

Corticoïdes et pneumonie communautaire

Corticosteroids for community-acquired pneumonia

J. Messika*, J.D. Ricard*

Les infections respiratoires basses sont la principale cause de mortalité infectieuse dans le monde (1). Les symptômes de la pneumonie aiguë communautaire (PAC) sont le résultat de la réaction inflammatoire de l'invasion du parenchyme pulmonaire par un micro-organisme. L'antibiothérapie est évidemment incontournable au cours de son traitement, et sa précocité est un élément pronostique clé (2). Néanmoins, malgré une antibiothérapie adaptée, la mortalité des patients hospitalisés pour une PAC peut atteindre 49,4 % dans les cas les plus graves (3). La recherche de traitements adjuvants pouvant réduire la morbidité des PAC, si ce n'est leur mortalité, s'est légitimement intensifiée ces dernières années. Parmi les différentes thérapeutiques adjuvantes existantes, un rationnel physiopathologique fort existe pour moduler la réaction inflammatoire secondaire à l'infection pulmonaire par des traitements anti-inflammatoires. S'il est maintenant clairement admis que les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont associés à un surcroît de complications de la PAC (4-6) et qu'ils n'ont donc pas leur place dans l'arsenal thérapeutique des PAC, l'intérêt de la corticothérapie reste débattu. Les objectifs de cette revue sont de rappeler le rationnel physiopathologique en faveur de l'administration de corticostéroïdes au cours de la PAC, d'examiner les données cliniques disponibles afin de distinguer les situations où il peut y avoir un bénéfice à donner une corticothérapie adjuvante de celles où l'absence de bénéfice est clair, et enfin de décrire les situations au cours desquelles la corticothérapie doit encore faire la preuve de son intérêt.

Corticothérapie au cours de la PAC : un rationnel physiopathologique solide

Un des premiers arguments pour justifier l'adjonction d'un traitement anti-inflammatoire est le fait qu'il semble exister un lien entre l'intensité de la

réponse inflammatoire et la gravité, en termes de morbimortalité des PAC. J.D. Chalmers et al. (7) ont ainsi établi un lien entre les niveaux de protéine C réactive (CRP), témoin de l'inflammation, et la gravité des PAC. Dans leur étude prospective menée chez 570 patients atteints d'une PAC, une CRP inférieure à 100 mg/l à l'admission était significativement liée à une réduction des risques de décès à 30 jours, de nécessité du recours à la ventilation artificielle et/ou au support inotrope, et de complications de la PAC.

En accord avec ces résultats, un lien similaire a été observé avec l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires (interleukines [IL] 6 et 10 et TNF α [Tumor Necrosis Factor alpha]). J.A. Kellum et al. (8) ont mesuré les taux plasmatiques de cytokines pro-inflammatoires chez 1886 patients atteints d'une PAC. Ils ont ainsi observé que ces taux étaient d'autant plus élevés que le tableau clinique était grave et le pronostic, sombre. De façon intéressante, il semble également exister un lien entre l'évolution de cette réponse inflammatoire, l'évolution clinique et le pronostic à plus long terme des patients. S. Yende et al. (9) ont suivi les taux d'IL-6 et d'IL-10 de 1799 patients vivants après une hospitalisation pour une PAC. Alors que la quasi-totalité des patients (87 %) n'avaient plus de signes infectieux à leur sortie de l'hôpital, les patients décédés dans l'année avaient des taux de cytokines circulantes significativement plus élevés que les survivants, indépendamment de leurs comorbidités et de leurs caractéristiques démographiques (9). Les décès constatés étaient principalement dus à des accidents cardiovasculaires, alors qu'un tiers de ces patients n'avaient pas de comorbidité cardiovasculaire connue. L'ensemble de ces données semble donc constituer un rationnel solide à une stratégie voulant réduire l'inflammation dans le contexte de la PAC par le biais d'une corticothérapie.

