initiales (0.5 mg/kg x 4/jour) et décroissance progressive sur 14 jours peut être utilisé [33].

#### *4.3. Corticothérapie et pneumopathies aiguës communautaires (PAC) sévères*

Les PAC sévères sont la première cause de décès d'origine infectieuse dans les pays développés. L'administration par voie systémique de corticoïdes diminue l'inflammation pulmonaire en cas de PAC sévère d'origine bactérienne et de lésion pulmonaire aiguë [45]. De plus, plusieurs études randomisées contre placebo chez des adultes atteints de pneumopathie bactérienne communautaire ont démontré qu'un traitement par hydrocortisone à la dose de 200 mg/jour pendant 5 à 7 jours réduit significativement le recours à la ventilation mécanique et la mortalité, notamment chez ceux ayant un taux de CRP élevé (reflet de l'inflammation systémique) [46-48]. Une méta-analyse portant sur 17 études

randomisées (2264 patients) a récemment conclu à l'efficacité de la corticothérapie pour diminuer la mortalité des patients ayant une pneumonie aigue communautaire [49].

### **En pratique en cas de pneumonie aigue communautaire**

L'utilisation de corticostéroïdes pendant 5 à 7 jours à une dose quotidienne < 400 mg par voie intraveineuse d'hydrocortisone ou équivalent est recommandée chez les patients ayant une pneumonie communautaire sévère nécessitant une hospitalisation [27].

#### *4.4. Méningite aiguë communautaire*

La dexaméthasone est le corticoïde le mieux évalué dans les études de la littérature internationale. Une étude randomisée contre placebo chez 301 adultes atteints de méningite bactérienne a montré qu'un traitement par dexaméthasone entraîne une réduction significative du risque de mortalité et de séquelles neurologiques [50]. Dans la dernière méta-analyse publiée évaluant les effets des GC sur les méningites bactériennes [51], les corticostéroïdes réduisaient la mortalité chez les méningites à *Streptococcus pneumoniae* (RR 0,84, IC à 95% 0,72 à 0,98), mais pas à *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) ni à *Neisseria meningitidis*. Toutefois, les corticostéroïdes réduisaient la surdité sévère chez les enfants atteints de méningite à *H. influenzae* (RR 0,34, IC à 95% de 0,20 à 0,59). Aux vues de ces données concordantes des recommandations ont été émises au cours d'une conférence de consensus sur la prise en charge des méningites communautaires (à l'exclusion du nouveau-né) :

#### Recommandations [52]:

L'injection de dexaméthasone est recommandée, immédiatement avant ou de façon concomitante à la première injection d'antibiotique en cas de :

- Diagnostic microbiologique initial chez l'adulte de méningite à pneumocoque (grade A) ou à méningocoque (grade B), ou chez l'enfant de méningite à pneumocoque ou à *Haemophilus influenzae* (grade A) ;
- Diagnostic présumé de méningite bactérienne sans certitude microbiologique mais décision de traitement probabiliste par antibiotique chez l'adulte ou le nourrisson de 3 à 12 mois.

La dose initiale recommandée est de 10 mg et chez l'enfant de 0,15 mg/kg ; cette dose est répétée toutes les 6 heures pendant 4 jours. Ce traitement n'est pas recommandé chez les patients immunodéprimés et ceux qui ont préalablement reçu un antibiotique par voie parentérale. Si l'hypothèse d'une méningite bactérienne est écartée ou si un méningocoque est mis en évidence chez l'enfant, la dexaméthasone est arrêtée.

