

Lecture critique d'un article médical :

«Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock»

B. Venkatesh : N.E.J.M. mars 2018

Auteurs : M. DOUMIRI^{1,2}, W. MAAZOUZI¹

¹Service d'Anesthésie-réanimation, Hôpital des Spécialités du Centre Hospitalier Universitaire Ibn sina, Faculté de médecine et de pharmacie Rabat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc

²Laboratoire de génétique et de biométrie, Faculté des sciences, université Ibn Tofail, Kénitra

Introduction :

L'abondance de la littérature scientifique et le manque de temps rendent le choix d'un « bon » article difficile. Les questions qui se posent donc sont : que lire ? Quelle crédibilité accorder à ces informations ? Peuvent-elles être considérées comme des faits scientifiquement établis ? et enfin que retenir pour la pratique clinique ? La maîtrise de la lecture critique d'un article (LCA) permet de : trier les bons articles et gagner du temps, déterminer objectivement les points forts et les points faibles d'un article, situer l'article dans la littérature et suivre la littérature sur le sujet, définir son champ d'application potentiel et enfin choisir sa mise en pratique pour améliorer ou modifier les procédures de soins.

Les règles de base de la LCA :

Pour maîtriser la LCA il faut une bonne connaissance : des principes de la rédaction médicale, de la méthodologie de recherche, des grades des recommandations (grade de A à C), des niveaux de preuve (Niveaux de 1 à 4) et des grilles de lecture spécifiques à chaque type d'étude: CONSORT (essais randomisés), STROBE (études observationnelles), PRISMA (revues systématiques) et CARE (cas cliniques). (Pour plus de détails consultez le site www.equator-network.org)

Les principales étapes de la LCA :

1. Choix d'un article concernant l'hydrocortisone dans le choc septique :

Les recommandations internationales du surviving sepsis campaign 2016 suggèrent l'utilisation d'hydrocortisone IV à la dose de 200 mg/j lorsqu'il n'y a pas de réponse malgré une réanimation adéquate par les liquides et les vasopresseurs (recommandation faible avec un niveau d'évidence bas)(1). Les recommandations européennes sur l'utilisation de corticoïdes en réanimation de décembre 2017, suggèrent l'utilisation de l'hydrocortisone à une dose inférieure à 400 mg par jour pendant au moins trois jours uniquement s'il n'y a pas de réponse au remplissage et à des doses modérées à fortes des vasopresseurs (recommandation conditionnelle avec niveau d'évidence bas)(2). La recherche dans pubmed à partir du 1er janvier 2018 jusqu'au 6 mars 2019 avec les mots clés hydrocortisone /choc septique en ne sélectionnant que les études multicentriques randomisées contrôlées chez l'adulte (niveau de preuve 1) a permis de retrouver trois articles. Nous avons retenu l'article ci-dessus qui évalue l'hydrocortisone seule dans le choc septique (3). Nous allons le critiquer selon la grille CONSORT (4).

2. Analyse du titre :

Le titre est concis, attractif et informatif mais son contenu ne suit pas l'acronyme PICO (population, intervention, comparaison, outcome). Par contre le titre du protocole publié par les auteurs en 2013 «A randomised blinded placebo controlled trial of hydrocortisone in critically ill patients with septic shock» (5) suit globalement cet acronyme : population (patients avec choc septique), l'intervention (effet cortisol), comparaison (c'est le placebo) et outcome (n'est pas mentionné).

3. Critique du résumé

Le résumé doit répondre à quatre questions :

- Pourquoi ce travail a-t-il été fait ? L'objectif (la question à étudier) n'a pas bien été mis en évidence : « Whether hydrocortisone reduces mortality among patients with septic shock is unclear ». Une hypothèse doit être en principe formulée, par exemple : est-ce que l'hydrocortisone réduit la mortalité dans le choc septique ?
- Comment ? Matériels et méthodes : bien résumés.
- Résultats ? Correctement présentés
- Conclusion : La réponse à la question posée est claire : l'hydrocortisone, dans le choc septique chez les malades en ventilation mécanique, ne diminue pas la mortalité à 90 j.

4. Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude est de tester une hypothèse. Chaque étude ne doit avoir qu'un seul objectif principal. Dans cet article l'objectif est formulé selon les recommandations : il est précisé dans le dernier paragraphe de l'introduction et commence par un verbe à l'infinitif (ex : to test dans l'article). Il est formulé selon l'acronyme PICO déjà présenté ci-dessus. Il fait suite à l'exposé de la problématique sur l'intérêt de l'utilisation de l'hydrocortisone dans le choc septique dans la réduction de la mortalité.

5. Schéma d'étude

Le schéma d'étude doit suivre l'acronyme ECHRAMS : Essai, Contrôlé (contre X), Hypothèse (efficacité testée: supériorité ou non infériorité ou équivalence), Randomisé, Aveugle (double aveugle, simple aveugle ou ouvert), Multicentrique ou monocentrique, Schéma (bras parallèles, cross-over). Il s'agit d'une étude multicentrique pragmatique randomisée en double aveugle contrôlée en groupe parallèle en intention de traiter : démontrer la supériorité de l'hydrocortisone versus placebo. Ce schéma d'étude est cohérent avec l'objectif principal de l'étude. L'essai est pragmatique parce qu'il évalue l'intérêt d'un traitement dans des conditions réelles de prescription.

Lecture critique d'un article médical :

«Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock»

B. Venkatesh : N.E.J.M. mars 2018

Auteurs : M. DOUMIRI^{1,2}, W. MAAZOUZI¹

¹Service d'Anesthésie-réanimation, Hôpital des Spécialités du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina, Faculté de médecine et de pharmacie Rabat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc

²Laboratoire de génétique et de biométrie, Faculté des sciences, université Ibn Tofail, Kénitra

6. Critères de jugements

Le critère de jugement principal est la mortalité à 90 jours. Le choix de ce critère est adapté à l'étude. C'est un critère de qualité : une définition facile, unique, objectif, reproductible, utilisable en pratique et découle directement de l'objectif principal. Le choix des critères de jugement secondaires est pertinent et en nombre raisonnable (dix dans l'article) : la mortalité à vingt-huit jours et à 6 mois, le temps de résolution du choc, la récurrence du choc, la durée de séjour en réanimation et l'hôpital, la fréquence et la durée de la ventilation mécanique, la fréquence et la durée de l'épuration extrarénale, le développement de la bactériémie entre les deuxième et quatorzième jours après la randomisation, le recours à transfusion en réanimation et l'évaluation de la qualité de vie à six mois.

7. Population étudiée

Cette étude a été réalisée entre 2013 et 2017 et dans 69 centres de réanimation médico-chirurgicale (l'Australie = 45, le Royaume Uni = 12, la Nouvelle Zélande = 8, l'Arabie Saoudite = 3, et le Danemark = 1). Les patients éligibles étaient au nombre de 5501 dont 3800 randomisés. Un diagramme de flux était réalisé permettant de suivre les malades depuis le screening jusqu'à l'analyse à 90 j (voir diagramme de flux dans Supplementary Appendix figure S1). Les critères de l'inclusion étaient : les patients de plus de 18 ans sous ventilation mécanique avec une infection documentée ou suspectée sur la présence de deux ou plus des signes de SIRS et qui sont sous vasopresseurs ou inotropes depuis plus de 4 heures.

8. Nombre de sujets à inclure

Les auteurs ont déterminé que pour trouver une différence absolue de 5%, par rapport à une mortalité de 33% estimée selon la littérature, avec une puissance de l'étude à 90% et un risque alpha de 0,05, il faut un échantillon de 3800 patients. La puissance de cette étude est donc adaptée et suffisante avec détermination des risque alpha (en règle 5%, risque consenti de mettre en évidence une différence qui n'existe pas) et beta (en règle 20% ou inférieur, risque consenti de ne pas mettre en évidence une différence qui existe) et un nombre de patients exclus et perdus de vue après randomisation inférieur à 1%.

9. Randomisation

La randomisation est bien décrite et de qualité, garantissant l'imprévisibilité du traitement qui sera alloué au moment de l'inclusion. Cette étude étant multicentrique, elle est stratifiée sur les centres et sur le type de pathologie (médicale ou chirurgicale), ce qui permet d'équilibrer les 2 groupes d'étude afin de diminuer le biais de sélection.

