

Les glucocorticoïdes en réanimation

P. Montravers, M. Desmard

Département d'Anesthésie-Réanimation

CHU Bichat ClaudeBernard

Rue Henri Huchard - 75018 Paris

Question 1

Quelles sont les caractéristiques pharmacocinétiques des corticoïdes ?

De multiples agents dérivés de la cortisone et l'hydrocortisone sont disponibles pour un traitement par voie orale ou par voie parentérale (tableau). Leur activité anti-inflammatoire relative est évaluée par rapport à l'hydrocortisone. La demi-vie biologique est déterminée par la mesure de la durée de l'inhibition de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Les agents, dont la durée d'action est moyenne, soit une demi-vie biologique de 12 à 36 heures, sont les dérivés les plus maniables, et constituent les glucocorticoïdes de référence en thérapeutique : prednisone et prednisolone.

Tableau. Présentations orales et injectables des glucocorticoïdes commercialisés.

DCI	Spécialité	Présentation	Activité anti-inflammatoire relative	Demi-vie biologique (h)
hydrocortisone	Hydrocortisone	cp, IM IV	1	8 - 12
cortisone	Cortisone	cp	0,8	8 - 12
prednisone	Cortancyl [®]	cp	4	12 - 36
prednisolone	Solupred [®]	cp	4	12 - 36
méthylprednisolone	Médrol [®] , Solumédrol [®]	cp, IV	5	12 - 36
dexaméthasone	Décadron [®] , Soludécadron [®]	cp, IV	25-30	36 - 54

Les effets pharmacologiques des glucocorticoïdes de synthèse sont une caricature des effets physiologiques du cortisol. L'hydrocortisone est le glucocorticoïde de synthèse le plus proche du cortisol. En cas d'insuffisance hépatique, il est préférable d'administrer la forme hydroxylée directement active, telle la prednisolone par rapport à la prednisone. La méthylprednisolone est plus concentrée dans les poumons que la prednisolone en raison de son plus grand volume de distribution et de sa plus grande durée de rétention. L'absence d'activité minéralocorticoïde de la dexaméthasone et de la bétaméthasone les rendent utiles dans les situations où une rétention sodée est néfaste.

- Chanson P, Young J. Glucocorticoides. In: Gisgnach M, Chauvin M, Riou B, eds. Pharmacologie en anesthésie réanimation. Paris: Arnette; 1998:947-73.
- Greos LS, Vichyanond P, Bloedow DC, et al. Methylprednisolone achieves greater concentrations in the lung than prednisolone. A pharmacokinetic analysis. [Am Rev Respir Dis. 1991;144:586-92.](#)
- Edouard A, Charpentier J, Chanson P. Corticoïdes en réanimation. In: [SFAR, ed. Conférences d'actualisation. Paris: Elsevier; 2000:465-88.](#)
- Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. [Lancet 2003;362:1828-38](#)

Question 2

Quelles sont les indications de corticoïdes au cours des infections ?

Les puissants effets anti-inflammatoires des corticoïdes ont été mis à profit pour limiter les conséquences d'un certain nombre d'infections, en association avec un traitement anti-infectieux adapté. De multiples indications ont été proposées dont finalement un petit nombre concerne les patients de réanimation. Une revue récente fait le point de ces indications.

C'est dans le domaine des pneumopathies à *Pneumocystis jiroveci* que l'usage des corticoïdes est le mieux codifié. Plusieurs études contrôlées ont établi que la corticothérapie adjuvante, instituée à la phase initiale du traitement, améliore le délai de guérison et la survie des patients infectés par le virus du VIH souffrant d'une pneumocystose aiguë.

Les méningites bactériennes graves sont la seconde grande indication des corticoïdes au cours d'une infection. De nombreuses études expérimentales suggèrent que les réactions inflammatoires locales au cours des méningites purulentes sont responsables d'une partie des désordres physiopathologiques associés à ces infections, notamment l'oedème cérébral. L'emploi de la dexaméthasone, permet de réduire ces phénomènes. L'administration précoce de dexaméthasone au début du traitement des méningites aiguës bactériennes communautaires est recommandée par la conférence de consensus française dans les indications suivantes :

- diagnostic microbiologique initial chez l'adulte de méningite à pneumocoque ou à méningocoque ou, chez l'enfant ou le nourrisson, de méningite à pneumocoque ou à *Haemophilus influenzae* ;
- diagnostic présumé de méningite bactérienne sans certitude microbiologique mais décision de traitement probabiliste par antibiotique chez l'adulte ou le nourrisson de trois à 12 mois. Il s'agit des cas où :
 - l'indication d'une imagerie cérébrale retarde la réalisation de la ponction lombaire,
 - le liquide céphalorachidien est trouble et a fortiori purulent lors de la ponction lombaire,
 - l'examen direct est négatif mais les données fournies par les autres examens biologiques du LCR et du sang permettent de retenir le diagnostic de

méningite bactérienne.

