



HAL
open science

Valeur pronostique et déterminants de la cortisolémie et du test au synacthène dans les 24 premières heures du choc septique : étude rétrospective sur 219 patients au CHU de Grenoble

Pierre Bonnin

► To cite this version:

Pierre Bonnin. Valeur pronostique et déterminants de la cortisolémie et du test au synacthène dans les 24 premières heures du choc septique : étude rétrospective sur 219 patients au CHU de Grenoble. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-00724100

HAL Id: dumas-00724100

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00724100>

Submitted on 17 Aug 2012

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2012

N°

**VALEUR PRONOSTIQUE ET DETERMINANTS DE LA
CORTISOLEMIE ET DU TEST AU SYNACTHENE
DANS LES 24 PREMIERES HEURES DU CHOC
SEPTIQUE.
ETUDE RETROSPECTIVE SUR 219 PATIENTS AU
CHU DE GRENOBLE.**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE.

DIPLOME D'ETAT.

Par Pierre Bonnin

Né le 18/07/1981 à SAINT MALO

Soutenu publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble*

Le 03 Juillet 2012

Devant le jury composé de :

Président du jury : Monsieur le Professeur Serge HALIMI

Membres : Monsieur le Professeur Jean-François TIMSIT

Monsieur le Professeur Olivier CHABRE

Monsieur le Professeur Pierre-Yves BENHAMOU

Madame le Docteur Sandrine FAVRE

Monsieur le Docteur Yohann DUBOIS, Directeur de thèse

*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.

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
 2011-2012

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénérologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophthalmologie
CHIROSSSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique

DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique

MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benôit	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectueuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier
2011-2012

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTTONAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie

PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier tous les membres du jury pour leur présence ce 03 Juillet 2012. Ce jour est important pour moi. Il s'agit du point d'orgue de longues études pendant lesquelles vous m'avez tous apporté un peu de vous. Je crois sincèrement que j'ai eu de la chance. La chance d'avoir pu travailler à vos côtés. Merci pour votre disponibilité, votre art, chacun un peu différent de la médecine, et votre apprentissage. J'ai essayé d'en profiter le plus possible ! C'est un honneur, mais surtout un réel plaisir, de pouvoir vous réunir pour juger et discuter de mon travail.

Merci à Monsieur le Professeur HALIMI d'être le président du jury de ma thèse. Cela a été un honneur de travailler dans votre service pendant ces années. Votre humanité et votre écoute ont été une leçon chaque jour.

Merci à Monsieur le Professeur TIMSIT de faire partie du jury de ma thèse. Votre science de la médecine m'a appris à raisonner différemment. Je vous suis également très reconnaissant d'avoir pris le temps de me guider durant cette thèse.

Merci à Monsieur le Professeur CHABRE d'être présent dans ce jury. Votre disponibilité à tout moment, et votre science de la mesure m'ont apporté l'exercice de la rigueur, indispensable dans ce métier.

Merci à Monsieur le Professeur BENHAMOU d'être membre de ce jury. Votre proximité fût toujours rassurante depuis les premiers jours jusqu'aux derniers jours d'internat. Vous m'avez très souvent conseillé, aidé, accompagné tout au long de ces quatre années.

Merci à toi Sandrine d'avoir accepté d'être membre du jury. Tu as guidé mes premiers pas en Diabétologie Endocrinologie et m'a fait aimer cette spécialité. Merci pour ta confiance surtout. Je serai ravi de revenir travailler avec toi, et de continuer le travail commencé.

Merci à toi Yohann d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Tu as été l'équilibre nécessaire dans ce travail. Ta maîtrise des sujets et ton calme m'ont toujours impressionné. J'ai eu beaucoup de chance d'avoir passé autant de temps à tes côtés. Encore merci.

Merci à tous les soignants et à tous les médecins que j'ai croisé dans les différents services. Ce n'est pas par hasard que j'aime travailler à l'hôpital. Un bon service, c'est également une cohésion d'équipe, des compétences à chaque niveau et une bonne ambiance !

Merci au service d'Infectiologie de m'avoir permis de découvrir et pratiquer cette spécialité. Compétence, efficacité et convivialité sont maîtres-mots dans votre service. Un merci particulier au Docteur Pavèse que j'aurais aimé voir dans ce jury. Merci pour ton aide, ton savoir et ta gentillesse.

Merci à Aurélien pour l'exercice difficile des statistiques et sa réactivité permanente.

Merci au Dr Laure Félix pour son implication dans ce travail, et son temps précieux accordé.

Enfin, je ne serai pas grand-chose sans ma famille et mes amis. Merci à tous d'être présents. Vous m'êtes forcément nécessaires.

Merci Maman et Papa pour le ciel et les étoiles...J'essaie de redonner autant que vous m'avez donné. Vous m'avez permis d'être là ce jour, et de connaître, à égal niveau avec le métier de professeur, le plus beau métier du monde. Ce jour est aussi le vôtre. Merci.

Merci Marie-Anne et Frédéric de supporter le petit frère...La famille s'agrandit, mais j'aurai toujours besoin de ma grande sœur et de mon grand frère. Merci pour tout.

Merci Claire et François d'apporter votre touche personnelle dans notre famille. Un remerciement particulier à Claire, pour tes qualités de traductrice qui m'ont grandement facilité le travail!

Merci Anne, Jean-Charles, Anne-Claire, Thomas, Xavier et Emmanuelle pour votre soutien.

Merci à nos amis de France et de Navarre. Cela fait toujours du bien de se voir et de se revoir. Parce que la vie, c'est d'abord la famille et les amis.

Alix, j'espère que tu restes sage pendant mon exposé, parce que ton papa et ta maman sont concentrés. Ne grandis surtout pas trop vite ! On prépare déjà nos cœurs pour y accueillir ta petite sœur...

Aude, tu avais raison. Il est difficile voire impossible de dire autre chose que...Merci...Avec un grand M.

Une pensée pour toi, Grand-mère...

**VALEUR PRONOSTIQUE ET DETERMINANTS DE LA CORTISOLEMIE ET DU
TEST AU SYNACTHENE DANS LES 24 PREMIERES HEURES DU CHOC
SEPTIQUE.
ETUDE RETROSPECTIVE SUR 219 PATIENTS AU CHU DE GRENOBLE.**

MOTS-CLES : « Choc septique », « Insuffisance surrénalienne », « Mortalité », « Déterminants », « Cortisolémie »

RESUME

Contexte :

La mortalité du choc septique est importante. Le rôle joué par le cortisol et son impact pronostique restent imprécis. Le diagnostic « d'insuffisance surrénalienne relative » peut justifier selon les dernières recommandations un traitement par hydrocortisone. Cependant, la définition diagnostique n'est pas consensuelle, et l'intérêt du traitement est encore débattu.

Objectifs :

L'objectif primaire de notre étude est d'analyser les déterminants de la cortisolémie de base et du test au synacthène 250 µg chez des patients en choc septique. L'objectif secondaire est d'étudier la relation entre cortisolémie et mortalité. Essayer de répondre à ces questions pourrait permettre une meilleure compréhension des dosages utilisés pour le diagnostic et ainsi mieux guider une opothérapie éventuelle.

Méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans le service de réanimation du CHU de Grenoble entre 2006 et 2010 sur 219 patients en choc septique. Nous avons recueilli des dosages de cortisolémie de base (t0) et du test au synacthène 250 µg dans les 24 premières heures du choc. La mortalité hospitalière a été analysée ainsi que plusieurs paramètres cliniques, biologiques et morphologiques proches dans le temps des dosages effectués.

Résultats :

La cortisolémie de base est corrélée au score SAPSII du jour de l'admission et de la réalisation du test ($p=0,0049$ et $p=0,0018$ respectivement), à l'altération de la fonction rénale ($p=0,0031$), à la baisse de PO2 ($p=0,03$), au volume surrénalien moyen ($p=0,04$), et inversement corrélé au taux de réponse au test au synacthène ($p<0,0001$). On retrouve en analyse univariée une relation entre cortisolémie > 34 µg/dl et mortalité hospitalière ($p=0,03$). La médiane des cortisolémies basales ne diffère pas significativement entre survivants et non survivants ($p=0,5$). Il n'existe pas de relation linéaire entre cortisolémie basale et mortalité ($p=0,12$). Les déterminants de la réponse au synacthène analysés par rapport au seuil de 250 nmol/l sont l'hémoglobine, la glycémie et la pression artérielle moyenne (PAM). Ceux analysés par rapport au taux médian de réponse (20%) sont les lactates, la glycémie, l'existence d'une bactériémie, le rapport PO2/FiO2 et la protidémie. Il n'y a pas de relation mise en évidence entre patients non répondeurs ($\Delta < 250$ nmol/l ou $\Delta < 20\%$) et mortalité hospitalière que ce soit chez les patients traités ou non traités par hydrocortisone par la suite ($p=0,8$).

