

Effet de l'hydrocortisone sur le développement d'un choc septique chez les patients atteints d'un sepsis sévère : étude HYPRESS

Enya Brouillette-Allard^{1,2}, Pharm.D. M.Sc., Chloé Masse^{1,3}, Pharm.D. M.Sc., Amélie Veilleux^{1,4}, Pharm.D. M.Sc.

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, site Hôpital général juif, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre, site Hôpital du Haut-Richelieu, Saint-Jean sur Richelieu (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, sites Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal et Hôpital Jean-Talon, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 13 juillet 2017; Accepté après révision par les pairs le 30 octobre 2017

Titre de l'article : *Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: the HYPRESS randomized clinical trial.* JAMA 2016;316:1775-85¹.

Auteurs : Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S et coll.

Commanditaires : L'étude a obtenu un financement du ministère fédéral allemand de l'Éducation et de la Recherche, qui n'a joué aucun rôle dans la conduite de l'étude ni dans l'analyse des résultats. De plus, elle a été réalisée en collaboration avec le Réseau allemand de compétences en sepsis (SepNet) et le Centre de recherches cliniques de Leipzig, qui ont fourni le système de répartition aléatoire et de collecte de données ainsi qu'un soutien pour l'analyse et la pharmacovigilance.

Cadre de l'étude : Au Canada, le sepsis est l'une des principales causes de décès dans les hôpitaux^{2,3}. En 2009, la mortalité liée au sepsis sévère et au choc septique y était d'environ 38 %, un taux similaire à celui observé en Allemagne, où l'étude a été réalisée^{4,5}. De nombreux efforts ont été investis afin d'identifier des stratégies permettant d'améliorer la survie des patients atteints d'un sepsis, mais cette dernière semble stagner depuis une dizaine d'années^{2,3}.

L'usage des corticostéroïdes dans les cas de sepsis sévère a été démontré efficace pour le maintien de la stabilité hémodynamique, néanmoins les avantages sur le plan de la survie demeurent incertains. Actuellement, les corticostéroïdes sont recommandés par les lignes directrices internationales uniquement en dernier recours lorsque la réanimation liquidienne et les vasopresseurs sont insuffisants pour maintenir la stabilité hémodynamique⁶. Cette recommandation est principalement basée sur deux études, soit celle d'Annane et coll. ainsi que l'étude CORTICUS^{7,8}. Dans la première, un régime d'hydrocortisone à faible dose associé à la fludrocortisone a permis de diminuer la mortalité à 28 jours dans un sous-groupe de patients présentant une insuffisance surrénalienne relative. À l'inverse, dans la seconde, la prise d'hydrocortisone a été associée à une diminution du temps requis pour renverser le choc septique, mais n'a eu aucun effet sur le taux de survie. Par ailleurs, de récentes méta-analyses présentent des résultats contradictoires en ce qui concerne la diminution de la mortalité associée aux corticostéroïdes à faible dose (équivalent à ≤ 300 à 400 mg d'hydrocortisone par jour)^{9,10}. Elles s'entendent néanmoins pour affirmer que les corticostéroïdes diminueraient le temps nécessaire pour renverser le choc septique.

Selon les définitions d'un groupe d'experts publiées en 1992 et reprises en 2003, le syndrome septique peut être classé en trois catégories, le sepsis, le sepsis sévère et le choc septique^{11,12}. Les auteurs de la présente étude ont émis l'hypothèse qu'en considérant que le sepsis, le sepsis sévère et le choc septique forment une continuité de gravité croissante, l'administration d'hydrocortisone serait aussi efficace pour prévenir le choc septique que pour le renverser.

Protocole de recherche : L'étude HYPRESS est un essai clinique multicentrique, à répartition aléatoire, contrôlé par placebo et à double insu. L'étude a été réalisée entre janvier 2009 et août 2013 dans 34 unités de soins intensifs d'hôpitaux universitaires et communautaires en Allemagne. Une répartition aléatoire des participants en deux groupes parallèles a été effectuée dans un ratio 1:1 à l'aide d'un système informatique en ligne. La répartition aléatoire était stratifiée selon le centre hospitalier et le sexe. La taille de l'échantillon a été calculée. En supposant une incidence de 40 % de choc septique à 14 jours dans le groupe placebo, une diminution absolue de 15 % de l'incidence de choc septique dans le groupe hydrocortisone (HC), un seuil de signification statistique de 5 %, une attrition de 10 % et une puissance de 80 %, 190 patients par groupe étaient requis. L'analyse de l'objectif primaire a été réalisée en intention de traiter (ITT) ainsi que par protocole (PP). Les comités d'éthique des 34 centres hospitaliers inclus dans l'étude ont approuvé le protocole de recherche.