## Références

- [1] Annane D, Bellissant E, Cavaillon J-M. Septic shock. *Lancet*. 2005 Jan;365(9453):63–78.
- [2] Oh K-S, Patel H, Gottschalk RA, Lee WS, Baek S, Fraser IDC, et al. Anti-Inflammatory Chromatinscape Suggests Alternative Mechanisms of Glucocorticoid Receptor Action. *Immunity*. 2017 Aug 15;47(2):298–309.e5.
- [3] Yudit MR, Cidlowski JA. The glucocorticoid receptor: coding a diversity of proteins and responses through a single gene. *Molecular Endocrinology*. 2002 Aug;16(8):1719–26.
- [4] Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1711–23.
- [5] Edwardson JA, Bennett GW. Modulation of corticotrophin-releasing factor release from hypothalamic synaptosomes. *Nature*. 1974 Oct 4;251(5474):425–7.
- [6] Laviolle B, Le Maguet P, Verdier M-C, Massart C, Donal E, Lainé F, et al. Biological and hemodynamic effects of low doses of fludrocortisone and hydrocortisone, alone or in combination, in healthy volunteers with hypoaldosteronism. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Aug;88(2):183–90.
- [7] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA*. American Medical Association; 2009 Jun 10;301(22):2362–75.
- [8] Li CC, Munitic I, Mittelstadt PR, Castro E, Ashwell JD. Suppression of Dendritic Cell-Derived IL-12 by Endogenous Glucocorticoids Is Protective in LPS-Induced Sepsis. Marrack P, editor. *PLoS Biol*. 2015 Oct 6;13(10):e1002269–16.
- [9] Lepelletier Y, Zollinger R, Ghirelli C, Raynaud F, Hadj-Slimane R, Cappuccio A, et al. Toll-like receptor control of glucocorticoid-induced apoptosis in human plasmacytoid dendritic cells (pDCs). *Blood*. 2010 Nov 4;116(18):3389–97.
- [10] Roquilly A, Broquet A, Jacqueline C, Masson D, Segain JP, Braudeau C, et al. Hydrocortisone prevents immunosuppression by interleukin-10+ natural killer cells after trauma-hemorrhage. *Critical Care Medicine*. 2014 Dec;42(12):e752–61.
- [11] Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F, Hoelzl A, Chouker A, Hummel T, et al. Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonization-dependent neutrophil functions. *Intensive Care Med*. Springer-Verlag; 2008 Feb;34(2):344–9.
- [12] Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker 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 Feb 15;167(4):512–20.
- [13] Roquilly A, Villadangos JA. The role of dendritic cell alterations in susceptibility to hospital-acquired infections during critical-illness related immunosuppression. *Mol Immunol*. 2015 Dec;68(2 Pt A):120–3.
- [14] Roquilly A, McWilliam HEG, Jacqueline C, Tian Z, Cinotti R, Rimbert M, et al. Local Modulation of Antigen-Presenting Cell Development after Resolution of Pneumonia Induces Long-Term Susceptibility to Secondary Infections. *Immunity*. 2017 Jul 18;47(1):135–5.
- [15] Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, Guitton C, Floch H, Tellier AC, et al. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *JAMA*. 2011 Mar 23;305(12):1201–9.



- [16] Asehnoune K, Seguin P, Allary J, Feuillet F, Lasocki S, Cook F, et al. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Sep;2(9):706–16.
- [17] Hoen S, Mazoit J-X, Asehnoune K, Brailly-Tabard S, Benhamou D, Moine P, et al. Hydrocortisone increases the sensitivity to alpha1-adrenoceptor stimulation in humans following hemorrhagic shock. *Critical Care Medicine*. 2005 Dec;33(12):2737–43.
- [18] COITSS Study Investigators, Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'honneur G, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. American Medical Association; 2010 Jan 27;303(4):341–8.
- [19] Laviolle B, Annane D, Fougerou C, Bellissant E. Gluco- and mineralocorticoid biological effects of a 7-day treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone in septic shock. *Intensive Care Med*. Springer-Verlag; 2012 Aug;38(8):1306–14.
- [20] Van den Berghe G. On the Neuroendocrinopathy of Critical Illness. Perspectives for Feeding and Novel Treatments. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Dec 1;194(11):1337–48.
- [21] Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*. 1995 May 18;332(20):1351–62.
- [22] Halonen J, Halonen P, Järvinen O, Taskinen P, Auvinen T, Tarkka M, et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. American Medical Association; 2007 Apr 11;297(14):1562–7.
- [23] Weis F, Beiras-Fernandez A, Schelling G, Briegel J, Lang P, Hauer D, et al. Stress doses of hydrocortisone in high-risk patients undergoing cardiac surgery: Effects on interleukin-6 to interleukin-10 ratio and early outcome\*. *Critical Care Medicine*. 2009 May;37(5):1685–90.
- [24] Annane D, Sebille V, Troché G, Raphaël JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*. 2000 Feb 23;283(8):1038–45.
- [25] Hauer D, Weis F, Papassotiropoulos A, Schmoeckel M, Beiras-Fernandez A, Lieke J, et al. Relationship of a common polymorphism of the glucocorticoid receptor gene to traumatic memories and posttraumatic stress disorder in patients after intensive care therapy. *Critical Care Medicine*. 2011 Apr;39(4):643–50.
- [26] Marik PE. Critical illness-related corticosteroid insufficiency. *CHEST*. 2009 Jan;135(1):181–93.
- [27] Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Med*. 2017 Sep 21;36(6):1937–12.
- [28] Vermes I, Beishuizen A, Hampsink RM, Haanen C. Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Apr;80(4):1238–42.