Conclusion :

La cortisolémie basale reflète la gravité du patient et est liée à des marqueurs de dysfonction d'organes. La réponse au synacthène est corrélée à l'intensité du choc septique. Cette corrélation apparaît plus importante lorsque la réponse est analysée par rapport au taux médian de 20%, que lorsqu'elle est étudiée en fonction du seuil habituel fixé à 250 nmol/l. Enfin, le volume surrénalien semble jouer un rôle dans la valeur de la cortisolémie à t0. Sur le plan pronostic, nous n'avons pas mis en évidence de relation indépendante entre cortisolémie et mortalité hospitalière. Des études ultérieures seraient nécessaires afin d'évaluer si l'utilisation d'un taux de réponse variable en fonction de la cortisolémie pourrait aider à affiner la définition de « l'insuffisance surrénalienne relative ». De même, il serait intéressant de préciser le rapport entre volume surrénalien et cortisolémie.

PRONOSTIC VALUE AND DETERMINING FACTORS OF PLASMA CORTISOL AND RESPONSE TO COSYNTROPIN STIMULATION TEST WITHIN 24 HOURS OF DEVELOPING SEPTIC SHOCK. RETROSPECTIVE STUDY INCLUDING 219 PATIENTS AT GRENOBLE HOSPITAL.

KEY-WORDS

« septic shock », « adrenal insufficiency », « predictive factor », «determining factors », « retrospective study».

ABSTRACT

Background:

Septic shock is at high mortality risk. Cortisol has a physiopathologic role and a pronostic value which still have to be documented. According to the last publications, for patients with critical illness-related corticosteroid insufficiency, hydrocortisone treatment would be recommended. However, definition and treatment criteria are still unclear.

Aims:

Primary end point was to analyze which factors are involved determining baseline plasma cortisol and the 250 µg synacthen stimulation test results. The secondary endpoint was to analyze a possible relationship between plasma cortisol and mortality. We aim at enhancing the understanding of the diagnostic tests and treatment criteria.

Method :

Retrospective study including 219 patients with septic shock, in an intensive care unit at Grenoble Hospital between 2006 and 2010. Baseline plasma cortisol and 250 µg synacthen stimulation test results have been collected within 24 hours of developing septic shock. In-hospital mortality, clinical, biological and morphological parameters during that period of time were analyzed.

Results :

Baseline plasma cortisol is correlated with SAPSII score on the day of admission to the intensive care unit and the day the test was performed ($p=0.0049/p=0.0018$ respectively), with renal dysfunction ($p=0.0031$), PO₂ decrease ($p=0.03$), mean adrenal gland volume ($p=0.04$), and negatively correlated with the response to synacthen stimulation test ($p<0.0001$). Univariate analysis establishes a correlation between plasma cortisol >34 µg/dl and hospital mortality ($p=0.03$). Baseline plasma cortisol median values does not achieve significance between surviving and non-surviving patients ($p=0.5$). There is no linear correlation between baseline plasma cortisol and mortality ($p=0.12$). Factors determining the response to synacthen stimulation test, with 250 nmol/l used as a threshold, are: hemoglobin, blood glucose level and mean blood pressure. When the criterion used is the median response rate (20%), then determining factors are: lactates, blood glucose level, bacteraemia, PO₂/FiO₂ ratio and proteinemia. There is no correlation between in-hospital mortality and non-responders patients ($\Delta < 250$ nmol/l or $\Delta < 20\%$), subsequently treated with hydrocortisone or not ($p=0.8$).

Conclusion :

Baseline plasma cortisol reflects the septic shock seriousness and is correlated with organ dysfunction markers. Response to the synacthen test is correlated with the sepsis intensity. This correlation is stronger when analyzed with the median rate of 20% as a threshold than when the threshold used is 250 nmol/l. The response to the test is significantly correlated to the baseline plasma cortisol and is lower when the cortisol value is higher. Furthermore, the adrenal volume is likely to be correlated with baseline plasma cortisol value. There was no correlation between plasma cortisol and in-hospital mortality. Additional studies are required in order to assess the diagnostic value for critical illness-related corticosteroid insufficiency and to analyze the correlation between plasma cortisol and the adrenal gland volume.

TABLE DES MATIERES

VALEUR PRONOSTIQUE ET DETERMINANTS DE LA CORTISOLEMIE ET DU TEST AU SYNACTHENE DANS LES 24 PREMIERES HEURES DU CHOC SEPTIQUE.

I- INTRODUCTION	12
II- METHODE	13
1) Population étudiée	13
2) Objectifs	14
3) Recueil des données	14
3.1 - Données cliniques	14
3.2- Données biologiques	15
3.3- Données morphologiques.....	15
3.4- Base de données	16
III- RESULTATS	17
IV-DISCUSSION	25
1) Caractéristiques des cortisolémies	25
2) Déterminants de la cortisolémie basale	26
3) Déterminants de la cortisolémie à t60	27
4) Déterminants de la réponse au synacthène	27
5) Volumétrie surrénalienne et cortisolémie	28
6) Corrélation cortisolémie basale et réponse au synacthène	28
7) Valeur pronostique de la cortisolémie basale	29
8) Valeur pronostique de la réponse au synacthène	30
9) Cortisolémie et critères diagnostiques du CIRCI	31
10) Limites de l'étude	32
V-CONCLUSION	33
VI –BIBLIOGRAPHIE	34
VII-ANNEXES	37

**VALEUR PRONOSTIQUE ET DETERMINANTS DE LA
CORTISOLEMIE ET DU TEST AU SYNACTHENE DANS LES 24
PREMIERES HEURES DU CHOC SEPTIQUE.
ETUDE RETROSPECTIVE SUR 219 PATIENTS AU CHU DE
GRENOBLE.**

I- INTRODUCTION

Le choc septique complique 2 à 20% des sepsis sévères¹. Son incidence est en augmentation, la mortalité associée varie de 25 à 50% selon les études. Il s'agit de la première cause de mortalité dans les services de réanimation². La « Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency » (CIRCI) antérieurement appelée insuffisance surrénalienne relative est une entité clinique et biologique controversée, définie par une activité glucocorticoïde au niveau cellulaire inadaptée au stress subit³. Sa mise en évidence permet de sélectionner des patients pour lesquels une opothérapie par hydrocortisone peut être mise en place. Si cette stratégie thérapeutique s'est imposée dans les services de réanimation après l'étude publiée par Annane en 2002, son intérêt et son bénéfice sont aujourd'hui remis en cause^{4,5}.

La définition du CIRCI est peu consensuelle. Sa prévalence dans les chocs septiques varie entre 10 et 65 % en fonction des définitions et des seuils utilisés par les auteurs^{6,7}. Le diagnostic biologique actuel continue de reprendre les données de l'étude d'Annane définissant la CIRCI par une augmentation de la cortisolémie ≤ 250 nmol/L (9 μ g/dl) après test au synacthène ou par une cortisolémie de base ≤ 277 nmol/l (10 μ g/dl)³. Cependant certains auteurs mettent en avant depuis quelques années les difficultés d'interprétation de ces données biologiques^{7,8}. La question de l'impact pronostique de la cortisolémie reste entière malgré une littérature abondante sur le sujet⁷. L'étude d'Annane en 2000 reste une des études référentes sur ce sujet. Elle classait les patients en choc septique en trois groupes pronostiques selon la cortisolémie de base et la réponse au synacthène. Les valeurs apparaissant les plus intéressantes sur le plan pronostique étaient 940 nmol/l (34 μ g/dl) pour la cortisolémie de base, et 250 nmol/l (9 μ g/dl) pour l'amplitude de réponse⁹.

Les difficultés posées par le diagnostic du CIRCI et par la valeur pronostique de la cortisolémie soulèvent la question des déterminants de la cortisolémie et de la réponse au test au synacthène. Sur ce sujet, les études sont moins nombreuses dans la littérature¹⁰.

Il reste donc encore de nombreuses interrogations sur l'intérêt des dosages de cortisolémie dans les chocs septiques. Essayer d'y apporter quelques éléments de réponse pourrait

permettre de mieux appréhender la notion de CIRCI, et d'aider ainsi à sélectionner les patients qui potentiellement peuvent bénéficier d'une opothérapie substitutive par hydrocortisone.

Les objectifs de notre étude sont de réévaluer les caractéristiques des valeurs de cortisolémie des 24 premières heures suivant un choc septique, de tenter de dégager certains déterminants de ce dosage, et d'analyser la relation entre cortisolémie et mortalité.

II- METHODE

1) Population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur 219 patients hospitalisés dans le service de réanimation du CHU de Grenoble. Ces patients ont été sélectionnés à partir d'une base de données répertoriant les dosages de cortisolémie et de test au synacthène effectués dans ce service entre Janvier 2006 et Septembre 2010.

Comme prévu par la loi française, cette étude ne nécessite pas l'accord du patient du fait de l'utilisation exclusive d'une base de données.

