
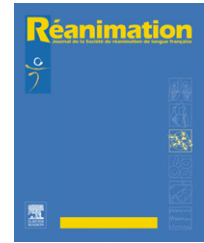




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Faut-il toujours utiliser les corticoïdes dans le choc septique ?

Should we still use corticosteroids to treat severe sepsis and septic shock?

A. Rossi, S. Illouz, D. Annane*

Service de réanimation médicochirurgicale, hôpital Raymond Poincaré, AP–HP, université de Versailles SQY, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

Disponible sur Internet le 15 avril 2009

MOTS CLÉS

Sepsis ;
Études
expérimentales ;
Essais cliniques ;
Homéostasie ;
Survie

KEYWORDS

Sepsis;
Hypothalamic-
pituitary-adrenal
axis;

Résumé La corticothérapie reste une thérapeutique très controversée du choc septique. Pourtant, le rôle de l'axe hypothalamo-hypophysé surrénal dans la défense de l'organisme contre l'infection est indiscutable. De même, une récente conférence d'experts et une conférence de consensus ont souligné la probabilité élevée d'une altération de la réponse endocrine au cours du choc septique, se traduisant par une insuffisance corticotrope dont le pronostic péjoratif est reconnu. Les mécanismes sous-tendant cette réponse endocrine inappropriée restent mal connus. Toutefois, celle-ci constitue un rationnel indéniable à l'utilisation des corticoïdes dans le traitement du choc septique. La meilleure compréhension des mécanismes moléculaires d'action des corticoïdes renforce le rationnel en faveur d'un bon rapport bénéfice/risque des corticoïdes dans une situation caractérisée par une réaction inflammatoire systémique non contrôlée, telle que le choc septique. Les études animales et cliniques montrent que des doses de 200 mg/j d'hydrocortisone (ou équivalent) permettent de rétablir de façon substantielle l'homéostasie hémodynamique et immunitaire au cours du sepsis sévère et du choc septique. Une revue systématique des essais randomisés montre qu'une corticothérapie à faible dose (200 à 300 mg/j d'hydrocortisone ou équivalent) administrée de façon prolongée (au moins 5 jours à pleine dose) améliore la survie à 28 jours, à l'hôpital, augmente la probabilité de résolution du choc, diminue la durée de séjour en réanimation, sans effets secondaires graves à l'exception de complications métaboliques.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary The hypothalamo-pituitary adrenal axis (HPA) appears to play the most important role in the regulation of inflammation during septic shock. Many factors modulate this axis. Therapeutic issues in critically ill patients still remain controversial and ardently debated, especially with regard to the practical use of corticosteroids in septic shock. The mechanisms and definitions of corticosteroids insufficiency in sepsis are summarized, as well as the main mechanisms of action of corticosteroids. The favourable effects of corticosteroids on hemodynamic and immune homeostasis during septic shock have been demonstrated in a

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Djillali.annane@rpc.aphp.fr (D. Annane).

Experimental studies;
Clinical trials;
Homeostasis;
Survival

number of experimental and in clinical studies. A systematic review of randomized controlled trials also suggested that moderate dose of corticosteroids (200 to 300 mg per day of hydrocortisone) given for at least 5 days at full dose are associated with improved 28-day and hospital all cause mortality, improved reversal of shock and ICU length of stay without major adverse events except metabolic complications, mainly hyperglycemia and hypernatremia.

© 2009 Société de réanimation de langue française. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le traitement par corticoïdes est un traitement bien établi de nombreuses affections, notamment inflammatoires. Le cortisol et ses fonctions physiologiques ont été découverts dans les années 1930s. Dès les années 1940s, les corticostéroïdes ont été utilisés pour le traitement des infections sévères. À l'heure actuelle, les corticoïdes ont fait leurs preuves dans le traitement de certaines infections, soit parce qu'ils apportent un bénéfice sur la survie (méningite bactérienne, méningite tuberculeuse, péricardite tuberculeuse, fièvre typhoïde sévère, tétanos, pneumocystose modérée à sévère), soit un bénéfice à long terme (arthrite bactérienne) ou un bénéfice sur le plan symptomatique (herpes Zoster, mononucléose infectieuse, croup, pharyngite, phlegmon, cellulite, otite moyenne chronique, tuberculose ganglionnaire, tuberculose pleurale) [1]. Néanmoins, leur usage reste très controversé dans le sepsis sévère et le choc septique.

Après quelques rappels sur la physiologie du cortisol, nous expliquerons le concept d'insuffisance surrénale relative associé au choc septique, puis nous ferons le point sur les études cliniques d'opothérapie substitutive menées dans le choc septique et le sepsis sévère et enfin nous exposerons les dernières recommandations sur l'usage des corticoïdes dans le choc septique.

Le point sur la physiologie du cortisol

Métabolisme du cortisol

Le cortisol est le principal glucocorticoïde, hormone stéroïde composée de 19 atomes de carbone, synthétisée à partir du cholestérol par une enzyme du cytochrome P450. Il est sécrété par la glande surrénale, plus précisément par la zona fasciculata, zone la plus profonde de la cortico-surrénale. Il circule dans le plasma soit sous forme libre active (5–10% du cortisol total), soit sous forme inactive, liée de façon réversible principalement à deux protéines de liaison qui sont la *cortisol binding protein* (CBG) et l'albumine [2]. L'entrée du cortisol dans les cellules est passive. Il se lie avec un récepteur soluble cytosolique spécifique, le récepteur aux glucocorticoïdes (GR) de type II. La liaison du cortisol à son récepteur active le complexe cortisol-GR (par un processus impliquant la dissociation de protéines dites chaperonnes, dont les *heat shock* 90 et 70 et des protéines de liaison FK-506) [3]. Le complexe cortisol-GR peut migrer de façon active (ATP-dépendante) dans le noyau où il joue le rôle de facteur de transcription. Il interagit avec plusieurs sites ADN spécifiques, localisés dans

la région promotrice de gènes cibles, activant la transcription de plusieurs gènes. Le complexe cortisol-GR peut également interagir au niveau de la membrane cellulaire ou avec diverses protéines cytosoliques et notamment avec d'autres facteurs de transcription, influençant l'activité de ces derniers sur leurs propres gènes cibles. Le cortisol est métabolisé par le foie et par le rein [4]. Il est transformé en métabolite inactif, la cortisone, par l'enzyme 11- β -HSD2. À l'inverse, plusieurs tissus, notamment le foie, le tissu adipeux, le tissu osseux peuvent convertir la cortisone inactive en cortisol actif grâce à la 11- β -HSD1 [5].

