



HAL
open science

Insuffisance surrénale sévère à la phase aiguë des traumatismes crâniens en réanimation

Jérôme Normand

► **To cite this version:**

Jérôme Normand. Insuffisance surrénale sévère à la phase aiguë des traumatismes crâniens en réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2010. dumas-00628227

HAL Id: dumas-00628227

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00628227>

Submitted on 30 Sep 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2010

N°

**Insuffisance surrénale sévère à la phase aigue des traumatismes
crâniens en réanimation.**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLÔME D'ÉTAT

Par : M. NORMAND JÉRÔME

Né le 30 avril 1977 à Bourg-la-Reine (92)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le : 10 mai 2010

Devant le Jury composé de :

Président du Jury : M. le Professeur Jean-François PAYEN

Membres : M. le Professeur Jean-Guy PASSAGIA

M. le Professeur Olivier CHABRE

M. le Professeur Patrice FAURE

M. le Docteur Philippe DECLETY

** La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

SOMMAIRE

SOMMAIRE	2
REMERCIEMENTS.....	8
RÉSUMÉ	9
ABSTRACT.....	10
INTRODUCTION	11
MATÉRIEL ET MÉTHODE	13
Population étudiée	13
Évaluation précoce des axes hypophysaires.....	13
• Dépistage précoce	13
• Définitions des anomalies	14
Données collectées.....	14
• ACSOS et critères de gravités du TC	14
• Hémodynamique cérébrale.....	14
• Les données TDM.....	15
• Les thérapeutiques	15
• Séquelles fonctionnelles.....	15
Analyse des Données.....	15
RÉSULTATS	16
Données Démographiques.....	16
Incidence des ISS	16
Données cliniques associées aux ISS	17
• Données générales	17
• Gravité initiale, ACSOS et HTIC.....	17
• Les thérapeutiques	18
• Séquelles fonctionnelles.....	18
• Analyse multivariée	18

DISCUSSION.....	21
• Définition des ISS	21
• Données de la littérature.....	22
• Physiopathologie de l'ISS	23
• ISS et gravité du TC.....	24
• Les enjeux du dépistage	24
CONCLUSION.....	26
ANNEXES.....	27
Score IGS II.....	28
Glasgow Coma Score.....	28
Injury Severity Score.....	29
Injury Severity Score.....	29
Liste des abréviations.....	30
REFERENCES.....	31

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALBALADEJO	Pierre		
ARVIEUX	Catherine	CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE	CHU
BACONNIER	Pierre	BIostatISTIQUES ET INF. MED.	CHU
	Jean-	SERVICE DE CARDIOLOGIE ET	
BAGUET			CHU
BALOSSO	Philippe	HYPERTENSION ARTERIELLE	
BARRET	Jacques	RADIODTHERAPIE	CHU
BAUDAIN	Luc	MEDECINE LEGALE	CHU
	Philippe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	CHU
	Jean-		
BEANI		DERMATOLOGIE-VENERELOGIE	CHU
	Claude		
BENHAMOU	Pierre Yves	ENDOCRINOLOGIE	CHU
BERGER	François	ONCOLOGIE MEDICALE	CHU
BESSARD	Germain	PHARMACOLOGIE FACULTE	CHU
BLIN	Dominique	CHIR. THORACIQUE ET CARDIOVASC.	CHU
BOLLA	Michel	RADIODTHERAPIE	CHU
BO NAZ	Bruno	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	CHU
BOSSON	Jean-Luc	BIostatISTIQUES ET INF. MED.	CHU
BOUGEROL	Thierry	PSYCHIATRIE D'ADULTES	HOPITAL SUD
BRAMBILLA	Elisabeth	PATHOLOGIE CELLULAIRE	CHU
BRAMBILLA	Christian	PNEUMOLOGIE	CHU
		CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-	
BRICHON	Pierre-Yves	VASCULAIRE	CHU
	Muriel		
BRIX	Jean-Yves	DEP. DE CANCEROL. ET HEMATOLOGIE	CHU
CAHN	Patrick	MEDECINE VASCULAIRE	CHU
CARPENTIER	Françoise	THERAPEUTIQUE	CHU
CARPENTIER	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE	FACU LTE
CESBRON	Olivier	ENDOCRINOLOGIE	CHU
CHABRE	Philippe	CHIRURGIE VASCULAIRE	CHU
CHAFFANJON	Olivier	CHIRURGIE CARDIAQUE	CHU
CHAVANON	Christophe	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE	CHU
CHIQUET	Jean-Paul	ANATOMIE	CHU
CHIROSSEL		BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE	FACULTE
	Philippe	MEDICALE	CHU
CINQUIN		DISPO	
COHEN	Olivier	CLINIQUE DE MEDECINE GERIATRIQUE	CHU
COUTURIER	Pascal		
DE	Régis	MEDECINE DU TRAVAIL	CHU
GAUDEMARI			
DEBILLON	Thierry	MEDECINE NEONATALE	CHU
		BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE	
DEMONGEOT	Jacques		CHU
		MEDICALE	
DESCOTES	Jean-Luc	UROLOGIE	CHU
DUPRE	Alain	CHIRURGIE GENERALE	CHU
DYON	J. François	(surnombre)	CHU
		CENTRAL DE RADIOLOGIE ET IMAGERIE	
ESTEVE	François		CHU
		MEDICALE UNITE IRM	
FAGRET	Daniel	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE	CHU
FAUCHERON	Jean-Luc	CHIR GENERALE. CHIR. DIGESTIVE	CHU
	Marie		
FAVROT		CANCEROLOGIE	CHU
	Christine		
FERRETTI	Gilbert	RADIOLOGIE CENTRALE	CHU

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

PAYEN DE LA	Jean-	ANESTHESIOLOGIE	CHU
GARANDERIE PELLOUX	François Hervé	PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE	CHU
PEPIN	Jean-Louis	LAB. EXPLORATION FONCTION. CARDIO- RESP.	CHU
PERNOD	Gilles	CLINIQUE DE MEDECINE VASCULAIRE	CHU
PISON	Christophe	PNEUMOLOGIE	CHU
PLANTAZ	Dominique	PEDIATRIE CHU	CHU
POLACK	Benoît	HEMATOLOGIE	CHU
POLLAK	Pierre	NEUROLOGIE	CHU
PONS	Jean- Claude	OYNECOLOGIE -OBSTETRIQUE	CHU
RAMBEAUD	J Jacques	UROLOGIE	CHU
REYT	Emile	O.R.L.	CHU
ROMANET	J. Paul	OPHTALMOLOGIE	CHU
ROUSSEAU	Sophie	DPT DE GENETIQUE ET PROCREATION	CHU
SARAGAGLIA	Dominique	CHIR. ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE	CHU
SCHAAL	Jean-	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ET MED.	CHU
SCHMERBER	Patrick Sébastien	REPROD. O.R.L.	CHU
SEIGNEURIN	Daniel	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE,	CHU
SEIGNEURIN	Jean-Marie	CYTOGENETIQUE BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE, HYGIENE BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA	CHU
SELE	Bernard	REPRODUCTION CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE	CHU
SESSA	Carmine	CHU	CHU
SOTTO	Jean- Jacques	(surnombre)	CHU
STAHL	Jean-Paul Jean-	MALADIES INFECTIEUSES	CHU
TIMSIT	François	REANIMATION MEDICALE	CHU
TONETTI	Jérôme	CLINIQUE D'ORTHOPEDIE ET DE TRAUMATOLOGIE	CHU
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU
VANZETTO	Gérald	CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES	CHU
VUILLEZ	Jean- Philippe	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE	CHU
ZAOUI	Philippe	NEPHROLOGIE CHU	CHU
ZARSKI	Jean-Pierre	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE	CHU

**LISTE DES MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

ARTIGNAN	Xavier	Cancérologie et hématologie	CHU
BOTTARI	Serge	Biologie Cellulaire	CHU
BOUTONNAT	Jean	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule	CHU
BRENIER-PINCHART	M. Pierre	Parasitologie	CHU
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale	CHU
CALLANAN	Mary	Génétique	IAB
CARAVEL	Jean-Pierre	Biophysique et Traitement de l'Image	CHU
CRACOWSKI	Jean-Luc	Laboratoire de Pharmacologie	CHU
CROIZE	Jacques	Bactériologie-Virologie	CHU
DEMATTEIS	Maurice	Lab. Exploration fonctionnelle cardio- respiratoire	CHU
DERANSART	Colin	Neurologie LAPSEN	UFR BIOLOGIE
DROUET	Christian	Immunologie	CHU
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie SUD	CHU
FAURE	Anne-Karen	Département de génétique et procréation	CHU
FAURE	Julien		
GARBAN	Frédéric	Hématologie Clinique	CHU
GAVAIH	Gaëtan	Médecine gériatrique et communautaire	CHU
GRAND	Sylvie	Radiologie et Imagerie Médicale (I.R.M.)	CHU
GUERIN-EYSSERIC	Hélène	Médecine Légale	CHU
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie du développement et de la reproduction	CHU
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie Obstétrique	CHU
JACQUOT	Claude	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale	CHU
KAHANE	Philippe	Physiologie	CHU
LABARERE	José	Dépt. de Veille Sanitaire	CHU
LAPORTE	François	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU
LARDY	Bernard	Laboratoire d'enzymologie	
		6 ^{ème} étage	CHU

