



Physiopathologie et traitement de la vasoplégie au cours du sepsis



Rev Med Suisse 2011; 7: 2435-8

S. Jeanneret*
B. Sanchez*
L. Liaudet

**Drs Séverin Jeanneret
et Bienvenido Sanchez
Pr Lucas Liaudet**
Service de médecine intensive adulte
et centre des brûlés
Pr Lucas Liaudet
Division de physiopathologie clinique
Département de physiologie
CHUV et Faculté de biologie
et médecine, 1011 Lausanne
severin.jeanneret@chuv.ch
bienvenido.sanchez@chuv.ch
lucas.liaudet@chuv.ch

Pathophysiological mechanisms and treatment of septic shock-induced vasoplegia

The hemodynamics of septic shock is characterized by a primary reduction of vascular tone, which defines vasoplegia. Septic vasoplegia is due to reduced endogenous production of vasopressin, as well as to the overproduction of vasodilating molecules (nitric oxide, prostacyclin, peroxynitrite and kynurenine) and the opening of ATP-sensitive potassium channels. Treatment is supportive and includes primarily alpha-adrenergic catecholamines. Vasopressin may also be useful, although its place is still controversial. Further agents can improve the vascular responsiveness to catecholamines, most notably low doses hydrocortisone, and, to a lesser extent, activated protein C. Further, innovative therapies, based on recent understanding of pathophysiological mechanisms, might become useful agents to treat septic vasoplegia in the future.

* Les deux premiers auteurs ont contribué de manière équivalente à cet article.

Le choc septique se caractérise par un abaissement primaire du tonus vasculaire, définissant un tableau de vasoplégie. Celle-ci est secondaire à la réduction de la production endogène de vasopressine, à la production de molécules vasodilatrices (monoxyde d'azote, prostacycline, péroxynitrite et kynurénine) et à l'ouverture de canaux potassiques ATP-dépendants. Le traitement est symptomatique et comporte en premier lieu les catécholamines alpha-adrénergiques. La vasopressine peut être utile mais sa place reste à préciser. Des traitements adjuvants augmentent la réponse aux catécholamines, incluant surtout l'hydrocortisone à faible dose et, dans une moindre mesure, la protéine C activée recombinante. Des traitements innovants, basés sur les connaissances physiopathologiques récentes, pourraient s'avérer très utiles dans le futur.

INTRODUCTION

Le choc circulatoire est défini par une altération systémique de la perfusion conduisant à une dysoxie cellulaire diffuse et à la dysfonction d'organes vitaux.¹ Le mécanisme primaire identifie quatre catégories de choc: cardiogénique, hypovolémique, obstructif et distributif.² Dans les trois premières, la perfusion est altérée consécutivement à une baisse du débit cardiaque. Dans le choc distributif, le mécanisme princeps est la défaillance de la composante résistive du système cardiovasculaire

(artérioles): le tonus vasculaire est abaissé, le vaisseau répond de manière insuffisante aux vasoconstricteurs, réalisant un tableau de *vasoplégie* dont la cause principale est le sepsis.³

PHYSIOPATHOLOGIE

La vasoplégie est liée à l'interaction de multiples mécanismes (figure 1), qui entraînent, *in fine*, une réduction du calcium cytosolique dans le muscle lisse vasculaire et une vasorelaxation.

Production excessive de monoxyde d'azote (NO)

Le NO est un radical gazeux produit à partir de L-arginine et d'oxygène par un groupe d'enzymes, les NO synthases (NOS). A l'état physiologique, le NO, produit en petite quantité par la NOS endothéliale (eNOS), diffuse dans le muscle lisse vasculaire, active la guanylyl cyclase et augmente le GMP cyclique (cGMP, guanosine monophosphate), entraînant une relaxation vasculaire.⁴ Au cours du sepsis, une NOS inducible (iNOS) est diffusément exprimée sous l'effet des cytokines inflammatoires, conduisant à une production excessive de NO. Cette surproduction de NO induit une vasoplégie importante qu'il est possible de contrecarrer par des inhibiteurs pharmacologiques de la NOS tels que la L-NMMA (monométhyl-arginine).⁵ De tels inhibiteurs, largement investigués dans les modèles animaux, n'ont pas trouvé place dans l'arsenal thérapeutique clinique, au vu d'effets secondaires défavorables et d'une augmentation de la mortalité, révélés au cours