- [29] Dimopoulou I, Stamoulis K, Ilias I, Tzanela M, Lyberopoulos P, Orfanos S, et al. A prospective study on adrenal cortex responses and outcome prediction in acute critical illness: results from a large cohort of 203 mixed ICU patients. *Intensive Care Med.* 2007 Dec;33(12):2116–21.
- [30] Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Jun;83(6):1827–34.
- [31] Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez JC, Abe E, Boudou P. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Dec 15;174(12):1319–26.
- [32] Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2004 Apr 15;350(16):1629–38.
- [33] Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med.* 2017 Sep 21.
- [34] Vinclair M, Broux C, Faure P, Brun J, Genty C, Jacquot C, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008 Apr;34(4):714–9.
- [35] Asehnoune K, Mahe PJ, Seguin P, Jaber S, Jung B, Guitton C, et al. Etomidate increases susceptibility to pneumonia in trauma patients. *Intensive Care Med.* 2012 Oct;38(10):1673–82.
- [36] Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach J-M, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA.* 2002 Aug 21;288(7):862–71.
- [37] Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2018 Mar;378(9):809–18.
- [38] Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008 Jan 10;358(2):111–24.
- [39] Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2018 Jan 19;:NEJMoa1705835–12.
- [40] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 3;(12):CD002243.
- [41] The Corticosteroid Guideline Task Force of SCCM and ESICM, Pastores SM, Annane D, Rochweg B. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med.* 2017 Oct 31;37(2):393–4.
- [42] Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1987 Dec 17;317(25):1565–70.
- [43] Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998 Jul 8;280(2):159–65.

- [44] Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1671–84.
- [45] Montón C, Ewig S, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Rañó A, et al. Role of glucocorticoids on inflammatory response in nonimmunosuppressed patients with pneumonia: a pilot study. *Eur Respir J*. 1999 Jul;14(1):218–20.
- [46] Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, et al. Hydrocortisone Infusion for Severe Community-acquired Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb;171(3):242–8.
- [47] Meijvis SCA, Hardeman H, Remmelts HHF, Heijligenberg R, Rijkers GT, van Velzen-Blad H, et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. Elsevier; 2011 Jun 11;377(9782):2023–30.
- [48] Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, et al. Effect of Corticosteroids on Treatment Failure Among Hospitalized Patients With Severe Community-Acquired Pneumonia and High Inflammatory Response. *JAMA*. 2015 Feb 17;313(7):677–10.
- [49] Stern A, Skalsky K, Avni T, Carrara E, Leibovici L, Paul M. Corticosteroids for pneumonia. Cochrane Acute Respiratory Infections Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Dec 13;385(9977):1511–4.
- [50] de Gans J, van de Beek D, European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002 Nov 14;347(20):1549–56.
- [51] Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 Sep 12;(9):CD004405.
- [52] Prise en charge des meningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du nouveau né). 17<sup>ème</sup> Conférence de Consensus en Thérapeutique Anti-Infectieuse. 19 Novembre 2008, Paris, France.