**LISTE DES MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS
HOSPITALIERS**

LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires	CHU
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la Santé (Mal. Inf.)	CHU
MORAND	Patrice	Bactériologie-Virologie	CHU
MOREAU-GAUDRY	Alexandre		
MOUCHET	Patrick	Physiologie	CHU
PASQUIER	Dominique	Anatomie et Cytologie Pathologiques	CHU
PELLETIER	Laurent	Biologie Cellulaire	CHU
PERNOD	Gilles	Hématologie	CHU
RAY	Pierre	Génétique.BDR	CHU
RENVERSEZ	J.Charles	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU
RIALLE	Vincent	Information et informatique Médicale	CHU
RINGEISEN	François	Départ. de Cancérologie et d'Hématologie	CHU
ROSIER	Virginie	Radiologie et Imagerie médicale	CHU
PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et Biologie moléculaire	CHU
PALOMBI	Olivier	Clinique de Neurochirurgie	CHU
SATRE	Véronique	Génétique chromosomique	CHU
STANKE-LABESQUE	Françoise	Laboratoire de Pharmacologie	CHU
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et Biologie Moléculaire	CHU
TAMISIER	Renaud	Physiologie	CHU
WEIL	Georges	Biostatistiques et Informatique Médicales	CHU

REMERCIEMENTS

Je souhaite exprimer mes remerciements aux personnes qui m'ont soutenu pendant mon internat et tout au long de ce travail :

*A M. le professeur JF Payen, Directeur de thèse,
pour son investissement dans la formation des internes,
pour ses conseils avisés et expérimentés qui m'ont guidé dans ce travail ;*

*A M. le Docteur P. Declety, membre du jury,
à l'origine de ce projet, pour ses encouragements et son investissement tout le long de ma thèse ;*

*A M. le Professeur O. Chabre, membre du jury,
pour ses patientes réponses à mes interrogations existentielles sur l'endocrinologie ;*

*A mes relecteurs, patients et attentifs,
qui ont dû affronter la fantaisie de mon orthographe : les membres du jury en premier lieu, mais aussi
Gilles, Julien et Marco. A mon père dont l'esprit scientifique et critique s'avère toujours bien avisé.*

*A Mlle le Docteur Isabelle,
pour les heures passées à la relecture des scanners cérébraux, pour son amitié et sa générosité ;*

*A toutes les personnes rencontrées au CHU de Grenoble :
PH, internes et assistants, infirmières, aides soignants et secrétaires, pour tous les bons moments
passés à travailler ensemble ;*

*Aux amis qui ont partagé le pain quotidien et la passion de la montagne : Paninos, Dianon, Brallouse
et Néné, Clem et Lulu, La Buse et Mitch, Rocky et tous les autres. A Fredo, compagnon de plongée
sous-marine et de tant d'aventures, et à Ben le meilleur des colocataires ;*

*A Caroline, compagne de mes songes,
qui a su être là malgré les 10.000 kilomètres qui nous séparent ;*

*A mes parents et à mes sœurs, Virginie et Julie,
pour leur amour, leur soutien et leur confiance dans mes capacités, ce qui m'a permis de faire des
études passionnantes dans les meilleures conditions possibles.*

A Guillaume, le frère que j'ai toujours eu.

RÉSUMÉ

OBJECTIFS : Établir l'incidence et les facteurs de risque associés à la survenue d'une insuffisance surrénale sévère (ISS) dans les premiers jours après un traumatisme crânien (TC) en réanimation.

TYPE D'ÉTUDE : Étude prospective observationnelle.

PATIENTS ET MÉTHODES : 48 patients hospitalisés en réanimation suite à un TC (score de Glasgow 3-14) ont été inclus dans cette étude d'avril 2007 à juillet 2008. Un bilan endocrinien systématique était réalisé entre J2 et J5 post-TC : cortisolémie basale et après stimulation par tétracosactide (Synacthène®), TSH, T3L, T4L, prolactine et IGF-1. L'ISS était définie par : cortisolémie basale < 138 nmol/l (5 µg/dl). Les données cliniques ont été recueillies entre l'admission et le bilan endocrinien. Les comparaisons ont été faites par les tests du Chi2 et de Mann-Whitney

RÉSULTATS : 16/48 patients présentaient une ISS précoce. 12/16 patients étaient répondeurs au test de stimulation par Synacthène®, ce qui démontre l'origine centrale de leur ISS précoce. L'ISS est associée à un devenir neurologique (Glasgow Outcome Scale) moins favorable à la sortie de réanimation (p=0.034). L'ISS est également associée à davantage d'épisodes d'hypertension intracrânienne (HTIC) (p=0.022), à un besoin en dobutamine plus important (p=0.015), à l'administration de thiopental (p=0.005) ou d'une osmothérapie (p=0.014), ainsi qu'à davantage de lésions cérébrales au scanner : lésions bilatérales (p = 0.0005), lésions frontales (p=0.005).

CONCLUSION : Ce travail rapporte une incidence élevée de l'ISS, d'origine majoritairement centrale à la phase précoce d'un TC, et son association à un pronostic neurologique défavorable. Ceci pose la question d'une responsabilité de l'ISS dans le pronostic neurologique, par le biais des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS), et donc du dépistage et du traitement de l'ISS à la phase aiguë des TC.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the prevalence and predisposing factors of severe adrenal insufficiency (SAI) after traumatic brain injury (TBI) during the acute post-injury period in intensive care unit.

STUDY DESIGN: Prospective cohort study.

PATIENTS: The study concerned 48 patients hospitalized in intensive care unit from April 2007 to July 2008 following a TBI (3-14 Glasgow score).

METHODS: Endocrinal assessment was systematically performed between J1 and J7 after TBI: basal cortisol level and 250µg tetracosactide (Synacthène®) stimulation test, TSH, T3L, T4L, prolactin and IGF-1. SAI was defined by cortisol level <138nmol/l (5µg/dl). Comparisons between groups were based on Chi2 and Mann-Whitney tests.

RESULTS: 16/48 patients had an early SAI. 12 of 15 SAI subjects responded to Synacthène® test, demonstrating the central origin of their early SAI. Their global outcome (Glasgow Outcome Scale) was less favorable (p=.034) compared with patients without SAI. Those with SAI had more frequent intracranial hypertension (ICHT) phases (p=0.022), needed higher dose of dobutamine (p=.015), and required more often thiopental infusion (p=.005) or osmotherapy (p=.014). On CTScan, bilateral (p=.0005) and frontal (p=.005) contusions were associated with SAI.

CONCLUSION: This work reports a high occurrence of early SAI post TBI which is associated with poor outcomes. SAI most likely takes place in the pituitary gland. These results raise the question of SAI's responsibility in neurologic prognosis, due to systemic secondary brain injury, and furthermore the question of screening and substitution of ISS in acute phase post TBI.

INTRODUCTION

Avec une incidence de 150 à 300 pour 100 000 habitants, les traumatismes crâniens (TC) constituent un problème majeur de santé publique. Ils sont à l'origine de déficiences motrices, sensorielles et cognitives parfois gravissimes et représentent la première cause de décès chez l'enfant et le jeune adulte en France (1). Dans ce contexte, la recherche de nouveaux traitements pour diminuer la morbidité de cette pathologie est un réel enjeu. Des données récentes ont montré que les TC peuvent être responsables d'altérations de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Jusque vers les années 2000, on a largement sous-estimé, voire ignoré, les conséquences que pouvaient avoir les TC sur l'axe hypophysaire. Une première étude datant de 1942 avait même estimé la prévalence des insuffisances hypothalamo-hypophysaires (IHH) suite à un TC à seulement 0.7% (1). Ce domaine d'études a largement évolué depuis environ 10 ans suite à de nombreuses publications rapportant une prévalence des IHH à long terme chez les survivants de TC pouvant atteindre 50% des patients (1-3). En rapport avec ces données contemporaines, la pratique de bilans biologiques systématiques est actuellement recommandée par plusieurs groupes d'experts (1, 4-7) lors de la phase de réhabilitation. Cependant, à la phase aiguë des TC, peu de données sont disponibles sur l'incidence de ces déficits hypothalamo hypophysaires qui peuvent toucher les axes corticotrope, thyroïdote, somatotrope, gonadotrope, post hypophysaire (8-11). En particulier il a été décrit récemment la survenue fréquente et précoce d'une insuffisance surrénale (IS), dans la phase aiguë ou semi aiguë des TC (12-17). En ce qui concerne l'IS on souligne que son diagnostic est complexe dans la mesure où il suppose un diagnostic en deux étapes : 1) démonstration d'une insuffisance surrénalienne 2) démonstration de son origine hypothalamo-hypophysaire plutôt que périphérique (surrénalienne). La deuxième étape n'étant pas toujours réalisée dans les études antérieures, la distinction entre insuffisance surrénale périphérique et centrale n'est pas toujours possible.

Dans ce travail nous utiliserons les termes « insuffisance surrénale » pour désigner une insuffisance surrénalienne quelle que soit son origine, « insuffisance corticotrope » lorsque l'insuffisance surrénalienne est d'origine centrale (hypothalamo hypophysaire) démontrée et « insuffisance surrénale périphérique » lorsqu'elle est d'origine périphérique démontrée.

