

Impact des corticoïdes sur la réponse vasomotrice aux catécholamines dans le choc septique

D. Annane^{1, 2*}, E. Bellissant³

¹ Service de réanimation médicale, hôpital Raymond Poincaré, 104 boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches, France; ² faculté de médecine Paris-Ouest, université Paris V, 75005 Paris, France; ³ laboratoire de pharmacologie expérimentale et clinique, faculté de médecine, université de Rennes I, 35043 Rennes, France

(Reçu le 25 octobre 2001 ; accepté le 26 octobre 2001)

Résumé

Les avancées récentes dans la compréhension du mécanisme d'action des glucocorticoïdes ont conduit à un regain d'intérêt pour l'usage de ces médicaments dans le choc septique. Plusieurs travaux, tant expérimentaux que cliniques, ont étudié les effets vasculaires des corticoïdes et leur impact sur la réponse vasomotrice aux catécholamines dans ce contexte physio-pathologique.

Actualités et points forts. – 1) Sur les modèles expérimentaux, le prétraitement par les glucocorticoïdes améliore la réponse vasculaire contractile à la noradrénaline ; 2) Chez le volontaire sain, l'administration d'hydrocortisone immédiatement avant ou concomitamment à l'injection d'endotoxine prévient les altérations hémodynamiques induites par l'endotoxine ; 3) Chez le patient en choc septique, l'administration de faibles doses d'hydrocortisone améliore la pression artérielle moyenne par une augmentation des résistances vasculaires systémiques, ne modifie pas l'hémodynamique pulmonaire, restaure la réponse pressive à la noradrénaline et à la phényléphrine et réduit la durée du choc.

Perspectives. – Les effets vasculaires bénéfiques des corticoïdes et leur impact sur la réponse vasomotrice aux catécholamines pourraient influencer favorablement la mortalité du choc septique. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

choc septique / corticoïdes / essais thérapeutiques / études animales / études de pharmacologie clinique

Summary – Impact of corticosteroids on the vascular response to catecholamines in septic shock.

Recent advances in the understanding of the mechanisms of action of corticosteroids have led to a renewal of interest for their use in septic shock. Several experimental and clinical studies have investigated the vascular effects of corticosteroids and their impact on the vascular response to catecholamines in septic shock.

News and hot spots. – 1) In LPS challenged animals, pretreatment with corticosteroids improves the vascular response to noradrenaline ; 2) In healthy volunteers, the administration of hydrocortisone either before or concomitantly to LPS prevents LPS related hemodynamic disturbances ; 3) In septic shock patients, low doses of hydrocortisone improve mean arterial pressure as a result of an increase in systemic vascular resistances, do not modify pulmonary hemodynamics, restore noradrenaline or phenylephrine mean arterial pressure dose-response relationships, and reduces the duration of shock.

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : djillali.annane@rpc.ap-hop-paris.fr (D. Annane).

Perspectives. – The beneficial cardiovascular effects of corticosteroids and their impact on the vascular response to catecholamines may impact favorably on patients' survival in septic shock. © 2002 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

animal studies / clinical pharmacology studies / controlled clinical trials / corticosteroids / septic shock

Après la découverte de la cortisone par Reichstein et Kendall en 1937, la corticothérapie est devenue le traitement de référence de la plupart des maladies inflammatoires. Ainsi, l'utilisation de corticoïdes pour traiter les infections sévères était une pratique courante jusqu'au milieu des années soixante-dix. En 1974, une revue systématique de la littérature concluait que cette pratique ne reposait sur aucune évaluation rigoureuse d'efficacité et de tolérance dans cette indication [1]. Plusieurs essais thérapeutiques contrôlés, randomisés, ont alors été conduits pour évaluer l'efficacité et la tolérance des corticoïdes administrés à fortes doses pendant de courtes périodes. Ces études n'ont pas permis de montrer de réel bénéfice d'une telle stratégie et leurs résultats ont abouti à l'abandon de la corticothérapie dans le traitement des sepsis sévères [2]. Depuis quelques années, les résultats de nouvelles études contrôlées contre placebo, randomisées, ayant évalué l'efficacité et la tolérance des corticoïdes administrés à faibles doses pendant de plus longues périodes (opothérapie substitutive) ont conduit à un regain d'intérêt pour la corticothérapie chez les patients en choc septique dépendants des catécholamines [3-6]. L'objectif de cet article est de présenter une synthèse des connaissances sur l'impact des corticoïdes sur la réponse vasomotrice aux catécholamines dans le choc septique.