Dès lors, de nombreux essais ont évalué l'intérêt d'une corticothérapie précoce au cours des PAC. Quelques remarques d'ordre général sont nécessaires avant d'exa-

* Service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Louis-Mourier, Colombes; INSERM, IAME, UMR 1137, Paris; université Paris-Diderot, IAME, UMR 1137, Sorbonne-Paris-Cité; Groupe d'étude et d'enseignement en pneumo-infectiologie (GREPI).

Résumé

Mots-clés

Pneumonie
communautaire
Corticostéroïdes
Choc septique
Réanimation

Les pneumonies aiguës communautaires (PAC) représentent la première cause de mortalité infectieuse dans le monde, malgré la diffusion large des antibiotiques. La réponse inflammatoire excessive semble intervenir dans leur pathogénie. La corticothérapie représente une option thérapeutique avec un rationnel physiopathologique fort, et semble envisageable dans ce contexte. Néanmoins, ses indications sont encore débattues. L'indication de la corticothérapie n'est pas discutée dans les PAC avec défaillance hémodynamique, puisqu'un bénéfice en termes de mortalité a été observé. Les études concernant les PAC non sévères font apparaître une réduction des durées d'obtention de la stabilité et de séjour à l'hôpital de l'ordre d'une journée sous corticoïdes. Cependant, ces critères de jugement sont hautement liés aux propriétés pharmacologiques des corticoïdes. L'indication de la corticothérapie au cours des PAC sévères sans défaillance hémodynamique n'est pour l'instant pas établie.

Summary

Community-acquired pneumonia (CAP) is the world leading cause of mortality of infectious cause. An exaggerated and uncontrolled systemic inflammatory response might be the responsible for an increase risk of death. It is therefore legitimate to consider administering an anti-inflammatory drug to modulate the immune response and its damage during CAP. So far, corticosteroids have been investigated in various CAP contexts, and this review aims to address corticosteroids indications in different severity of CAP. Although a reduction in length of hospital stay and time to stability in corticosteroids patients with non-severe CAP has been evidenced, no effect on mortality was demonstrated. Furthermore, a significant interaction between symptoms allowing hospital discharge, clinical stability and the antipyretic effect of corticosteroids is a significant bias of these findings.

In severe CAP with septic shock, corticosteroids have shown significant effects in reducing mortality. In severe CAP without septic shock, no evidence of any benefit exists so far.

Keywords

Community-acquired pneumonia
Corticosteroids
Septic shock
Intensive care

miner plus avant ces études. La mortalité au cours des PAC est éminemment variable, allant de moins de 1% à près de 50%. Il est donc évident que le nombre de patients nécessaires pour montrer une différence de mortalité sera très différent selon la gravité de la PAC de la population à laquelle on s'adresse. Il en résulte aussi qu'inclure des patients atteints de PAC sans distinction de gravité ne fait guère de sens, car le choix du critère de jugement principal dépendra des situations. En effet, chercher à diminuer la mortalité lorsque celle-ci est de l'ordre de 1 à 2% est illusoire, et une réduction de la durée d'hospitalisation sera beaucoup plus pertinente. À l'inverse, chercher un effet sur la mortalité lorsque celle-ci dépasse les 25 ou 30% est un objectif beaucoup plus intéressant qu'une réduction de durée de séjour. Il en découle alors qu'en dehors de la mortalité, et s'agissant justement des études où la mortalité attendue est faible, le choix d'un critère de jugement de type "stabilité clinique" fondé sur des variables directement ou indirectement liées aux effets systémiques des corticostéroïdes est critiquable (cf. *paragraphe suivant*). Le dernier point crucial qui n'est pas pris en compte est le *timing* de cette administration. S'il est admis que l'intérêt de cette corticothérapie est de contrebalancer ou de contenir une réaction inflammatoire trop intense ou dérégulée, le début précis de cette réaction et son pic ne sont évidemment pas contrôlés dans les essais, puisqu'ils varient considérablement d'un patient à l'autre et sont également modifiés par d'éventuelles thérapeutiques antérieures. Considérer que l'admission à l'hôpital (principal critère d'inclusion de la plupart des essais) correspond, à l'échelon individuel, au pic d'intensité de cette réaction inflammatoire est par trop simpliste. Même si l'on y ajoute un dosage unique d'un ou de plusieurs marqueurs de l'inflammation, les absences de cinétique au cours du temps et d'ajustement du traitement en fonction de l'intensité de la réaction sont autant de facteurs risquant de minimiser ou de masquer un éventuel effet bénéfique de la corticothérapie.