Dans le cadre de la mise en place d'une filière de soins permettant le suivi endocrinologique des patients victimes d'un TC hospitalisés en réanimation, nous avons réalisé une étude observationnelle prospective sur les patients pris en charge au sein du CHU de Grenoble. Cette filière a pour but d'organiser le dépistage précoce et tardif des IHH, d'informer le patient ou son entourage sur les risques de survenue d'une IHH, et d'assurer le suivi neuroendocrinien des patients post-réanimation. Elle impliquait donc les services de réanimation, d'endocrinologie, de rééducation fonctionnelle (intra et hors CHU) ainsi que les médecins traitants.

L'objectif principal était d'évaluer l'incidence des insuffisances surrénales sévères (ISS), définies par une cortisolémie basale inférieure à 138 nmol/l soit 5 µg/dl, à la phase aigue des TC. Les objectifs secondaires consistaient à rechercher :

- l'origine centrale ou périphérique de l'insuffisance surrénale,
- les facteurs de risque de survenue d'une ISS,
- une corrélation entre la présence d'une ISS et la présence d'autres IHH,
- un lien entre la présence d'une ISS et le devenir du patient évalué par Glasgow Outcome Scale (GOS) (18) à la sortie de la réanimation et après 1 an d'évolution.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

POPULATION ÉTUDIÉE

Les patients inclus dans l'étude devaient être âgés de plus de 16 ans, et avoir été admis en Réanimation Chirurgicale Polyvalente ou en Réanimation Neurochirurgicale au CHU de Grenoble pour prise en charge d'un TC avec ou sans lésions associées. Les critères d'exclusion comprenaient les situations suivantes : TC d'origine balistique, pathologie hypophysaire préexistante avérée ou suspectée, traitement hormonal substitutif de l'axe hypothalamo-anté-hypophysaire, et notamment tout traitement par corticoïdes précédant le TC ou initié entre le TC et le bilan endocrinien (BE) en réanimation.

ÉVALUATION PRÉCOCE DES AXES HYPOPHYSAIRES

- *Dépistage précoce*

Pour tous les patients inclus dans l'étude, un bilan hormonal systématique était réalisé environ 72h après le TC dans le cadre d'une procédure de service établie par la filière de soins. Les dosages étaient effectués le matin vers 5-6h au moment du bilan habituel : cortisolémie basale (T0) et après test de stimulation par 250µg de corticotropine (Synacthène®) intraveineuse (T60), thyroxine libre (T4_L), tri-iodothyroxine libre (T3_L), Thyroïd-Stimulating Hormone (TSH), Insuline Growth Factor 1 (IGF-1), prolactinémie (PRL). Les dosages de cortisol et de TSH étaient effectués par électrochimiluminescence sur système automatisé E170 ECL* Technology Measuring Unit™ (Roche Diagnostics, Meylan, France). Les dosages de T3L et de T4L étaient effectués par technique RIA à l'iode125 (Kit Beckman™). L'IGF1 a été réalisé par technique IRMA (Kit Diasorin™) ainsi que la prolactine.

L'apparition d'un diabète insipide était dépistée selon le protocole du service :

- surveillance horaire de la diurèse à la phase aiguë
- mesure de la densité urinaire si diurèse > 4 ml/kg/h pendant 2h (mesure mécanique sur échantillon d'urine)
- surveillance pluriquotidienne de la natrémie

Après la réalisation du bilan endocrinien, l'occurrence d'un diabète insipide (DI) ou l'administration d'une opothérapie par hormone antidiurétique, par hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC), ou par hormones thyroïdiennes étaient relevées.

Les troubles de l'homéostasie en rapport avec une IS sont recherchés : épisodes d'hypoglycémie inférieure à 4.4 mmol/l et épisodes d'hyponatrémie inférieure à 134 mmol/l.

- ***Définitions des anomalies***

L'ISS a été définie par une cortisolémie basale < 138 nmol/l (5 µg/dl) (16). Une réponse normale au test au Synacthène® (TS) a été définie par une augmentation de la cortisolémie ($\Delta c = T_{60} - T_0$) supérieure à 250 nmol/l (9 µg/dl) (9, 11). En l'absence de valeur de référence pour les autres axes hypophysaires au cours du TC, les valeurs de référence du laboratoire étaient retenues : 11.5-23 pmol/l pour la T_{4L} , 2.5-5.8 pmol/l pour la T_{3L} , 0.27-4.2 mUI/l pour la TSH et 30-545 µUI/ml pour la prolactine. Les valeurs normales de l'IGF-1 étaient définies selon l'âge du patient : 214-562 ng/ml (17-20 ans), 130-376 ng/ml (21-25 ans), 110-275 ng/ml (26-30 ans), 110-273 ng/ml (31-35 ans), 100-247 ng/ml (36-45 ans), 82-222 ng/ml (46-55 ans), 77-219 ng/ml (56-65 ans). Le DI était défini par une polyurie > 4 ml/kg/h associée à une natrémie > 145mmol/l et à une densité urinaire < 1005.

DONNÉES COLLECTÉES

Les données générales collectées étaient : l'âge au moment du TC, le sexe, le poids, l'Injury Severity Score, l'IGS II, le score ASA avant le TC, les durées de séjours en réanimation, à l'hôpital et en rééducation. La phase aigue en réanimation était définie par la période comprise entre l'admission du patient dans le service et la réalisation du bilan endocrinien (BE) vers la 72^{ème} heure.

- ***ACSOS et critères de gravités du TC***

Le GCS initial, la présence d'un traumatisme à haute cinétique, le diamètre et la réactivité pupillaire (présence d'une mydriase aréactive unilatérale ou bilatérale), la présence d'une hypotension (PAS<90mmHg), la présence d'une hypoxie (SpO₂<90% ou PaO₂<8KPa), d'une hypocapnie (PaCO₂<4KPa), d'une hyponatrémie (Na<134mmol/l), d'épisodes d'hypoglycémie (<4.4mmol/l) et la présence d'une anémie (Hb<9g/dl ou Ht<0.25) étaient relevés. Ces paramètres étaient recherchés lors de la prise en charge par le SAMU, au déchocage, puis lors de la phase aigue en réanimation, sauf pour l'Hb, l'Ht, la natrémie et la PaO₂ qui n'étaient pas mesurés en pré-hospitalier. En fonction du bilan lésionnel traumatique, les patients étaient classés en deux groupes : TC isolé ou TC avec polytraumatisme.

- ***Hémodynamique cérébrale***

Pour les patients bénéficiant d'un monitoring de la pression intracrânienne (PIC), la présence d'une hypertension intra-crânienne (HTIC) ou d'une hypoperfusion cérébrale était recherchée lors de la phase aigue en réanimation. L'HTIC était quantifiée par le nombre d'heures de PIC>25mmHg par 24 heures et l'hypoperfusion cérébrale par le nombre d'heures de PPC<55mmHg par 24 heures.

- ***Les données TDM***

Toutes les images ont été relues par un radiologue sénior, qui ne connaissait pas le statut ISS ou non-ISS des patients. Les lésions tomodensitométriques suivantes sont répertoriées : hématome sous-dural (HSD), hématome extra-dural (HED), hématome intra-crânien (HIC) inférieur ou supérieur à 25 mm, fracture de la selle turcique ou de la base du crâne, pneumencéphalie traumatique, effet de masse (citernes anormales ou déviation ligne médiane ≥ 5 mm), lésions parenchymateuses bilatérales, lésions parenchymateuses frontales.

- ***Les thérapeutiques***

Sur le plan pharmacologique, l'utilisation d'étomidate, de propofol, de thiopental, d'une osmothérapie (par mannitol ou sérum salé hypertonique), d'une hypothermie thérapeutique ($T < 35.5^{\circ}\text{C}$) et l'utilisation de noradrénaline > 1 mg/h ou de dobutamine > 20 mg/h étaient relevées, que ces thérapeutiques soient utilisées par le SAMU, au déchocage ou lors de la phase aigüe en réanimation. Sur le plan chirurgical, la nécessité de réaliser en urgence l'évacuation d'un processus hémorragique intra-crânien était également relevée.

- ***Séquelles fonctionnelles***

L'évaluation des séquelles neurologiques a été réalisée à l'aide du GOS défini par : GOS1=décès, GOS2=état végétatif permanent, GOS3=handicap sévère, GOS4=handicap modéré et GOS5=bonne récupération (18). Il a été établi à la sortie de réanimation, puis après un an d'évolution. Le GOS à 1 an était évalué soit sur les comptes-rendus des services de rééducation, soit sur appel téléphonique pour les patients à domicile. Une évolution défavorable était définie par un score de 1 ou 2.

ANALYSE DES DONNÉES

Les données sont exprimées sous forme de moyenne et de déviation standard (moy \pm SD). La comparaison entre les groupes ISS et non-ISS a été réalisée soit par des tests Chi2 pour les fréquences observées, soit par test de Mann-Whitney pour les variables non paramétriques. Une analyse multivariée par régression logistique a été réalisée pour déterminer les facteurs indépendants associés à l'ISS. Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel STATVIEW 5.0 (SAS Institute Inc.). Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme significative.