Pour toute correspondance : Amélie Veilleux, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, 5400, boulevard Gouin Ouest, Montréal (Québec) H4J 1C5, CANADA;
Courriel : amelie.veilleux.cnmil@ssss.gouv.qc.ca

Patients : Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient correspondre aux critères d'inclusion inscrits au tableau I. Les patients ayant reçu de l'étomidate ou un traitement de corticostéroïdes dans les 72 heures précédant l'entrée dans l'étude ou utilisant des corticostéroïdes topiques ou inhalés étaient éligibles à l'étude.

Interventions : Les patients étaient répartis de façon aléatoire en deux groupes, soit le groupe HC ou le groupe placebo. Les patients recevaient l'hydrocortisone ou le placebo selon le schéma thérapeutique présenté à la figure 1. Les deux traitements étaient indiscernables l'un de l'autre. Le protocole prévoyait un arrêt du traitement en cas d'effets secondaires graves, lorsque les patients recevaient leur congé de l'unité de soins intensifs ou lorsqu'un diagnostic de choc septique était posé.

Points évalués : Les objectifs étudiés sont présentés au tableau II. Les patients étaient suivis pendant 180 jours.

Résultats : L'évaluation des 9 953 patients, candidats à l'admission dans cette étude, a eu lieu entre janvier 2009 et août 2013, mais seuls 380 patients ont été admis et répartis aléatoirement. Toutefois, seulement 353 patients ont été pris en compte dans l'analyse en intention de traiter. Notons que la plupart des patients ($n = 6073$) ont été exclus en raison d'un choc septique déjà installé au moment de l'évaluation.

Les patients étaient majoritairement des hommes (64,9 %) et la moyenne d'âge était de 65 ans. Au moment de l'inclusion dans l'étude, le score *sequential organ failure assessment* (SOFA) était en moyenne de 6,3 et le score *acute physiologic assessment and chronic health evaluation II* (APACHE II) moyen était de 19. Les infections étaient respectivement de source nosocomiale et communautaire dans 53,2 % et 46,7 % des cas. Très peu de patients ont reçu des corticostéroïdes (2,5 %) ou de l'étomidate (6,5 %) avant leur inclusion dans l'étude. L'étomidate, un agent sédatif utilisé pour faciliter l'intubation, peut entraîner une insuffisance surrénalienne en inhibant de façon dose dépendante la 11 β -hydroxylase, une enzyme permettant la conversion finale du cortisol. L'insuffisance surrénalienne pourrait accroître la mortalité des patients atteints de sepsis. Par contre, les études réalisées jusqu'à présent ne démontrent pas d'augmentation de la mortalité associée à l'utilisation d'étomidate¹³.

Les caractéristiques des patients étaient généralement comparables entre les deux groupes. Cependant, il y avait davantage de pneumonies dans le groupe placebo (53,4 %) comparativement au groupe HC (37,6 %). De plus, même si les auteurs ne rapportent pas ces différences comme étant statistiquement significatives, il faut noter que le nombre d'admissions pour chirurgie urgente (25 % comparativement à 18,2 %) tout comme les infections intra-abdominales (24,8 % comparativement à 16,4 %) étaient plus élevés dans le groupe HC par rapport au groupe placebo.

Selon l'analyse en ITT, 39 patients du groupe placebo (22,9 %; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] 17,2-30) et 36 patients du groupe HC (21,2 %; IC 95 % : 15,6-28,1) ont développé un choc septique dans les 14 jours après leur inclusion dans l'étude, une différence non statistiquement significative ($p = 0,70$). L'analyse per protocole présente des résultats similaires (groupe HC : 18,7 %; IC 95 % : 13,3-25,7 par rapport au groupe placebo : 21,2 %; IC 95 % : 15,4-28,4, $p = 0,59$).