Les patients inclus ont plus de 18 ans, présentent un choc septique selon les critères définis par « l'American Collège of Chest Physician/Society of Critical Car Medecine Consensus Conference »¹¹ et ont bénéficié d'un dosage de cortisol dans les 24 premières heures du choc. Les critères de choc septique retenus sont :

- Site d'infection documenté par : la présence de germe dans un liquide biologique normalement stérile, ou la présence d'un signe clinique focal ou systémique d'infection.
- Au moins deux signes de réponse systémique inflammatoire (SRIS) définie par : une température $> 38.3^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, une fréquence cardiaque $> 90/\text{min}$, une fréquence respiratoire $> 20/\text{min}$, une atteinte des fonctions supérieures, des leucocytes $> 12000/\text{ml}$ ou $< 4000/\text{ml}$, une glycémie $> 7,7\text{ mmol/l}$.
- Une défaillance hémodynamique définie par une pression artérielle systolique $< 90\text{ mmHg}$ ou une pression artérielle moyenne $< 65\text{ mmHg}$ pendant au moins une heure, malgré un remplissage adapté, nécessitant la mise sous noradrénaline.
- Au moins une défaillance d'organe attribuable au sepsis définie par : diurèse $< 0.5\text{ ml/kg}$ pendant au moins une heure ou une créatininémie $> 176\text{ }\mu\text{mol/L}$, un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, une coagulopathie avec INR spontané $> 1,5$, une atteinte hépatique avec INR > 4 ou bilirubinémie $> 76\text{ }\mu\text{mol/l}$, une thrombopénie $< 100000/\text{ml}$, une atteinte des fonctions supérieures avec score de Glasgow < 13 , une lactatémie $> 4\text{ mmol/l}$.

Les critères d'exclusion sont : les patients ayant eu une corticothérapie sous toutes ses formes dans le mois précédent le début du choc, les patients VIH au stade SIDA, les patients en aplasie post-chimiothérapie, les patients ayant une pathologie active hypothalamo-hypophysaire ou surrénalienne interférant avec l'axe corticotrope, les patients hospitalisés pour traumatisme crânien, les patients transférés d'un autre centre hospitalier, les patients dont le dosage de cortisol a été effectué plus de 24 heures après le début de mise sous noradrénaline, les arrêts cardio-respiratoires initiaux sans prise en charge médicale immédiate.

2) Objectifs :

Etude de la relation entre la mortalité hospitalière et la cortisolémie dosée dans les 24 heures suivant le début du choc septique. Les valeurs à t0, t60 du test au synacthène, et l'amplitude de réponse au synacthène sont étudiées en analyse multivariée et univariée.

Analyse des déterminants cliniques et biologiques de la cortisolémie à t0 et t60 ainsi que de la réponse au synacthène dans les 24 heures du début de choc septique.

Afin de répondre à ces questions, plusieurs données cliniques, biologiques et morphologiques ont été recueillies.

3) Recueil des données :

3.1 - Données cliniques.

A l'entrée, les paramètres suivants ont été relevés : âge, sexe, poids, taille, BMI, comorbidités, type d'admission (médical, chirurgical programmé ou chirurgical urgent), entrée directe du patient ou son transfert éventuel d'un autre service, site d'infection, germe documenté sur le site de l'infection, septicémies en rapport avec le site et le germe d'infection de départ, traitement par statines ou fibrates avant hospitalisation. L'état du patient à la prise en charge est renseigné par les scores pronostiques Mc Cabe, et SAPSII¹². Le score SOFA¹³ et SAPS II sont renseignés le jour du dosage de la cortisolémie (**annexe 1,2,3**). Le traitement par hydrocortisone après dosage du cortisol et sa durée, le délai entre le début du choc et l'antibiothérapie efficace, et le délai entre le début de l'infection et le dosage de cortisolémie ont été relevés. Le patient a été considéré comme traité par hydrocortisone s'il lui avait été administré au moins quatre injections d'hydrocortisone. L'antibiothérapie efficace a été définie comme celle active sur le germe documenté responsable de l'infection initiale suivant l'antibiogramme et les recommandations infectiologiques en vigueur. Si aucune documentation n'a pu être effectuée, il a été considéré comme efficace l'antibiothérapie probabiliste tenant compte du site, de la nature de l'atteinte (nosocomiale ou communautaire)

et des germes possibles. La date de début d'infection a été considérée comme étant l'apparition d'un symptôme en rapport avec le site d'infection en cause. La durée de séjour en réanimation, le statut vital à la sortie de l'hôpital et à J28 ont été notés.

Les infections ont été classées en fonction de la localisation anatomique du foyer infectieux : abdominale, urinaire, cutanée, pulmonaire, ou non documentée. Les germes ont été classés en bacilles à gram négatif (BGN), cocci à gram positif (CGP), ou non documentés. Les infections fongiques, virales et liées aux germes anaérobies ont été analysées ensemble du fait de leur faible incidence.

Le jour du dosage de la cortisolémie, les données cliniques suivantes ont été relevées : fréquence cardiaque, température, pression artérielle moyenne avec en regard les doses moyennes de noradrénaline, de dobutamine ou d'adrénaline si utilisées. La diurèse des 24 heures et le remplissage (cristalloïdes et albumine séparément) des 24 heures suivant le dosage, le mode de ventilation et ses paramètres ont été notés.

3.2- Données biologiques.

Le dosage de la cortisolémie a été effectué de façon isolée ou dans le cadre d'un test au synacthène. Le test au synacthène est un test dynamique où la cortisolémie totale est mesurée à t0 avant injection de 250 µg de synacthène et à t60, 60 minutes après injection. Le **delta du test au synacthène** correspond à ce calcul : **cortisolémie mesurée à t60 – cortisolémie à t0**. Il est exprimé en valeur absolue (nmol/l) et en pourcentage d'augmentation rapporté à t0. Les patients ont été séparés dans l'étude en patients répondeurs si le delta est supérieur ou égal à 250 nmol/l (9 µg/dl), et non répondeurs dans le cas inverse. Le taux de réponse médian (20%) a été pris comme seuil de réponse pour étudier les déterminants du taux de réponse au synacthène.

Les dosages utilisent le système ADVIA Centaur Cortisol en vigueur au CHU de Grenoble. Ce système est un immunodosage par compétition utilisant une technologie chimioluminescente directe.

Les données hématologiques, biochimiques, la gazométrie sanguine ont été relevés à l'heure la plus proche du dosage de la cortisolémie, dans un délai maximal de 12 heures. Ce délai a été augmenté à 48 heures pour la CRP.

3.3- Données morphologiques.

Il s'agit d'une mesure semi-automatique du volume surrénalien de chaque patient ayant eu un scanner abdominal injecté dans les 48 heures précédent ou suivant le dosage de cortisol. Le contour des glandes surrénales est tracé de manière semi-automatique sur des coupes espacées de trois millimètres. Le volume de la glande est calculé par un logiciel de volumétrie

« Léonardo » en additionnant l'aire de chaque coupe. Une moyenne des deux volumes a été calculée. Lorsque le volume n'est pas calculable du fait d'une infiltration péri-surrénalienne trop importante, la mesure n'est pas effectuée. La concordance des mesures a été vérifiée sur une partie des scanners de manière aveugle par une radiologue, sans connaissance des résultats de cortisolémie associés.

3.4- Base de données.

Certaines données cliniques et biologiques sont extraites d'une base de données informatique prospective appelée RHEA, dans laquelle les médecins réanimateurs inscrivent tous les jours pour chaque patient hospitalisé, des données cliniques et biologiques. Ces données sont complétées et contrôlées quotidiennement par des attachés de recherche clinique. Les données cliniques recueillies lors du dosage de cortisol sont relevées à partir du dossier papier du patient.

4) Statistiques :

Les statistiques ont été effectuées par A.Vesin appartenant à " l'équipe de recherche sur le pronostic des patients ventilés et des cancers des voies aériennes" de l'université Joseph Fourier, dirigée par le Professeur Timsit. Les déterminants associés aux valeurs de cortisol à t0 et t60 ont été testés par régression linéaire. Les valeurs de cortisol ont été transformées par le logarithme népérien pour que leur distribution se rapproche de la normalité. Les seuils de cortisol sont issus de l'article du JAMA (2000) : 34 µg/dl (940 nmol/l) pour le t0, et 9 µg/dl (250 nmol/l) comme seuil de variation entre t0 et t60. Les facteurs de risque de réponse au test (variation > 250 nmol/l ou variation > 20%) ont été testés par le chi-deux. Une analyse ROC a été menée pour étudier la capacité pronostique du niveau initial de cortisol, du niveau à t60, de la variation entre t0 et t60. Les facteurs pronostiques ont été étudiés avec un modèle de Fine & Gray. Ce modèle est une adaptation du modèle à risques proportionnels de Cox qui dans notre cas suppose que les patients sortis vivants de l'hôpital ne décéderont pas. La date du test au synacthène est considérée comme étant le temps 0. Un modèle pronostic multivarié de décès a été construit en deux temps. Premièrement, une procédure pas à pas a permis de créer un premier modèle avec les facteurs pronostiques à l'admission. Dans une deuxième étape, les facteurs pronostiques le jour du test ont été proposés à une procédure de sélection dans le modèle multivarié précédent. Lorsque les variables présentes dans le modèle avaient des données manquantes, une imputation par la médiane était réalisée. Les p values < 0,05 sont considérées comme significatives. L'analyse statistique a été réalisée avec SAS 9,3 (Cary, Nc).

III- RESULTATS

1) Patients inclus.

657 données concernant la cortisolémie de base et/ou la cortisolémie après injection de synacthène ont été analysées. 219 patients ont répondu aux critères d'inclusion prédéfinis. La **figure 1** résume le procédé de sélection.