La dose initiale de dexaméthasone chez l'adulte est de 10 mg et chez l'enfant de 0,15 mg/kg. Cette dose est répétée toutes les six heures pendant quatre jours. Ce traitement n'est pas recommandé chez les patients immunodéprimés et ceux qui ont reçu préalablement 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 doit être arrêtée.

- McGee S, Hirschmann J. Use of corticosteroids in treating infectious diseases. [Arch Intern Med. 2008;168:1034-46.](#)
- Montaner JS, Lawson LM, Levitt N, Belzberg A, Schechter MT, Ruedy J. Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe Pneumocystis carinii pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). [Ann Intern Med. 1990;113:14-20.](#)
- Conférence de Consensus. Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires. [Med Mal Infect. 2009;39\(Suppl\):175-86.](#)
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. [Clin Infect Dis 2004 ;39 :1267-84](#)
- van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007:CD004405.

Question 3

Quelles sont les indications des corticoïdes en pathologie respiratoire ?

3. 1. Corticoïdes et syndrome de détresse respiratoire de l'adulte

L'évolution du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) se fait vers le décès dans près de 50 % des cas par infection pulmonaire nosocomiale et fibrose pulmonaire. Les corticoïdes peuvent théoriquement jouer sur les mécanismes physiopathologiques des 2 phases de la maladie, la période initiale marquée par une réaction inflammatoire majeure et la deuxième par la fibrose secondaire. Sur différents modèles expérimentaux d'agression pulmonaire, l'administration précoce de corticoïdes semble améliorer l'évolution respiratoire. Plusieurs travaux ont été publiés tant en préventif qu'en curatif avec des résultats mitigés. Les experts sont divisés sur le sujet, mais le risque de surinfection est majeur dans ce contexte.

La conférence d'expert de la SRLF de 2005 souligne le fait que les corticoïdes ne sont pas recommandés à la phase aiguë du SDRA sauf indications particulières (pneumocystose, pneumopathie à éosinophiles, etc). Il n'est pas possible de recommander leur mise en route systématique après le 7^e jour d'un SDRA non résolutif, même après s'être assuré de manière très rigoureuse de l'absence d'infection en cours. De plus, il est recommandé d'éviter l'association des curares aux corticoïdes.

Récemment, un vaste essai randomisé a inclu 180 patients en SDRA évoluant depuis 7 jours au moins et a évalué en double insu un traitement par méthylprednisolone contre placebo. La mortalité à 60 jours et à 180 jours était similaire dans les deux groupes. Chez les patients traités par méthylprednisolone 14 jours ou plus après le début du SDRA la mortalité à 60 et 180 jours était significativement accrue. Au 28^e jour d'évolution, la méthylprednisolone était associée à une durée accrue de journée sans ventilation, sans état de choc et sans agent vasopresseur, et une amélioration de l'oxygénation, de la compliance respiratoire et de la pression artérielle. Par rapport au placebo, la méthylprednisolone n'était pas associée à une proportion accrue de complications infectieuses mais à une proportion accrue de neuropathies. Cette étude ne permet donc pas de retenir un bénéfice suffisant de la méthylprednisolone pour un usage systématique chez tous les SDRA. De plus une administration tardive paraît associée à une

surmortalité.

En pratique, il n'existe à ce jour aucune indication à l'utilisation des corticoïdes à la phase de début du SDRA. Cette décision relève d'une discussion au cas par cas en pesant les bénéfices attendus par rapport aux risques encourus.

- Richard JC, Girault C, Leteurtre S, Leclerc F, SRLF ed. Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclus) - recommandations d'experts de la Société de Réanimation de langue Française. *Réanimation*. 2005;14:313-22.
- ARDS network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. [N Engl J Med 2006 ;354 :1671-84](#)

3. 2. corticoïdes et embolie graisseuse

Des observations sporadiques d'amélioration clinique ont été publiées lors d'administration de corticoïdes lors d'embolie graisseuse. Plusieurs études suggèrent un effet préventif des corticoïdes dans les fractures des os longs ou du bassin. Dans l'attente d'études complémentaires, le traitement symptomatique de l'atteinte respiratoire et l'immobilisation-fixation précoce des foyers de fractures reste le seul traitement de référence.