Tableau I. Critères d'inclusion et d'exclusion¹

Critères d'inclusion

- Consentement écrit du patient ou d'un membre de la famille
- Femmes en âge de procréer, utilisant une méthode de contraception avec un taux d'échec inférieur à 1 %
- Signes cliniques d'infection
- Signes de réponse inflammatoire systémique à l'infection^a
- Signes de dysfonction d'organe(s) depuis moins de 48 heures

Critères d'exclusion

- Hypotension induite par le sepsis malgré une réplétion volémique adéquate^b
- Allergie à l'hydrocortisone ou au mannitol
- Usage de corticostéroïdes systémiques pour une indication autre à une dose équivalente à > 10 mg de prednisolone pendant au moins cinq jours dans les derniers trois mois
- Refus de réanimation
- Décès imminent
- Grossesse
- Femmes allaitant
- Âge inférieur à 18 ans
- Participation à une étude clinique dans les 30 derniers jours
- Membre de la famille de l'un des responsables de l'étude

^aAu moins deux critères du syndrome de réponse inflammatoire systémique devaient être présents¹¹

^bDéfinie comme une tension artérielle moyenne inférieure à 65 mmHg ou une tension artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ou l'utilisation de vasopresseurs afin de maintenir une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 90 mmHg, si l'une de ces conditions persiste pendant au moins quatre heures

En ce qui concerne les objectifs secondaires, il n'y a aucune différence statistiquement significative concernant l'incidence de mortalité à 28 jours (groupe HC : 8,8 %; IC 95 % : 5,4-14,0 par rapport au groupe placebo : 8,2 %; IC 95 % : 5,0-13,4, $p = 0,86$) entre les deux groupes. De plus, la mortalité aux soins intensifs (groupe HC : 7,6 %; IC 95 % : 4,5-12,6 par rapport au groupe placebo : 8,1 %; IC 95 % : 4,9-13,2, $p = 0,85$) et la mortalité intrahospitalière (groupe HC : 13,5 %; IC 95 % : 9,1-19,4 par rapport au groupe placebo : 12,8 %; IC 95 % : 8,6-18,6, $p = 0,86$) n'ont pas diminué de manière statistiquement significative. En ce qui concerne l'incidence de délirium, les auteurs rapportent que le délirium était moins fréquent dans le groupe HC (groupe HC : 11,2 %; IC 95 % : 6,4-19,0 par rapport au groupe placebo : 24,5 %; IC 95 % : 17,2-33,7, $p = 0,01$). Finalement, il n'y avait aucune différence statistiquement significative concernant les effets secondaires, à l'exception des hyperglycémies, définies par une glycémie de plus de 8 mmol/L, qui étaient plus fréquentes dans le groupe HC (groupe HC : 88,2 % par rapport au groupe placebo : 76,7 %, $p = 0,004$).

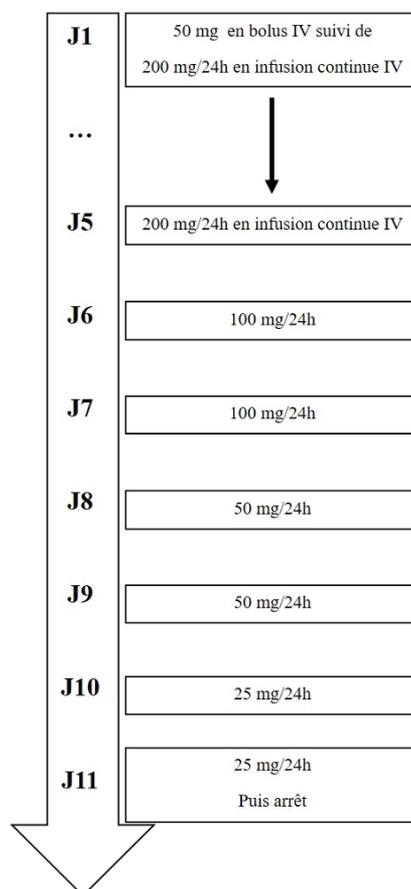


Figure 1. Schéma thérapeutique

Abréviations : IV : intraveineux; J : jour

Tableau II. Objectifs évalués

Objectif primaire

Incidence de choc septique à 14 jours

Objectifs secondaires

Mortalité aux soins intensifs

Mortalité intrahospitalière

Survie à 28 jours

Incidence de délirium^a

Effets secondaires durant 14 à 28 jours

^aÉvalué par le Richmond agitation sedation scale (RASS) et le Confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU)