EFFETS VASCULAIRES DES CORTICOÏDES EN DEHORS DU SEPSIS SÉVÈRE

Les effets des corticoïdes sur la pression artérielle sont connus depuis longtemps. En effet, l'hypertension artérielle est une complication classique de l'excès de corticoïdes et l'hypotension artérielle est un signe traditionnel de l'insuffisance surrénale. Chez le chat et le chien, l'administration de cortisol ou d'aldostérone augmente la réponse vasoconstrictrice à l'adrénaline [7]. Chez le rat Wistar, le blocage des effets du cortisol endogène par l'administration de RU 486, un antagoniste du récepteur aux glucocorticoïdes, s'accompagne d'une baisse de 20 mmHg de la pression artérielle moyenne. L'hypotension résulte uniquement d'une baisse des résistances vasculaires périphériques puisque le débit cardiaque n'est pas modifié [8]. Ce résultat démontre l'implication du cortisol endogène dans le maintien du tonus vasculaire et de la pression artérielle dans des conditions normales. Le même travail démontre également que le cortisol endogène est impliqué

dans la régulation de la réponse vasculaire à la noradrénaline et à l'angiotensine II, mais pas dans la régulation de la réponse vasculaire à la vasopressine. Ces effets du cortisol sont probablement plus liés à l'activité glucocorticoïde qu'à l'activité minéralocorticoïde puisque la balance sodée n'est pas modifiée par le RU 486 et que l'administration d'un glucocorticoïde restaure la pression artérielle et les résistances vasculaires à leur niveau de base [8]. Des études réalisées chez le volontaire sain confirment que les effets vasculaires du cortisol, administré par voie orale, ne sont pas dépendants de l'activité minéralocorticoïde [9]. D'autres travaux montrent également que l'hypertension induite par la prise de corticoïdes ne résulte pas d'une activation du système sympathique [10]. Une étude *in vitro*, réalisée sur des cellules de muscle lisse vasculaire d'aorte de rat, suggère l'implication du système des phospho-inositides [11]. En effet, la stimulation des cellules musculaires lisses vasculaires par des concentrations physiologiques de cortisol (0,02 à 5,0 µg/mL) entraîne une augmentation dose-dépendante d'inositol-1,4,5-trisphosphate (jusqu'à + 500 %) et une translocation de l'activité de la protéine kinase C calcium et lipide indépendante du cytosol vers le compartiment membranaire. Dans cette expérience, la stimulation des cellules musculaires lisses vasculaires par de l'adrénaline (10^{-9} à 10^{-5} mol/L) n'entraîne aucune modification des concentrations d'inositol-1,4,5-trisphosphate. Par contre, l'incubation des cellules musculaires lisses vasculaires avec du cortisol (0,2 µg/mL) puis de l'adrénaline (10^{-7} mol/L) entraîne une augmentation des concentrations d'inositol-1,4,5-trisphosphate plus importante qu'avec le cortisol seul (+700 % versus +500 %). Cette action du cortisol sur les concentrations d'inositol-1,4,5-trisphosphate peut influencer la concentration de calcium libre intracellulaire et donc la contraction des cellules musculaires lisses vasculaires.

EFFETS CARDIOVASCULAIRES DES CORTICOÏDES DANS LE SEPSIS SÉVÈRE

Modèles animaux de choc septique

L'injection répétée de doses sublétales de LPS induit, chez le rat anesthésié, un phénomène de tolérance cardiovasculaire au cours duquel l'injection d'une dose létale de LPS n'entraîne ni le décès de l'animal ni de modification hémodynamique. Ce phénomène de tolé

rielle moyenne entre les deux groupes de patients est de 7 mmHg pour une dose de 0,05 µg/kg/min de noradrénaline et de 20 mmHg pour une dose de 1,5 µg/kg/min de noradrénaline. Par ailleurs, l'augmentation maximale de la pression artérielle moyenne induite par la noradrénaline est positivement corrélée à l'augmentation maximale de la cortisolémie induite par le SynacthèneTM ($r = 0,783$, $p = 0,013$). Une heure après une injection intraveineuse de 50 mg d'hydrocortisone, la réponse vasculaire à la noradrénaline est nettement améliorée pour l'ensemble des patients ($p = 0,032$). Par exemple, l'amélioration (versus avant hydrocortisone) est en moyenne de 10 mmHg pour une dose de 0,075 µg/kg/min de noradrénaline et de 30 mmHg pour une dose de 1,5 µg/kg/min de noradrénaline. Enfin, après hydrocortisone, la réponse vasculaire à la noradrénaline des patients ayant une insuffisance surrénale relative est restaurée à un niveau équivalent à celui des patients n'ayant pas d'insuffisance surrénale.