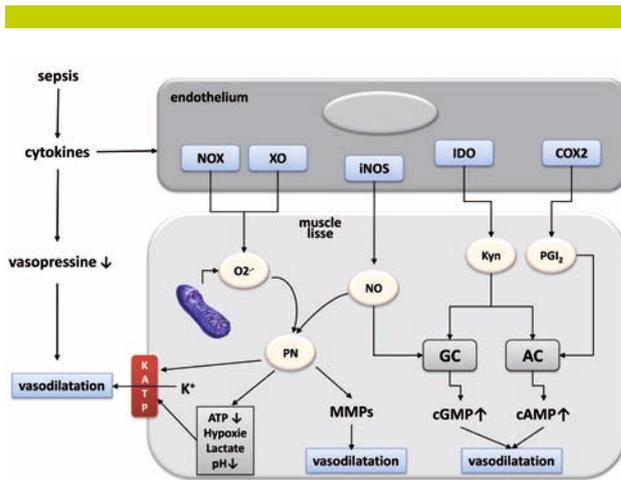


Figure 1. Mécanismes physiopathologiques de la vasoplégie au cours du sepsis

Sous l'effet des cytokines inflammatoires, les stocks endogènes de vasopressine sont rapidement épuisés. La diminution de la vasopressine circulante favorise la relaxation des vaisseaux. L'endothélium vasculaire activé par les cytokines exprime la NADPH oxydase (NOX) et la xanthine oxydase (XO), qui produisent de l'anion superoxyde (O_2^-), la NO synthase inducible (iNOS), générant de fortes quantités de monoxyde d'azote (NO), l'indoleamine dioxygénase (IDO), qui convertit le tryptophane en kynurénine (kyn), et la cyclo-oxygénase de type 2 (COX2), qui forme de la prostacycline (PGI_2). Au niveau du muscle lisse, le NO, la kynurénine et la prostacycline activent, respectivement, la guanylyl cyclase (GC) et l'adénylyl cyclase, entraînant la formation de GMP cyclique (cGMP) et d'AMP cyclique (cAMP), qui produisent une vasodilatation. Le superoxyde, formé par NOX et XO, est aussi produit au niveau des mitochondries par réduction partielle de l'oxygène. Il réagit immédiatement avec le NO pour former du peroxynitrite (PN). Le PN active les métalloprotéinases de matrice (MMP), avec vasorelaxation consécutive, et déclenche une défaillance des processus bioénergétiques cellulaires, responsables d'une baisse de l'ATP et d'une acidose lactique au niveau cellulaire. Ces facteurs, de même que l'hypoxie pouvant se développer au cours du sepsis, activent l'ouverture de canaux potassiques ATP-dépendants (K_{ATP}), responsables d'une sortie de potassium et d'une hyperpolarisation de la cellule musculaire lisse, déclenchant une vasodilatation.

d'une étude multicentrique.⁶ Il faut rapprocher de ces agents le bleu de méthylène (BM), qui inhibe la guanylyl cyclase, réduisant la vasodilatation produite par le NO.^{7,8} Administré à la dose de 1-2 mg/kg en bolus, le BM exerce de puissants effets vasoconstricteurs, permettant de réduire les vasoconstricteurs et d'augmenter la pression artérielle moyenne (PAM).⁹ Malgré quelques petites séries encourageantes, la place du BM n'est de loin pas précisée et son emploi ne peut être recommandé à l'heure actuelle.⁹

Formation de peroxynitrite

Le peroxynitrite est un oxydant puissant formé par la réaction spontanée du NO avec l'anion superoxyde,¹⁰ issu de la réduction partielle de l'oxygène dans les mitochondries, ou sous l'action des enzymes NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) oxydase et xanthine oxydase.¹⁰ Le peroxynitrite participe à la vasoplégie septique en altérant la bioénergétique des cellules musculaires lisses, en provoquant une hyperpolarisation de ces cellules, en activant les métalloprotéinases de matrice et en altérant les catécholamines et leurs récepteurs.¹⁰ Des stratégies expé-

riméntales visant à réduire le peroxynitrite diminuent la vasoplégie septique et pourraient s'avérer utiles en clinique dans le futur.^{11,12}