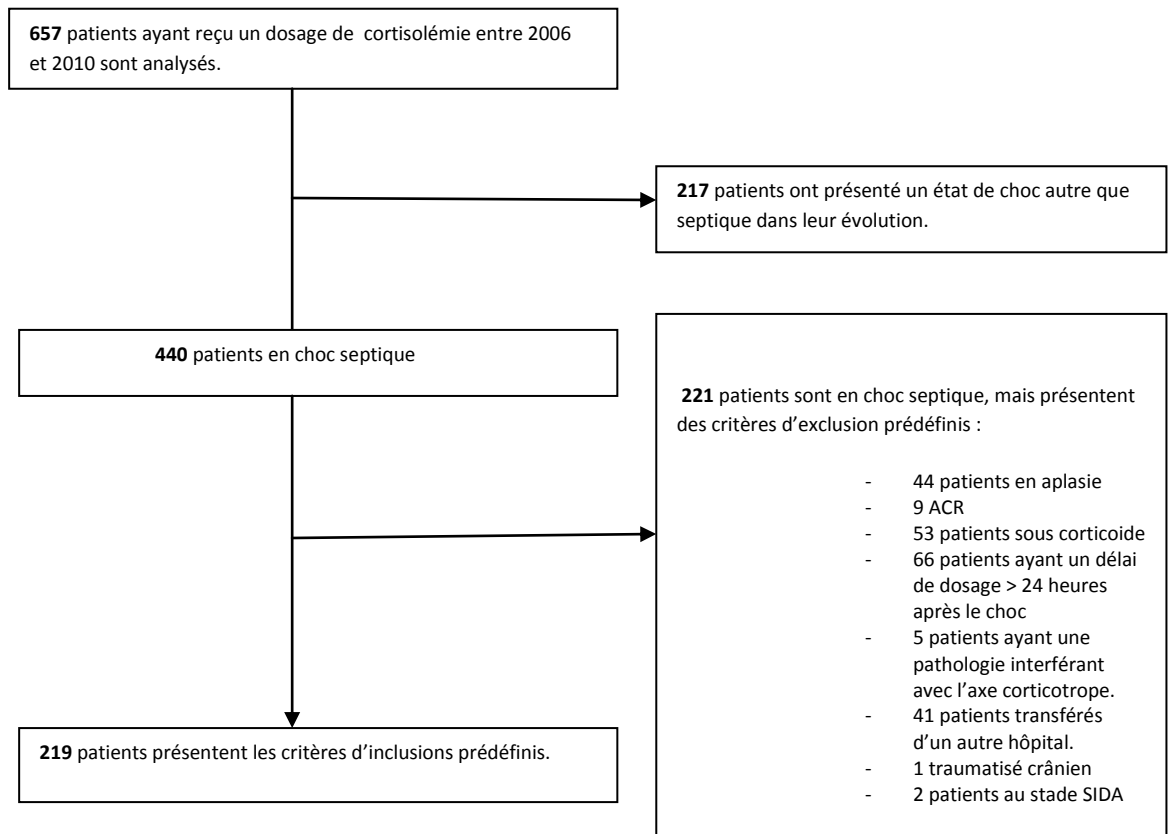


Figure 1 : Méthode de sélection.

2) Caractéristiques des patients.

219 patients (130 hommes) ont été inclus dans l'étude avec un âge moyen de 64 ans. Les caractéristiques des patients à l'admission sont résumées dans le **tableau 1**. Le principal type d'admission est médical (78,5%). Il s'agit de patients n'ayant pas de fortes comorbidités, dont l'espérance de vie est pour la majorité supérieure à 5 ans avant l'admission. Le score de gravité clinique est élevé le jour de l'admission. La médiane de séjour en réanimation est de 7 jours.

Sur le plan infectieux, les atteintes pulmonaires ont été les plus fréquentes (n= 83) ainsi que les atteintes abdominales (n=60). 70% des chocs ont été documentés sur le plan microbiologique avec une prédominance pour les bacilles à gram négatif. 36% des patients

ont présenté une septicémie associée avec toujours une forte prédominance pour les bacilles à gram négatif (**tableau 2**).

Caractéristiques à l'admission (n=219)	n [%]	Moy (ET)
Age	64,1 (13,9)	
Sexe masculin	130 [59,4]	
BMI *	26,5 (7,4)	
Score Mc Cabe		
I	142 [64,8]	
II	64 [29,2]	
III	13 [5,9]	
Diabète	40 [18,3]	
Maladie rénale chronique	10 [4,6]	
Maladie hépatique chronique	17 [7,8]	
Immunodépression	23 [10,5]	
SAPS II	59 (20,8)	
*n=150		

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'admission dans le service de réanimation.

Caractéristiques du sepsis	n [%]
Site d'infection (n=210)	
Abdominal	60 [28,6]
Pulmonaire	83 [39,5]
Urinaire	36 [17,1]
Cutané	17 [8,1]
Autres	14 [6,6]
Germe du site infecté (n=155)	
BGN	73 [50]
CGP	41 [28,1]
Mixte	26 [17,8]
Autres	6 [4,1]
Septicémie (n=80)	
BGN	36 [50,7]
CGP	22 [31]
Mixte	10 [14,1]
Autres	3 [4,2]

Tableau 2 : Caractéristiques de l'infection.

Les principales caractéristiques cliniques et biologiques des patients lors du dosage de cortisolémie sont résumées dans le **tableau 3**.

Caractéristiques biologiques et cliniques le jour du dosage de cortisolémie.	n [%]	moy (ET)	med {Q1 ;Q2}
SOFA			8 { 6 ; 12}
PAM en mmHg (n=217)		72,3 (16,1)	71 { 62 ; 83}
Dose moyenne de noradrénaline en mg/h (n=217)		2,5 (3,2)	1,5 { 0,4 ; 3 }
Dose moyenne de dobutamine en Gamma/kg/h (n=217)		2,4 (4,7)	0 { 0 ; 5 }
Diurèse des 24 heures en ml (n=217)		1761 (1432,1)	1500 {700 ;2500}
Ventilation mécanique (n=217)	143 [65,9]		
Bilirubinémie en µmol/l (n=219)		35,9 (61,2)	17 {9 ; 34}
Créatininémie en µmol /l (n= 205)		156,3 (115,5)	120 {84 ; 191}
Lactatémie en mmol/l (n= 200)		4 (3,2)	2,9 { 2 ; 4,8}
Taux Prothrombine (TP) en % (n= 201)		56,5 (18,4)	59 {44 ; 68}
Plaquettes /mm3 *1000 (n=205)		184,2 (125,1)	159 {97 ; 235}
PaO2/FiO2 (n= 211)		201 (158,7)	169,3 {90 ; 269}

Tableau 3 : Caractéristiques biologiques et cliniques le jour du dosage de cortisolémie.

Concernant les cortisolémies et la mortalité, les données sont décrites dans le **tableau 4**. Le délai moyen des dosages de cortisolémie est de 4h30 après le début du choc. Le délai moyen entre le début de l'infection et le test au synacthène est de 4 jours. La valeur médiane de la

cortisolémie basale, de la cortisolémie à t60, de l'amplitude de réponse au synacthène sont respectivement de 943 nmol/l, 1248 nmol/l, et 132,5 nmol/l.

Une insuffisance surrénalienne relative (ou CIRCI) est retrouvée chez 114 patients (58,5%) en prenant la valeur de 250 nmol/l comme amplitude de réponse minimum au synacthène ou une cortisolémie basale supérieure à 276 nmol/l. 164 patients ont eu un traitement par hydrocortisone après le test (80%).

Cortisolémie (nmol/l)	n[%]	Moy (ET)	Med {Q1 ; Q2}
t0 n=219		1219 (1174,5)	943 { 582 ; 1497}
t60 n= 193		1537,9 (1254,2)	1248 { 836 ; 1733}
Delta Cortisolémie n= 193		324,6 (532,5)	175 { 19 ; 485}
Delta cortisolémie (%) n=193		43,2 (71,5)	21 { 1,8 ; 63,5}
Delta ≤ 250 nmol/l	109[56,5]		
Delta ≤ 250 nmol/l ou t0 ≤ 276 nmol/l	114 [58,5]		
Mortalité			
A J 28	79 [36,1]		
A la sortie de l'hôpital	83 [37,9]		

Tableau 4 : Dosage de cortisolémie et mortalité.

3) Déterminants et valeur pronostique de la cortisolémie basale.

Il existe une relation significative et franche entre le SAPS II (à l'admission et le jour du dosage) et la cortisolémie de base. Plus le patient est grave, plus la cortisolémie de base est haute. Il n'existe pas de corrélation retrouvée entre le t0 et le score SOFA du jour du dosage. La cortisolémie de base est également corrélée à la créatininémie, l'urémie, la PO2, et au taux de plaquettes. L'augmentation des valeurs de t0 est significativement associée à l'altération de la fonction rénale et de l'hématose, ainsi qu'à la thrombopénie. Le détail de ces principaux paramètres se trouve dans le **tableau 5**.