Régulation par l'axe hypothalamo-hypophysaire

La synthèse et la sécrétion du cortisol est principalement stimulée par l'adréno-corticotropique hormone (ACTH), produite par l'hypophyse antérieure (Fig. 1) [6]. La sécrétion d'ACTH est elle-même régulée par plusieurs facteurs, notamment la *corticotropin-releasing hormone* (CRH), sécrétée par l'hypothalamus et libérée dans l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'arginine vasopressine (AVP) stimule faiblement la sécrétion d'ACTH, mais augmente l'action de la CRH. La sécrétion d'ACTH est également stimulée par les catécholamines, l'angiotensine II, la sérotonine et le peptide intestinal vasoactif (VIP). Certaines cytokines inflammatoires stimulent la sécrétion d'ACTH telles que l'interleukine (IL)1, IL2, IL6, le *tumor necrosis factor* (TNF). D'autres cytokines inhibent la sécrétion d'ACTH comme le *transforming growth factor* β . La production de CRH est stimulée par les agonistes adrénergiques (noradrénaline) et la sérotonine et inhibée par la substance P, les opiacés et l'acide γ -aminobutyrique. Les cytokines inflammatoires (IL1, IL2, IL6, TNF α) influencent la production de CRH. Il existe un rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes sur l'axe corticotrope : ils inhibent la production d'ACTH, de CRH et d'AVP. La sécrétion des hormones de l'axe corticotrope est pulsatile au cours du cycle circadien avec un maximum le matin entre 6 h et 8 h puis une décroissance rapide jusqu'à midi et plus lente jusqu'à minuit [7].

Principaux effets physiologiques des glucocorticoïdes

Ces effets sont détaillés par ailleurs [3].

Effets métaboliques

Les glucocorticoïdes jouent un rôle majeur dans le métabolisme du glucose. Ils stimulent la néoglucogénèse et la glycolyse au niveau du foie. Ils augmentent la résis-

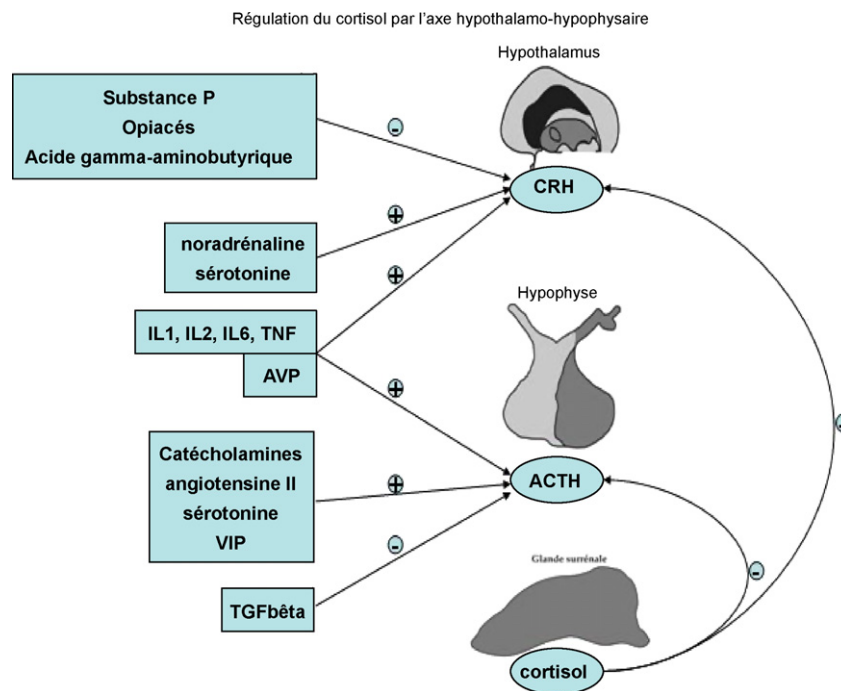


Figure 1 Régulation de la synthèse de cortisol. IL : interleukine ; TNF : *tumour necrosis factor* ; TGF : *transforming growth factor* ; VIP : *vasoactive intestinal peptide* ; CRH : *corticotrophin releasing hormone* ; ACTH : *adrenocorticotrophin hormone*.

tance périphérique à l'insuline et donc inhibent l'extraction cellulaire du glucose. Ils stimulent la sécrétion de glucagon et d'adrénaline. Les glucocorticoïdes entraînent donc une élévation de la glycémie [8]. Ils influent également sur le métabolisme lipidique, stimulent la lipolyse et diminuent la consommation de glucose par les adipocytes. Le cortisol inhibe la synthèse protéique, active la protéolyse musculaire et donc la libération d'acides aminés servant de substrat pour la néoglucogénèse. Il existe une action des glucocorticoïdes sur le métabolisme ostéocalcique. Le cortisol active les ostéoclastes et inhibe les ostéoblastes. Il inhibe l'absorption intestinale de calcium et augmente la sécrétion urinaire de calcium, en diminuant la réabsorption rénale.

Effets immunologiques et anti-inflammatoires

Bien que très étudiés, les effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires du cortisol sont encore mal élucidés [9]. Le cortisol agit sur quasiment toutes les cellules de l'immunité (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, monocytes, macrophages, éosinophiles, basophiles) en influant sur d'importantes fonctions cellulaires telles que la migration et le chimiotactisme, l'apoptose, la phagocytose, le métabolisme anti-oxydatif, l'adhérence, la communication (production de cytokines). Il favorise la migration des lymphocytes de la circulation vers les organes lymphoïdes et inhibe la migration des neutrophiles et des macrophages vers les sites inflammatoires, ce qui a pour conséquence une diminution de l'inflammation locale. Les glucocorticoïdes ont une action stimulatrice de l'apoptose des éosinophiles. En revanche, ils protègent les monocytes de l'apoptose. Le cortisol joue un rôle modulateur sur l'immunité humorale. En effet, il inhibe la production de l'IL12 par les macrophages et monocytes, ce qui influe sur la différenciation lymphocytaire en jouant sur la balance Th1-Th2 en faveur

des cellules Th2. La sécrétion de l'IL4 (qui est normalement inhibée par IL12) est alors augmentée. La promotion de l'activité Th2 et de l'immunité humorale est associée à la suppression de l'immunité cellulaire, les activités Th1 et Th2 étant mutuellement inhibitoires. Cependant, ces observations in vitro doivent être confirmées in vivo. Au niveau cellulaire, le cortisol module la réponse inflammatoire. Les glucocorticoïdes freinent la synthèse ou l'action de la plupart des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IFN- γ , TNF- α), des chimiokines, des eicosanoïdes, de la bradykinine et du MIF. En même temps, les glucocorticoïdes stimulent la production de multiples facteurs anti-inflammatoires comme l'agoniste du récepteur à l'IL1, le récepteur soluble TNF, IL-10 et le *transforming growth factor* β . Cet effet anti-inflammatoire est complété par l'inhibition de la production de cyclooxygénase et de la forme induite de la NO synthase, qui sont des enzymes clés de l'inflammation. Il a été démontré que le cortisol a une action sur près de 2000 gènes impliqués dans la réponse immunitaire [10] !

Effets cardiovasculaires

Le cortisol joue un rôle fondamental dans l'homéostasie cardiovasculaire par action sur le rein et l'endothélium vasculaire [11]. Il participe au maintien du tonus vasculaire, de la perméabilité vasculaire et de la distribution de l'eau totale dans le compartiment vasculaire. Ses mécanismes d'action sur le système cardiovasculaire sont actuellement mal compris, mais semblent indépendants des effets minéralo-corticoïdes et du système sympathique [12,13]. Dans le muscle lisse, le cortisol augmente la sensibilité aux agents vasoconstricteurs, comme les catécholamines et l'angiotensine II, notamment en augmentant la transcription et l'expression des récepteurs à ces hormones [14].

