

Septicémie – des glucocorticoïdes à l’insulinothérapie intensive: des espoirs déçus?

Andreas Bosshard, Bruno Regli

Universitätsklinik für Intensivmedizin, Inselspital, Bern

Quintessence

- Les résultats d’études récentes remettent en question l’utilisation des glucocorticoïdes et de l’insuline pour diminuer la mortalité de la septicémie. Les indications, les buts du traitement et les méthodes thérapeutiques doivent encore être précisés.
- En cas de choc septique, les glucocorticoïdes ne sont plus recommandés, sauf si la tension artérielle ne répond pas suffisamment à la substitution hydrosaline et aux vasopresseurs (recommandations de la Surviving Sepsis Campaign 2008). L’un des effets indésirables associés à la corticothérapie est l’augmentation du taux d’infection.
- L’insuline par voie intraveineuse reste en revanche recommandée pour le contrôle de la glycémie dans les septicémies sévères, et cela malgré les résultats des dernières études. L’objectif est de maintenir la glycémie à une valeur inférieure à 8 mmol/l à l’aide d’un protocole de traitement validé. L’insulinothérapie intensive augmente le risque d’hypoglycémies.

Summary

Sepsis – from corticosteroids to intensive insulin: dashed hopes?

- *The use of insulin and corticosteroids to lower mortality in patients with sepsis has been called into question by current study results. The indications, treatment goals and therapeutic methods need to be more precisely defined.*
- *Hydrocortisone is recommended in septic shock patients only if blood pressure responds poorly to fluid resuscitation and vasopressor therapy (recommendation of Surviving Sepsis Campaign 2008). A negative side effect of steroids is a higher incidence of infections.*
- *For patients with severe sepsis IV insulin to control blood glucose levels is still recommended, in contrast to the latest study results. The goal is to maintain blood sugar levels below 8 mmol/L by means of validated treatment protocols. Intensive insulin therapy increases the risk of hypoglycaemia.*

Introduction

La septicémie est définie comme étant une réaction inflammatoire systémique d’origine infectieuse. Les septicémies sévères s’accompagnent en outre de diverses défaillances d’organes, et le choc septique est associé de plus à une hypotension réfractaire au traitement. Dans le contexte du vieillissement de la population et d’une utilisation croissante en médecine des techniques invasives et des thérapies immunosuppressives, on

observe une augmentation constante de la fréquence des septicémies sévères. La mortalité de la septicémie sévère est importante avec près d’un décès sur trois patients atteints. De nombreux patients peuvent cependant être sauvés, grâce aux progrès réalisés dans les techniques de réanimation et aux nouveaux traitements pharmacologiques. Plusieurs études cliniques randomisées et contrôlées ont permis d’obtenir une amélioration de la survie par le recours à une série de mesures spécifiques. On citera ici la diminution du volume courant chez les patients avec ARDS, l’«early goal-directed therapy» chez les patients septicémiques, la protéine C activée dans une population choisie et, jusqu’à nouvel avis, les corticostéroïdes et l’insuline.

Le présent article est plus particulièrement consacré à deux aspects des nouvelles «guidelines» pour la gestion de la septicémie sévère et du choc septique, soit la corticothérapie et l’insulinothérapie. L’accent sera mis sur la physiopathologie de la septicémie, puis sur les recommandations concernant les nouvelles formes de traitement.

Physiopathologie

Les glucocorticoïdes

En tant qu’hormone de stress, le cortisol (hydrocortisone) a des effets considérables sur la réaction inflammatoire systémique, tout en étant lui-même aussi influencé par cette dernière (fig. 1 [6]). La majeure partie du cortisol est liée aux protéines. La «cortisol binding globulin» (CBG = transcortine) possède une forte affinité pour le cortisol qu’elle lie à environ 70%, tandis que l’affinité de l’albumine pour cette hormone est beaucoup plus faible, avec une liaison de l’ordre de 20% (fig. 2 [6]) [1]. C’est le cortisol libre qui est physiologiquement actif. Chez les malades se trouvant dans un état critique, on trouve des concentrations de cortisol total 2 à 3 fois supérieures et de cortisol libre jusqu’à 10 fois supérieures à la norme [2]. La CBG et l’albumine sont fréquemment abaissées pendant une septicémie, si bien que les concentrations totales de cortisol peuvent varier, sans que la fraction libre s’en trouve affectée. Il n’est