Déterminants de la cortisolémie à t0 (n=219)	Médiane [Q1 ;Q2]	p value (log de cortisol)
SAPS II à l'admission (n=219)		
<42	(n=53) 773 [481 ; 1106]	0,0049
[42-55[(n=55) 945 [510 ; 1575]	
[55-67[(n=52) 986 [641,5 ; 1580,5]	
≥67	(n=59) 1225 [756 ; 1620]	
SOFA jour (n=219)		
<6	(n=53) 813 [519 ; 1409]	0,09
[6 ;8[(n=56) 897 [579 ; 1240,5]	
[8 ;12[(n=54) 926,5 [631 ; 1284]	
≥12	(n=56) 1295[648 ; 1726,5]	
Plaquettes (n=205)		
<97	(n=51) 1216 [780 ; 1750]	0,029
[97 ; 159[(n=49) 1070 [586 ; 1488]	
[159 ;235[(n=51) 851 [489 ; 1562]	
≥235	(n=54) 768 [373 ; 1069]	
Créatininémie (n= 205)		
[33 ;84[(n=51) 677 [350 ;974]	0,003
[84 ;120[(n=51) 945 [555 ; 1520]	
[120 ;191[(n=49) 948 [690 ; 1562]	
≥191	(n=54) 1265,5 [747 ; 1664]	
Urée (n=215)		
<8	(n=52) 665,5 [359,1 ; 1126,5]	0,0001
[8 ;11[(n=55) 890 [510 ; 1508]	
[11 ;18[(n=49) 959 [729 ; 1409]	
≥18	(n=58) 1285,5 [875 ; 1723]	
PO2 (n=214)		
<75	(n=52) 1265,5 [822 ; 1700]	0,03
[75 ; 93[(n=54) 915 [519 ; 1391]	
[93 ; 114[(n=54) 866 [497 ; 1378]	
≥114	(n=54) 800 [563 ; 1260]	
Volume surrénalien moyen en cm2 (n=76)		
<4,4	(n=19) 786 [519 ; 1024]	0,04
[4,4 ; 6[(n=19) 643 [510 ; 1229]	
[6 ; 7,5[(n=19) 1216 [711 ; 1683]	
≥7,5	(n=19) 1490 [883 ; 1952]	

Tableau 5 : Déterminants de la cortisolémie au temps t0.

Aucune relation n'a été retrouvée avec les autres paramètres biologiques testés en particulier avec la protidémie. De même, il n'y a pas de corrélation avec le site d'infection, le type de germe en cause, et la présence d'une bactériémie. Les traitements antérieurs par statines ou fibrates n'ont pas influencé la valeur de la cortisolémie de base. Les paramètres cliniques et les différents délais mesurés à partir du test n'ont également pas d'influence significative.

Il existe une association significative entre la valeur de t0 et le volume surrénalien moyen avec une variation des valeurs allant dans le même sens (p=0,04) (**tableau 5**). La corrélation est plus importante entre le volume surrénalien droit et la cortisolémie de base (p=0,007).

Il n'existe pas de corrélation significative entre la valeur t0 et l'amplitude de réponse au synacthène selon l'analyse de Spearman (**annexe 4**) : seulement une tendance négative sur les valeurs extrêmes peu interprétable du fait du faible nombre représenté. Nous retrouvons une

corrélation entre la valeur du t0 et la réponse au synacthène exprimée en taux, avec une réponse d'autant moins grande que la cortisolémie de base est élevée (**figure 2**).

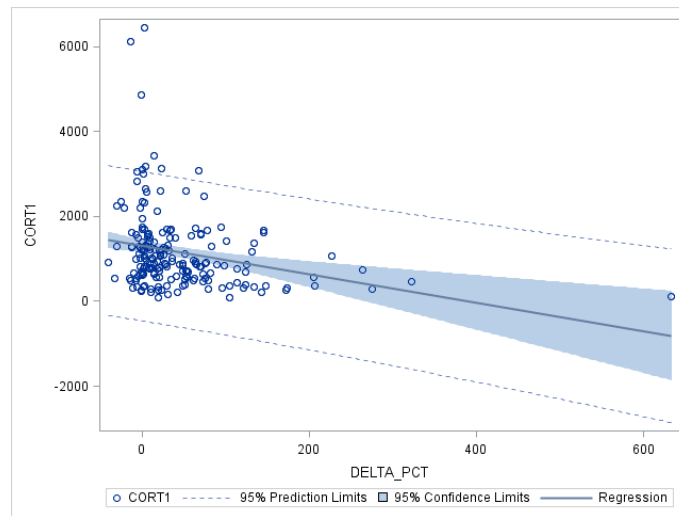


Figure 2 : Corrélation linéaire entre cortisolémie basale et taux de réponse au synacthène selon l'analyse de Spearman ($p < 0,001$)

Sur le plan pronostique, il n'existe pas de différence significative entre la médiane des cortisolémies de base des patients décédés à l'hôpital et les autres. La valeur seuil de t0 à 940 nmol/l suggérée par l'étude d'Annane en 2000 apparaît significativement associée à la mortalité en analyse univariée ($p=0,03$), et a un impact sur la durée de survie (**figure 3**). Elle ne constitue cependant pas un indicateur indépendant de mortalité. De même, la cortisolémie à t0 n'est pas un indicateur fiable de mortalité en réanimation (**figure 4**). Enfin, aucune relation linéaire franche n'est mise en évidence dans l'étude de la cortisolémie de base analysée en quintile et la mortalité (**figure 5**).

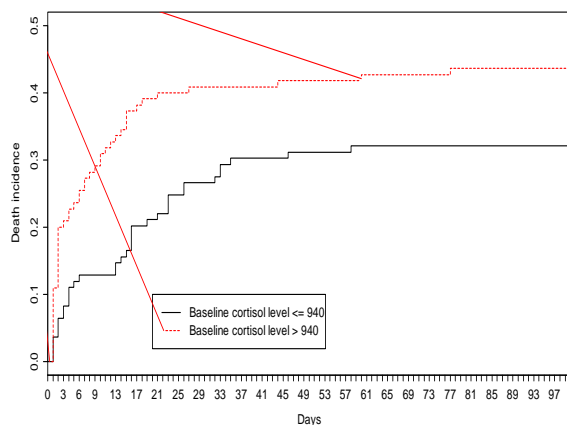


Figure 3 : Courbe de survie en fonction des valeurs de t0. Valeur seuil de 34 µg/dl (940 nmol/l) étudiée.

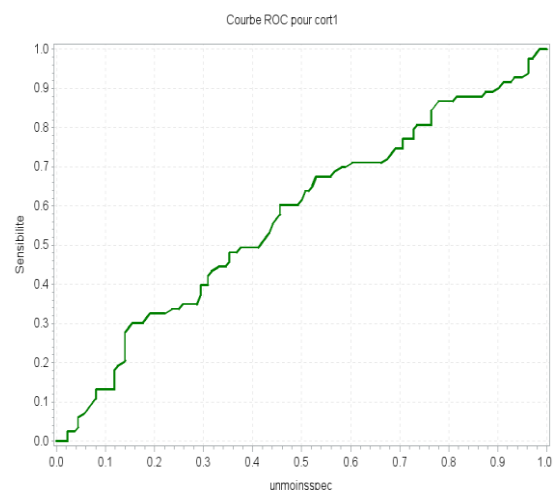


Figure 4 : Analyse ROC du cortisol à t0 sur le décès. AUC[95%IC]= 0,571 [0,493 – 0,650]

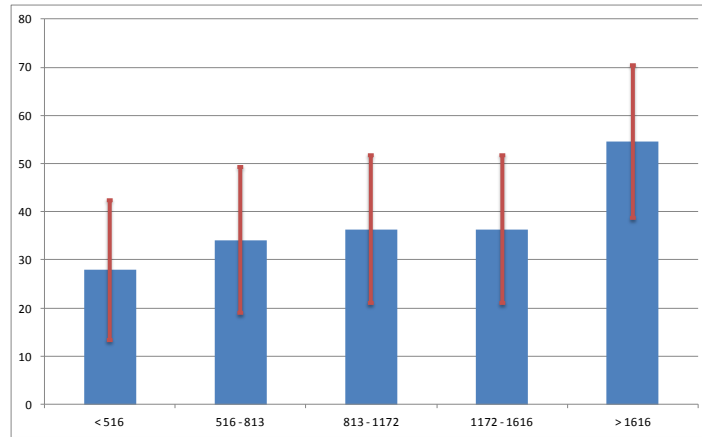


Figure 5 : Relation entre le cortisol à t0 (en abscisse) et le taux de décès (en ordonnée).
P value Fisher exact test = 0,12

4) Déterminants et valeur pronostique de la cortisolémie à t60.

Peu de paramètres sont reliés à la cortisolémie. On retrouve une tendance pour l'insuffisance rénale ($p=0,08$) avec une relation significative uniquement pour l'urée ($p=0,03$). Il n'y a pas de relation significative avec les autres paramètres biologiques et cliniques. Sur le plan volumétrique, on retrouve une tendance (mais non significative) entre le volume surrénalien moyen et la valeur de t60 ($p=0,09$). Il existe une corrélation significative entre le volume surrénalien droit mesuré et la cortisolémie ($p=0,01$).

Sur le plan pronostique, l'étude de la courbe ROC montre une absence d'impact de la cortisolémie à t60 sur la mortalité.

5) Déterminants et valeur pronostique de l'amplitude de réponse au synacthène.

Plusieurs paramètres sont reliés à l'amplitude de réponse au synacthène. Cette réponse étudiée en valeur seuil à 250 nmol/l retrouve comme paramètres significativement associée la glycémie ($p=0,005$), l'hémoglobine ($p=0,04$), et la PAM ($p=0,03$). On ne retrouve aucune autre relation significative avec les autres paramètres cliniques, chronologiques, volumétriques et biologiques.