Production augmentée de prostacycline (PGI_2)

Une formation excessive de PGI_2 , liée à l'expression de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2) sous l'effet de médiateurs inflammatoires, a lieu dans le sepsis.³ La PGI_2 réduit le tonus vasculaire en activant l'adénylyl cyclase, augmentant l'AMP cyclique (cAMP, adénosine monophosphate) dans le muscle lisse vasculaire.¹³ Le rôle de la PGI_2 dans la vasoplégie septique reste néanmoins débattu, au vu de l'absence d'efficacité des inhibiteurs de la COX au cours du sepsis.¹⁴

Ouverture de canaux potassiques ATP-dépendants

Les canaux potassiques régulent le potentiel de membrane du muscle lisse. Leur ouverture entraîne un efflux de potassium et une hyperpolarisation de la membrane, suivie par la fermeture de canaux calciques voltage-dépendants, une réduction de l'entrée de calcium et une vasodilatation. Il existe quatre types de canaux potassiques dans le muscle lisse: voltage-dépendant (K_v); *inward rectifier* (K_{ir}); calcium-dépendant (BK_{Ca}); et ATP-dépendant (adénosine-triphosphate-dépendant - K_{ATP}).¹⁵ Au cours du choc septique, les canaux K_{ATP} peuvent s'ouvrir sous l'effet de divers stimuli, incluant la déplétion d'ATP, l'hypoxie, l'hyperlactémie et le peroxynitrite, entraînant une relaxation vasculaire excessive.³ Les sulfonurées antidiabétiques (principalement le glibenclamide) inhibent les canaux K_{ATP} et pourraient s'avérer utiles dans le choc septique. Malheureusement, malgré des effets encourageants chez l'animal, le glibenclamide n'a démontré aucune efficacité sur l'hypotension dans deux études cliniques chez des malades septiques.^{16,17}

Déficit en vasopressine

L'arginine vasopressine (hormone antidiurétique) est une hormone de stress produite par l'hypothalamus et stockée dans la neurohypophyse, dont les effets vasoconstricteurs sont médiés par des récepteurs V_1a sur les cellules musculaires lisses vasculaires.¹⁸ De plus, les effets vasoconstricteurs de la vasopressine dépendent, en partie, de sa capacité d'inhiber les canaux K_{ATP} et la production de NO.³ Les stocks hypophysaires de vasopressine sont déplétés chez les patients septiques pour des raisons méconnues, entraînant une diminution marquée de ses taux circulants, qui participe à l'élaboration de la vasoplégie.¹⁹ L'utilisation thérapeutique de vasopressine sera discutée plus loin.

Induction de l'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO)

L'IDO est une enzyme inducible convertissant le tryptophane en kynurénine.²⁰ Cette dernière a la capacité de relaxer le muscle lisse vasculaire en activant la guanylyl cyclase (comme le NO) et l'adénylyl cyclase (comme la PGI_2). L'induction endothéliale de IDO et la génération de kynurénine ont été identifiées comme un mécanisme majeur de



l'hypotension artérielle produite par l'injection d'endotoxine chez la souris.²⁰ Chez l'homme, une élévation de la kynurénine plasmatique, directement corrélée à la sévérité de l'hypotension, a été démontrée au cours du choc septique,^{21,22} suggérant que des inhibiteurs pharmacologiques de l'IDO pourraient être développés pour traiter la vasoplégie septique.

TRAITEMENT

Le but du traitement est de restaurer une pression de perfusion tissulaire adéquate, l'objectif recommandé étant une pression artérielle moyenne (PAM) ≥ 65 mmHg.²³ Les agents vasopresseurs à disposition comportent les catécholamines alpha-adrénergiques et la vasopressine. Des traitements «adjuvants», incluant les stéroïdes et la protéine C activée, sont également utilisés pour traiter la vasoplégie septique.