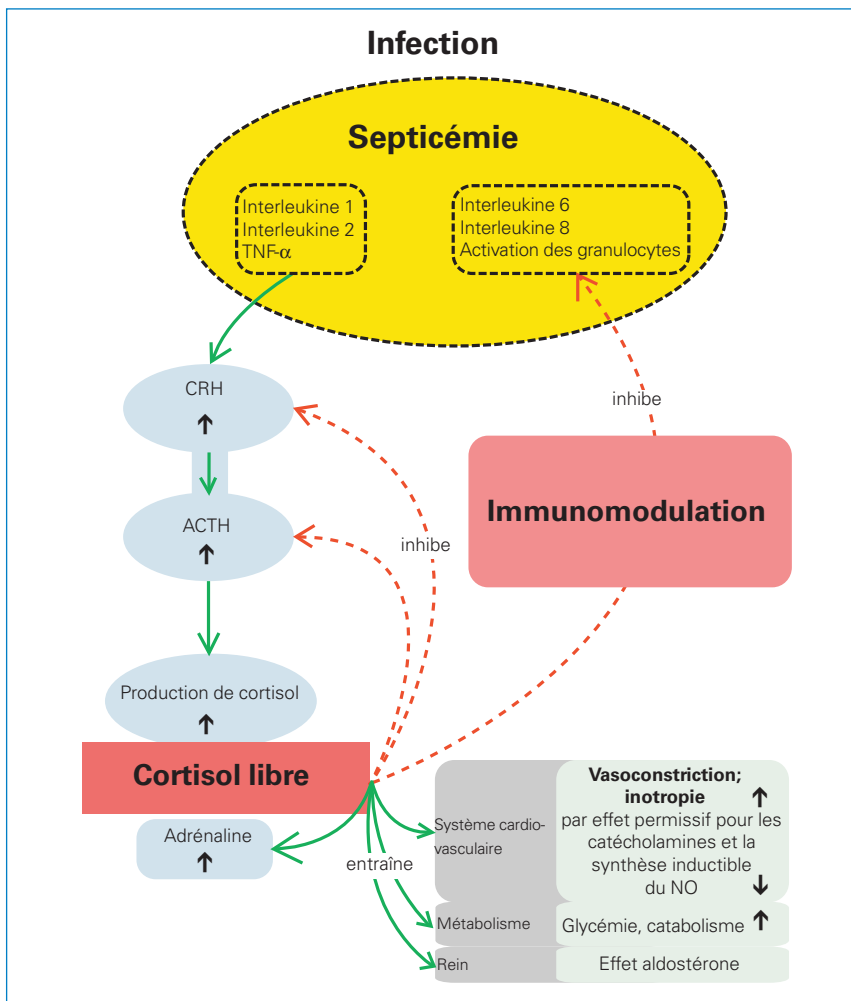


Figure 1
Effet du cortisol sur la septicémie. Influences inhibantes du cortisol sur l'interleukine essentiellement pro-inflammatoire (ligne rouge en pointillé). Influences actives sur le métabolisme (ligne verte continue).

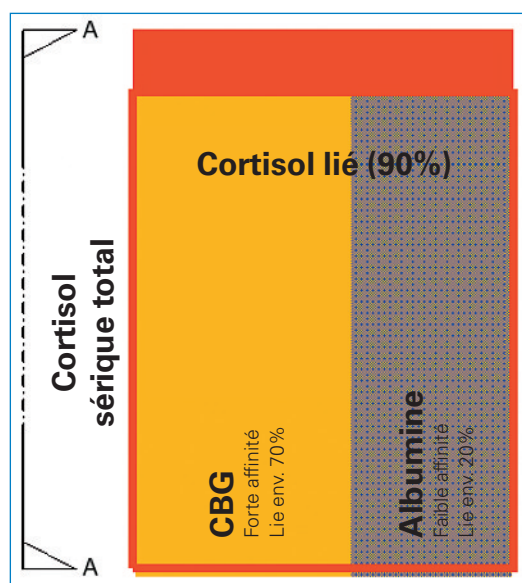


Figure 2
Liaisons du cortisol. 90% des protéines sont liées et 10% sont libres et disponibles physiologiquement. La «cortisol binding globulin» a la plus grande affinité avec le cortisol et en lie la plus grande partie.