Les effets du cortisol sur l'oxyde nitrique sont complexes ; il augmente la synthèse de la forme endothéliale de la NO synthase, maintenant ainsi la perfusion tissulaire [15]. Les effets des glucocorticoïdes sur le tonus vasomoteur sont probablement précoces (dans les minutes) et de mécanisme non génomique.

Mécanismes d'action moléculaire des glucocorticoïdes

Les mécanismes moléculaires d'action des glucocorticoïdes sont complexes et encore mal élucidés [6,9,10]. On distingue des effets non génomiques et génomiques. Les effets non génomiques sont précoces, dans les minutes qui suivent l'administration de corticoïdes. Ils peuvent être directs par interaction avec des sites membranaires, ou liés à la libération de protéines chaperonnes lors de la formation du complexe glucocorticoïdes – GR. Les premiers effets génomiques apparaissent après quelques heures d'exposition à un glucocorticoïde. Il s'agit de phénomène de transrépression par séquestration dans le cytoplasme des facteurs de transcription nucléaires tels que NF- κ B et AP-1, prévenant ainsi la transcription des gènes codant pour la plupart des médiateurs pro-inflammatoires. NF- κ B est normalement maintenu sous forme inactive dans le cytoplasme par interaction avec des protéines inhibitrices (I κ B). Le complexe NF- κ B/I κ B est activé par phosphorylation et dégradation protéique de I κ B. Le NF- κ B libéré migre dans le noyau et se lie aux régions promotrices des gènes cibles pour initier la transcription de multiples cytokines (*tumor necrosis factor α* , IL-1, IL-6), cellules d'adhésion (*intracellular adhesion molecule-1*, *E-selectin*) et autres médiateurs de l'inflammation. Les glucocorticoïdes stimulent également la transcription de I κ B. Le rôle fondamental des mécanismes de transactivation dans la modulation de la réponse immunitaire par les corticoïdes a été démontré récemment [10]. La transactivation génomique est une réponse essentiellement retardée, survenant dans les jours qui suivent l'administration de glucocorticoïdes (mais quelques gènes sont également transactivés dans les premières heures comme *annexin-1*, β 2 *adrenergic receptors* et *protein phosphatase 2*). Le complexe glucocorticoïde-GR se comporte alors comme un facteur de transcription : il migre dans le noyau et se lie à des gènes cibles activant leur transcription. Ainsi, les cellules immunitaires telles que les monocytes sont reprogrammées, avec modulation des fonctions cellulaires telles que l'apoptose, l'adhérence, la mobilité cellulaire, le chimiotactisme, la phagocytose, les réactions anti-oxydatives.

Le point sur l'insuffisance corticostéroïde dans le choc septique

La réponse normale au stress (tous types de maladie aiguë) comporte une augmentation de la cortisolémie visant à maintenir l'homéostasie [6,16]. Les mécanismes participant à cette hypercortisolémie sont :

- l'augmentation de la synthèse du cortisol ;
- l'augmentation de la conversion de la cortisone en cortisol ;

- la diminution de la clairance du cortisol ;
- l'augmentation du cortisol libre.

En cas de stress, la production de cortisol n'est plus que partiellement dépendante de la production de CRH et d'ACTH, les cytokines pro-inflammatoires et le système nerveux sympathique deviennent des modulateurs importants de l'axe corticotrope [16]. La synthèse de cortisol devient continue et non plus pulsatile, avec perte du rythme circadien. De plus, la capacité de rétrocontrôle négatif du cortisol sur les hormones hypothalamo-hypophysaires diminue. Par ailleurs, la conversion de la cortisone en cortisol (catalysée par la 11- β -HSD1) est augmentée, notamment par les cellules stromales telles que les fibroblastes [5]. Il est également probable qu'en cas de réduction du flux sanguin hépatique et rénal, la clairance du cortisol par le foie et par le rein soit altérée [4]. En outre, les concentrations de CBG et d'albumine baissent rapidement avec augmentation des concentrations circulantes de cortisol libre. Le taux de cortisol total mesuré dans le sérum lors des situations de stress ne reflète donc pas forcément celui de cortisol libre actif et le sous-estime probablement [17].

L'insuffisance corticostéroïde a probablement un effet délétère, déterminant dans la progression du sepsis vers le choc septique et le décès [18–20]. La survenue d'une telle insuffisance surrénale au cours du sepsis est à redouter chez les patients ayant une maladie touchant l'axe hypothalamo-hypophysaire (par exemple la maladie d'Addison), prenant des corticoïdes depuis plus de sept jours, quel que soit la forme galénique, et chez les patients ayant été exposés à des traitements bloquant la synthèse surrénale du cortisol [21]. Des études animales et cliniques suggèrent que le sepsis *per se* peut altérer le métabolisme du cortisol [21].

Le diagnostic de certitude de l'insuffisance surrénale au cours du sepsis est difficile. Les signes cliniques (fièvre, nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles de la conscience, hypotension) et biologiques (hypoglycémie, hyponatrémie, hyperéosinophilie) de l'insuffisance surrénale sont non spécifiques chez le patient de réanimation [21]. Les dosages hormonaux statiques ne permettent pas de confirmer le diagnostic à l'exception des rares cas où la cortisolémie est inférieure à 3 μ g/dL. Rappelons que la cortisolémie totale ne reflète pas toujours le cortisol libre (notamment en cas d'hypoalbuminémie et lors du sepsis sévère) [17] et qu'un taux élevé de cortisol au cours du sepsis peut être la conséquence d'un défaut d'élimination ou d'une résistance périphérique et non pas le signe d'une bonne fonction surrénale [4]. Il est donc admis qu'un test dynamique est nécessaire pour évaluer la fonction surrénale [21]. Le diagnostic de l'insuffisance surrénale repose classiquement sur le test au synacthène (d'autres tests dynamiques sont possibles mais peu appropriés à l'usage en réanimation). On mesure le cortisol à T0 puis après injection de 250 μ g d'ACTH de synthèse à T30 et T60. le Δ cortisol entre le pic de cortisol et la valeur non stimulée reflète la capacité du système endocrinien à répondre à un stress soutenu. Dans le choc septique, une élévation inférieure à 9 μ g/dL (250 nmol/L) suggère une insuffisance surrénale. Du fait de l'incertitude diagnostique de l'insuffisance surrénale en réanimation, il est difficile d'estimer avec exactitude sa prévalence. Elle varie largement (0–77%), selon le type de population étudié et les critères diagnostiques. Selon une