Concernant la réponse étudiée en taux avec comme valeur médiane seuil 20%, là encore plusieurs paramètres sont significativement associés : la glycémie ($p=0,049$), les lactates ($p=0,0005$), la protidémie ($p=0,04$), le rapport PaO2/FIO2 ($p=0,016$), la bactériémie ($p=0,016$), on note une tendance pour la PAM ($p=0,066$) et le TP ($p=0,08$) (**tableau 6**).

Sur le plan pronostique, on note l'absence de valeur pronostique en analyse univariée et multivariée de l'amplitude de réponse au synacthène (**figure 6 ; annexe 5**). L'analyse en

courbe ROC confirme l'absence d'impact de ces valeurs étudiées sur la mortalité en réanimation (**figure 7**).

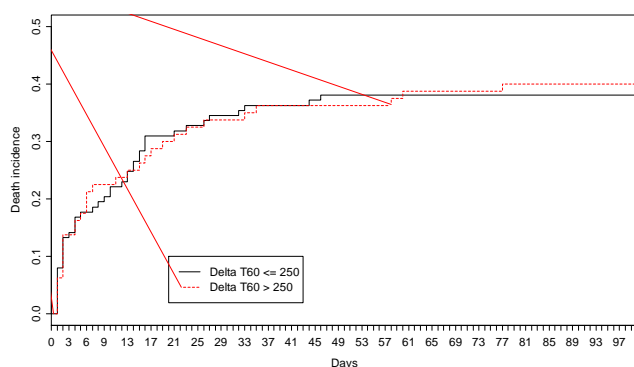


Figure 6 : Courbe de survie en fonction des valeurs de Delta.
Valeur seuil retenue à 250 nmol.

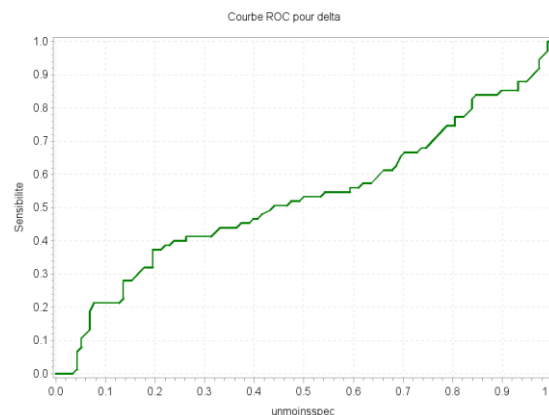


Figure 7: Analyse Roc du delta sur le décès.
AUC [95% IC] = 0,526 [0,442- 0,609]

Déterminants de la réponse au synacthène	Réponse analysée en différence absolue delta (nmol/L)= t60-t0			Réponse analysée en taux de réponse delta (%) = (t60-t0)/t0		
	Delta≤ 250	Delta>250	p	Delta≤ 20	Delta> 20	p
Glycémie (mmol/l) n=219						
<5,5	35(70)	15(30)	0,005	28(56)	22(44)	0,049
[5,5-6,8[34(66,7)	17(33,3)		29(56,9)	22(43,1)	
[6,8-8,5[23(47,9)	25(52,1)		21(43,8)	27(56,3)	
≥8,5	17(38,6)	27(61,4)		14(31,8)	30(68,2)	
Hémoglobine (g/l) n=218						
<94	31(63,3)	18(36,7)	0,04	23(46,9)	26(53,1)	0,4
[94-107[28(56)	22(44)		25(50)	25(50)	
[107-120[31(67,4)	15(32,6)		26(56,5)	20(43,5)	
≥120	19(40,4)	28(59,6)		18(38,3)	29(61,7)	
PAM (mmHg) n=217						
<62	31(68,9)	14(31,1)	0,03	28(62,2)	17(37,8)	0,066
[62-71[29(59,2)	20(40,8)		26(53,1)	23(46,9)	
[71-83[27(60)	18(40)		18(40)	27(60)	
≥83	21(40,4)	31(59,6)		20(38,5)	32(61,5)	
Lactate (mmol/l) n=203						
<2	22(51,2)	21(48,8)	0,17	15(34,9)	28(65,1)	0,0005
[2-2,9[23(50)	23(50)		16(34,8)	30(65,2)	
[2,9-4,7[35(70)	15(30)		36(72)	14(28)	
≥4,7	22(57,9)	16(42,1)		19(50)	19(50)	
Bactériémie						
Non	66(52,4)	60(47,6)	0,12	52(41,3)	74(58,7)	0,016
Oui	43(64,2)	24(35,8)		40(59,7)	27(40,3)	
Protidémie(g/l) n=219						
<45	30(60)	13(30,2)	0,12	26(60,5)	17(39,5)	0,04
[45-52[25(51)	20(40)		28(56)	22(44)	
[52-58[24(47,1)	24(49)		20(40,8)	29(59,2)	
≥58	28(59,6)	27(52,9)		18(35,3)	33(64,7)	
PaO2/FiO2 n=214						
<133	32(69,6)	14(30,4)	0,19	31(67,4)	15(32,6)	0,016
[133-230[27(56,3)	21(43,8)		20(41,7)	28(58,3)	
[230-357[24(50)	24(50)		21(43,8)	27(56,3)	
≥357	23(50)	23(50)		17(37)	29(63)	
TP(%) n=205						
<44	30(68,2)	14(31,8)	0,3	28(63,6)	16(36,4)	0,08
[44-59[24(57,1)	18(42,9)		19(45,2)	23(54,8)	
[59-70[22(48,9)	23(51,1)		20(44,4)	25(55,6)	
≥70	27(56,3)	21(43,8)		18(37,5)	30(62,5)	

Tableau 6 : Analyse comparative des déterminants de la réponse au synacthène basé sur le seuil 250 nmol/l et un taux seuil placé à 20%.

6) Facteurs de risque de mortalité hospitalière.

Beaucoup de facteurs sont associés à la mortalité en analyse univariée. Les principaux sont résumés dans le **tableau 7**. On retiendra entre autres : l'âge, l'immunodépression, des scores élevés SAPSII à l'admission et SOFA du jour du dosage, la ventilation mécanique, une hyperlactatémie, un rapport PO2/FiO2 bas. Les facteurs pronostiques indépendants sont au nombre de quatre : le score de Mc Cabe, le transfert d'un autre service, le SAPS II à l'admission et la diurèse < 1700 ml/24h le jour du dosage.

Concernant les cortisolémies, les valeurs de cortisolémie ajustées sur ces quatre paramètres indépendants n'apparaissent pas comme facteurs pronostiques. L'ajustement sur le traitement ou non par hydrocortisone ne modifie également pas la relation avec la mortalité.

Facteurs de risque de décès hospitalier	Vivant à la sortie de l'hôpital n(%)	Décès au sein de l'hôpital n(%)	p value. Fine&Gray
Age en années			
0 -54	45(83,3)	9(16,7)	0,0001
55-64	37(69,8)	16(30,2)	
65-74	28(50)	28(50)	
≥75	26(46,4)	30(53,6)	
Mc Cabe			
I	107(75,4)	35(24,6)	<0,0001
II	25(39,1)	39(60,9)	
III	4(30,8)	9(69,2)	
SAPS II à l'admission			
<43	47(88,7)	6(11,3)	<0,0001
[43- 57[36(65,5)	19(34,5)	
[57- 70[36(69,2)	16(30,8)	
≥70	17(28,8)	42(71,2)	
Diurèse en ml			
<755	29(53,7)	25(46,3)	<0,0001
[755 ; 1700[29(55,8)	23(44,2)	
[1700 ; 2625[39(75)	13(25)	
≥2625	37(62,7)	22(37,3)	
Transfert d'un autre service			
Non	79(72,5)	30(27,5)	0,003
Oui	57(51,8)	53(48,2)	
Cortisol à t0 en nmol/l			
≤ 940	74(67,9)	35(32,1)	0,036
>940	62(56,4)	48(43,6)	
Delta cortisol en nmol/l			
≤ 250	68(62,4)	41(37,6)	0,8
>250	50(59,6)	34(40,5)	
Cortisolémie T0 en quantitatif (nmol/l) Médiane [Q1 ; Q2]	882 [554 ; 1384]	1024 [631 ; 1681]	0,5

Tableau 7 : Facteurs de risque de mortalité hospitalière en analyse univariée.

IV-DISCUSSION

Notre étude inclut 219 patients et constitue une des plus grandes cohortes de la littérature s'intéressant à l'analyse des déterminants de la cortisolémie, et de sa relation avec la mortalité dans le choc septique. Nous avons mis en évidence plusieurs points.

La cortisolémie de base est corrélée à la sévérité du choc septique, aux marqueurs biologiques de dysfonction d'organe, et à la volumétrie surrénalienne.

L'amplitude de réponse au test au synacthène est également corrélée à des marqueurs d'intensité du choc septique avec des déterminants différents, selon que l'analyse est effectuée par rapport à un seuil fixé à 250 nmol/l ou à 20%.

Sur le plan pronostique, nous n'avons pas mis en évidence de relation indépendante entre cortisolémie et mortalité hospitalière, ni de relation linéaire entre cortisolémie basale et mortalité. Cependant, nous retrouvons en analyse univariée une mortalité accrue lorsque la cortisolémie basale est supérieure à 34 µg/dl.