Les effets d'un bolus de 50 mg d'hydrocortisone sur la relation dose de phényléphrine - effet sur la pression artérielle moyenne ont été évalués chez 12 patients en choc septique et 12 volontaires sains [20]. À l'état basal, l'administration d'hydrocortisone augmente significativement la pression artérielle moyenne et diminue la fréquence cardiaque de façon similaire chez les volontaires sains et les patients. La phényléphrine augmente de façon dose-dépendante la pression artérielle moyenne. Cet effet est plus marqué chez les volontaires sains que chez les patients, et, dans chaque groupe, plus marqué après hydrocortisone qu'avant. De plus, la différence entre les groupes augmente de façon dose-dépendante. L'administration d'hydrocortisone augmente davantage l'effet maximal de la phényléphrine (E_{max}) chez les patients que chez les volontaires sains (+ 97 % versus + 26 %, $p = 0,028$), ne modifie pas l' ED_{50} (dose de phényléphrine permettant d'obtenir 50 % de E_{max}) et tend à normaliser la pente de la relation dose - effet chez les patients. En fait, la relation obtenue après hydrocortisone chez le malade est assez similaire à la relation obtenue avant hydrocortisone chez le volontaire sain. Ces effets ne sont pas liés à une modification de la sensibilité du baroréflexe, ni à l'activation des systèmes sympathique ou rénine - angiotensine, ni à l'inhibition de la NO-synthétase.

Effets de l'hydrocortisone sur les paramètres hémodynamiques systémiques et pulmonaires

Chez les patients en choc septique non traités par un vasoconstricteur, l'administration d'un bolus intraveineux de 50 mg d'hydrocortisone entraîne une faible élévation de la pression artérielle moyenne [18, 20].

Une première étude contrôlée contre placebo, randomisée, en double-aveugle, a évalué les effets hémodynamiques de 100 mg d'hydrocortisone toutes les

huit heures pendant cinq jours chez 41 patients en choc septique dépendants des catécholamines [3]. Dans cette étude, la pression artérielle moyenne augmente dans le groupe traité par hydrocortisone (augmentation maximale de 10 %) alors qu'elle diminue dans le groupe placebo (diminution maximale de 7 %). Parallèlement, les résistances vasculaires systémiques augmentent dans le groupe traité par hydrocortisone et diminuent dans le groupe placebo. Cette augmentation de la postcharge ventriculaire gauche sous hydrocortisone n'est pas accompagnée de modification du débit cardiaque.

Une seconde étude contrôlée contre placebo, randomisée, en double-aveugle, a évalué les effets hémodynamiques d'une perfusion continue d'hydrocortisone à la dose de 0,18 mg/kg/h pendant six jours chez 40 patients en choc septique hyperdynamique traités par catécholamines [4]. Dans cette étude, la pression artérielle moyenne est significativement plus élevée dans le groupe traité par hydrocortisone dès le premier jour (en moyenne + 7 mmHg) et la différence persiste au cinquième jour (en moyenne + 8 mmHg). Parallèlement, les résistances vasculaires indexées sont plus élevées dès le premier jour (en moyenne + 260 dyne.s/cm⁵.m²) et la différence persiste au cinquième jour (en moyenne + 369 dyne.s/cm⁵.m²). Contrairement à l'étude précédente [3], l'augmentation de la postcharge ventriculaire gauche s'accompagne d'une baisse du débit cardiaque dans le groupe traité par hydrocortisone dès le troisième jour (-25 % versus + 6 % sous placebo). Par ailleurs, l'administration d'hydrocortisone n'entraîne aucune modification significative des pressions auriculaire droite, artérielles pulmonaires, et capillaire pulmonaire, et des résistances vasculaires pulmonaires.