donc pas légitime de tirer une quelconque conclusion concernant le cortisol libre sur la base des taux de cortisol total, et ceci à plus forte raison dans une situation de septicémie.

Le cortisol se fixe sur le récepteur des glucocorticoïdes (GR) qui agit au niveau du noyau cellulaire comme facteur de transcription avec activation de certains gènes ou inhibition de leur expression par interaction avec d'autres facteurs de transcription. Ces processus conduisent à la synthèse de protéines et d'enzymes possédant diverses propriétés métaboliques (par ex. néoglucogenèse) et inflammatoires (par ex. phospholipase A2). Dans la septicémie, différentes interleukines de même que le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) stimulent la sécrétion hypothalamique de la Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) avec élévation du cortisol plasmatique. Le cortisol libre inhibe les interleukines IL-6 et IL-8 pro-inflammatoires, l'activation des granulocytes, de même que les molécules d'adhésion des granulocytes à la paroi endothéliale. Ainsi, dans le cadre des mécanismes de feed-back, il joue un rôle immunomodulateur important. Le cortisol produit aussi des effets vasoactifs en favorisant la synthèse des catécholamines dans la médullosurrénale. Il augmente par ailleurs la sensibilité des vaisseaux à l'action des catécholamines. La NO-synthétase inductible, classiquement stimulée dans la septicémie, ainsi que la synthèse des prostaglandines sont également inhibées, ce qui se traduit par une vasoconstriction et une action anti-inflammatoire [3].

On ne sait pas encore, à l'heure actuelle, combien il faut de cortisol libre dans une septicémie pour répondre aux besoins physiologiques, et on ne sait pas non plus à partir de quelle valeur seuil on doit considérer que l'on est en présence d'une réaction excessive. Hamrahian et al. ont examiné ce problème chez des patients se trouvant dans un état général critique [2]. Le traitement de substitution est indubitablement indiqué en cas d'insuffisance surrénalienne absolue, tandis qu'une corticothérapie à fortes doses est elle aussi à coup sûr néfaste. La zone intermédiaire reste à déterminer.

La glycémie

Dans la septicémie, l'anabolisme est bloqué par l'insulinémie basse et les taux élevés d'hormones antagonistes, en particulier le cortisol, le glucagon et l'hormone de croissance. L'hormone de croissance sérique est caractérisée à la fois par ses taux élevés et par une augmentation de sa fréquence pulsatile. Elle stimule la néoglucogenèse, la glycogénolyse et la lipolyse dans le tissu adipeux et contribue ainsi à l'hyperglycémie. En tant qu'antagoniste de l'insuline, le glucagon est aussi augmenté et participe ainsi à l'hyperglycémie par stimulation de la glucogénolyse et de la néoglucogenèse (fig. 3). L'IL-1 et le TNF- α sont d'autres facteurs induisant une résistance périphérique à l'insuline. On sait par exemple que le TNF- α di-

minue l'expression du récepteur de l'insuline [4]. Un élément à considérer également est la suppression de la sécrétion d'insuline par l'adrénaline. Le cerveau et les érythrocytes disposent du Glucose-Transporter 1 (GLUT 1) qui assure une captation cellulaire basale de glucose, indépendante de l'insuline. Le foie et le pancréas ont l'isoenzyme Glucose-Transporter 2 (GLUT 2), qui donne un libre passage total au glucose dans les cellules correspondantes. Le GLUT-2 stimule la régulation de l'insuline induite par le glucose dans le pancréas. Le Glucose-Transporter 4 (GLUT 4) se retrouve dans tous les tissus dépendant de l'insuline, notamment le muscle squelettique, le myocarde, et le tissu adipeux. En l'absence d'insuline, ces cellules ne sont pas en mesure de capter le glucose, ce qui contribue à l'hyperglycémie dans la septicémie [4].