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement ? OUI. Les participants ont été assignés de manière aléatoire dans les deux groupes de traitement, soit hydrocortisone ou placebo (mannitol), selon un ratio 1:1. La répartition aléatoire a été stratifiée en fonction du sexe et du centre hospitalier.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? NON. L'analyse en ITT de l'objectif primaire aurait dû inclure 353 patients. Toutefois, seulement 340 de ces patients ont été analysés. Les patients exclus de l'analyse en ITT n'avaient pas fourni de consentement ou l'avaient retiré, n'avaient pas reçu de doses du médicament étudié, présentaient un choc septique au moment de l'inclusion ou présentaient des données manquantes. L'analyse per protocole aurait dû inclure 322 patients, mais uniquement 311 de ces patients ont été analysés. En ce qui concerne l'analyse de l'innocuité, elle prend en compte tous les patients ayant reçu une dose de médicament à l'étude.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? OUI. Le protocole de l'étude prévoyait une période de suivi allant jusqu'à six mois après la répartition aléatoire. Le suivi de 335 des 380 patients a été réalisé. Le nombre de pertes au suivi était similaire entre les deux groupes, mais on ne précise pas les raisons de ces pertes.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? OUI et NON. Les patients ont été évalués en fonction du groupe dans lequel ils avaient été assignés. Toutefois, certains patients ont été exclus de l'analyse ITT pour les raisons mentionnées ci-dessus. Il s'agit donc plutôt d'une analyse en ITT modifiée.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? OUI. Les participants, le personnel de l'étude, l'équipe traitante ainsi que les commanditaires ne connaissaient pas l'assignation au traitement pendant toute la durée de l'étude. L'hydrocortisone et le placebo (mannitol) étaient indiscernables l'un de l'autre.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ? OUI. Les deux groupes de traitements étaient comparables. Cependant, le diagnostic de pneumonie était plus fréquent dans le groupe placebo (placebo : 53 % et HC : 37 %).
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? OUI. Les patients des deux groupes ont été traités selon les lignes directrices de la Société allemande du sepsis, publiées en 2006. De plus, les patients des deux groupes ont été exposés avant la répartition aléatoire à des corticostéroïdes et à de l'étonidate dans des proportions similaires. Enfin, en cours d'étude, les patients ont également été exposés à différentes classes de médicaments dans des proportions similaires (corticostéroïdes, insuline, benzodiazépines, opioïdes, propofol, relaxants musculaires et antibiotiques).
QUELS SONT LES RÉSULTATS ?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? Dans cette étude, l'hydrocortisone n'a pas permis de réduire la survenue d'un choc septique dans les 14 jours parmi les patients atteints de sepsis sévère. Elle n'a pas non plus diminué la mortalité à 28, 90 ou 180 jours, ni la mortalité aux soins intensifs ou intrahospitalière. Les investigateurs rapportent néanmoins une diminution statistiquement significative de l'incidence de délirium dans le groupe HC comparativement au groupe placebo ($p = 0,01$). Concernant l'innocuité, seules les hyperglycémies (glycémie supérieure à 8 mmol/L selon la définition des auteurs) ont été plus fréquentes dans le groupe HC ($p = 0,009$).
Quelle est la précision de l'effet évalué ? Un intervalle de confiance de 95 % et des écarts interquartiles ont été calculés pour l'estimation de chacun des objectifs. Ces écarts sont très larges, ce qui reflète une grande variation des résultats.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES ?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ? OUI. Les résultats obtenus ne peuvent toutefois s'appliquer qu'à une faible proportion de patients. En effet, compte tenu des critères d'inclusion, les résultats ne peuvent être généralisés qu'à une population de patients atteints de sepsis sévère relativement stable et une dysfonction d'organes présente depuis moins de 48 heures.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ? OUI. L'étude a évalué l'effet de l'hydrocortisone sur l'apparition du choc septique, une grave complication du sepsis ainsi que sur la mortalité. De plus, l'innocuité a également fait l'objet de cette étude.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs ? NON. Les résultats ne démontrent aucune différence statistiquement significative concernant les objectifs primaires et secondaires. La diminution de l'incidence de délirium dans le groupe HC est statistiquement significative, mais de nombreux biais compromettent la validité de ce résultat.