Catécholamines

La vasoconstriction étant médiée par les récepteurs alpha-adrénergiques, seules les molécules possédant une activité alpha-agoniste doivent être utilisées, soit la noradrénaline, la dopamine, l'adrénaline et la phényléphrine.²⁴ La noradrénaline est l'agent de premier choix. Elle possède des effets alpha et bêta-adrénergiques, lui conférant des propriétés vasoconstrictrice, inotrope et chronotrope positives.²⁴ La noradrénaline augmente ainsi la PAM par vasoconstriction artériolaire d'une part, par augmentation du débit cardiaque d'autre part. Ce dernier effet est lié aux propriétés inotropes de la noradrénaline, ainsi qu'à sa capacité d'augmenter le retour veineux et la précharge ventriculaire via une vasoconstriction veineuse et un recrutement volémique.²⁵ La dopamine est un agent de deuxième choix, en raison de l'incidence élevée d'effets secondaires cardiaques qu'elle induit (tachycardie, arythmies), de par sa plus grande stimulation des récepteurs bêta.²⁶ L'adrénaline, puissant agoniste alpha et bêta, peut être une alternative à la noradrénaline et à la dopamine. Toutefois, même si elle n'a pas d'influence négative sur la mortalité,²⁷ elle possède un profil défavorable en termes métaboliques (acidose lactique, hyperglycémie) et de circulations régionales, qui en limitent l'emploi.^{23,24} Finalement, la phényléphrine, agoniste alpha pur, ne présente aucun avantage par rapport aux autres catécholamines, et n'est donc que très rarement utilisée pour traiter la vasoplégie septique.^{24,28}

Vasopressine

L'épuisement des stocks hypophysaires lors du sepsis suggère que son administration exogène pourrait restaurer le tonus vasculaire dans ce contexte. En 2008, l'étude VASST a comparé l'administration de vasopressine (0,01-0,03 U/min) versus noradrénaline (5-15 $\mu\text{g}/\text{min}$) pour maintenir une PAM entre 65 et 75 mmHg chez des patients septiques sous vasopresseurs (noradrénaline > 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ ou équivalent).²⁹ Bien que l'étude n'ait pas montré de différence significative en termes de mortalité, il existait une tendance pour un avantage en faveur de la vasopressine à 90 jours ($p=0,11$) et, dans une analyse *post-hoc*, l'administration de vasopressine aux patients les moins sévèrement

choqués (noradrénaline < 15 $\mu\text{g}/\text{min}$) a réduit la mortalité à 28 jours par rapport à la noradrénaline (26,5 vs 35,7%; $p=0,05$).²⁹ Ces résultats suggèrent que de faibles doses de vasopressine pourraient s'avérer utiles si elles sont initiées précocement, en particulier chez les patients les moins instables. Des études complémentaires sont attendues pour préciser davantage la place de la vasopressine dans le traitement de la vasoplégie septique.¹⁸ En tout état de cause, il faut garder à l'esprit que l'administration de doses élevées de vasopressine ($> 0,04$ U/min) doit être évitée, en raison des risques importants d'ischémie d'organe (cœur, rein, intestin, peau).^{23,30}

Hydrocortisone

Une insuffisance surrénalienne relative, caractérisée par une production insuffisante de cortisol par la surrénale en réponse à une stimulation par la corticotropine (ACTH), est fréquente au cours du choc septique (46 à 77% selon les études).^{31,32} Elle favorise la réponse inflammatoire systémique excessive du sepsis, et constitue le rationnel pour l'administration de faibles doses d'hydrocortisone dans ce contexte.³³ L'étude d'Annane et coll. avait initialement montré que l'hydrocortisone (200 mg/j durant sept jours) favorisait la réversibilité du choc et améliorait la survie chez les patients ne répondant pas à un test de stimulation par l'ACTH (augmentation < 90 $\mu\text{g}/\text{l}$ du cortisol plasmatique une heure après injection de 250 μg de Synacthen).³¹ Ces résultats n'ont pas été confirmés dans la grande étude CORTICUS, qui n'a démontré aucun bénéfice en termes de survie ou de réversibilité du choc.³² Cette étude a néanmoins indiqué que l'hydrocortisone permettait un sevrage plus rapide des catécholamines chez les malades dont le choc était réversible, indépendamment de la réponse au test de stimulation.³²