- Schonfeld SA, Ploysongsang Y, DiLisio R, et al. Fat embolism prophylaxis with corticosteroid: A prospective study in high-risk patients. [Ann Int Med 1983;99:438-43.](#)
- Babalis GA, Yiannakopoulos CK, Karliaftis K, et al. Prevention of posttraumatic hypoxaemia in isolated lower limb long bone fractures with a minimal prophylactic dose of corticosteroids. [Injury. 2004;35:309-17.](#)
- Shaikh N. Emergency management of fat embolism syndrome. [J Emerg Trauma Shock 2009 ;2 :29-33.](#)

3. 3. Glucocorticoïdes et asthme aigu grave

L'utilisation des corticoïdes au cours de la maladie asthmatique grave a fait l'objet de recommandations dans une conférence de consensus. L'intérêt de leur prescription précoce et systématique n'est plus discuté et repose sur des arguments physiopathologiques bien établis : effets anti-inflammatoires, augmentation du nombre des récepteurs bêta-2 à la surface des membranes cellulaires et de leur affinité aux bêta-2 agonistes, efficacité clinique dans un délai de 6 à 8 h. Les questions laissées en suspend concernaient essentiellement la dose, la durée du traitement et, éventuellement, la voie d'administration. Les posologies recommandées sont de 1 à 2 mg/kg/j d'équivalent méthylprednisolone. La durée optimale de ce traitement n'est toujours pas clairement documentée. Si la voie intraveineuse reste la voie la plus utilisée, de nombreuses études tendent à prouver une équivalence de la voie orale. En l'absence de contre-indication, la voie orale peut donc être utilisée. Elle permet d'administrer sans retard un glucocorticoïde au patient chez lequel un abord veineux n'est pas encore disponible. Les corticoïdes inhalés n'ont pas leur place en urgence chez l'adulte.

- L'Her E. Revision de la 3^e Conférence de Consensus en réanimation et médecine d'urgence de 1988: Prise en charge des crises d'asthme aiguës graves de l'adult et de l'enfant (à l'exclusion du nourrisson). *Réanimation*. 2002;11:1-9.

3. 4. Corticoïdes et bronchopneumopathie chronique obstructive

Les corticoïdes ne sont pas recommandés chez les patients atteints d'une

bronchopneumopathie chronique obstructive, mis en part en cas de composante spastique avérée. Chez un patient ayant une hyper-réactivité bronchique sévère ou avec bronchoconstriction aiguë, les recommandations faites pour la maladie asthmatique peuvent être appliquées. Ils n'ont pas non plus de place en première intention dans le sevrage ventilatoire.

- Société de Pneumologie de Langue Française. Actualisation des recommandations pour la prise en charge de la BPCO. [Rev Mal Respir. 2003;20:294-9.](#)
- MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW, Jr., et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. [Chest. 2001;120\(6 Suppl\):375S-95S.](#)

3. 5. Corticoïdes et dyspnée laryngée postextubation

Les dyspnées laryngées après extubation ont fait l'objet de nombreuses d'études épidémiologiques. L'œdème laryngé survient, dans 75 % des cas, dans les 8 heures suivant l'extubation et le plus souvent dans l'heure qui la suit. Dans 75 % des cas, il est d'intensité modérée et la fréquence de ré-intubation est située autour de 1 à 2 %. L'utilisation de corticoïdes pour passer ce cap a été proposée (McIntyre).

De multiples travaux ont été effectués sur l'utilisation de corticoïdes dans la prévention de l'œdème laryngé post-extubation. L'utilisation préventive systématique des corticoïdes avant extubation a été étudiée dans quelques études de bonne qualité. Ni l'étude de Darmon portant sur 700 patients, et évaluant l'administration de dexaméthasone 1 heure avant l'extubation, ni dans l'étude de Ho avec une dose d'hydrocortisone 1 heure avant l'extubation, n'ont montré de réduction de l'incidence du stridor post-extubation (Darmon, Ho). Sur la base de ces deux travaux, les recommandations étaient opposées à une prescription préventive de corticoïdes avant extubation (McIntyre). Dans l'étude française de François et coll, 761 patients ventilés plus de 36 heures et avec une extubation programmée ont reçu un placebo ou 20 mg de méthylprednisolone toutes les 4 heures dans les 12 heures précédant l'extubation. La méthylprednisolone réduit l'incidence d'œdème postextubation (3 vs 22% dans le groupe placebo, $p < 0,0001$), l'incidence des ré-intubation (4% vs 8% dans le groupe contrôle, $p = 0,02$) et la proportion de ré-intubation due à un œdème laryngé ($p = 0,005$).