RÉSULTATS

DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES

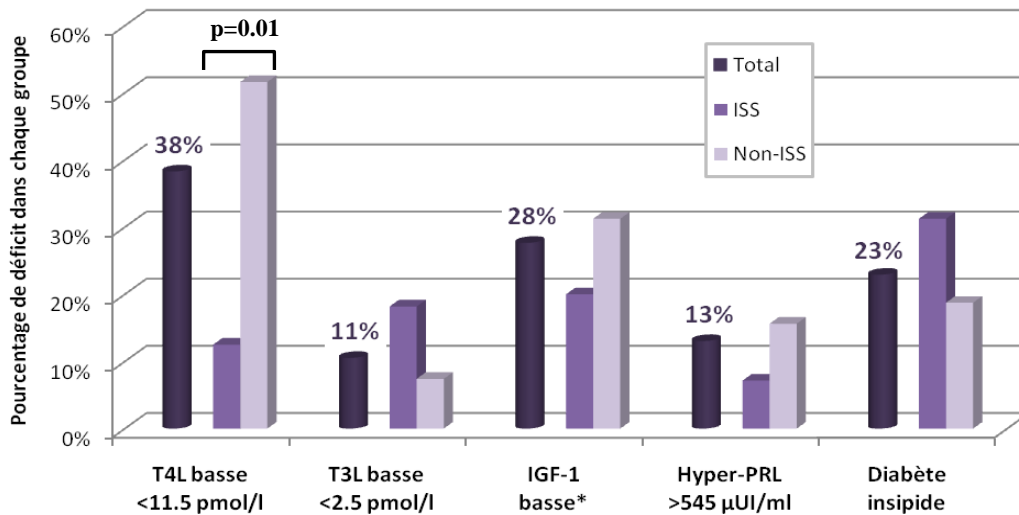
Entre avril 2007 et juillet 2008, 48 patients (36 hommes et 12 femmes) d'âge moyen 35 ± 16 ans admis en réanimation pour TC isolé (21 patients) ou avec lésions associées (27 patients) ont été inclus dans cette étude. L'IGS2 moyen était de 42 ± 12 , l'Injury Severity Score de 31 ± 11 et la durée moyenne de ventilation mécanique (VM) était de 20 ± 13 jours. Quatre patients sont décédés en réanimation. Le TC était grave pour 28 patients (GCS inférieur ou égal à 8), modéré pour 19 patients (GCS initial entre 9 et 13) et léger pour 1 patient (GCS 14 ou 15). Tous les TC modérés ou légers se sont aggravés secondairement ou ont bénéficié d'un geste neurochirurgical en urgence pour évacuer un hématome. Tous les patients étaient sous VM et sédation continue (propofol et/ou midazolam, sufentanil). 45 patients sur 48 ont bénéficié d'une surveillance de leur pression intracrânienne (PIC) avec un objectif de pression de perfusion cérébrale (PPC) entre 60 et 70 mmHg, selon le protocole du service.

INCIDENCE DES ISS

Une ISS précoce a été diagnostiquée chez 16 patients (groupe ISS) dont la cortisolémie basale était à 62 ± 23 $\mu\text{mol/l}$ versus 408 ± 171 $\mu\text{mol/l}$ dans le groupe non-ISS (n=32). Dans le groupe ISS, 12 patients étaient répondeurs au TS, 3 étaient non-répondeurs et 1 n'a pas été testé. L'augmentation de cortisol après TS ($\Delta c = T_{60} - T_0$) était comparable dans les deux groupes. Six patients du groupe ISS ont été traités par HSHC après le bilan endocrinien. Dans la cohorte, 18 patients présentaient une baisse de la T_{4L} (38%), 4 une baisse de la T_{3L} (11%), 13 une baisse de l'IGF-1 (28%), 6 une hyperprolactinémie (13%), et 11 un DI (23%). Les patients présentant une T_{4L} abaissée avaient une TSH normale (17) ou basse (1), en faveur d'une insuffisance thyroïdienne. Il n'existait pas de corrélation entre la présence d'une ISS et la diminution de sécrétion hormonale des autres axes hypophysaires (Figure 1). Au contraire, les taux de T_{4L} (13.7 ± 2.5 vs 11.5 ± 3.4 pmol/l, $p=0.044$) et d'IGF-1 (189 ± 56 vs 150 ± 78 pg/l, $p=0.013$) étaient supérieurs dans le groupe ISS versus non-ISS (Tableau 2).

Figure 1

Fréquences des perturbations hormonales des axes hypophysaires dans l'ensemble de la cohorte et selon la présence ou non d'une ISS, à la phase aigue post-TC. (* valeur normale de l'IGF-1 en fonction de l'âge, PRL=prolactine)



DONNÉES CLINIQUES ASSOCIÉES AUX ISS

• Données générales

Il n'existe pas de différences significatives entre les groupes ISS et non-ISS, en termes d'âge, de sexe, d'Injury Severity Score, d'IGS II, de score ASA, de TC isolé ou non, de durée moyenne de séjour ou de VM. Les principaux résultats sont résumés dans le Tableau 1. Aucun patient ne présentait de traumatisme surrénalien au scanner initial, ni de choc septique au moment du BE. Sur le plan biologique, la natrémie et la protidémie étaient comparables dans les 2 groupes, la glycémie qui était significativement plus basse ($p=0.0027$) dans le groupe ISS.

• Gravité initiale, ACSOS et HTIC

L'apparition d'une ISS n'était pas associée au GCS, ni à la présence d'un traumatisme à haute cinétique, ni à la présence d'un signe de focalisation ou d'une mydriase aréactive, et ni à la nécessité de réaliser un geste neurochirurgical. Par contre, elle était associée à l'apparition d'une HTIC pendant la phase aigue ($p=0.01$). La survenue d'ACSOS était comparable dans les 2 groupes sauf pour les épisodes d'hypoglycémie qui étaient plus fréquents ($p=.0015$, $OR=5.6$) dans le groupe ISS (Tableau 1). Au niveau de l'imagerie TDM, l'ISS était fortement associée à la présence de lésions parenchymateuses bilatérales (14/16 vs 11/32, $p=0.0005$) ou frontales (15/16 vs 17/32, $p=0,005$) (ISS vs non-ISS). Les autres types de lésions étaient comparables dans les 2 groupes (Tableau 3).

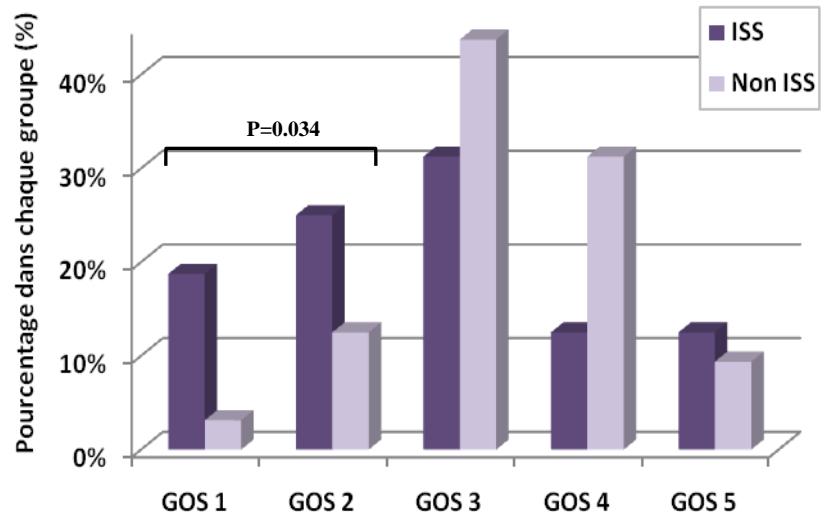
- **Les thérapeutiques**

Tous les patients ont reçu des amines (noradrénaline et/ou dobutamine). Si la fréquence des épisodes hypotensifs était comparable dans les deux groupes, les besoins en dobutamine étaient plus importants lorsqu'il existait une ISS ($p=0.015$), par contre les besoins en noradrénaline étaient comparables. Dans le groupe ISS, le thiopental (8/16 vs 4/32, $p=0.005$) et l'osmothérapie (13/16 vs 14/32, $p=0.034$) étaient plus fréquemment utilisés (ISS vs non-ISS), ce qui n'était pas le cas pour l'étomidate ($p=0.27$). La température était significativement plus basse dans le groupe ISS le jour du BE. La mise en place d'une hypothermie thérapeutique était plus souvent requise dans le groupe ISS mais non significatif ($p=0.06$), par contre son utilisation était indépendante de l'administration de thiopental ($p=0.23$). La prescription d'une hypothermie thérapeutique ou d'une osmothérapie était fortement corrélée à la présence d'une HTIC ($p=0.0052$ et 0.0051 respectivement) (Tableau 1).

- **Séquelles fonctionnelles**

Le devenir neurologique à la sortie de réanimation a été moins favorable dans le groupe ISS : 7/16 patients avaient un GOS péjoratif (1 ou 2) versus 5/32 dans le groupe non-ISS ($p=0.034$) (Figure 2). Par contre, il n'existait pas de différences en termes de durée de séjour en rééducation, de retour à domicile ou de GOS après un an d'évolution. La mortalité (GOS 1) était plus élevée dans le groupe ISS (3/16) versus non-ISS (1/32) mais non significatif ($p=0.065$) (Tableau 1).

Figure 2
Glasgow Outcome Scale (GOS) à la sortie de la réanimation selon la présence ou non d'une ISS.