La recommandation actuelle est d'administrer l'hydrocortisone (200 mg/j) chez tout malade présentant un choc «réfractaire» (noradrénaline $> 0,5$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pour maintenir une PAM > 65 mmHg). L'hydrocortisone doit être initiée dans les 24 heures suivant l'admission, pour une durée de sept jours.³³ Les effets hémodynamiques des stéroïdes reposent sur la restauration de la volémie (rétention sodique), l'augmentation directe des résistances vasculaires (par accumulation d'eau et de sodium dans la paroi vasculaire), l'augmentation de la sensibilité des récepteurs alpha-adrénergiques et l'inhibition des canaux K_{ATP} . Finalement, par leurs effets anti-inflammatoires, les stéroïdes réduisent l'expression de iNOS et de COX-2, diminuant la production de NO et de PGI_2 .³³⁻³⁵

Protéine C activée recombinante (rAPC)

La rAPC, dont l'emploi reste limité malgré des résultats initiaux encourageants (réduction de la mortalité dans le sepsis sévère),³⁶ a clairement la capacité d'améliorer la vasoplégie septique. Les mécanismes impliqués comportent la réduction de l'expression de médiateurs inflammatoires, des effets anti-oxydants et une protection de la fonction endothéliale.³ Une large étude actuellement en cours, évaluant la rAPC chez des malades en choc septique sévère, devrait permettre de préciser davantage les indications de ce traitement qui reste encore controversé.³



CONCLUSION

La vasoplégie caractéristique du choc septique est médiée par de nombreux mécanismes intriqués. Malheureusement, il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique permettant d'influencer directement l'un ou l'autre de ces mécanismes. Le traitement reste donc largement symptomatique, comportant en premier lieu les catécholamines alpha-adrénergiques et la vasopressine, dont la place reste encore à préciser. L'hydrocortisone à faibles doses est utile en cas de vasoplégie sévère pour améliorer la réactivité vasculaire, de même que la protéine C activée, cette dernière restant cependant peu employée dans l'attente de résultats complémentaires. ■

Remerciements

Lucas Liaudet est soutenu par le Fonds national suisse de la recherche scientifique (subside FNRS n° 310030_135394/1).

Note concernant la protéine C activée recombinante

Le fabricant de cette molécule (Xigris®, Eli Lilly) l'a retirée du marché mondial en date du 25.10.2011, soit après la rédaction du présent article, suite aux résultats de l'étude PROWESS-SHOCK, ne montrant aucun bénéfice sur la mortalité à J28.

Implications pratiques

- La perturbation hémodynamique primaire du choc distributif est l'abaissement des résistances vasculaires systémiques (vasoplégie)
- Le choc septique est la cause la plus importante de choc de type distributif
- Les mécanismes physiopathologiques de la vasoplégie septique incluent une baisse des stocks endogènes de vasopressine, une formation excessive de molécules vasodilatatrices, comportant le monoxyde d'azote (NO), la prostacycline, le peroxyde nitrite et la kynurénine, et l'ouverture de canaux potassiques ATP-dépendants
- Le traitement de la vasoplégie est largement symptomatique et comporte les catécholamines alpha-adrénergiques, principalement la noradrénaline, et la vasopressine, dont il faut néanmoins encore préciser davantage les indications et limitations
- L'hydrocortisone à faibles doses (200 mg/j pendant sept jours) doit être débutée le plus rapidement possible chez tout patient dont l'hypotension requiert des doses de noradrénaline > 0,5 µg/kg/min, indépendamment de la présence ou non d'une insuffisance surrénale relative, qu'il n'est donc pas nécessaire de rechercher systématiquement par un test à la corticotropine (Synacthen)