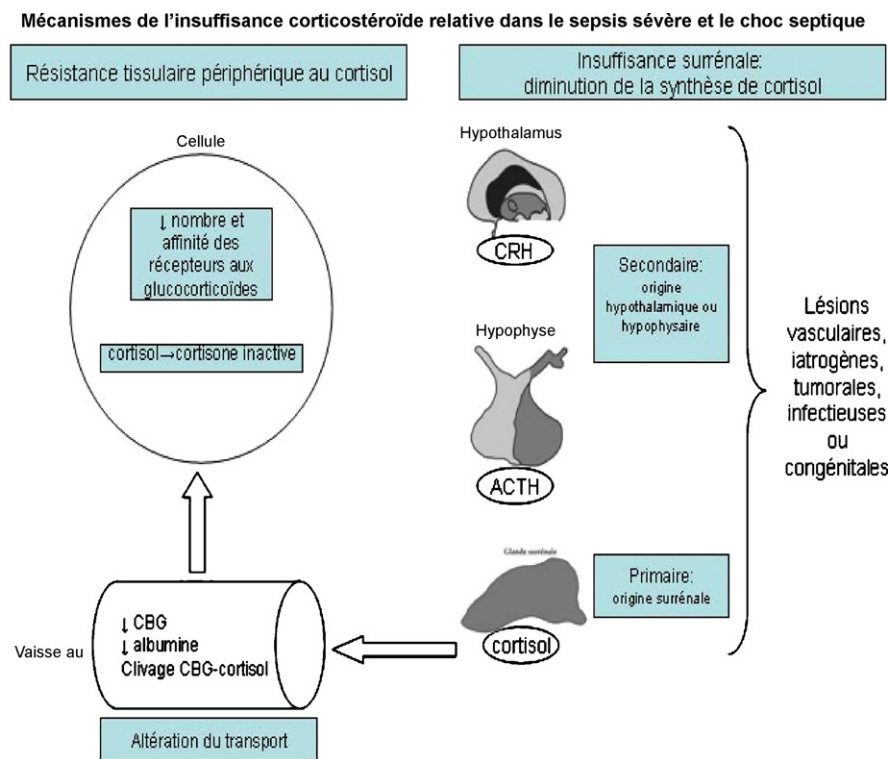


Figure 2 Mécanismes de l'insuffisance surrénale relative dans le sepsis sévère et dans le choc septique. Les mécanismes incluent : ● l'insuffisance surrénale = diminution de la synthèse des hormones surrénales —secondaire (origine hypophysaire ou hypothalamique) : nécrose, hémorragie, décompensation d'une insuffisance surrénale chronique (tumorale, infectieuse, congénitale), iatrogénie (corticoïdes, opiacés) —primaire (origine surrénale) : hémorragie, nécrose, infection (VIH, fongique), iatrogénie (Étomidate) ● la résistance tissulaire périphérique au cortisol : diminution du nombre et de l'affinité des récepteurs, conversion en cortisone inactive, altération du transport.

étude basée sur le test à la métopyrone, la prévalence de l'insuffisance surrénale dans le sepsis sévère et le choc septique est de 60% [22].

Les mécanismes de cette insuffisance corticostéroïde dans le sepsis sévère et le choc septique sont multiples et encore peu clairs (Fig. 2). Une diminution de la synthèse de cortisol (insuffisance surrénale primaire ou secondaire) ainsi qu'une augmentation de la résistance tissulaire aux glucocorticoïdes peuvent être impliquées [23]. L'insuffisance surrénale (diminution de la synthèse du cortisol) dans le choc septique peut être secondaire d'origine hypophysaire (ou rarement hypothalamique) caractérisée par une diminution de la production d'ACTH (ou de CRH) ou primaire d'origine surrénale. Celle-ci peut être consécutive à la nécrose ou l'hémorragie de l'hypothalamus ou de l'hypophyse (en cas d'hypotension prolongée ou de troubles de la coagulation sévères), à la décompensation d'une insuffisance surrénale secondaire chronique ou latente (tumeurs hypothalamique ou hypophysaire, inflammation chroniques, congénitale), ou à des facteurs iatrogéniques (corticothérapie, opiacés...). L'insuffisance surrénale primaire peut elle aussi résulter de l'hémorragie ou la nécrose bilatérale des surrénales, d'inflammation d'origine virale (VIH) ou fongique, d'altération de la cascade enzymatique transformant le cholestérol en cortisol (e.g., étomidate). Parallèlement, il existe probablement une résistance tissulaire aux glucocorticoïdes, consécutive à une altération quantitative ou qualitative des récepteurs aux glucocorticoïdes (bien qu'il

n'y ait pas de preuve *in vivo* à l'heure actuelle), une conversion anormale du cortisol en cortisone inactive (par une activité augmentée de la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase), une altération des phénomènes de transport du cortisol à la fois au niveau systémique (diminution de la CBG circulante, de l'albumine), tissulaire (anomalie du clivage du complexe CBG-cortisol par défaut d'élastase), et cellulaire (rejet du cortisol à l'extérieur de la cellules par des protéines de « nettoyage »).

Le point sur le bénéfice/risque des corticostéroïdes dans le choc septique

Trente-trois essais randomisés ont évalué les bénéfices et les risques de la corticothérapie dans le sepsis sévère et le choc septique [24–57]. Vingt-quatre de ces études permettent d'analyser la balance bénéfice/risque des corticoïdes (Tableau 1). Sept études sont multicentriques [37,30,37,40,50,51,54] et une multinationale [37]. Une étude a inclus à la fois des enfants et des adultes [40] et une autre ne porte que sur des enfants [53]. Neuf études ont évalué les effets d'un traitement prolongé par faibles doses intraveineuses d'hydrocortisone [24–26,30–33,36,37], cinq études ont évalué soit l'association hydrocortisone plus fludrocortisone [27], soit l'administration orale d'hydrocortisone [39], soit les effets de la prednisolone [28], de la dexaméthasone

Tableau 1 Caractéristiques des essais randomisés.