L'hyperglycémie et les acides gras libres agissent non seulement sur le métabolisme, mais aussi sur le système immunitaire, leur effet étant clairement pro-inflammatoire. L'expérimentation animale a montré que l'hyperglycémie favorise la progression, l'adhésion et la migration des leu-

cocytes par l'expression de molécules d'adhésion [5]. Ces effets sont réversibles sous l'effet de l'insuline, qui freine encore l'adhésion par la stimulation de la NO-synthétase endothéliale. L'hyperglycémie influence également les cytokines pro-inflammatoires, comme en témoignent les taux augmentés de TNF- α et d'IL-6 chez les patients diabétiques. L'insuline exerce là aussi une action inhibitrice sur les cytokines pro-inflammatoires: elle réduit le nombre des récepteurs du TNF- α à la surface des macrophages, de même que la libération de l'IL-6 [5].

Discussion

Les glucocorticoïdes

Dans les anciennes recommandations de la Surviving Sepsis Campaign 2004, on conseillait l'administration d'une dose quotidienne de 200-300 mg d'hydrocortisone chez les patients septiques restés hypotendus *malgré la substitution hydrique ou les vasopresseurs*. Cette recommandation se fondait sur une étude française multicentrique randomisée ayant inclus 300 patients [6], ainsi que sur deux études monocentriques plus petites, réalisées en protocole randomisé sur 40 patients chacune. Les directives réactualisées de 2008 ne recommandent les glucocorticoïdes qu'en cas de réponse insuffisante de la tension artérielle à la *substitution hydrique et aux vasopresseurs*.

La nouvelle recommandation se base essentiellement sur l'étude européenne multicentrique randomisée «CORTICUS» avec environ 500 patients [7]. Le groupe thérapeutique a reçu 200 mg d'hydrocortisone par jour pendant 5 jours, suivis de doses dégressives durant les jours suivants. Le traitement n'a eu d'effet ni sur la mortalité, ni sur la fréquence de réversion des états de choc. Les résultats étaient indépendants d'un test à l'ACTH pathologique éventuel. L'hydrocortisone n'a eu pour seul effet que la résolution accélérée d'un état de choc: 3,3 jours dans le groupe hydrocortisone (IC 95%, 2,9-3,9) vs 5,8 jours (IC 95%, 5,2-6,9) dans le groupe contrôle. Une augmentation du taux des infections a été observée dans le groupe sous corticothérapie. La durée de la phase de ventilation assistée et celle des séjours en unité de soins intensifs ou à l'hôpital étaient identiques dans les deux groupes. L'étude CORTICUS a-t-elle donc remis les choses à leur juste place?

Les glucocorticoïdes n'ont apporté aucun avantage en termes de survie dans les conditions de l'étude. Les investigateurs ont néanmoins remarqué que les glucocorticoïdes ont eu un effet favorable dans un sous-groupe de patients chez lesquels la réaction inflammatoire était particulièrement sévère. Les patients en choc septique depuis plus de 30 heures ont bénéficié de la corticothérapie avec une tendance à une diminution de la mortalité de 44% vs 56% (statistiquement non significatif).