Une troisième étude contrôlée contre placebo, randomisée, en double-aveugle et en chassé-croisé a évalué les effets hémodynamiques de l'administration en perfusion continue de 300 mg par jour d'hydrocortisone chez 40 patients en choc septique dépendants des catécholamines [5]. Dans cette étude, comme dans les deux précédentes, la pression artérielle moyenne et les résistances vasculaires systémiques sont significativement augmentées dans le groupe traité par hydrocortisone (en moyenne +9 mmHg et + 270 dyne.s/cm⁵.m², respectivement). Dans cette étude également, l'amélioration de la postcharge ventriculaire gauche s'accompagne d'une réduction du débit cardiaque (-11 % versus + 9 % sous placebo). Ces effets hémodynamiques sont parallèles à une diminution des taux plasmatiques de nitrates/nitrites suggérant une diminution de la production de NO comme mécanisme possible de l'effet de l'hydrocortisone.

Tableau I. Études contrôlées contre placebo, randomisées, sur groupes parallèles ayant évalué les effets cardiovasculaires de l'hydrocortisone en administration prolongée chez des patients en choc septique dépendants des catécholamines.

Étude	Plan expérimental, nombre de centres et nombre de patients	Traitements	Critères de jugement	Résultats	
Bollaert 1998 ³	Randomisée	Hydrocortisone 300 mg/j (100 mg i.v. bolus toutes les 8 h) pendant 5 jours	Durée du choc	Réduction de la durée du choc : médiane : 4 j sous hydrocortisone versus 13 j sous placebo	
	Double aveugle		Mortalité		
	Groupes parallèles		placebo		Complications
	2 centres				
Briegel 1999 ⁴	41 patients	Hydrocortisone 100 mg en 30 min puis 0,18 mg/kg/h pendant 6 jours	Durée du choc	Réduction de la durée du choc : médiane : 2 j sous hydrocortisone versus 7 j sous placebo	
	Randomisée		Mortalité		
	Double aveugle		Défaillances d'organe		Pas de différence sur la survie à J28
	Groupes parallèles		placebo		Complications
Chawla 1999 ⁶	1 centre	Hydrocortisone 300 mg/j (100 mg i.v. bolus toutes les 8 h) pendant 5 jours	Durée du choc	Réduction de la durée du choc : médiane : 3 j sous hydrocortisone versus 5 j sous placebo	
	40 patients		Mortalité		
	Randomisée		Complications		Augmentation du taux de guérison à J3 : 70 % sous hydrocortisone versus 33 % sous placebo
	Double aveugle		placebo		Pas de complication
	Groupes parallèles				
	1 centre				
	44 patients				

Effets de la corticothérapie sur la durée du choc

Plusieurs études contrôlées contre placebo et randomisées ont évalué les effets de l'administration de corticoïdes à fortes doses pendant une durée brève sur la durée du choc. Dans l'une d'entre elles, la guérison du choc a été obtenue chez 58 % des patients sous corticoïdes contre seulement 38 % des patients sous placebo [21]. Cependant, à l'arrêt du traitement, la différence entre les deux groupes s'est estompée.

Plusieurs études contrôlées contre placebo, randomisées, en double-aveugle ont évalué le bénéfice potentiel d'un traitement prolongé (trois jours ou plus) par de faibles doses (environ 300 mg par jour) d'hydrocortisone sur la durée du choc chez des patients en choc septique dépendants des catécholamines [3-6] (tableau I).

Dans la première étude [3], les doses de catécholamines sont significativement réduites dans le groupe traité par hydrocortisone par rapport aux patients sous placebo dès les 24 premières heures (-40 % versus + 43 %, $p = 0,002$). La proportion de patients dont le choc a totalement régressé au septième jour est de 68 % dans le groupe hydrocortisone contre 21 % dans le groupe placebo ($p = 0,007$). Enfin, la médiane du délai d'arrêt du traitement vasopresseur est de quatre jours dans le

groupe hydrocortisone versus 13 jours dans le groupe placebo ($p = 0,005$).

Dans la seconde étude [4], le taux de disparition du choc au septième jour est de 85 % dans le groupe hydrocortisone contre seulement 60 % dans le groupe placebo ($p = 0,035$). La médiane du délai d'arrêt du traitement par la noradrénaline est de deux jours dans le groupe hydrocortisone et de sept jours dans le groupe placebo ($p = 0,005$).

La troisième étude [5] dont le schéma de type chassé-croisé ne permet pas d'estimer les durées de choc sous hydrocortisone et placebo, indique néanmoins, qu'au troisième jour, avant changement du traitement, la dose cumulée de noradrénaline est significativement réduite dans le groupe hydrocortisone par rapport au groupe placebo (-76 % versus -21 %, $p = 0,0001$).