Référence auteur (année)	Population	Intervention	Critère de jugement
Wagner et al. (1955) [39]	Adultes ($n = 113$) pneumonie à pneumocoque ; 3 patients en choc	(1) HC (per os 80 mg à l'admission puis 60 mg q8 à j1, 40 mg q6 à j2, 20 mg q6 à j3, 10 mg q6 à j4, et 10 mg q12 à j5)	(1) Fièvre
	2 centres	(2) Traitement standard (85 premiers patients) (3) Placebo (28 derniers patients)	(2) Douleur pleurale. (3) Sensation de bien être
Cooperative Study Group (1963) [51]	Adultes ($n = 194$) et enfants ($n = 135$) choc vasopresseur dépendant	(1) HC (i.v. 300 mg pendant 24 h puis 250 mg pendant 24 h, puis 200 mg per os à j3, puis sevrage par pallier de 50 mg par jour)	Principal
	5 centres	(2) Placebo	(1) Mortalité à l'hôpital Secondaire (2) Tolérance
Klastersky et al. (1971) [42]	Adultes ($n = 85$) avec cancer évolué et infection sévère	(1) Betamethasone (1 mg/kg per jour in 2 i.v. doses pendant 3 jours consécutifs)	(1) 30-jour mortalité
	Monocentrique	(2) Placebo	(2) Tolérance
Schumer (1976) [44]	Adultes ($n = 172$) avec choc septique et hémocultures positives Monocentrique	(1) DXM (3 mg/kg i.v. bolus)	Principal
		(2) MP (30 mg/kg i.v. bolus) (3) Placebo Traitements éventuellement répétés une fois après 4 h	(1) 28-jour mortalité Secondaire (2) Tolérance
Sprung et al. (1984) [47]	Adultes ($n = 59$) avec choc septique catécholamines- dépendant 2 centres	(1) DXM (6 mg/kg en une perfusion i.v. de 10 à 15 min)	Principal
		(2) MP (30 mg/kg en une perfusion i.v. de 10 à 15 min) (3) Pas de traitement (4) Placebo Les traitements pouvaient être répétés à H4 si le choc persisté et devaient être débutés au moment du diagnostic	(1) Mortalité à l'hôpital (2) Résolution du choc Secondaire (3) Complications du choc septique (4) Tolérance
Lucas et Ledgerwood (1984) [46]	Adultes ($n = 48$) avec choc septique	(1) DXM (2 mg/kg en bolus i.v. suivie d'une perfusion continue de 2 mg/kg/24 h pendant 2 jours)	Principal
	Monocentrique	(2) Traitement standard	(1) Mortalité à 14-jour

Tableau 1 (Continued)

Référence auteur (année)	Population	Intervention	Critère de jugement
Bone et al. (1987) [50]	Adultes ($n = 382$) avec sepsis sévère ($n = 234$) ou choc septique ($n = 148$) 19 centres	(1) MP (30 mg/kg en une perfusion i.v. de 20 min, q6 pendant 24 h) (2) Placebo	Secondaire (2) Hémodynamiques (3) Fonction respiratoire (4) Tolérance Principal
		Les traitements devaient être débutés dans les 2 h suivant l'évaluation de l'éligibilité	(1) survenue d'un état de choc à 14-jour (2) Résolution du choc si état de choc présent à la randomisation (3) mortalité à 14-jour et tolérance
VASSCSG (1987) [51]	Adultes ($n = 223$) avec sepsis sévère ou choc septique ($n = 100$) 10 centres	(1) MP (30 mg/kg en une perfusion i.v. de 10 à 15 min, suivie d'une perfusion continue de 5 mg/kg/h pendant 9 h) (2) Placebo	Principal
		Les traitements devaient être débutés dans les 2 h suivant l'évaluation de l'éligibilité	(1) Mortalité à 14-jour Secondaire
Luce et al. (1988) [52]	Adultes ($n = 75$) avec choc septique. Monocentrique	(1) MP (30 mg/kg en une perfusion i.v. de 15 min q6 pendant 24 h) (2) Placebo	Principal
			(1) Prévention du SDRA Secondaire (2) Mortalité à l'hôpital
Slusher et al. (1996) [53]	Enfants africains ($n = 72$; 1 à 16 ans) avec sepsis sévère ou choc septique. 2 centres	(1) DXM (0,2 mg/kg q8 pendant 48h) (2) Placebo	Principal
		Les traitements devaient être débutés dans les 5 à 10 min avant la première dose d'antibiotique	(1) Mortalité à l'hôpital Secondaire
Bollaert et al. (1998) [24]	Adultes ($n = 41$) avec choc septique et dépendant catécholamines- et respirateur- . 2 centres	(1) HC (100 mg i.v. bolus q8 pendant 5 jours puis sevrage sur 6 jours) (2) Placebo	Principal
		Les traitements devaient être débutés dans les 48 h ou plus du début du choc	(1) Résolution du choc Secondaire

Tableau 1 (Continued)

Référence auteur (année)	Population	Intervention	Critère de jugement
Briegel et al. (1999) [25]	Adultes ($n = 40$) avec choc septique et dépendant catécholamines- et respirateur.	(1) HC (100 mg dose de charge puis 0,18 mg/kg par heure en perfusion continue jusqu'à la résolution du choc et puis sevrage)	(2) Mortalité à j28 (3) hémodynamiques (4) Tolérance Principal
	Monocentrique	(2) Placebo Les traitements devaient être débutés dans les 72 h du début du choc	(1) Résolution du choc. Secondaire
Chawla et al. (1999) [26]	Adultes ($n = 44$) avec vasopresseur-dépendant choc septique.	(1) HC (100 mg i.v. bolus q8 pendant 3 jours puis sevrage sur 4 jours)	(2) Mortalité à j28 (3) Hémodynamiques (4) Défaillance d'organe (5) Tolérance Principal
	Monocentrique	(2) Placebo Les traitements devaient être débutés à 72 h ou plus du début du choc	(1) Résolution du choc Secondaire
Annane et al. (2002) [27]	Adultes ($n = 300$) avec vasopresseur- et ventilateur-dépendant choc septique.	(1) HC (50 mg i.v. bolus q6 pendant 7 jours plus FC 50 µg oralement q24 pendant 7 jours)	(2) Mortalité à j28 (3) Hémodynamiques (4) Tolérance Principal
	19 centres	(2) Placebos Traitements débutés dans les 8 h suivant le début du choc	(1) Mortalité à j28 chez les non répondeurs à l'ACTH Secondaire (2) Mortalité à j28 chez les répondeurs à l'ACTH et tous les patients (3) Mortalité en réanimation (4) Mortalité à l'hôpital (5) Mortalité à 1 an (6) Résolution du choc (7) Défaillance d'organe (8) Tolérance
Yildiz et al. (2002) [28]	Adultes ($n = 40$) avec sepsis ($n = 14$), sepsis sévère ($n = 17$), et choc septique ($n = 9$). Monocentrique	(1) Prednisolone (2 i.v. bolus, 5 mg à 06:00 et 2,5 mg à 18:00 pendant 10 jours) (2) Placebo	Principal (1) Mortalité à j28 Secondaire (2) Tolérance

Tableau 1 (Continued)

Référence auteur (année)	Population	Intervention	Critère de jugement
Keh et al. (2003) [29]	Adultes ($n = 40$) avec vasopresseur-dépendant choc septique.	(1) HC (100 mg 30 min i.v. puis 10 mg/h en perfusion continue pendant 3 jours (2) Placebo	Principal
	Monocentrique	Schéma chassé croisé	(1) Réponse immunitaire. Secondaire (2) Hémodynamiques (3) Défaillance d'organe (4) Tolérance
Confalonieri et al. (2005) [30]	46 adultes avec pneumopathie communautaire sévère	(1) HC (200 mg i.v. en dose de charge puis 10 mg/h en perfusion continue pendant 7 jours puis sevrage sur 4 jours) (2) Placebo	Principal
	6 centres		(1) $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2$ et défaillance d'organe à j8 Secondaire (2) Durée de VM. (3) Durée de séjour (4) survie à l'hôpital et à 60 jours (5) Tolérance
Oppert et al. (2005) [31]	Adultes ($n = 40$) avec choc septique dépendant des catécholamines	(1) HC (50 mg i.v. bolus puis 0,18 mg/Kg par heure en perfusion continue jusqu'à la cessation des vasopresseurs >1 h, puis sevrage par pallier de 0,02 mg/Kg par heure par jour (2) Placebo	Principal
	Monocentrique		(1) Résolution du choc Secondaire (2) Réponse immunitaire (3) Survie à j28 (4) Score SOFA
Tandan et al. (2005) [32]	Adultes ($n = 28$) avec choc septique et insuffisance surrénale	(1) HC (dose et durée non précisée) (2) Placebo	Principal
	Monocentrique		(1) Mortalité à j28 ou à l'hôpital Secondaire (2) Résolution du choc (3) Score APACHE II (4) Tolérance
Rinaldi et al. (2006) [33]	Adultes ($n = 40$) avec sepsis sévère et sans catécholamines	(1) HC (300 mg/jour en perfusion continue pendant 6 jours et puis sevrage) (2) Traitement standard	Principal
	Monocentrique		(1) Non précisé