Discussion

Dans le cadre de l'étude HYPRESS, les investigateurs avançaient l'hypothèse que l'usage d'hydrocortisone à faible dose pour les patients présentant un sepsis sévère atténuerait la réponse inflammatoire exagérée et réduirait potentiellement le taux de progression vers un choc septique. Il est à noter que de nouvelles définitions du sepsis ont été émises par le groupe SEPSIS-3 en février 2016¹⁴. Selon celles-ci, le syndrome de réponse inflammatoire systémique n'est plus un critère utilisé pour identifier un patient atteint de sepsis, car ce syndrome n'est pas suffisamment spécifique au sepsis. La réponse inflammatoire systémique est maintenant reconnue comme une réaction normale de l'hôte à une menace, sans pour autant indiquer un mauvais pronostic. Malgré tout, il peut être bénéfique de limiter la progression de la réponse inflammatoire systémique et de l'instabilité hémodynamique.

Dans cette étude, l'administration d'hydrocortisone n'a pas permis de prévenir la progression du sepsis sévère

vers le choc septique. La mortalité, la durée de séjour et la dysfonction d'organes n'ont également pas été affectées par l'administration d'hydrocortisone. Parmi les résultats statistiquement significatifs, davantage d'hyperglycémies ont été notées dans le groupe HC, ainsi qu'une réduction du taux de délirium. Cependant, sur les 286 participants évalués pour un délirium, 30 % de l'échantillon ($n = 86$) a été exclu de l'analyse pour cause de données manquantes. Par ailleurs, la majorité des patients a subi une seule évaluation quotidienne, et la validité inter-évaluateurs n'a pas été confirmée. Ces limites peuvent avoir eu un effet significatif sur la validité des résultats, et ceux-ci doivent donc être interprétés avec précautions.

Les objectifs primaires et secondaires visaient à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'hydrocortisone sous tous ses aspects. La durée du suivi de 14 jours était aussi adéquate, puisqu'elle permettait amplement d'évaluer la progression vers un choc septique. De plus, le double aveugle a été maintenu tout au long de l'étude, puisque l'administration

de l'hydrocortisone en perfusion continue plutôt qu'en bolus permettait de prévenir la fluctuation des glycémies, ce qui aurait pu entacher le maintien du double aveugle. De plus, le nombre de retraits ainsi que les raisons de ceux-ci étaient similaires entre les groupes. Enfin, bien que peu de pertes au suivi aient été notées, les raisons de ces pertes ne sont pas mentionnées.

Quant à la validité interne, elle présentait certaines lacunes. Notons que toutes les caractéristiques dénotant la gravité de l'atteinte étaient réparties uniformément entre les groupes, si bien que les investigateurs n'avaient pas à craindre d'aggravation de la maladie dans le groupe placebo. Toutefois, les participants du groupe placebo étaient plus nombreux à être atteints de pneumonie comparativement au groupe HC. Quelques études ont démontré que l'usage de corticostéroïdes pour les patients ayant contracté une pneumonie acquise en communauté pouvait être bénéfique : le foyer infectieux correspond donc potentiellement à une variable confondante¹⁵⁻¹⁹. Enfin, bien que l'administration de corticostéroïdes et d'étomidate 72 heures avant l'entrée dans l'étude était similaire entre les deux groupes, les doses utilisées étaient plus importantes dans le groupe placebo. Néanmoins, étant donné que très peu de patients ont reçu ces médicaments (moins de 10 %), cette disparité semble être sans conséquence. Enfin, 4 % ($n = 13$) des participants ont été exclus de l'analyse en ITT pour diverses raisons (retrait du consentement, données manquantes). Bien qu'elle soit peu probable, une altération de la répartition des caractéristiques entre les groupes ne peut être exclue.