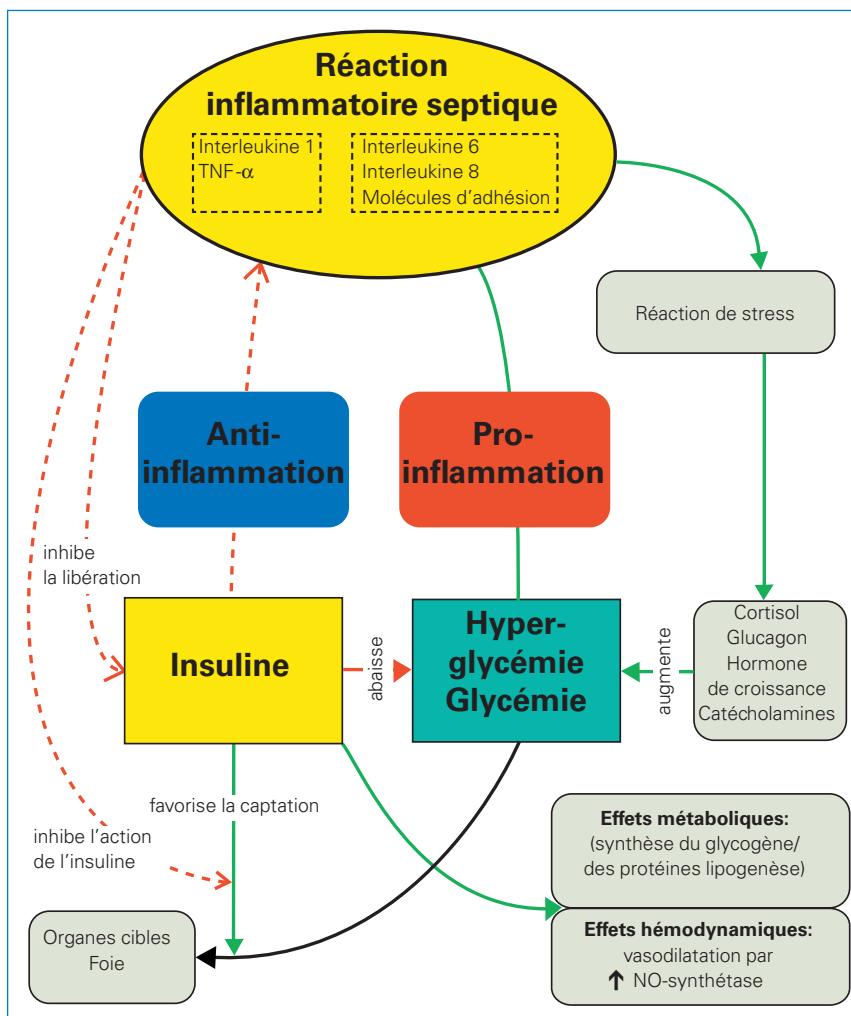



Figure 3

L'insuline a un effet anti-inflammatoire. L'hyperglycémie a un effet pro-inflammatoire.

Ligne rouge en pointillé: influences inhibantes. Ligne verte continue: effets stimulants.

CORTICUS différait de l'étude multicentrique française sur un certain nombre de points essentiels (cf. tab. 1 ):

Dans l'étude CORTICUS, la moitié seulement des patients présentaient un test à l'ACTH pathologique contre 77% dans l'étude multicentrique française. L'étude CORTICUS a d'autre part inclus

des patients sans vasopresseurs, alors que l'étude multicentrique française n'a retenu que des patients hypotendus sous substances vasopresseuses [6]. L'inclusion des patients pouvait se faire dans CORTICUS jusqu'à 72 heures après le début de l'état de choc, alors que le délai d'inclusion dans l'étude multicentrique française était

Tableau 1. Comparaison entre les deux principales études sur les glucocorticoïdes de ces dernières années.

Différences principales entre les deux études les plus significatives sur la corticothérapie		
	Etude française [6]	Etude européenne (CORTICUS) [7]
Patients	environ 300	environ 500
Période de l'étude	1995 à 1999	2002 à 2005
Critères d'inclusion	choc septique, hypotendus malgré substitution hydrique et catécholamines (TAS <90 mm Hg) pdt >1 h	choc septique, hypotendus malgré substitution hydrique <i>et/ou</i> catécholamines (TAS <90 mm Hg) pdt >1 h
Délai d'inclusion	8 h	72 h
Intervention	hydrocortisone 4x 50 mg i.v. et fludrocortisone 0,05 mg/jour per os	hydrocortisone 4x 50 mg i.v.
Durée de l'intervention	7 jours	5 jours, suivis de doses régressives sur 6 jours
Proportion des patients de médecine interne	60%	35%
SAPS II (cortisol vs placebo)	60 vs 57	49 vs 48
Proportion des non-répondeurs au test à l'ACTH	77%	53%
Mortalité USI (ICU) des non-répondeurs	significatif	non significatif
Mortalité hospitalière des non-répondeurs	juste significatif	non significatif
Différence de surinfections cortisol vs placebo	non significatif	significatif

USI: unité de soins intensifs

Tableau 2. Comparaison des deux principales études cliniques sur l'insulinothérapie.