- **Analyse multivariée**

Après régression logistique, l'analyse multivariée montrait que seules l'utilisation du thiopental ($p=0.042$) et la présence de contusions bilatérales au scanner ($p=0.0056$) constituaient des facteurs de risques indépendants de survenue d'une ISS.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients selon la présence ou non d'une ISS.
(* données recueillies entre le TC et le jour du bilan endocrinien, ^{BE} dosages réalisés en même temps que le bilan endocrinien).

	ISS	Non-ISS	p
Nb de patients	16	32	
Le jour du TC			
Age (ans)	32 ± 13	38 ± 17	.32
Hommes / femmes	11/5	25/7	.48
Score ASA avant le traumatisme	1.4 ± 0.6	1.4 ± 0.6	.87
Injury Severity Score	30 ± 14	31 ± 9	.36
IGS II	44 ± 12	41 ± 12	.41
GCS initial par le Samu	7 ± 4	8 ± 3	.32
Présence d'une mydriase (n)	5	4	.17
Geste neurochirurgical (n)	5	6	.33
ACSOS à la phase aiguë			
PAS au SAMU (mm Hg)	110 ± 23	112 ± 34	.94
PaO2 au Déchocage (KPa)	28 ± 13	32 ± 18	.49
PaCO2 au Déchocage (KPa)	5 ± 0.8	5.2 ± 0.7	.38
Hypotension (PAS<90 mmHg)*	3	12	.19
Hypoxie (SpO2<90% ou PaO2<60mmHg)*	2	5	.77
Anémie (Ht<25% ou Hb<9g/dl)*	5	12	.67
Administration drogue IV			
Étomidate (n)*	12	28	.27
Propofol (n)*	14	31	.20
Thiopental (n)*	8	4	.005
Osmothérapie (n)*	13	14	.014
NA > 1mg/h (n)*	8	18	.68
DOBU > 20mg/h (n)*	7	4	.015
Équilibre biochimique			
Protidémie (g/l) ^{BE}	59 ± 7	56 ± 7	.16
Natrémie (mmol/l) ^{BE}	146.5 ± 7.6	143.4 ± 6.8	.22
Natrémie ≤ 134 mmol/l par 24h*	0.13 ± 0.22	0.13 ± 0.21	.9
Glycémie (mmol/l) ^{BE}	5.5 ± 1.2	6.7 ± 1.3	.0015
Hypoglycémie ≤ 4.4 mmol/l par 24h*	0.4 ± 0.4	0.1 ± 0.1	.0027
Gestion thermique			
Hypothermie thérapeutique (n)*	14	20	.06
Température (°C) ^{BE}	34.9 ± 1.3	35.9 ± 1.5	.03
Hémodynamique cérébrale			
PIC > 25 mmHg (n)*	13/16	12/29	.01
PIC > 25 mmHg (nb heures/ 24h)*	4.4 ± 6.2	1.7 ± 3.8	.027
PPC < 55 mmHg (nb heures /24h)*	5 ± 9	2 ± 3	.39
Devenir à la sortie de la réanimation			
Mortalité (n)	3	1	0.065
GOS 1, 2	7	5	.034
GOS ≥ 3	9	27	
Durée Séjour en Réanimation (jour)	25 ± 17	36 ± 37	.29
Durée de ventilation mécanique (jour)	18 ± 12	21 ± 13	.39

Tableau 2 : Caractéristiques des axes hypothalamo-hypophysaires selon la présence ou non d'une ISS à la phase aigüe du TC. (BE=bilan endocrinien)

	ISS	Non-ISS	p
Nb de patients	16	32	
Délai entre le BE et le traumatisme (h)	77 29	77 28	.79
Axe anté-hypophysaire (BE)			
Cortisolémie basale à 7h (nmol/l)	62 ± 23	408 ± 171	<.0001
Non répondeur test au Synacthène® (n)	3/15	6/26	.82
IGF-1 (ng/l)	189 ± 56	150 ± 78	.013
T4 _L (pmol/l)	13.7 ± 2.5	11.5 ± 3.4	.044
T3 _L (pmol/l)	3.1 ± .7	3.5 ± .9	.23
TSH (mUI/l)	1.3 ± 1.3	1.6 ± 1.6	.60
Perturbations hormonales anté-hypophysaires			
T4 _L < 11.5 pmol/l	2	16	.01
T3 _L < 2.5 pmol/l	2	2	.33
Baisse de l'IGF-1 (n)	3	10	.42
Traitement substitutif après le BE			
HSHC (n)	6	7	.25
T3 (n)	0	1	.47
T4 (n)	1	1	.61
Axe post-hypophysaire			
Prolactine (μUI/ml)	327 ± 223	371 ± 234	.35
Hyperprolactinémie (n)	1	5	
Diabète insipide	5	6	.34
Avant bilan endocrinien (n)	4	5	.43
Après bilan endocrinien (n)	4	6	.62

Tableau 3 : Comparaison des lésions présentes sur le scanner réalisé le jour du TC, selon la présence ou non d'une ISS.

	ISS	Non-ISS	p
Nb de patients	16	32	
HSD	5	14	.40
HED	5	6	.33
HSA	14	22	.16
Contusions hémorragiques			.18
Aucune	0	6	
< 25mm	12	20	
> 25 mm	4	6	
Fracture base du crâne	6	9	.51
Pneumencéphalie	6	6	.16
Effet de masse	7	10	.40
Lésions parenchymateuses bilatérales	14	11	.0005
Contusions frontales	15	17	.005

DISCUSSION

- *Définition des ISS*

Il n'existe pas de consensus sur les modalités d'évaluation de l'axe surrénalien chez le patient en réanimation. Le manque de validité des tests diagnostiques amène les différents auteurs à utiliser des tests et des valeurs seuils très hétérogènes, probablement à l'origine de la forte variabilité des incidences de l'IS selon les études (19). Ainsi, pour établir le diagnostic d'IS, certaines études ne mesurent que la cortisolémie basale à 8h ou la concentration plasmatique d'ACTH, d'autres associent un test de stimulation de la surrénale ou de l'axe hypothalamo-hypophysaire : test au Corticotropin-Releasing Factor (CRF) (20), test au glucagon (12) ou encore test de tolérance à l'insuline, cependant ce dernier test est contre-indiqué à la phase aigüe du TC. Le seuil de référence de la cortisolémie retenu pour affirmer la présence d'une IS varie lui aussi entre 138 et 552 nmol/L selon les études (19). Les études s'intéressant à la phase aigüe des TC n'échappent pas à cette problématique, aucune n'ayant retenu le même critère diagnostique (Tableau 4). Il est montré que dans une même cohorte, l'incidence des IS post-TC varie de 25 à 100% en fonction du critère retenu (21). Actuellement, deux seuils sont souvent retenus dans la littérature comme valeur de référence pour définir une IS au cours d'une pathologie aigüe : 414 nmol/l (15µg/l) (9, 22, 23) et plus récemment 276 nmol/l (10µg/l) par une conférence de consensus internationale (11). La cortisolémie mesure le cortisol libre biologiquement actif (dosage non réalisé en routine actuellement) et le cortisol lié aux protéines inactif (albumine ou protéine spécifique). Lors des pathologies aigües, la cortisolémie totale pourrait sous-évaluer la quantité de cortisol libre actif par diminution des protéines plasmatiques. La protidémie étant comparable entre les groupes ISS et non-ISS, ce biais ne semble pas intervenir dans nos résultats.

Dans notre étude, nous avons choisi de définir les ISS par un seuil de cortisol particulièrement bas pour sélectionner les patients pour lesquels le déficit est certain, et pour lesquels la substitution présenterait probablement le plus de bénéfice. Le dosage était réalisé vers 5-6h du matin pour des raisons d'organisation de service mais cet horaire ne perturbe pas l'interprétation car, au cours d'une affection aigüe, la synthèse de cortisol perd son rythme circadien pulsatile, et devient continue (9).

Par ailleurs, il nous a semblé important de combiner cortisolémie et test de stimulation des surrénales pour préciser l'origine de l'ISS. Dans le groupe ISS, une réponse positive au TS prouve l'intégrité fonctionnelle des surrénales, et suggère donc indirectement une IS d'origine corticotrope. A contrario, une non-réponse au TS affirme une IS d'origine périphérique. Notons que l'insuffisance corticotrope peut, elle aussi, induire une non-réponse au TS résultant de la mise au repos des surrénales, mais ce mécanisme ne peut intervenir dans notre cohorte car il ne s'installe qu'après plusieurs semaines. Nous n'avons pas réalisé de test de stimulation spécifique de l'hypophyse. En effet, si ces tests présentent l'avantage de pouvoir démontrer directement l'atteinte centrale, ils sont aussi plus difficiles à mettre en œuvre et ne font pas partie, contrairement au TS, des examens de routine utilisés en réanimation.