Corticothérapie au cours de la PAC non sévère

L'étude récente menée par C.A. Blum et al. (10) chez près de 800 patients illustre très bien les différents

écueils décrits précédemment. Le critère d'inclusion se limitait à une PAC admise à l'hôpital. Dès lors, tous les scores de l'échelle de Fine étaient représentés, avec quelque 15 à 20% des patients dans chaque catégorie (à l'exception de la classe IV, qui en comptait un peu plus de 30%). La mortalité moyenne était de fait limitée, entre 3 et 4%. Le critère de jugement principal était le délai d'obtention d'une stabilité clinique, dont – comme cela a été mentionné précédemment – les éléments décisifs étaient en grande partie influencés par les effets systémiques de la corticothérapie (11, 12). Cette étude a été incluse dans la récente méta-analyse de R.A. Siemieniuk et al. (13), qui a colligé les données des principaux essais randomisés évaluant la corticothérapie au cours des PAC nécessitant l'hospitalisation, selon leur gravité initiale. Les essais étudiés évaluaient différents corticoïdes (prednisone, prednisolone, hydrocortisone ou dexaméthasone), à différents dosages. Le premier des critères de jugement évalués était la mortalité, sans qu'aucun effet de la corticothérapie ne soit constaté avec un risque relatif de mortalité de 1,00 (IC₉₅ : 0,79-1,60). Celui-ci n'était apparent que pour les patients les plus gravement atteints. Aucun effet n'était observé dans le cas de pneumonies peu sévères. Pour les formes les plus sévères, l'administration d'une corticothérapie semblait protectrice de la nécessité d'admission en réanimation, du recours à la ventilation artificielle et de la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Cependant, de nombreuses réserves méthodologiques ont été émises par les auteurs eux-mêmes. Il semble, en effet, que ces différences soient le fait de disparités entre les études plutôt qu'au sein des études, avec des effets de sous-groupes contradictoires : les études incluant les PAC les plus sévères mettaient en évidence un effet protecteur en termes de mortalité, alors que la réduction du recours à la ventilation était plus importante pour l'analyse des études incluant les PAC les moins sévères.

En ce qui concerne les patients atteints de formes moins sévères, un critère plus pertinent est la durée de séjour liée à la rapidité avec laquelle les patients sont stabilisés ("*time to stability*" [14]), sevrés d'oxygène et recevant les antibiotiques par voie orale plutôt que par voie intraveineuse. Sur ces critères, la méta-analyse trouve un délai de guérison plus court (de l'ordre de

1,22 jour) et une hospitalisation réduite d'une journée chez les patients ayant reçu des corticoïdes. Comme indiqué précédemment, il est intéressant de noter que le délai de guérison comprend le retour à des valeurs "normales" d'un certain nombre de variables physiologiques : 48 heures avec une fréquence cardiaque ≤ 100 battements par minute et une pression artérielle systolique ≥ 90 mmHg ; 72 heures avec une fréquence ventilatoire ≤ 24 cycles par minute, une saturation transcutanée en oxygène $\geq 90\%$ et une température corporelle $\leq 37,2$ °C. Ces paramètres sont extrêmement liés entre eux, y compris à la température corporelle. Et l'effet antipyrétique de la corticothérapie est notable ! Il y a donc un biais majeur dans le choix de ce critère de jugement, et l'interprétation de cette différence de durée d'hospitalisation d'une journée est à relire à la lumière de ce qui conduit le clinicien à autoriser la sortie du patient de l'hôpital.

De plus, le risque d'effets indésirables métaboliques (hyperglycémie nécessitant un traitement) était, comme attendu, significativement augmenté chez les patients recevant une corticothérapie. Cela n'est pas dénué de risque, puisqu'il a été montré que l'hyperglycémie est associée à un surrisque de mortalité au cours des pneumonies.