Malgré le fait que la littérature soit abondante sur l'insuffisance surrénalienne relative (CIRCI) dans les chocs septiques, trois questions restent sans réponse précise:

- Comment définir l'entité du CIRCI ?
- A-t-elle un impact pronostique ?
- Son traitement par hydrocortisone apporte-t-il un bénéfice en terme de mortalité ?

Les conclusions sont multiples et aucun consensus n'est encore arrêté. Notre étude tente de répondre aux deux premières questions en ciblant les caractéristiques des cortisolémies retrouvées en début de choc septique, les paramètres influençant les résultats des dosages, et leurs valeurs pronostiques.

1) Caractéristiques des cortisolémies.

Dans notre étude, la médiane des cortisolémies de base est élevée à 1225 nmol/l. Ces valeurs sont beaucoup plus hautes que les valeurs physiologiques habituelles variant de manière nyctémérale entre 139 nmol/l et 416 nmol/l (5 et 15 µg/dl)¹⁴. Elles témoignent d'une réaction normale au stress de l'axe corticotrope¹⁵ et recourent les données de la littérature^{16,17}. Cette hypercortisolémie peut également refléter une résistance périphérique tissulaire au cortisol décrite dans les chocs septiques, mais aussi une diminution de sa clairance hépatique et rénale¹⁸.

2) Déterminants de la cortisolémie basale.

Concernant les déterminants de la cortisolémie basale : celle-ci est corrélée au score SAPSII à l'admission, à la thrombopénie, à l'altération de la fonction rénale et de l'hématose. En effet, il existe un rapport net dans notre étude entre cortisolémie basale et score SAPSII à l'admission, avec une cortisolémie d'autant plus haute que le patient est grave. Cette relation est le plus souvent retrouvée dans la littérature^{10,19-22}. Quelques auteurs ne relèvent cependant pas cette corrélation²³⁻²⁵. Notons par ailleurs, que nous ne retrouvons pas d'association entre la cortisolémie basale et le SOFA. Cela peut paraître étonnant au vu des différentes dysfonctions d'organes retrouvées en rapport avec les cortisolémies à t0. Le caractère rétrospectif de l'étude, la proportion importante de patients non ventilés (n=74), et la difficulté de cotation du score de Glasgow chez les patients sédatisés peuvent expliquer en partie cette constatation.

Sur le plan biologique, la thrombopénie est associée à une augmentation de la cortisolémie basale. Cette relation peut être le simple reflet de la gravité du sepsis sous-jacent. De même, l'altération de l'hématose est corrélée à la cortisolémie à t0 avec des cortisolémies d'autant plus haute que la PO2 est basse.

Enfin, il existe une association entre créatininémie et cortisolémies basales avec une augmentation des valeurs de celles-ci en rapport avec l'altération de la fonction rénale. Ceci peut également refléter la sévérité du patient, mais également dans une moindre mesure la diminution de l'élimination rénale du cortisol et de sa clairance dans les insuffisances rénales^{14,18}. Il n'existe pas d'autres déterminants biologiques ou cliniques de la cortisolémie à t0 dans notre étude.

Notons que l'albuminémie n'a pu être analysée du fait du faible nombre de dosages effectués (n=106), cependant la protidémie (variant dans le même sens que l'albuminémie) n'a pas de relation significative avec la cortisolémie basale. Cette relation avec l'albuminémie a été mise en avant dans plusieurs études et explique en partie la difficulté à définir des seuils diagnostiques^{7,26-28}. De même, nous n'avons pas mis en évidence de rapport entre cortisolémie basale et bactériémie comme le suggéraient d'autres études^{6,29,30}.

Concernant les déterminants cliniques, aucune relation significative n'a été retrouvée entre la cortisolémie basale et les autres paramètres cliniques tels que l'âge, la pression artérielle moyenne, la fréquence cardiaque, la température, le remplissage, la ventilation, les doses d'amines utilisées. Les délais de mesure de la cortisolémie avec le début du choc, ou le début de l'infection, n'ont également pas d'impact sur le dosage. Cela va dans le sens d'autres

études^{6,23,25,31,32}. Il n'a pas été retrouvé de relation significative entre la prise de statines ou de fibrates et la cortisolémie. L'équipe de Van der Voort avait souligné la relation entre HDL-cholestérol et cortisolémie dans une précédente étude³³.

3) Déterminants de la cortisolémie à t60.

Concernant les déterminants de la cortisolémie à t60 : il est retrouvé une corrélation avec l'urée et une tendance non significative avec la créatinine. Cette association avec ces marqueurs biologiques de dysfonction rénale peut être expliquée en partie par la diminution de la clairance rénale qui majore les dosages de cortisolémie. Cette association n'est pas retrouvée dans la littérature. Nous ne retrouvons pas d'autres corrélations au dosage du temps t60.

4) Déterminants de la réponse au synacthène.

L'analyse des déterminants de la réponse rapportée au seuil de 250 nmol/l et celle du taux de réponse analysée par rapport à la médiane de 20% est différente. En effet, pour la première, les valeurs de l'hémoglobine, de la glycémie et de la PAM sont significativement associées à la réponse. Pour la deuxième, ce sont les lactates, la glycémie, les bactériémies, la protidémie et le rapport PaO₂/FiO₂ qui sont corrélés, ainsi qu'une tendance significative pour la PAM et le TP (Taux de Prothrombine). Ces déterminants exceptés la glycémie et l'hémoglobine reflètent l'intensité du choc septique avec une proportion de non répondeurs d'autant plus élevée que le choc est sévère. Le fait de ne pas retrouver les mêmes déterminants dans les deux méthodes de mesure peut être lié à l'absence de taux seuil pronostique testé dans la littérature. Nous avons donc défini par défaut dans notre étude, le statut de répondeur avec une valeur médiane à 20%. Cependant, le fait de retrouver plus de marqueurs de dysfonction d'organe dans l'analyse du taux de réponse, peut interroger sur la place à accorder à ce paramètre dans le diagnostic du CIRCI. En effet, si l'insuffisance surrénalienne relative est le plus souvent retrouvée chez les patients les plus graves, il apparaît plausible que sa méthode diagnostique biologique soit influencée par des marqueurs de gravité. Il serait intéressant ultérieurement d'étudier différents seuils de réponse en terme de taux et d'analyser leur impact pronostique en les comparant à l'analyse usuelle.

L'interprétation de la glycémie reste délicate car ce paramètre est très variable dans le temps chez des patients en réanimation. Cette relation glycémie et cortisolémie a cependant déjà été décrite dans la littérature^{10,34}. Concernant l'hémoglobine, il n'a pas été pris en compte les transfusions des patients ni l'importance du remplissage avant le choc.

Or ces deux paramètres peuvent interférer sur la relation mise en évidence. Il est donc difficile de conclure sur son impact.

5) Volumétrie surrénalienne et cortisolémie.

Sur le plan morphologique, malgré le petit nombre de scanners étudiés (n=76), notre étude montre une relation significative entre le t0 et le volume surrénalien moyen avec des cortisolémies d'autant plus importantes que le volume moyen est grand (p=0,04). Cette association n'est pas retrouvée pour la valeur du t60 ni pour l'amplitude de réponse au synacthène. Une des hypothèses possibles est une augmentation du volume surrénalien liée à la sévérité du patient avec de manière secondaire une augmentation de la sécrétion surrénalienne de cortisol. Il existe encore peu de littérature sur le sujet. Deux études prospectives récentes ont étudié l'impact du volume surrénalien dans les chocs septiques^{35,36}. Ils mettaient en avant d'une part la bonne reproductibilité des mesures volumétriques à l'aide de logiciels de calculs, et d'autre part une variabilité volumétrique des surrénales au cours et décours d'un choc septique. Leur conclusion était qu'un volume surrénalien > 10 cm³ était significativement associé à une diminution de la mortalité. Concernant la cortisolémie, l'étude de Boris Jung n'avait pas mis en évidence de corrélation significative entre le t0 et le volume surrénalien, mais retrouvait cependant une relation entre la réponse au synacthène et le volume surrénalien³⁵. Notre étude reste rétrospective et analyse un plus faible échantillon de scanners surrénaux que les deux études mentionnées. D'autres études seraient intéressantes à mettre en place pour continuer à préciser le rapport entre cortisolémie et volume surrénalien.

6) Corrélation cortisolémie basale et réponse au synacthène.

Enfin, notre étude ne retrouve pas de corrélation entre la cortisolémie à t0 et la réponse au synacthène analysée en valeur absolue. Cette association avait été mise en avant dans l'étude de Friedman qui retrouvait une corrélation positive expliquée selon eux par une stimulation accrue des cellules corticosurrénales dans les situations de stress aigu^{23,37}. Cependant cette donnée est controversée dans la littérature^{34,38,39}.

A l'inverse, notre étude met en avant une relation entre la cortisolémie à t0 et le pourcentage de réponse au test au synacthène, avec une réponse d'autant moins grande que la cortisolémie à t0 est grande. Cela peut être expliqué par l'importante stimulation surrénalienne au cours du choc avec des valeurs de cortisolémie de base très élevées, et peut-être une moindre capacité à répondre au synacthène. A notre connaissance, il n'y pas d'étude qui se soit intéressée à l'analyse de ce paramètre. Nous n'avons donc pas d'élément de comparaison dans la littérature.