10. Protocole de l'étude

Les flacons d'hydrocortisone et du placebo ont été préparés avec cache et code ; seuls les investigateurs connaissaient les types de flacons, les praticiens et les malades l'ignoraient.

Le volume de la dose d'essai a été fixé à 200 ml (1mg/ml) à administrer en perfusion intraveineuse continu sur une période de 24 heures pour un maximum de 7 jours ou jusqu'à la sortie de la réanimation ou le décès.

11. Résultats

Les résultats correspondent aux objectifs et à la méthodologie choisie. Les deux groupes sont comparables concernant l'âge, le sexe, le poids, le type d'admission, le score APACHE, la ventilation mécanique, les vasopresseurs, l'antibiothérapie, l'épuration extra rénale, les variables physiologiques, le site primaire d'infection, le temps entre l'admission en réanimation et la randomisation, le temps entre le début du choc et la randomisation et selon les sous groupes (Catécholamines >15 µg/min, infection pulmonaire, score APACHE II ≥25, le temps entre le début du choc et la randomisation : <6 H, 6 à 12 H, 12 à 18 H et 18 à 24 H) (tableau 1). Les résultats concernant les critères de jugement sont exprimés avec leurs odds ratio, les intervalles de confiance et les paramètres de dispersion appropriés (tableau 2). La survie des patients est illustrée sur la courbe de Kaplan-Meier (figure 1A) : elle représente le suivi des patients de H0 à J 90. Les survivants sont identiques dans les deux groupes. L'analyse des six sous-groupes pré-spécifiés chez les patients décédés à 90j est comparée (figure 1B). La comparaison entre le temps de la randomisation jusqu'à la résolution du choc est réalisée dans les deux groupes (figure 2). Les effets indésirables sont rapportés et comparés dans les deux groupes. Enfin la présentation des résultats par des figures ou des tableaux est judicieuse.

12. Discussion :

La randomisation est bien décrite et de qualité, garantissant l'imprévisibilité du traitement qui sera alloué au moment de l'inclusion. Cette étude étant multicentrique, elle est stratifiée sur les centres et sur le type de pathologie (médicale ou chirurgicale), ce qui permet d'équilibrer les 2 groupes d'étude afin de diminuer le biais de sélection.

a) Les auteurs apportent une réponse claire aux 2 questions posées :

- Concernant le critère principal de jugement, l'hydrocortisone n'entraîne pas une mortalité inférieure à 90 jours par rapport au placebo chez les patients présentant un choc septique.

Lecture critique d'un article médical :

«Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock»

B. Venkatesh : N.E.J.M. mars 2018

Auteurs : M. DOUMIRI^{1,2}, W. MAAZOUZI¹

¹Service d'Anesthésie-réanimation, Hôpital des Spécialités du Centre Hospitalier Universitaire Ibn sina, Faculté de médecine et de pharmacie Rabat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc

²Laboratoire de génétique et de biométrie, Faculté des sciences, université Ibn Tofail, Kénitra

• Concernant les critères secondaires de jugement, les effets bénéfiques suivants ont été constatés : résolution du choc plus rapide, incidence de transfusion sanguine plus faible, délai plus court de séjour avant la sortie de la réanimation et arrêt précoce du premier épisode de ventilation mécanique. Par contre il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne la mortalité à 28 jours, le taux de récurrence du choc, le nombre de jours de survie hors de l'unité de soins intensifs, le taux de récurrence de la ventilation mécanique, le taux d'utilisation d'EER, le taux de bactériémie ou de fongémie nouvellement apparue.

b) Les particularités du protocole de l'essai ADRENAL :

Ce protocole diffère des essais publiés antérieurement par : l'administration d'hydrocortisone en perfusion continue, l'absence de réduction progressive des glucocorticoïdes, la non réalisation de test d'ACTH, l'exclusion des patients ayant reçu l'étomidate avant la randomisation et la non association avec la fludrocortisone.

c) Les points forts de l'étude sont selon les auteurs :