Ainsi, à notre sens, la corticothérapie ne devrait pas être prescrite au cours d'une PAC non sévère, du fait de son absence de bénéfice attendu et des effets indésirables qui l'accompagnent.

La corticothérapie au cours du choc septique d'origine pulmonaire : une indication reconnue

Il est hors du champ de cette revue d'entrer dans le débat de l'effet des corticostéroïdes sur une éventuelle amélioration de la survie des patients sous corticothérapie au cours d'un choc septique afin de pallier une insuffisance surrénalienne relative. Les données issues des différentes études sont divergentes. Cependant, les méta-analyses s'accordent au moins sur une résolution plus rapide du choc et un sevrage plus rapide des catécholamines des patients recevant des corticostéroïdes (15, 16). Concernant la PAC, la méta-analyse de R.A. Siemieniuk et al. (13) apporte un certain nombre de réponses : l'analyse en sous-groupes des PAC sévères met en évidence une diminution du risque de mortalité. Cependant, les critères de sévérité des

essais analysés sont hétérogènes, et il est délicat d'individualiser les défaillances hémodynamiques des autres défaillances (17). De plus, les effectifs des essais sont modestes. Cependant, des travaux récents apportent un éclairage intéressant sur cette question (18). T. Tagami et al. (19) ont analysé les résultats d'une cohorte rétrospective, multicentrique, de 6 925 patients atteints d'une PAC sous ventilation artificielle. Parmi ces derniers, 2 524 étaient en choc septique. Une analyse par score de propension a permis de mettre en évidence une réduction de la mortalité à J28 des patients sous corticoïdes (25,2 versus 32,6 % ; $p = 0,01$), avec une réduction de cette mortalité à J28 de 27,4 %. Ces données sont donc en faveur de l'administration d'une corticothérapie substitutive au cours des PAC avec défaillance hémodynamique.

La PAC sévère hors choc septique : des questions non résolues

Comme nous l'avons déjà dit, il est difficile de tirer des conclusions de la méta-analyse de R.A. Siemieniuk et al. (13) concernant les PAC graves sans défaillance hémodynamique, et une analyse de sous-groupes selon l'existence ou non d'une défaillance hémodynamique aurait été intéressante. En effet, la question de l'intérêt d'une corticothérapie au cours des PAC sévères en l'absence de choc septique suppose un effet propre de la corticothérapie autre que celui décrit au cours du choc septique.

L'étude de T. Tagami et al. (19) apporte des réponses intéressantes à ce sujet, puisque 4 401 patients avaient une PAC nécessitant la ventilation artificielle invasive sans état de choc. L'analyse de cette population par score de propension ne retrouvait pas de différence de mortalité selon l'exposition des patients ou non aux corticoïdes (17,7 versus 15,6 % ; $p = 0,22$). Bien que la méthodologie utilisée soit "robuste" et les effectifs très importants, le caractère rétrospectif des données nécessite une confirmation des résultats par une étude prospective de grande ampleur. L'essai multicentrique, randomisé contre placebo Cape-Cod (mené par P.F. Dequin : "Influence de la corticothérapie à doses faibles sur l'évolution des pneumopathies aiguës communautaires graves" [NCT02517489]), a pour objectif principal de démontrer une amélioration de la survie à 28 jours des patients hospitalisés pour une PAC sévère sans défaillance hémodynamique, traités par hydrocortisone pendant 8 à 14 jours. Parmi les

objectifs secondaires de ce travail, il s'agit aussi de démontrer un bénéfice en matière de défaillance d'organes (recours à la ventilation artificielle, aux catécholamines, sévérité, etc.), de survie et de qualité de vie à J90, et d'effets indésirables liés à la corticothérapie. Cette étude a démarré fin 2015 et devrait inclure 1200 patients, dans 28 centres, durant 3 ans. C'est, à ce jour, la seule étude dans ce contexte précis recensée sur *ClinicalTrials.gov*.