- **Données de la littérature**

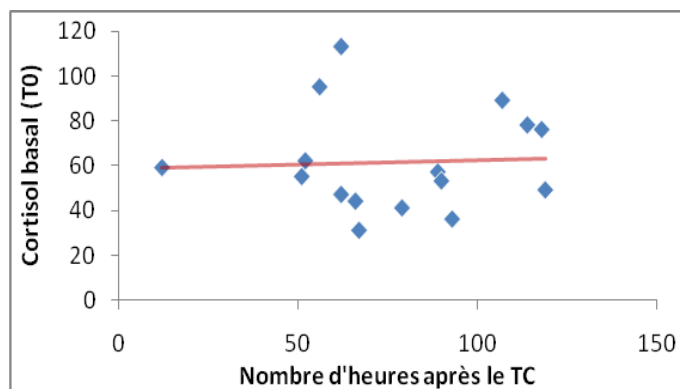
Entre 1971 et 2000, 6 études cliniques ont évalué les déficits précoces de l'axe surrénalien suite à un TC. Elles sont cependant peu significatives car les cohortes étaient réduites, qu'aucun test de stimulation n'était utilisé et que les données concernant le statut hémodynamique ou les thérapeutiques utilisées n'étaient pas recueillies (16). Depuis 2004, 7 nouvelles études prospectives ont concerné la phase aigue ou semi-aigue des TC. Elle montrent (Tableau 4) que l'incidence des IS était élevée et leur apparition très précoce (12, 14-17, 20, 24).

Tableau 4 : Incidences des insuffisances surrénales à la phase aigue des TC, retrouvées par sept études prospectives. (NR = Non renseigné, *test principal, TS = test au Synacthène)

ETUDES PROSPECTIVES						
	Effectifs	Délais après TC	Au moins 1 déficit	Insuffisance surrénale	Test utilisé	Valeur Seuil diagnostic nmol/l (µg/dl)
Agha et al. 2004 (12)	50	12 jours [7 à 20 jours]	NR	16%	Test Glucagon	Pic cortisol < 450 (16.3)
Dimopoulou et al. 2004 (20)	40	20 jours [7 à 60 jours]	NR	24%	TS à 1µg* Test CRF 100µg	Pic cortisol T30 < 496 (18) Pic cortisol < 552 (20)
Cohan et al. 2005 (16)	80	De J1 à J9 2 dosage/j	NR	53% (31%)	Cortisolémie	2 mesures < 414 (15) ou 1 mesure < 138 (5)
Klose et al. 2007 (14)	46	0 à 12 jours	76%	4%	TS à 250µg	Pic cortisol T30 < 500 (18)
Tanriverdi et al. 2007 (15)	104	24h	NR	9%	Cortisolémie	Cortisol < 193 (7)
Llompert-Pou 2008 (24)	165	24 à 48h	53%	24%	Cortisolémie ou TS à 250µg	Cortisol < 138 (5) ΔCortisol < 250 (9)
Kleindienst et al. 2009 (17)	71	J1, J3 et J7	70%	22, 25 et 18%	Cortisolémie	Cortisol < 290 (10.5)

L'incidence des IS est très variable d'une étude à l'autre, de 4% à 53%, probablement pour les raisons de tests diagnostiques déjà abordés mais aussi pour des raisons de délais très variables allant de 24h à 20 jours entre les dosages et le TC. Quatre études (15-17, 24) ont réalisé un dépistage endocrinien systématique très précoce (24 à 48 heures), des perturbations de la sécrétion cortisolique sont retrouvées dès les premières heures qui suivent le TC. Dans l'étude la plus précoce (15) (dosage réalisé à moins de 24h du TC), 9% des victimes présentaient une IS, 40% une insuffisance gonadotrope, 20% une insuffisance somatotrope, et 4% une insuffisance thyroïdienne. En comparaison, nous avons retrouvé un pourcentage plus élevé d'IS dans notre cohorte (33% vs 9%) alors que notre valeur seuil était sensiblement plus basse (138 nmol/l vs 193 nmol/l). Les dosages de notre étude étant réalisés plus tardivement après le TC (72h vs 24h), l'hypothèse de mécanismes apparaissant secondairement et intervenant dans la survenue d'une IS doit être considérée. Toutefois, dans le groupe ISS, les déficits cortisoliques sont apparus de façon homogène indépendamment du temps entre le dosage et le traumatisme, comme le montre la Figure 3.

Figure 3 : Cortisolémie basale (mmol/l) en fonction du délai entre le prélèvement et le TC (heures) dans le groupe ISS. Droite de régression linéaire représentée en rouge.



• *Physiopathologie de l'ISS*

A ce jour, les mécanismes induisant une IS chez les victimes de TC ne sont pas clairement identifiés. Des IS d'origines centrale ou périphérique sont décrites. Dans notre étude, le fait que la majorité des patients (12/15) présentant une ISS aient répondu au TS milite en faveur d'une origine centrale prépondérante. Plusieurs études à la phase aigüe du TC ont aussi démontré l'origine corticotrope de certaines IS, soit par la baisse de l'ACTH circulante qui était étroitement associée à la diminution du cortisol (12, 15, 16, 24), soit par non-réponse à un test de stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (12, 20), soit par l'intermédiaire du TS (24).

On suspecte logiquement un rôle majeur des lésions morphologiques au niveau hypothalamo-hypophysaire. Les données issues de plusieurs séries autopsiques portant sur près de 500 patients décédés suite à un TC confirme la présence de lésions anatomiques de l'hypophyse dans 26 à 86% des cas (2), ces lésions sont aussi retrouvées en IRM dans 30% (25) et 64% (26) des TC. En effet, la glande hypothalamo-hypophysaire possède une structure particulièrement fragile, du fait de sa morphologie infundibulaire confinée au sein de la selle turcique d'une part, et de son réseau vasculaire nourricier de type porte irrigant le lobe antérieure, d'autre part. Par sa localisation, le système porte hypophysaire, et donc l'anté-hypophyse, sont excessivement vulnérables aux compressions mécaniques que ce soit par l'onde de choc au moment du TC ou secondairement par l'œdème cérébral (2, 27). La corrélation entre HTIC et ISS pourrait être le témoin de la mise en péril de cette vascularisation anté-hypophysaire. Par contraste, la post-hypophyse reçoit sa vascularisation directement par les artères hypophysaires inférieures, cette différence pouvant expliquer l'absence de corrélation entre la survenue d'une ISS (anté-hypophyse) et la survenue d'un DI (post-hypophyse), dans notre cohorte comme dans la littérature (12). Ainsi, le DI ne doit pas servir de signe d'alerte pour rechercher une IS, une telle attitude ferait courir le risque de méconnaître la plupart des IS.

Des altérations fonctionnelles sont aussi suspectées pour expliquer la survenue d'une IS, notamment suite à l'utilisation de drogues susceptibles d'interférer avec le métabolisme du cortisol. La première incriminée est l'étomidate qui peut induire une IS périphérique précoce et transitoire (48h) par blocage de la synthèse du cortisol au niveau des surrénales, se traduisant par une inhibition de la réponse au

TS (28). Nous n'avons pas retrouvé de relation entre l'utilisation d'étomidate et la présence d'ISS très probablement car notre dosage est réalisé à distance de l'injection d'étomidate. De plus, dans la majorité des cas, l'ISS était d'origine centrale. Le thiopental a été décrit récemment comme associé à la survenue d'une IS (16, 29), mais très peu de données sont disponibles dans la littérature. Nous avons retrouvé une forte corrélation entre l'ISS et l'utilisation de thiopental, persistant après analyse multivariée, suggérant un rôle central de cette molécule dans la genèse de l'ISS. Des études cliniques complémentaires semblent nécessaires pour préciser le mécanisme suppresseur de cette molécule sur l'axe surrénalien. L'utilisation du propofol n'était pas corrélée à la présence d'une ISS, cependant nous n'avons pas recherché un effet des fortes doses comme cela a déjà été démontré (16). D'autres molécules ont été incriminées dans la survenue d'une IS comme les hypnotiques, les opioïdes, les anti-épileptiques (9). Elles n'ont pas été évaluées dans notre étude, et peuvent donc constituer des biais. L'hypothermie thérapeutique et l'osmothérapie ne sont pas reconnues dans la littérature comme pourvoyeuses d'IS. Dans notre cohorte, elles sont associées à la survenue d'une ISS probablement par le biais de l'HTIC dont elles dépendent fortement.

- ***ISS et gravité du TC***

A ce jour, la littérature ne relève pas de corrélation entre la présence d'une IS la phase aiguë d'un TC et le GCS initial, la gravité des lésions au scanner ou la mortalité (15) ; cependant, un Injury Severity Score élevé, la présence d'ACSOS, des besoins élevés en animes (16) ou la présence d'un choc hémorragique (24) ont été identifiés comme facteurs de risque d'IS. Notre étude, n'a pas retrouvé non plus de lien direct entre l'ISS et le GCS ; par contre, l'ISS était corrélée à d'autres critères de gravité comme la présence d'une HTIC, une atteinte bilatérale en TDM ou encore à un devenir plus péjoratif, ce qui n'avait jamais été montré. Au total, on peut raisonnablement faire l'hypothèse que les TC graves sont plus exposés à la survenue d'un déficit cortisolique, particulièrement en cas de survenue d'une HTIC traitée par thiopental.