Différences entre les principales études sur l'insulinothérapie		
	Etude monocentrique belge (Van den Berghe) [8]	Etude multicentrique allemande (Brunkhorst) [10]
But (endpoints)	mortalité, morbidité	mortalité à 28 jours, score des défaillances d'organes
Nombre de patients	1548	488 (interruption prématurée)
Période de l'étude	2000–2001	2003–2005
Critères d'inclusion	patients intubés: 63% en chirurgie cardiaque, 7% en chirurgie thoracique, 7% en chirurgie viscérale	septicémie sévère ou choc septique, moins de 24 avant ou 12h après l'entrée en USI.
Intervention	200–300 g d'apport de glucose i.v./j (!), perfusion d'insuline avec valeur cible des glycémies de 4,4–6 mmol/l (traitement intensif) vs 10–11 mmol/l (conventionnel)	perfuseur d'insuline avec mise en route du traitement dès 6 mmol/l et GL-cible 4,4 mmol/l. vs mise en route du traitement dès 11 mmol/l et GL-cible 10 mmol/l
Mesures de la glycémie	radiométrie artérielle	hemocue artériel + capillaire
Mortalité	réduction de 32% de la mortalité	pas de réduction de la mortalité
Morbidité sous insulinothérapie intensive	séjours plus courts en USI, raccourcissement de la durée de ventilation assistée et de la durée des dialyses rénales moins d'hyperbilirubinémies; moins de bactériémies; moins de polyneuropathies	pas d'effets positifs en termes de taux d'insuffisance rénale ou de jours de ventilation assistée significativement davantage d'hypoglycémies

USI: unité de soins intensifs; GL: glycémie

limité à 8 heures. La corticothérapie a duré deux fois plus longtemps que dans l'étude multicentrique française et la proportion des patients de médecine interne était plus faible. Le collectif souffrait d'une atteinte moindre si l'on se réfère au score SAPS.

D'un point de vue méthodologique, on peut reprocher à ces deux études l'utilisation de l'éthomidate. On sait que cet hypnotique induit une inhibition de la 11-bêta-hydroxylase et de la cortisol-synthase et peut, par conséquent, donner lieu à une distorsion des résultats de l'étude.

La septicémie et les troubles circulatoires ne constituent pas à eux seuls une indication aux glucocorticoïdes. Toutefois, si une corticothérapie est administrée dans des cas d'état de choc sévère, elle semble avoir un effet positif. Des doses excessives de glucocorticoïdes, administrées à un mauvais moment ou trop longtemps, entraînent néanmoins de nets risques d'aggravation. Les effets indésirables les plus fréquents sont l'augmentation des taux d'infection, le catabolisme, l'hyperglycémie, le retard de guérison des plaies, la polyneuropathie et la myopathie de type «critical illness», ainsi que les psychoses.

Il faut donc se demander si nous disposons, sur le plan méthodologique, de critères diagnostiques corrects pour l'indication à la corticothérapie. Le test de stimulation à l'ACTH avec mesure du cortisol total ne devrait plus être utilisé de routine pour identifier les situations justifiant le recours à la corticothérapie. La tension artérielle est-elle un critère pragmatique? Le débit cardiaque, les concentrations de lactate, la perfusion périphérique, les interleukines ou le cortisol libre constituent-ils de meilleurs paramètres pour poser l'indication? D'autres études vont être nécessaires pour répondre à ces questions. Toutes les grandes études faites jusqu'ici ont mesuré le cortisol total. Le cortisol libre, donc actif, représente peut-être mieux l'état physiologique de l'hormone, mais il est encore difficile à doser aujourd'hui.