Dans une étude conduite à Taiwan, les auteurs ont utilisé la mesure du volume courant après exsufflation du ballonnet de la sonde d'intubation comme test d'œdème laryngé (cuff-leak volume $< 24\%$) (Cheng). Chez les patients pour lequel ce test était positif, une administration de corticoïdes (40 mg de méthylprednisolone) a été effectuée soit en injection unique soit sous forme de 4 injections en 24 heures suivie d'une extubation dans l'heure qui suit la dernière injection de corticoïde. Les corticoïdes étaient associés à une incidence réduite de stridor post-extubation (30% dans le groupe contrôle versus 12 et 7% respectivement avec une dose unique ou 4 doses de corticoïdes, $p < 0,05$) et de ré-intubation (19% dans le groupe contrôle versus 7 et 5% respectivement, $p < 0,05$) (Cheng). En utilisant la même méthodologie du volume de fuite autour du ballonnet, une autre étude de taiwan a évalué l'effet de 5 mg de dexaméthasone toutes les 6 heures dans les 24 heures précédant l'extubation (Lee). L'utilisation de corticoïdes a augmenté le volume de fuite démontrant une réduction de l'œdème laryngé ($p < 0,05$) et la réduction de l'incidence de stridor post-extubation (10% vers 27% chez les contrôles, $p = 0,037$) sans modification de la fréquence des ré-intubations. Sur la base de ces travaux, l'utilisation de corticoïdes paraît intéressante particulièrement chez les patients à risque d'œdème laryngé. Une méta-analyse conduite sur les 6 principaux essais confirme

l'intérêt des corticoïdes dans ce contexte. La molécule optimale, la posologie minimale et la chronologie d'administration des corticoïdes restent à préciser.

Autant la littérature s'est accrue pour la prévention de l'oedème laryngé, autant la prise en charge chez les patients atteints de cette complication reste mal évaluée. Chez les patients ré-intubés après un épisode de dyspnée laryngée, une corticothérapie paraît légitime. Les auteurs proposent des traitements d'environ 48 heures à la dose de l'ordre de 2 mg/kg de méthylprednisolone. La récurrence de l'oedème paraît très rare (Darmon JY, Tellez DW).

- Darmon JY, Rauss A, Dreyfuss D, et al. Evaluation of risk factors for laryngeal edema after tracheal extubation in adults and its prevention by dexamethasone. A placebo-controlled, double-blind, multicenter study. [Anesthesiology. 1992;77:245-51.](#)
- Ho LI, Harn HJ, Lien TC et al. Postextubation laryngeal edema in adults. Risk factor evaluation and prevention by hydrocortisone. [Intensive Care Med 1996 22 :933-6.](#)
- MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW, Jr., et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. [Chest. 2001;120\(6 Suppl\):375S-95S.](#)
- François B, Bellissant E, Gissot V, et al. 12-h pretreatment with methylprednisolone versus placebo for prevention of postextubation laryngeal oedema: a randomised double-blind trial. [Lancet. 2007 Mar 31;369\(9567\):1083-9.](#)
- Cheng KC, Hou CC, Huang HC et al. Intravenous injection of methylprednisolone reduces the incidence of postextubation stridor in intensive care unit patients. [Crit Care Med 2006 ;34 :1345-50.](#)
- Lee CH, Peng MJ, Wu CL. Dexamethasone to prevent postextubation airway obstruction in adults: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. [Crit Care. 2007;11\(4\):R72.](#)
- Fan T, Wang G, Mao B, et al. Prophylactic administration of parenteral steroids for preventing airway complications after extubation in adults: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. [BMJ. 2008 Oct 20;337:a1841.](#)
- Tellez DW, Galvis AG, Storgion SA, Amer HN, Hoseyni M, Deakers TW. Dexamethasone in the prevention of postextubation stridor in children. [J Pediatr. 1991;118:289-94](#)