- ***Les enjeux du dépistage***

Le cortisol joue un rôle vital au sein de l'organisme : il maintient le tonus vasculaire, l'intégrité endothéliale et la perméabilité vasculaire. Il régule la répartition de l'eau totale dans l'organisme, notamment dans le compartiment vasculaire, et potentialise l'action des amines vasopressives. L'activation de l'axe corticotrope est une des réponses physiologiques adaptatives de l'organisme pour lutter contre une agression (douleur, traumatisme, hyperthermie, hypovolémie, sepsis ou chirurgie). Cette réponse est responsable d'une augmentation transitoire de la concentration plasmatique en cortisol qui est corrélée avec la sévérité de l'affection aiguë (9, 20). Ce mécanisme adaptatif est aussi retrouvé au cours des TC. Cohan et al. (16) montrent même qu'il est plus important dans un groupe de patients polytraumatisés cérébrólésés que dans un groupe de patients polytraumatisés sans TC.

L'apparition en réanimation d'une IS précoce chez le patient cérébrolésé est susceptible de ralentir sa récupération voire d'aggraver son pronostic. L'occurrence d'une IS peut induire ou pérenniser des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique (ACSOS) telles que l'hypotension (12, 20) (diminution des résistances vasculaires, diminution de la contractilité myocardique, diminution de la sensibilité aux amines vasopressives), les dysnatrémies et les dysglycémies (12, 30). Chez 80 patients victimes d'un TC modéré ou sévère, il a été montré que la présence d'une IS précoce était associée à des pressions artérielles plus basses et des besoins en amines vasopressives plus élevés (16). En rapport avec ces données récentes, la pratique de bilans biologiques systématiques est actuellement recommandée par plusieurs experts dès la phase aigüe (4, 6, 7). Schneider et al. (1) recommandent un dépistage systématique des IS dans les premiers jours suivant le TC, alors que Ghigo et al. (4) recommandent une exploration endocrinienne à la phase aigüe en fonction des données cliniques. Cependant, l'IS est responsable d'un tableau clinique peu spécifique qui peut passer inaperçu chez le patient en réanimation sédaté, ou être imputé directement au TC. Dans notre série, ni la natrémie, ni l'état hémodynamique du patient n'orientaient vers le diagnostic d'ISS. Ces dysrégulations étaient probablement masquées par une gestion très rapprochée des troubles de l'homéostasie, et par un recours à des doses plus élevées de dobutamine dans le groupe ISS. Il faut toutefois relativiser ce résultat car la posologie de la dobutamine n'a pas été corrigée en fonction du poids, et son utilisation n'était pas protocolisée à l'aide d'un algorithme validé.

Même si la question d'une substitution par HSHC au cours des états critiques demeure débattue, il a été montré que la présence d'une IS aggrave le pronostic du sujet en choc septique ou souffrant d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe, et que les glucocorticoïdes à dose physiologique semblent bénéfiques dans ces situations (9-11). Le bénéfice de l'HSHC est aussi démontré en cas d'instabilité hémodynamique chez le sujet en état mort cérébrale (31). Nous avons confirmé que l'incidence des ISS est très élevée (33%) et d'apparition très précoce après un TC sévère ou s'aggravant secondairement ; de plus l'ISS favorise très probablement la survenue d'épisodes hypoglycémiques reconnus délétères dans les états critiques (32) comme à la phase aigüe d'un TC (33-35). Dans l'état de nos connaissances, il semble raisonnable de proposer une supplémentation pour les déficits cortisoliques majeurs, cette attitude est aussi adoptée dans plusieurs études ou revues sur le sujet (1, 12, 16). Dans les autres situations, la supplémentation nécessiterait une réflexion au cas par cas en coordination avec l'endocrinologue, en attendant d'autres études évaluant le bénéfice d'une opothérapie dans cette situation. Dans notre étude observationnelle, les cliniciens avaient libre accès aux résultats du BE (qui était réalisé dans le cadre d'une procédure de service) et n'avaient reçu aucune directive particulière quant à l'instauration d'une opothérapie par HSHC. Le fait que ce traitement n'ait été prescrit que rarement chez des patients sous amines et présentant une ISS montre le manque de sensibilisation des cliniciens face à ce problème.

THÈSE SOUTENUE PAR : M. Jérôme NORMAND

TITRE : Insuffisance surrénale sévère à la phase aiguë des traumatismes crâniens en réanimation.

CONCLUSION

Avec plus de 100.000 hospitalisations par an, le traumatisme crânien (TC) représente une cause majeure de mortalité mais aussi de morbidité chez l'enfant et le jeune adulte en France. Alors que les dysfonctionnements post-traumatiques de l'axe hypothalamo-hypophysaire sont décrits dès 1942, l'importance de leur incidence et de leurs conséquences potentiellement délétères lors de la phase de réhabilitation des TC n'a été reconnue que récemment. Cependant, à la phase aiguë des TC, très peu de données sont disponibles sur l'incidence de ces déficits endocriniens, et notamment en ce qui concerne les déficits cortisoliques. Or, l'activation de l'axe corticotrope est une réponse physiologique adaptative de l'organisme pour lutter contre une agression à la phase aiguë. L'apparition en réanimation d'une insuffisance surrénale précoce chez le patient cérébrolésé est ainsi susceptible de ralentir sa récupération voire d'aggraver son pronostic.

Pour apporter des éléments de réponse à cette problématique, nous avons réalisé une étude prospective de cohorte évaluant l'incidence et les facteurs de risques des insuffisances surrénales sévères (ISS) à la phase aiguë de la prise en charge des TC en réanimation. La présence d'une ISS est définie par une cortisolémie basale inférieure à 138 nmol/l soit 5 µg/dl. 48 patients âgés en moyenne de 35 ± 16 ans et victimes d'un TC grave (27) ou s'aggravant secondairement (20 modérés et 1 léger) ont été inclus dans cette étude. Un bilan endocrinien a été réalisé en moyenne à 77 ± 28 heures après le TC. Il comprenait, dans le cadre d'une procédure de service, une cortisolémie basale à 7h et après stimulation par 250 µg de tétracosactide (Synacthène®) ainsi que le dosage de la TSH, de la T_{3L} et T_{4L}, de la prolactine et de l'IGF-1.

Une ISS précoce a été diagnostiquée chez 16 des patients cérébrolésés (33%). Cette insuffisance est associée à un besoin en amines plus important ($p=0.015$), à la présence d'une hypertension intracrânienne ($p=0.022$), à l'utilisation de thiopental ($p=0.005$) ou d'une osmothérapie ($p=0.014$) et à un pronostic plus péjoratif évalué par la GOS à la sortie de la réanimation ($p=0.034$). Les épisodes d'hypoglycémies étaient plus fréquents dans le groupe ISS. Au niveau de l'imagerie TDM cérébrale, il existait une corrélation entre l'apparition d'une ISS et l'existence de contusions frontales ($p=0.005$) ou de lésions bilatérales ($p=0.0005$). Dans le groupe des ISS, 12 patients sur 16 avaient une réponse normale au test au Synacthène® laissant suspecter une origine centrale au déficit. La concentration plasmatique de l'IGF-1 et de la T_{4L} était significativement supérieure dans le groupe des patients présentant une ISS.

Au final, nous confirmons donc les résultats des quelques études récentes sur le sujet, avec une incidence des ISS sensiblement plus élevée dans notre série. La mise en place d'un dépistage systématique à la phase aigue s'avère donc pertinente chez les patients cérébrolésés en réanimation. D'autres études seront nécessaires pour établir un consensus sur les modalités du dépistage aussi bien en termes de valeurs seuils pour débiter une substitution que du moment le plus propice pour réaliser le dépistage.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 19 avril 2010

LE DOYEN
B. SELE



LE PRESIDENT DE THESE
Professeur J.F. PAYEN DE LA GARANDERIE

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Payen".

le 19/04/10

CHU GRENOBLE
DÉPARTEMENT ANESTHÉSIE
RÉANIMATION I
Professeur J.F. PAYEN

ANNEXES

SCORE IGS II

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Âge (an)												40						40-59				60-69	70-74	75-79		> 80	
FC (b · min-1)				40												120-159		> 160									
PAS (mmHg)		> 70						70-99				100-120		> 200													
T (°C)												< 39			> 39												
PaO2/FiO2 Si VA/CPAP				< 100	100-99		> 200																				
Durée L · j-1			< 0,5						0,5-0,99		1																
Crée mmol · L-1g · L-1												< 10	0,6				10-29	0,6					> 30	> 1,8			
Globules blancs /l 000			< 1,0									1,0-19,9			> 20												
Kaliémie mmol · l-1											< 3	3,0-4,9			> 5												
Natrémie mmol · L-1								< 125				125-144	145														
HCO3 mmol · L-1						< 15				15-19		20															
Bilirubine mmol · L-1mg · L-1												< 68,4	< 40			68,4-102							> 102	> 60			
Glasgow (points)	< 6	6 à 8				9 à 10						14-15															
Maladie chroniques																					Métastases	Hématologie				sida	
Type d'admission												Chirurgie programmée					Médical		Chirurgie urgente								
Total																											

GLASGOW COMA SCORE

Score de coma de Glasgow					
Y	+	V	+	M	
Ouverture des yeux		Meilleure réponse verbale		Meilleure réponse motrice	
Spontanée	4	Cohérente	5	Aux ordres simples	6
Aux ordres	3	Confuse	4	A la douleur :	
A la douleur	2	Inappropriée	3	Orientée	5
Rien	1	Inintelligible	2	Retrait	4
		Rien	1	Flexion	3
				Extension	2
				Rien	1

INJURY SEVERITY SCORE

L'Injury Severity Score est un système d'évaluation de la gravité d'un patient polytraumatisé, en fonction du siège des lésions. Il a été défini par l'American Association for Automotive Medicine.