La question relative aux paramètres diagnostiques reste donc ouverte, de même que celle concernant, le cas échéant, les doses et la durée de la corticothérapie.

La glycémie

Les anciennes recommandations de la Surviving Sepsis Campaign 2004 conseillaient l'administration constante de glucose et d'insuline chez les patients avec une septicémie sévère dans le but de maintenir des glycémies inférieures à 8,3 mmol/l. Cette recommandation était basée sur une grande étude monocentrique belge faite chez des patients postopératoires après chirurgie essentiellement cardiaque [8]. La mortalité hospitalière relative avait pu être abaissée de 43%, et les durées de la phase de ventilation assistée et des séjours en unité de soins intensifs avaient été réduites. L'incidence des dialyses rénales et des

transfusions sanguines avait aussi pu être abaissée. Ces résultats ouvraient des perspectives extrêmement intéressantes, la mesure à prendre étant relativement simple. L'extrapolation et l'utilisation de ces résultats, obtenus dans un collectif de patients de chirurgie cardiaque uniquement, pour le traitement de patients septicémiques restaient cependant assez spéculatives.

Le même groupe belge a donc conduit une autre étude avec un collectif de patients de médecine interne cette fois. Etonnamment, la mortalité dans le groupe sous insulinothérapie intensive n'a cette fois pas été significativement abaissée, alors que la durée de la phase de ventilation assistée, l'incidence de l'insuffisance rénale et la durée des séjours en unités de soins intensifs et celle des hospitalisations ont pu être réduites [9]. On a d'autre part relevé que, paradoxalement, la mortalité hospitalière était significativement diminuée lorsque le séjour en unité de soins intensifs dépassait les trois jours. En ce qui concerne les effets indésirables, on a également observé davantage d'hypoglycémies. L'insulinothérapie intensive pour les patients effectuant de courts séjours en unité de soins intensifs de médecine a ainsi été sérieusement remise en question.

En janvier 2008, Brunkhorst et al. ont publié dans le *New England Journal of Medicine* une étude multicentrique allemande ayant exclusivement inclus des patients septicémiques (cf. tab. 2 ). L'insulinothérapie intensive n'a pas non plus abaissé la mortalité [10]. Les investigateurs ont en revanche constaté un nombre plus important d'hypoglycémies, si bien que l'étude a dû être prématurément interrompue. Indépendamment de cette étude, deux travaux ont récemment aussi dû être stoppés prématurément en raison d'une incidence des hypoglycémies nettement augmentée chez les patients sous insulinothérapie intensive par rapport au groupe contrôle (étude GluControl; étude ACCORD). L'insulinothérapie intensive n'a pas non plus été suivie d'une réduction de la mortalité à 28 jours.

Ces résultats montrent clairement que l'insulinothérapie intensive augmente le risque d'hypoglycémie. Le groupe de Greet van den Berghe a pu établir, dans le cadre d'une analyse post hoc, que l'hypoglycémie constituait en réalité un facteur de risque indépendant de mortalité. Il reste à voir s'il en résulte une suppression de l'avantage potentiel en termes de survie. Il se pourrait que le moment de la mise en route de la thérapie soit un élément important: Honiden et al. ont observé qu'un début précoce de l'insulinothérapie, dès les 24 premières heures, améliorait les résultats. Il ne s'agissait pas de patients spécifiquement septiques, mais d'un collectif de patients hospitalisés dans une unité de soins intensifs de médecine.

Le protocole d'insulinothérapie intensive influence aussi le contrôle de la glycémie. Les stratégies basées sur un bolus d'insuline permettent d'établir la normoglycémie plus rapidement, mais elles

s'accompagnent d'un risque accru d'hypoglycémies. Les protocoles tenant compte du sens et de la vitesse des variations de la glycémie conviennent plus particulièrement aux patients présentant une augmentation de la résistance à l'insuline.