Tableau 1 (Continued)

Référence auteur (année)	Population	Intervention	Critère de jugement
Sprung et al. (2008) [37]	Adultes ($n = 499$) avec choc septique. 52 centres	(1) HC (50 mg q6h pendant 5 jours puis 50 mg q12h pendant 3 jours et puis 50 mg q24h pendant 3 jours) (2) Placebo	Principal (1) Mortalité à j28 chez les non répondeurs au test à l'ACTH Secondaire (2) Mortalité à j28 chez les répondeurs au test à l'ACTH et tous les patients (3) Mortalité en réanimation (4) Mortalité à l'hôpital (5) Mortalité à 1 an (6) Résolution du choc (7) Défaillance d'organe (8) Tolérance

HC : hydrocortisone ; FC : fludrocortisone ; MP : methylprednisolone ; DXM : dexaméthasone ; CRP : C reactive protein ; MODS : multiple organ dysfunction score ; SOFA : sequential organ failure assessment score ; VM : ventilation mécanique ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

[34] ou de la méthylprednisolone [54]. Huit études ont évalué les effets de la corticothérapie spécifiquement dans le groupe de patients non répondeurs au test à l'ACTH (Δ cortisol $< 9 \mu\text{g/dL}$) [24,27,28,31,32,37,54]. Une étude a comparé deux durées de traitement par de l'hydrocortisone 50 mg i.v. toutes les six heures (7 jours versus 3 jours) [36]. Enfin six études ont évalué l'effet de fortes doses de méthylprednisolone [44,46,47,50–52] ou de dexaméthasone [44,46,47] administrées sur quelques heures.

Effets des corticoïdes sur la mortalité

Mortalité à j28

Douze études ont rapporté de façon explicite les taux de mortalité à j28 [24–28,30–32,34,36,37,42]. Pour trois autres études, nous avons obtenu l'information auprès de l'investigateur principal [33,47,56]. Trois études n'ont rapporté que les taux de mortalités à j14 [46,50,51] et cinq études uniquement la mortalité hospitalière [39,40,44,52,53]. Pour l'une d'entre elles, il n'y a eu que trois décès sur 113 patients [39]. Pour estimer les effets de la corticothérapie sur la mortalité à j28, nous n'avons pas retenu deux études ayant inclus des enfants [40,53] et une étude qui a comparé deux durées de traitement par l'hydrocortisone [36]. Nous avons donc compilé les données de 20 études, correspondant à 2384 patients. Les taux de décès étaient respectivement de 416/1220 (34,1 %) sous corticoïdes et de 424/1164 (36,4 %) sous placebo. Le risque ratio (RR) était de 0,87 (95 % IC : 0,74 à 1,01 ; $p = 0,07$; modèle aléatoire) et il existe une forte hétérogénéité entre les études ($\text{khi}^2 = 34,18$, $p = 0,02$, $I^2 = 44\%$).

L'analyse des études ayant évalué des faibles doses de corticoïdes ($< 300 \text{ mg/j}$ d'hydrocortisone ou équivalent, pendant au moins cinq jours) montre une réduction significative du risque de décès : RR = 0,84 (95 % IC : 0,72 à 0,97 ; $p = 0,02$), sans hétérogénéité importante entre les études ($\text{khi}^2 = 12,52$, $p = 0,33$, $I^2 = 12\%$). L'analyse de sensibilité en excluant l'étude portant sur les pneumonies communautaires [30] montre le même bénéfice de la corticothérapie à faible dose (RR = 0,87 ; 95 % IC : 0,77 à 0,98, $p = 0,02$) sans hétérogénéité importante entre les études ($\text{khi}^2 = 10,09$, $p = 0,43$, $I^2 = 1\%$). En revanche, l'analyse incluant les sept études ayant évalué les fortes doses de corticoïdes ne montre aucun effet significatif sur la mortalité à j28 : RR = 0,94 (95 % IC : 0,69 à 1,30).

L'interaction positive entre la dose et la durée du traitement par corticoïdes sur la réduction de la mortalité à j28 est confirmée par la méta-régression. La survie est d'autant meilleure que la durée de traitement à pleine dose est prolongée (égale ou supérieure à cinq jours) ($p = 0,01$), que la dose quotidienne est faible ($p = 0,02$). En revanche, la gravité initiale des patients ne semble pas influencer significativement l'effet des corticoïdes sur la mortalité ($p = 0,06$).

Mortalité hospitalière

Nous avons pu extraire les données pour ce critère dans 15 études, correspondant à 1672 participants [24–28,30,33,37,39,42,44,46,47,52,56]. Les taux de décès étaient de 344/866 (39,7 %) sous corticoïdes et 355/806 (44 %) sous placebo. Le risque de décès était diminué sous corticoïdes RR = 0,83 (95 % IC : 0,68 à 1,00 ; $p = 0,05$), avec une hétérogénéité entre les études ($\text{khi}^2 = 27,95$; $p = 0,01$, $I^2 = 46\%$). L'analyse des neuf études ayant testé de faibles

doses de corticoïdes [24–28,30,33,37,56] montre le même bénéfice sur la mortalité hospitalière RR=0,85 (95% IC : 0,72 à 1,00; $p=0,05$), avec moins d'hétérogénéité entre les études ($khi^2 = 12,55$, $p=0,18$; $I^2 = 28\%$).

Effets sur la durée du choc

Sept études correspondant à 1266 patients ont rapporté le nombre de patients sevrés des catécholamines à j7 [24–27,31,37,47,50]. La compilation de ces données montre une augmentation significative du nombre de patients sevrés de catécholamines à une semaine sous corticoïdes : 418/658 (63,5%) patients par rapport au placebo : 315/610 (51,6%). Ainsi, le RR d'être sevré en catécholamines était de 1,29 (95% IC : 1,06 à 1,58; $p=0,01$) en faveur des corticoïdes. L'effet des corticoïdes était encore plus important dans l'analyse des études ayant testé de faibles doses d'hydrocortisone (ou équivalent) [24–27,31,37] : 308/485 (63,5%) patients sevrés en catécholamines sous corticoïdes versus 226/480 (47,1%) patients sous placebo (RR=1,35; 95% IC : 1,16 à 1,57; $p=0,0001$). Ce bénéfice des corticoïdes sur le sevrage en catécholamine était toujours significatif quand ce critère était analysé à j28 (6 études, $n=952$ patients) : 322/481 (66,9%) patients sevrés en catécholamines sous corticoïdes versus 277/471 (58,8%) patients sous placebo (RR=1,13 (95% IC : 1,02 à 1,25); $p=0,02$).