Description et pondération des lésions présentes sur le corps, divisé en 6 régions anatomiques distinctes : tête et cou, face, thorax, abdomen / organes pelviens, extrémités / ceinture pelvienne et atteintes superficielles. Pour chacune des 6 parties du corps considérées, les lésions constatées sont notées de 0 à 5, c'est l' AIS.

L' AIS le plus élevé est déterminé pour chacune des régions. L' Injury Severity Score est la somme du carré de chacune de ces trois valeurs les plus élevées d' AIS. Il existe une corrélation entre ce score et la durée du traitement, de la ventilation assistée, de l' hospitalisation et l' importance des séquelles.

1 - Tête et cou	0 point: Pas de Lésion
2- Face	1 point: Blessure légère
3- Thorax	2 points: Blessure modérée
4- Abdomen,	3 points: Blessure sérieuse
organes pelviens	4 points: Blessure grave
5- Extrémités, ceinture pelvienne	5 points Lésions mettant en jeu Le pronostic vital
6- Atteintes superficielles	

$$ISS = (AISa)^2 + (AISb)^2 + (AISc)^2$$

a, b, c = Les trois zones anatomiques Le plus gravement atteintes.

(AIS a, b, c,) = degré de sévérité AIS le plus élevé pour chacune des régions a, b, c.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACTH	Adreno CorticoTropic Hormone
ACSOS	Agression cérébrale secondaire d'origine systémique
BE	Bilan endocrinien
CGS	Coma Glasgow Score
DI	Diabète insipide
GOS	Glasgow Outcome Scale
Hb	Hémoglobininémie
Ht	Hématocrite
HSHC	Hémisuccinate d'hydrocortisone
HTIC	Hypertension intra-crânienne
IGF-1	Insuline Growth Factor 1
IHH	Insuffisance hypothalamo-hypophysaire
IS	Insuffisance surrénale
ISS	Insuffisance surrénale sévère
IRM	Imagerie par résonance magnétique
Na	Natrémie
PRL	Prolactinémie
PaCO2	Pression artérielle en dioxyde de carbone
PaO2	Pression artérielle en oxygène
PAS	Pression artérielle systolique
PIC	Pression intra-crânienne
PPC	Pression de perfusion cérébrale
SpO2	Saturation partielle en oxygène
T3 _L	Tri-iodothyroxine libre
T4 _L	Thyroxine libre
TC	Traumatisme crânien
TDM	Tomodensitométrie
TS	Test de stimulation par Synacthène®
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone
vs	Versus

REFERENCES

1. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary Dysfunction Following Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *JAMA*. 2007 September 26, 2007;298(12):1429-38.
2. Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Hypopituitarism Secondary to Head Trauma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 April 1, 2000;85(4):1353-61.
3. Benvenga S. Brain injury and hypopituitarism: the historical background. *Pituitary*. 2005;8(3-4):193-5.
4. Ghigo E, Masel B, Aimaretti G, Leon-Carrion J, Casanueva FF, Dominguez-Morales MR, et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury. *Brain Inj*. 2005 Aug 20;19(9):711-24.
5. Lorenzo M, Peino R, Castro AI, Lage M, Popovic V, Dieguez C, et al. Hypopituitarism and growth hormone deficiency in adult subjects after traumatic brain injury: who and when to test. *Pituitary*. 2005;8(3-4):233-7.
6. Leal-Cerro A, Rincon MD, Domingo MP. [Neuroendocrine dysfunction and brain damage. A consensus statement.]. *Endocrinol Nutr*. 2009 Jul;56(6):293-302.
7. Casanueva FF, Ghigo E, Popovic V. Hypopituitarism following traumatic brain injury (TBI): a guideline decalogue. *J Endocrinol Invest*. 2004 Sep;27(8):793-5.
8. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med*. 1997 Oct 30;337(18):1285-92.
9. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003 Feb 20;348(8):727-34.
10. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama*. 2002 Aug 21;288(7):862-71.
11. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008 Jun;36(6):1937-49.
12. Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb F, Tormey W, Phillips J, et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 May;60(5):584-91.

13. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Theodorakopoulou M, Douka E, Zervou M, Kouyialis AT, et al. Endocrine abnormalities in critical care patients with moderate-to-severe head trauma: incidence, pattern and predisposing factors. *Intensive Care Med.* 2004 Jun;30(6):1051-7.
14. Klose M, Juul A, Struck J, Morgenthaler NG, Kosteljanetz M, Feldt-Rasmussen U. Acute and long-term pituitary insufficiency in traumatic brain injury: a prospective single-centre study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007 Oct;67(4):598-606.
15. Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Pituitary functions in the acute phase of traumatic brain injury: are they related to severity of the injury or mortality? *Brain Inj.* 2007 Apr;21(4):433-9.
16. Cohan P, Wang C, McArthur DL, Cook SW, Dusick JR, Armin B, et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: A prospective study. *Crit Care Med.* 2005 Oct;33(10):2358-66.
17. Kleindienst A, Brabant G, Bock C, Maser-Gluth C, Buchfelder M. Neuroendocrine function following traumatic brain injury and subsequent intensive care treatment: a prospective longitudinal evaluation. *J Neurotrauma.* 2009 Sep;26(9):1435-46.
18. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet.* 1975 Mar 1;1(7905):480-4.
19. Kokshoorn N, Wassenaar M, Biermasz N, Roelfsema F, Smit J, Romijn J, et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury: the prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values. *Eur J Endocrinol.* 2009 September 25, 2009:EJE-09-0601.
20. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Kouyialis AT, Roussou P, Assithianakis G, Christoforaki M, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in critically ill patients with traumatic brain injury: incidence, pathophysiology, and relationship to vasopressor dependence and peripheral interleukin-6 levels. *Crit Care Med.* 2004 Feb;32(2):404-8.
21. Bernard F, Outtrim J, Menon DK, Matta BF. Incidence of adrenal insufficiency after severe traumatic brain injury varies according to definition used: clinical implications. *Br J Anaesth.* 2006 Jan;96(1):72-6.
22. Barquist E, Kirton O. Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient. *J Trauma.* 1997 Jan;42(1):27-31.
23. Bouachour G, Tirot P, Varache N, Gouello JP, Harry P, Alquier P. Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Intensive Care Med.* 1994;20(2):138-41.
24. Llompart-Pou JA, Raurich JM, Perez-Barcena J, Barcelo A, Ibanez J, Ayestaran JI. Acute Hypothalamic-pituitary-adrenal response in traumatic brain injury with and without extracerebral trauma. *Neurocrit Care.* 2008;9(2):230-6.

25. Maiya B, Newcombe V, Nortje J, Bradley P, Bernard F, Chatfield D, et al. Magnetic resonance imaging changes in the pituitary gland following acute traumatic brain injury. *Intensive Care Med.* 2008 Mar;34(3):468-75.
26. Schneider HJ, Samann PG, Schneider M, Croce CG, Corneli G, Sievers C, et al. Pituitary imaging abnormalities in patients with and without hypopituitarism after traumatic brain injury. *J Endocrinol Invest.* 2007 Apr;30(4):RC9-RC12.
27. Crompton MR. Hypothalamic lesions following closed head injury. *Brain.* 1971;94(1):165-72.
28. Vinclair M, Broux C, Faure P, Brun J, Genty C, Jacquot C, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008 Apr;34(4):714-9.
29. Llompарт-Pou JA, Perez-Barcena J, Raurich JM, Burguera B, Ayestaran JI, Abadal JM, et al. Effect of barbiturate coma on adrenal response in patients with traumatic brain injury. *J Endocrinol Invest.* 2007 May;30(5):393-8.
30. Agha A, Sherlock M, Thompson CJ. Post-traumatic hyponatraemia due to acute hypopituitarism. *Qjm-an International Journal of Medicine.* 2005 Jun;98(6):463-4.
31. Nicolas-Robin A, Barouk JD, Amour J, Coriat P, Riou B, Langeron O. Hydrocortisone Supplementation Enhances Hemodynamic Stability in Brain-dead Patients. *Anesthesiology.* 2010 May;112(5):1204-10.
32. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, Egi M, Hart GK, George C. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Care.* 2009;13(3):R91.
33. Meierhans R, Bechir M, Ludwig S, Sommerfeld J, Brandi G, Haberthur C, et al. Brain metabolism is significantly impaired at blood glucose below 6 mM and brain glucose below 1 mM in patients with severe traumatic brain injury. *Critical Care.* 14(1):R13.
34. Holbein M, Bechir M, Ludwig S, Sommerfeld J, Cottini S, Keel M, et al. Differential influence of arterial blood glucose on cerebral metabolism following severe traumatic brain injury. *Critical Care.* 2009;13(1):R13.
35. Meier R, Bechir M, Ludwig S, Sommerfeld J, Keel M, Steiger P, et al. Differential temporal profile of lowered blood glucose levels (3.5 to 6.5 mmol/l versus 5 to 8 mmol/l) in patients with severe traumatic brain injury. *Critical Care.* 2008;12(4):R98.



Qui diis memorem laudes, respectamque fideles
 Ingenij dotes, Hippocratisque decus.
 Democriti auditor Phœbea, ô, Coë propago,
 Certius an quis te tradidit artis opes?

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.