Le cas de la PAC grippale : des preuves contre les corticoïdes

Les épidémies grippales A(H1N1)pdm09 et H5N1 ont permis la réalisation d'études, principalement rétrospectives, et d'une méta-analyse (20), sans qu'aucune étude de meilleure qualité méthodologique ait pu être réalisée. Les données sont concordantes : il est déconseillé de prescrire des corticoïdes dans ce contexte. Effectivement, sur le collectif des travaux étudiés, il a été montré que la corticothérapie augmente parfois le risque de survenue d'une infection nosocomiale, et significativement le risque de mortalité (OR = 2,12 [IC₉₅ : 1,36-3,29]).

Cependant, l'hétérogénéité des voies d'administration, des molécules et des doses utilisées, ainsi que les limites inhérentes aux essais observationnels existent. En effet, il n'est pas exclu que les patients ayant reçu des corticoïdes dans les différentes études aient été les plus à risque de décès. Néanmoins, au vu des résultats de cette méta-analyse, il semble pour l'instant tout à fait raisonnable de recommander de ne pas donner de corticothérapie aux patients atteints d'une PAC grippale.

Conclusion

Malgré un rationnel physiopathologique solide, les indications formelles de la corticothérapie sont pour l'instant limitées aux PAC avec défaillance hémodynamique, faute de pouvoir surveiller avec précision, tant dans le temps que dans son intensité, la réaction inflammatoire secondaire à l'infection pulmonaire dans les autres situations. De fait, les PAC non sévères et les PAC grippales ne relèvent pas d'une corticothérapie, alors que l'indication de celle-ci dans les PAC sévères sans défaillance hémodynamique reste à préciser. L'étude Cape-Cod devrait apporter une réponse à cette question. ■

J. Messika déclare avoir des liens d'intérêts avec Basilea Pharmaceutica (participation à des boards).

J.D. Ricard déclare avoir des liens d'intérêts (sans relation avec le sujet de l'article) avec Fisher & Paykel (frais de déplacement en congrès).

Références bibliographiques

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385(9963):117-71.
2. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, Fine MJ. Antibiotic therapy for adults hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review. *JAMA* 2016;315(6):593-602.
3. Woodhead M, Welch CA, Harrison DA, Bellingan G, Ayres JG. Community-acquired pneumonia on the intensive care unit: secondary analysis of 17,869 cases in the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006;10(Suppl 2):S1.
4. Messika J, Sztrymf B, Bertrand F et al. Risks of nonsteroidal antiinflammatory drugs in undiagnosed intensive care unit pneumococcal pneumonia: younger and more severely affected patients. *J Crit Care* 2014;29(5):733-8.
5. Voiriot G, Dury S, Parrot A, Mayaud C, Fartoukh M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest* 2011;139(2):387-94.
6. Ricard JD, Messika J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2015;46(3):876-7.
7. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2008;121(3):219-25.
8. Kellum JA, Kong L, Fink MP et al.; GenIMS Investigators. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007;167(15):1655-63.
9. Yende S, D'Angelo G, Kellum JA et al.; GenIMS Investigators. Inflammatory markers at hospital discharge predict subsequent mortality after pneumonia and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(11):1242-7.
10. Blum CA, Nigro N, Briel M et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385(9977):1511-8.
11. Ricard JD, Messika J. Corticosteroid therapy for pneumonia. *Lancet* 2015;386(9997):954.
12. Baskar V, Sum CF, Lim SC. Prednisone for community-acquired pneumonia: not yet time. *Lancet* 2015;386(9992):431.
13. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M, et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163(7):519-28.
14. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998;279(18):1452-7.
15. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009;301(22):2362-75.
16. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004;141(1):47-56.
17. Annane D, Sébille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288(7):862-71.
18. Ricard JD, Messika J. Low-dose corticosteroids during severe community-acquired pneumonia: end of the story. *Eur Respir J* 2015;45(2):305-7.
19. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yasunaga H. Low-dose corticosteroid use and mortality in severe community-acquired pneumonia patients. *Eur Respir J* 2015;45(2):463-72.
20. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam JS, Lim WS. Effect of corticosteroid therapy on influenza-related mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;212(2):183-94.