Une méthodologie bien conçue, l'intention de traiter, un échantillon large, un faible biais, un taux faible de malades perdus de vue de 0.8% et le caractère multicentrique (validité externe).

d) Les points faibles de l'étude sont :

Une collecte des événements indésirables liés au protocole jugés uniquement par les praticiens, l'absence de collecte de toutes les infections secondaires possibles, l'enregistrement uniquement des bactériémies et fongémies moins sujettes aux erreurs de diagnostic ou aux biais de vérification, l'adéquation de l'antibiothérapie non discutée, le diagnostic de neuromyopathie de réanimation retenu uniquement sur un échec du sevrage de la ventilation et enfin la non évaluation de la faiblesse neuromusculaire à long terme.

13. Conclusion des auteurs

L'administration de l'hydrocortisone en perfusion continue chez des malades en ventilation mécanique avec choc septique en milieu de réanimation ne diminue pas la mortalité à 90 jours par rapport au placebo.

Que peut-on retenir de la LCA de cet essai clinique sur l'utilisation de l'hydrocortisone ?

1. La définition du choc septique dans l'essai ADRENAL date de 2001 : les vasopresseurs sont utilisés pour maintenir une PAM 60mmHg. Cette définition ne tient pas compte des lactates (6). La nouvelle définition du choc septique de 2016 retient le recours aux vasopresseurs

pour maintenir une PAM > 65mmHg et un taux de lactates >2mmo/l malgré le remplissage (1). Seuls 52,5% des patients dans les deux groupes répondent à ces critères. Si l'étude était réalisée de nouveau selon la nouvelle définition du choc septique l'hydrocortisone aurait peut-être un effet bénéfique.

2. Dans l'essai APROCHSS (2018) la mortalité à J 90 était à 43% dans le groupe hydrocortisone associé à la fludrocortisone vs 49.1% dans le groupe placebo (7). Cette mortalité est plus élevée par rapport à l'essai ADRENAL où la mortalité est de 27.9% avec l'HC vs 28.8% pour le placebo. Ceci peut être expliqué par l'inclusion dans cet essai de malades moins graves (pour la moitié des patients les doses de catécholamines étaient inférieures à 15 microgrammes par min et le score APACHE II moyen était inférieur à 25 : on peut déduire que l'HC ne serait bénéfique seule ou avec la fludrocortisone que chez les malades graves nécessitant des doses élevées des vasopresseurs.

3. L'HC réduit la morbidité : réduction de la durée du choc, transfusion plus faible et durée de séjour en réanimation et de ventilation mécanique plus courte, autant d'avantages sur le coût hospitalier. Ces arguments sont en faveur de l'utilisation de l'HC dans le choc septique.

Conclusion :

Cette LCA démontre que certaines faiblesses existent même dans les études de qualité publiées dans des revues prestigieuses. La pratique de la LCA est nécessaire pour maintenir nos connaissances à jour dans un monde scientifique en perpétuel mouvement, pour prendre une position « juste » face à une information médicale et pour une pratique médicale de qualité.

Références :

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377
2. Annane D, Pastores SM, Rochberg B, Arlt W, Balk RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med.* 2017 Dec;45(12):2078-2088.
3. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, Billot L, et al; ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2018 Mar 1;378(9):797-808.

Lecture critique d'un article médical :

«Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock»

B. Venkatesh : N.E.J.M. mars 2018

Auteurs : M. DOUMIRI^{1,2}, W. MAAZOUZI¹

¹Service d'Anesthésie-réanimation, Hôpital des Spécialités du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Sina, Faculté de médecine et de pharmacie Rabat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc

²Laboratoire de génétique et de biométrie, Faculté des sciences, université Ibn Tofail, Kénitra

Références :

- Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *PLoS Med.* 2010 Mar 24;7(3):e1000251.
- Venkatesh B, Myburgh J, Finfer S, et al. The ADRENAL study protocol: adjunctive corticosteroid treatment in critically ill patients with septic shock. *Crit Care Resusc* 2013; 15: 83-8.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS. International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530–538.
- Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al; CRICS-TRIGGERSEP Network. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2018 Mar 1;378(9):809-818.