Bibliographie

- 1 Pinsky MR, Dhainaut JF, eds. Pathophysiological foundations of critical care. Baltimore: Williams and Wilkins ed, 1993.
- 2 Weil MH, Shubin H. Proposed reclassification of shock states with special reference to distributive defects. *Adv Exp Med Biol* 1971;23:13-23.
- 3 ** Levy B, Collin S, Sennoun N, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: From bench to bedside. *Intensive Care Med* 2010;36:2019-29.
- 4 Liaudet L, Soriano FG, Szabo C. Biology of nitric oxide signaling. *Crit Care Med* 2000;28:N37-52.
- 5 * Feihl F, Waerber B, Liaudet L. Is nitric oxide overproduction the target of choice for the management of septic shock? *Pharmacol Ther* 2001;91:179-213.
- 6 Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:21-30.
- 7 Juffermans NP, Vervloet MG, Daemen-Gubbels CR, et al. A dose-finding study of methylene blue to inhibit nitric oxide actions in the hemodynamics of human septic shock. *Nitric oxide* 2010;22:275-80.
- 8 Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia during cardiac surgery: Current concepts and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2010;22:140-4.
- 9 Paciullo CA, McMahon Horner D, Hatton KW, Flynn JD. Methylene blue for the treatment of septic shock. *Pharmacotherapy* 2010;30:702-15.
- 10 ** Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007;87:315-424.
- 11 Maybauer DM, Maybauer MO, Szabo C, et al. The peroxynitrite catalyst VVW-85 improves microcirculation in ovine smoke inhalation injury and septic shock. *Burns* 2011;37:842-50.
- 12 Vaschetto R, Kuiper JW, Musters RJ, et al. Renal hypoperfusion and impaired endothelium-dependent vasodilation in an animal model of VILI: The role of the peroxynitrite-PARP pathway. *Crit Care* 2010;14:R45.
- 13 Vanhoutte PM, Mombouli JV. Vascular endothelium: Vasoactive mediators. *Prog Cardiovasc Dis* 1996;39:229-38.
- 14 Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The ibuprofen in sepsis study group. *N Engl J Med* 1997;336:912-8.
- 15 Nelson MT, Quayle JM. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 1995;268:C799-822.
- 16 Morelli A, Lange M, Ertmer C, et al. Glibenclamide dose response in patients with septic shock: Effects on norepinephrine requirements, cardiopulmonary performance, and global oxygen transport. *Shock* 2007;28:530-5.
- 17 Warrillow S, Egi M, Bellomo R. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study of a potassium channel blocker in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:980-5.
- 18 * Russell JA. Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care* 2010;15:226.
- 19 Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001;345:588-95.
- 20 * Wang Y, Liu H, McKenzie G, et al. Kynurenine is an endothelium-derived relaxing factor produced during inflammation. *Nat Med* 2010;16:279-85.
- 21 Changsirivathanathamrong D, Wang Y, Rajbhandari D, et al. Tryptophan metabolism to kynurenine is a potential novel contributor to hypotension in human sepsis. *Crit Care Med* 2011. Epub ahead of print.
- 22 Huttunen R, Syrjänen J, Aittoniemi J, et al. High activity of indoleamine 2,3 dioxygenase enzyme predicts disease severity and case fatality in bacteremic patients. *Shock* 2010;33:149-54.
- 23 ** Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- 24 Holmes CL, Walley KR. Vasoactive drugs for vasodilatory shock in ICU. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:398-402.
- 25 Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care* 2010;14:R142.
- 26 * De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779-89.
- 27 Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: A randomised trial. *Lancet* 2007;370:676-84.
- 28 Thiele RH, Nemergetz EC, Lynch C, 3rd. The clinical implications of isolated alpha(1) adrenergic stimulation. *Anesth Analg* 2011;113:297-304.
- 29 * Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-87.
- 30 Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:1276-91.
- 31 Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
- 32 ** Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
- 33 Annane D. Corticosteroids for severe sepsis: An evidence-based guide for physicians. *Ann Intensive Care* 2011;1:7.
- 34 Yang S, Zhang L. Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr Vasc Pharmacol* 2004;2:1-12.
- 35 d'Emmanuele di Villa Bianca R, Lippolis L, Autore G, et al. Dexamethasone improves vascular hyporeactivity induced by LPS in vivo by modulating ATP-sensitive potassium channels activity. *Br J Pharmacol* 2003;140: 91-6.
- 36 * Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.

* à lire

** à lire absolument