Une question restée à ce jour sans réponse est celle de la valeur cible de glycémie à viser. Finney et al. ont trouvé une association entre une glycémie supérieure à 8–10 mmol/l et une mortalité accrue. Une autre étude a calculé une valeur seuil à 8,4 mmol/l, celle-ci n'étant cependant valable que pour des durées supérieures à 30 jours.

Pour résumer, il faut donc se rendre à l'évidence qu'il ne reste pas grand-chose de l'euphorie initiale qui prévalait s'agissant de l'abaissement de la mortalité d'une septicémie grâce à l'insulinothérapie intensive. Le collectif de patients, la méthodologie, le protocole utilisé pour l'insulinothérapie et les apports caloriques jouent probablement un rôle dans le pronostic de ces patients.

Résumé et perspectives

Les guidelines de la Surviving Sepsis Campaign sont devenues sujettes à caution. La réduction espérée de la mortalité par l'insulinothérapie intensive n'a en tout cas pas été confirmée chez les patients septiques. Plusieurs études sur l'insulinothérapie intensive ont même dû être arrêtées prématurément en raison d'une mortalité tendanciellement accrue et une augmentation de l'incidence des hypoglycémies. Des différences dans les collectifs de patients, les protocoles et les designs d'études pourraient être responsables des résultats contradictoires de ces études.

Les corticostéroïdes et l'insulinothérapie intensive avec leurs effets immunomodulateurs mettent une fois de plus en lumière la complexité de la

cascade inflammatoire. Les systèmes biologiques sont caractérisés par d'innombrables interconnexions et mécanismes de renforcement ou de feed-back qu'il est impossible de simuler. Nous ne pouvons qu'essayer de favoriser le retour à l'équilibre du système.

Ceci étant, il ne faudrait pas totalement rejeter l'idée d'un possible effet positif de l'insulinothérapie intensive ou de la corticothérapie. Si nous parvenons à raccourcir la durée de la phase de ventilation assistée, ainsi que celles des séjours en unités de soins intensifs et des séjours hospitaliers, nous aurons fait un progrès non négligeable, même en l'absence de gain en termes de mortalité.

Il reste à préciser les indications, à définir le protocole le plus efficace et le plus sûr, de même qu'une méthode de mesure reproductible. Les questions encore ouvertes restent les mêmes: quand et combien? Pendant combien de temps? Et est-ce vraiment nécessaire? Il n'est pas exclu que de nouveaux protocoles de corticothérapie adaptés à l'évolution des patients nous ouvrent d'autres horizons.

Il est également possible que les résultats très attendus de l'étude NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation), qui prévoit l'inclusion de 6000 patients, nous fassent faire un nouveau pas en avant dans nos connaissances sur l'insulinothérapie dans ce contexte. Cette étude nous donnera des informations sur les valeurs cibles de glycémie: deux groupes ont été formés, l'un sous insulinothérapie intensive avec des valeurs cible de glycémie de 4,5–6 mmol/l et l'autre faisant office de groupe contrôle avec des valeurs cibles de 8–10 mmol/l.

La discussion reste donc ouverte.

Références

- 1 Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Med.* 2001;27:1584–91.
- 2 Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurement of Serum Free Cortisol in Critically Ill Patients. *New Engl J Med.* 2004;350(16):1629–38.
- 3 Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F, Hoelzl A, Chouker A, Hummel T, et al. Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonization-dependent neutrophil functions. *Intensive Care Med.* 2008;34:344–9.
- 4 Marik P, Raghaven M. Stress-Hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med.* 2004;30:748–56.
- 5 Andersen S, Gjedsted J, Christiansen C, Tonnesen E. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *J Leukoc Biol.* 2004;75:413–21.
- 6 Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, Françoise 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(7):862–71.
- 7 Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2008;358(2):111–24.
- 8 Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F, Verwaest C, Bruynincks F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359–67.
- 9 Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354(5):449–61.
- 10 Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125–39.

Une bibliographie plus complète est disponible chez l'auteur sur demande.

Correspondance:
Dr Andreas Bosshard
Universitätsklinik
für Intensivmedizin
Inselspital
CH-3010 Berne
andreas.bosshard@insel.ch