En présumant une incidence de choc septique de 40 % dans le groupe placebo, les investigateurs ont calculé qu'une taille d'échantillon de 380 participants était nécessaire pour détecter une diminution statistiquement significative de l'incidence de choc septique avec une puissance de 80 %. Or plusieurs critères d'inclusion ont eu pour effet de sélectionner des participants potentiellement moins exposés au risque de voir progresser le sepsis vers un choc septique. En effet, le délai médian entre l'évaluation initiale des participants et l'entrée dans l'étude était de 12,5 heures pour le groupe placebo et de 14 heures pour le groupe HC. Les patients développant un choc septique dans les premières heures après leur évaluation initiale, soit les patients dont l'état était plus grave et qui étaient plus exposés à des risques de complications, ont donc été

exclus. Ainsi, comme l'incidence de choc septique n'était que de 20 %, l'étude détient une puissance de 6 % (calculée *post hoc*) pour détecter une différence statistiquement significative, aucune conclusion quant à l'efficacité réelle de l'hydrocortisone en sepsis sévère ne peut donc être formulée à partir des données de cette étude.

En ce qui concerne la validité externe, la population étudiée représente une très faible proportion des patients admis pour un sepsis sévère, puisqu'environ 80 % des participants censés participer à l'étude présentaient soit déjà un choc septique soit un état de sepsis sévère durant plus de 48 heures.

Conclusion

Les résultats de l'étude HYPRESS n'appuient pas l'utilisation des corticostéroïdes en présence de sepsis. En effet, l'administration d'hydrocortisone intraveineuse à des patients atteints de sepsis sévère n'a eu aucun effet sur la prévention du développement d'un choc septique. Elle n'a pas non plus permis de diminuer la mortalité ou la durée d'hospitalisation.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours de communication scientifique de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteures en remercient les responsables et collaborateurs. Elles remercient également M. David Williamson pour son aide dans la rédaction de cet article. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Keh D, Trips E, Marx G, Wirtz SP, Abduljawwad E, Bercker S et coll. Effect of hydrocortisone on development of shock among patients with severe sepsis: the HYPRESS randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1775-85.
2. Statistique Canada. Deaths involving sepsis in Canada: Health at a Glance. [en ligne] <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-624-x/2016001/article/14308-eng.htm> (site visité le 21 mars 2017).
3. Statistique Canada. Tableau 102-0561- Principales causes de décès, population totale, selon le groupe d'âge et le sexe, Canada, annuel. [en ligne] <http://www5.statcan.gc.ca/cansim/a01?lang=fra> (site visité le 21 mars 2017).
4. Martin CM, Priestap F, Fisher H, Fowler RA, Heyland DK, Keenan SP et coll. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian sepsis treatment and response registry. *Crit Care Med* 2009;37:81-8.
5. Fleischmann C, Thomas-Rueddel DO, Harmann M. Hospital incidence and mortality rates of sepsis: an analysis of hospital episode (DRG) statistics in Germany from 2007 to 2013. *Dtsch Arztebl* 2016;113:159-66.
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et coll. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-77.
7. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM et coll. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
8. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K et coll. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
9. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD002243.
10. Wang C, Sun J, Zheng J, Guo L, Ma H, Zhang Y et coll. Low-dose hydrocortisone therapy attenuates septic shock in adult patients but does not reduce 28-day mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2014;118:346-57.
11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et coll. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATP/SIS International sepsis definitions conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-8.
12. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et coll. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM consensus conference committee. American college of chest physicians/society of critical care medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
13. Thompson Bastin ML, Baker SN, Weant KA. Effects of etomidate on adrenal suppression: a review of intubated septic patients. *Hosp Pharm* 2014;49:177-83.
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et coll. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
15. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G et coll. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:242-8.
16. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J et coll. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:677-86.
17. Blum CA, Nigro N, Briel M, Schuetz P, Ullmer P, Suter-Widmer I et coll. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:1511-8.
18. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-coello P, Briel M, Evaniew N, Prasad M et coll. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:519-28.
19. Wan YD, Sun TW, Liu ZQ, Zhang SG, Wang LX, Kan QC. Efficacy and safety of corticosteroids for community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2016;149:209-19.