Enfin la quatrième étude [6], confirme les résultats des précédentes. La proportion de patients guéris de leur choc au troisième jour est de 70 % dans le groupe hydrocortisone contre 33 % dans le groupe placebo ($p = 0,001$). La durée médiane de traitement par les catécholamines est de trois jours dans le groupe hydrocortisone contre cinq jours dans le groupe placebo ($p = 0,005$).

CONCLUSION

Il existe une excellente concordance entre les effets vasculaires des corticoïdes observés sur les modèles animaux de choc septique ou endotoxinique, les études conduites chez le volontaire sain auquel on a administré de l'endotoxine, et les études cliniques chez des patients en choc septique. La corticothérapie, et en particulier l'hydrocortisone à faible dose, restaure la réponse contractile et pressive aux catécholamines, restaure la postcharge ventriculaire gauche sans effet sur la précharge, et diminue la durée du choc. Les effets vasculaires bénéfiques des corticoïdes et leur impact sur la réponse vasomotrice aux catécholamines pourraient influencer favorablement la mortalité du choc septique.

RÉFÉRENCES

- 1 Weitzman S, Berger S. Clinical trial design in studies of corticosteroids for bacterial infections. *Ann Intern Med* 1974 ; 81 : 36-42.
- 2 Lefering R, Neugebauer EA. Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1995 ; 23 : 1294-303.
- 3 Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998 ; 26 : 645-50.
- 4 Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock : a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 723-32.
- 5 Key D. Effects of hydrocortisone on the immune response in patients with septic shock – results from a double-blind crossover study. *J Anästhes Intens* 1999 ; 1 : S195-S6.
- 6 Chawla K, Kupfer Y, Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : A33.
- 7 Yard AC, Kadowitz PJ. Studies on the mechanism of hydrocortisone potentiation of vasoconstrictor responses to epinephrine in the anesthetized animal. *Eur J Pharmacol* 1972 ; 20 : 1-9.
- 8 Grunfeld JP, Eloy L. Glucocorticoids modulate vascular reactivity in the rat. *Hypertension* 1987 ; 10 : 608-18.
- 9 Williamson PM, Kelly JJ, Whitworth JA. Dose-response relationships and mineralocorticoid activity in cortisol-induced hypertension in humans. *J Hypertens Suppl* 1996 ; 14 : S37-S41.
- 10 Kelly JJ, Mangos G, Williamson PM, Whitworth JA. Cortisol and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998 ; 2 (Suppl) : S51-S6.
- 11 Steiner A, Vogt E, Locher R, Vetter W. Stimulation of the phosphoinositide signalling system as a possible mechanism for glucocorticoid action in blood pressure control. *J Hypertens* 1988 (Suppl) : S366-S8.
- 12 Szabo C, Thiemermann C, Wu CC, Perretti M, Vane JR. Attenuation of the induction of nitric oxide synthase by endogenous glucocorticoids accounts for endotoxin tolerance in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 271-5.
- 13 Paya D, Gray GA, Fleming I, Stoclet JC. Effect of dexamethasone on the onset and persistence of vascular hyporeactivity induced by *E. coli* lipopolysaccharide in rats. *Circ Shock* 1993 ; 41 : 103-12.
- 14 Wu CC, Croxtall JD, Perretti M, Bryant CE, Thiemermann C, Flower RJ, et al. Lipocortin 1 mediates the inhibition by dexamethasone of the induction by endotoxin of nitric oxide synthase in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 3473-7.
- 15 Hattori Y, Akimoto K, Nakanishi N, Kasai K. Glucocorticoid regulation of nitric oxide and tetrahydrobiopterin in a rat model of endotoxic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 ; 240 : 298-303.
- 16 Bhagat K, Collier J, Vallance P. Local venous responses to endotoxin in humans. *Circulation* 1996 ; 94 : 490-7.
- 17 Barber AE, Coyle SM, Marano MA, Fischer E, Calvano SE, Fong Y, et al. Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man. *J Immunol* 1993 ; 150 : 1999-2006.
- 18 Annane D, Bellissant E, Sébille V, Lesieur O, Mathieu B, Raphaël JC, et al. Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve. *Br J Clin Pharmacol* 1998 ; 46 : 589-97.
- 19 Annane D, Sébille 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 ; 283 : 1038-45.
- 20 Bellissant E, Annane D. Effect of hydrocortisone on phenylephrine - mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2000 ; 68 : 293-303.
- 21 Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984 ; 311 : 1137-43.