Effet sur la durée de séjour en réanimation

L'analyse de la durée de séjour en réanimation pour les survivants était disponible pour huit études correspondant à 622 patients [24–27,30,33,37,56]. La durée de séjour en réanimation des survivants était significativement réduite sous corticoïdes : -4,49 jours (95%IC/ -7,04 à -1,94; $p=0,0006$) sans hétérogénéité entre les études ($khi^2 = 2,78$; $p=0,90$, $I^2 = 0\%$).

Les effets secondaires

La compilation des données de 15 études [24–28,30,34,37,42,44,47,50–52,56] ne montre pas d'évidence d'augmentation du risque de saignement gastroduodénal ($p=0,50$), de surinfection ($p=0,92$), sans hétérogénéité entre les études ($I^2=0$ et 8%, respectivement). Le risque de neuromyopathie de réanimation n'a jamais été exploré de façon prospective et systématique dans les études sur la corticothérapie dans le sepsis. L'information était rapportée par les investigateurs pour trois études [27,30,37], sans évidence d'augmentation du risque ($p=0,58$, $I^2 = 30\%$). En revanche, les complications métaboliques sont presque constantes avec augmentation significative du risque d'hyperglycémie ($p=0,0001$, $I^2 = 0\%$) [24,27,28,37,44,47,51,52,56] et d'hypernatrémie ($p=0,0002$, $I^2 = 0\%$) [25,27,37].

Tableau 2 Résumé des effets des corticoïdes dans le sepsis sévère et le choc septique selon l'approche proposée par le groupe GRADE.

Nombre de patients		Effets		Qualité de l'évidence
Corticostéroïdes	Control	Relatif (95% CI)	Absolu	
Mortalité à j28				
414/1220 (33,9%)	423/1164 (43,1%)	RR 0,87 (0,74 à 1,01)	56 en moins par 1000	⊕⊕○○ Faible
Mortalité à j28 avec un traitement prolongé par faibles doses				
234/629 (37,2%)	263/599 (45,8%)	RR 0,84 (0,73 à 0,97)	73 en moins par 1000	⊕⊕⊕○ Modéré
Mortalité à l'hôpital				
344/866 (39,7%)	355/806 (46,2%)	RR 0,83 (0,68 à 1)	78 en moins par 1000	⊕⊕○○ Faible
Résolution du choc à j7				
432/658 (65,7%)	319/610 (51,4%)	RR 1,31 (1,07 à 1,61)	159 en plus par 1000	⊕⊕⊕○ Modérée
Résolution du choc à j7 avec un traitement prolongé par faibles doses				
323/485 (66,6%)	230/480 (51,4%)	RR 1,37 (1,2 à 1,56)	190 en plus par 1000	⊕⊕⊕⊕ Élevée
Résolution du choc à j28				
322/481 (66,9%)	277/471 (42,9%)	RR 1,13 (1,02 à 1,25)	55 en plus par 1000	⊕⊕⊕⊕ Élevée
Effets secondaires – Saignement digestif				
65/827 (7,9%)	56/767 (5,4%)	RR 1,12 (0,81 à 1,53)	6 en plus par 1000	⊕⊕⊕⊕ Élevée
Effets secondaires – Surinfections				
184/983 (18,7%)	170/934 (16,4%)	RR 1,01 (0,82 à 1,25)	1 en plus par 1000	⊕⊕⊕⊕ Élevée
Effets secondaires – Hyperglycémie				
385/745 (51,7%)	314/689 (15,8%)	RR 1,16 (1,07 à 1,25)	25 en plus par 1000	⊕⊕⊕⊕ Élevée
Effets secondaires – Neuromyopathies				
4/407 (1%)	7/404 (1,7%)	RR 0,63 (0,12 à 3,35)	6 en moins par 1000	⊕○○○ Très faible
Effets secondaires – Hypernatrémie				
127/404 (31,4%)	77/401 (18,1%)	RR 1,61 (1,26 à 2,06)	110 en plus par 1000	⊕⊕⊕⊕ Élevée
Durée de séjour en réanimation pour les survivants (plus c'est négatif meilleur est le bénéfice)				
331	291	–	MD -4,49 (-7,04 à -1,94)	⊕⊕⊕⊕ Élevée

Conclusions et recommandations

L'actualisation récente des recommandations de la Surviving Sepsis Campaign (SSC) suggère que les corticoïdes ne doivent être prescrits que chez les adultes ayant un choc septique réfractaire au remplissage et aux catecholamines (Grade 2C) [58]. L'analyse systématique des essais randomisés conduite dans cet article confirme l'absence de données fiables pour établir une recommandation pour le choc septique de l'enfant. En revanche, l'absence d'interaction significative entre la sévérité initiale du sepsis et l'effet des corticoïdes sur la mortalité à j28 ($p=0,06$) contredit la restriction de l'utilisation des corticoïdes au choc réfractaire. De plus, l'analyse des effets sur la mortalité à j28 excluant l'étude d'Annane et al. [27], c'est-à-dire celle ayant inclus les patients les plus graves, montre toujours une réduction significative du risque de décès sous corticoïdes (RR=0,79 ; 95 % IC : 0,65 à 0,97). Les recommandations de la SSC incluent également le recours au sevrage progressif des corticoïdes lorsque les patients sont sevrés de catécholamines (GRADE 2D). Notre analyse systématique de la littérature ne montre pas d'interaction significative du sevrage en corticoïdes sur le bénéfice sur la mortalité (RR=0,77 pour les études avec sevrage progressif versus RR=0,84 pour les études sans sevrage en corticoïdes).

En conclusion, la corticothérapie par de faibles doses de corticoïdes (moins de 300 mg par jour d'hydrocortisone ou équivalent) administrées par voie intraveineuse (en bolus ou en perfusion continue) pour une durée d'au moins cinq jours (et au mieux 7 jours) à pleines doses améliore la mortalité à j28 et à l'hôpital, réduit la durée du choc et la durée de séjour en réanimation (Tableau 2). Ce traitement n'augmente pas le risque de saignement digestif ou de surinfection, à condition que des mesures préventives appropriées soient entreprises. Ce traitement induit des complications métaboliques devant être systématiquement contrôlées. Enfin, le risque réel d'acquisition de séquelles neurologiques restent à évaluer de façon prospective. La balance risque/bénéfice de ce traitement doit être évaluée chez l'enfant.

Références

- [1] Mc Gee S, Hirschmann J. Use of corticosteroids in treating infectious diseases. *Arch Intern Med.* 2008; 168:1034–1046.
- [2] Daughaday WH. Binding of corticosteroids by plasma proteins. I. Dialysis equilibrium and renal clearance studies. *J Clin Invest* 1956;35:1428–33.
- [3] Annane D, Cavillon JM. Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? *Shock* 2003;20:197–207.
- [4] Melby JC, Spink WW. Comparative studies on adrenal cortical function and cortisol metabolism in healthy adults and in patients with shock due to infection. *J Clin Invest* 1958;37:1791–8.
- [5] Cooper MS, Bujalska I, Rabbitt E, et al. Modulation of 11 β -hydroxysteroid deshydrogenase isozymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation. *J Bone Miner Res* 2001;16:1037–44.
- [6] Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;322:1351–62.
- [7] Cope CL, Black E. The production rate of cortisol in man. *Br Med J* 1958;1:1020–4.
- [8] Pilkis SJ, Granner DK. Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu Rev Physiol* 1992;54:885–909.
- [9] Stahn C, Lowenberg M, Hommes DW, Buttergereit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and selective glucocorticoid receptor agonists. *Mol Cell Endocrinol* 2007;275:71–8.
- [10] Ehrchen J, Steinmüller L, Barczyk K, et al. Glucocorticoids induce differentiation of a specifically activated, anti-inflammatory subtype of human monocytes. *Blood* 2007;109:1265–74.
- [11] Annane D, Bellissant E. Impact of corticosteroids on the vascular response to catecholamines in septic shock. *Réanimation* 2002;11:111–6.
- [12] Bhagat K, Collier J, Vallance P. Local venous responses to endotoxin in humans. *Circulation* 1996;94:490–7.
- [13] 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.
- [14] Sakaue M, Hoffman BB. Glucocorticoids induce transcription and expression of the alpha 1B adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1991;88:385–9.
- [15] Hafezi-Moghadam A, et al. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med* 2002;8:473–9.
- [16] Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727–34.
- [17] Hamrahi AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *NEJM* 2004;350:1629–38.
- [18] Rothwell PM, Udwadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991;337:582–3.
- [19] Annane D, Sébille V, Troché G, Raphael 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] Lipiner D, Sprung CL, Laterre PF, Weiss Y, Goodman SV, Vogeser M, et al. Adrenal function in sepsis: The retrospective corticosteroid cohort study. *Crit Care Med* 2007;35:1012–8.
- [21] Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critical ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008;36:1937–49.
- [22] 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;174:1319–26.
- [23] Prigent H, Maxime V, Annane D. Science review: mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids. *Crit Care* 2004;8:243–52.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Chawla K, Kupfer Y, Tessler S. Hydrocortisone reverses refractory septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:A33.
- [27] Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862–71.
- [28] Yildiz O, Doganay M, Aygen B, Guven M, Keleutimur F, Tutuu A. Physiologic-dose steroid therapy in sepsis. *Crit Care* 2002;6:251–9.

- [29] 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 Resp Crit Care Med* 2003;167:512–20.
- [30] Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piatella M, Parigi P, Giacomo P, et al. Hydrocortisone infusion for severe community acquired pneumonia: a preliminary randomized study [Hydrocortisone infusion for severe community acquired pneumonia: a preliminary randomized study]. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;171:242–8.
- [31] Oppert M, Schindler R, Husung C, Offerman K, Graef KJ, Boenisch O, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2457–64.
- [32] Tandan SM, Guleria R, Gupta N. Low dose steroids and adrenocortical insufficiency in septic shock: a double-blind randomised controlled trial from India. In: Proceedings of the American Thoracic Society Meeting. 2005. p. A24.
- [33] Rinaldi S, Adembri C, Grechi S, De Gaudio R. Low-dose hydrocortisone during severe sepsis: effects on microalbuminuria. *Crit Care Med* 2006;34:2334–9.
- [34] Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FE. Early dexamethasone treatment for septic shock patients: a prospective randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J* 2007;125:237–41.
- [35] Mikami K, Suzuki M, Kitagawa H, Kawakami M, Hirota N, Yamaguchi H, et al. Efficacy of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Lung* 2007;185:249–55.
- [36] Huh JW, Lim CM, Koh Y, Hong SB. Effect of low doses of hydrocortisone in patient with septic shock and relative adrenal insufficiency: 3 days versus 7 days treatment. *Crit Care Med* 2007;34:A101.
- [37] Sprung C, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. The CORTICUS randomized, double-blind, placebo-controlled study of hydrocortisone therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111–24.
- [38] Hahn EO, Houser HB, Rammelkamp CH, Denny FW, Wannamaker LW. Effect of cortisone on acute streptococcal infections and post-streptococcal complications. *J Clin Invest* 1951;30:274–81.
- [39] Wagner HN, Bennett IL, Lasagna L, Cluff LE, Rosenthal MB, Mirick GS. The effect of hydrocortisone upon the course of pneumococcal pneumonia treated with penicillin. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1955;98:197–215.
- [40] Cooperative Study Group. The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infections. *JAMA* 1963;183:462–5.
- [41] Rogers J. Large doses of steroids in septic shock. *Brit J Urol* 1970;42:742.
- [42] Klastersky J, Cappel R, Debusscher L. Effectiveness of betamethasone in management of severe infections. A double-blind study. *N Engl J Med* 1971;284:1248–50.
- [43] Thompson WL, Gurley HT, Lutz BA, Jackson DL, Kvols LK, Morris IA. Inefficacy of glucocorticoids in shock (double-blind study). *Clin Res* 1976;24:258A.
- [44] Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976;184:333–41.
- [45] McKee JI, Finlay WE. Cortisol replacement in severely stressed patients. *Lancet* 1983;1(8322):484.
- [46] Lucas C, Ledgerwood A. The cardiopulmonary response to massive doses of steroids in patients with septic shock. *Arch Surg* 1984;119:537–41.
- [47] 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.
- [48] Hughes Jr GS. Naloxone and methylprednisolone sodium succinate enhance sympathomedullary discharge in patients with septic shock. *Life Sci* 1984;35:2319–26.
- [49] Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, Snyder 3rd WH. Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg* 1985;120:536–40.
- [50] Bone RG, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317:653–8.
- [51] The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987;317:659–65.
- [52] Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, Turner J, Metz CA, Murray JF. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Resp Dis* 1988;138:62–8.
- [53] Slusher T, Gbadero D, Howard C, Lewinson L, Giroir B, Toro L, et al. Randomized, placebo-controlled, double blinded trial of dexamethasone in African children with sepsis. *Ped Infect Dis J* 1996;15:579–83.
- [54] 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;280:159–65.
- [55] Cicarelli DD, Benseñor FEM, Vieira JE. Effects of single dose of dexamethasone on patients with systemic inflammatory response. *Sao Paulo Med J* 2006;124:90–5.
- [56] Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early ARDS: result of a randomized controlled trial. *Chest* 2007;131:954–63.
- [57] Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F, Hoelzl A, Chouker A, Hummel T, Schelling G, Thiel M. Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonization-dependent neutrophil functions. *Intensive Care Med* 2008;34:344–9.
- [58] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296–327.