7) Valeur pronostique de la cortisolémie basale.

Sur le plan pronostique, il existe dans la littérature de multiples valeurs seuils essayant de définir un rapport entre cortisolémies basales et mortalité⁷. Nous avons fait le choix de nous référencer sur une des principales études sur le sujet : celle d'Annane en 2000⁹. Les valeurs seuils utilisées sont 940 nmol/l pour le t0 et 250 nmol/l pour le delta.

Notre étude conduit à plusieurs constatations. La cortisolémie à t0 ne s'avère pas être une valeur discriminative sur l'analyse des courbe ROC pour l'étude de la mortalité. Par ailleurs, aucune différence significative n'est ressortie entre les cortisolémies médianes à t0 chez les patients décédés à l'hôpital et chez les patients vivants à la sortie hospitalière. Cette donnée reste contrastée dans la littérature (**tableau 8**).

Etude	Patients analysés (n)	Cortisolémie médiane patients survivants en nmol/L (Ecart Type) [intervalle]	Cortisolémie médiane patients non survivants en nmol/L (Ecart Type) [intervalle]	P value (<0,05 significatif)
Annane ⁹	189	773(497)	1076,4(911)	0,002
Friedman ²³	477	670,7(455)	814(455)	0,03
De jong ^{27*}	57	348 [30-1240]	380 [195-1870]	0,25
De jong ^{27**}	161	360[30-1090]	315[70-1390]	0,14
Bollaert ⁴⁰	82	686,2(283)	523(259)	0,006
Bouachour ²⁵	32	801(114,9)	1092(173)	0,36
		*patients non traités par hydrocortisone	**patients traités par hydrocortisone	

Tableau 8 : Impact pronostique de la cortisolémie de base dans les chocs septiques. Comparaison des médianes de cortisolémies chez les survivants et non survivants à J28. Analyse quantitative.

Le seuil de 940 nmol/l proposé par Annane se vérifie dans notre étude, avec une mortalité accrue lorsque les cortisolémies de base dépassent ce seuil⁹. Cette donnée ne constitue pas un facteur indépendant de mortalité en analyse multivariée. La cortisolémie de base reflète probablement plus la gravité du sepsis et par ce biais possède un impact sur la mortalité (comme le montrent les courbes de survie), qu'elle ne constitue un facteur de mortalité par elle-même. Cette constatation avait été déjà évoquée par De Jong en 2007²⁷. Notre étude confirme donc le seuil proposé par Annane en 2000 et retrouvé également par d'autres²².

Nous avons également essayé de voir s'il existait une relation linéaire entre cortisolémie basale et mortalité. Aucune relation n'est ressortie de notre étude, constituant un argument supplémentaire contre l'intérêt pronostique de ce dosage. Ce résultat est conforté par l'étude de Friedman effectuée sur la cohorte « corticus » qui n'avait pas retrouvé de relation linéaire entre cortisolémie et mortalité²³. Les autres études ayant mis en évidence cette relation sont

rare et non effectuées sur une population en choc septique, limitant leur apport sur ce sujet^{19,22}.

8) Valeur pronostique de la réponse au synacthène.

Aucune relation pronostique n'a été mise en évidence en ce qui concerne l'amplitude de réponse au synacthène et la valeur seuil de 250 nmol/l. La relation réponse au synacthène < 250 nmol/l et mortalité, reprise encore dans les recommandations actuelles, définit en partie le concept de CIRCI^{29,34,40-42}. Elle tient beaucoup aux études d'Annane effectuées chez des patients en choc septique. Ces études montrent :

- tout d'abord que l'absence de réponse (delta < 250 nmol/l) est corrélée à un risque accru de mortalité.
- que le seuil proposé à 250 nmol/l recoupe les données du test à la métopirone.
- que le traitement par hydrocortisone améliore uniquement le pronostic des non répondeurs^{4,6,9}.

Cependant, ces données sont à nuancer au regard de la littérature, avec une association delta < 250 nmol/l et mortalité retrouvée parfois en analyse univariée, parfois en analyse multivariée, et parfois non retrouvée (**tableau 9**).

Etude	Analyse multivariée ou univariée	Population étudiée (n)	Survivants n (%)	Non survivants n (%)	P value
Annane ⁹	multivariée	189	50 (65)	36(32)	<0,001
Friedman ²³	univariée	477	92(48)	82(29)	
De jong ^{*27}		57	24(55)	3(23)	0,06
De jong ^{**27}		161	44(35)	9(26)	0,41
Bollaert ⁴⁰	multivariée	82	20(49)	31(76)	0,01
Bouachour ²⁵		32	3(27)	5(23)	0,77
*patients traités par hydrocortisone		**patients non traités par hydrocortisone			

Tableau 9 : Impact pronostique d'un delta > 9 µg/dl. Survie étudiée à J28. Revue de la littérature.

D'autre part, plusieurs auteurs font ressortir de manière significative d'autres seuils d'amplitude de réponse au synacthène reliée à la mortalité : 165 nmol/l (6 µg/dl) dans l'étude de Dimopoulou, 100 nmol/l dans l'étude de De Jong, 200 nmol/l dans l'étude de Oppert^{27,43,44}. Enfin, nous pouvons nous poser la question de la pertinence d'un test à la métopirone (avec des valeurs seuils mesurées chez un homme sain) pour valider le seuil proposé dans le choc septique.

L'absence de corrélation pronostique retrouvée dans notre étude peut difficilement être interprétée du fait de l'initiation d'un traitement par hydrocortisone chez les patients classés

« non répondeurs », et parfois même chez des patients classés « répondeurs ». Ce traitement peut masquer et corriger la valeur pronostique du test au synacthène. En effet, bien que le débat reste encore ouvert⁵, plusieurs études ont suggéré le bénéfice apporté par ce traitement chez les patients classés « non répondeurs » dans les chocs septiques^{4,45}. Néanmoins, dans notre étude, l'analyse ajustée sur la mise sous corticothérapie ou non n'apporte pas d'élément différent.

Notre étude n'a pas mis non plus en évidence de différence en terme de mortalité entre patients traités et patients non traités, mais cela reste une étude rétrospective portant sur une population moins importante que les études référentes^{4,41}. Notons qu'au regard de la littérature, l'effet bénéfique de la corticothérapie sur la mortalité n'a pas été démontré formellement, ni chez les patients non répondeurs ($\Delta < 250$ nmol/l) ni chez les patients répondeurs ($\Delta > 250$ nmol/l)^{46,47}.

9) Cortisolémie et critères diagnostiques du CIRCI.

Enfin sur le plan diagnostique, en reprenant les critères biologiques définissant le CIRCI³, 58,5 % des patients de notre étude présentent une « insuffisance surrénalienne relative ». La prévalence du CIRCI varie entre 0 et 65% dans la littérature. Elle dépend des définitions, des seuils utilisés et des populations étudiées⁷. L'existence et la définition même du CIRCI posent problème et relativisent cette donnée. En effet, une valeur seuil de réponse au synacthène (250 nmol/l) a été définie à partir d'un risque accru de mortalité chez des patients nécessitant des soins intensifs, ce risque étant potentiellement corrigé par une opothérapie substitutive par hydrocortisone^{4,18,41}. Cependant plusieurs raisons peuvent compliquer l'interprétation du test au synacthène.

La première est que les mécanismes impliqués dans les valeurs de cortisolémie sont multiples, difficilement cernables par un simple dosage ou un test dynamique n'explorant que la fonction surrénalienne sans rendre compte d'atteintes centrales ou périphériques intriquées⁷. De plus, les dosages de cortisolémies sont dépendants de paramètres tels que la CBG, ou l'albuminémie qui sont des variables très fluctuantes dans des états de choc^{8,28}.

La sensibilité, spécificité et performance diagnostique des différentes méthodes de dosages utilisées varient également rendant difficile l'harmonisation et la comparaison des résultats⁴⁸. Par ailleurs, Marik met en avant les différences de sensibilité entre le test synacthène 1 μ et 250 μ g⁴⁹.

Enfin, le test dynamique au synacthène utilisé est peu reproductible à quelques heures d'intervalle sans qu'il y ait d'explication précise^{24,50}.

Au-delà des perspectives du dosage du cortisol libre, les recommandations actuelles tendent donc vers un diagnostic clinique qui rendrait compte d'un possible CIRCI³. La question reste de la légitimité du test au synacthène pour caractériser une catégorie de population pouvant bénéficier d'un traitement par hydrocortisone.

Nous avons exprimé dans notre étude l'amplitude de réponse au synacthène en taux. Cette manière de rendre compte du test a été utilisée par Goodman en 2005. Elle permet de s'affranchir des valeurs seuils qui sont difficilement interprétables au vu de la littérature et de certaines difficultés décrites ci-dessus. Elle présente donc une alternative facilement reproductible pour les études de la fonction surrénalienne dans les chocs septiques¹⁷. Il pourrait être intéressant d'analyser et d'utiliser ce paramètre dans des études ultérieures.

10) Limites de l'étude.

Notre étude manque de puissance sur certains paramètres (comme la volumétrie surrénalienne) pour mettre en avant des relations plus franches. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique avec ses biais. Les paramètres biologiques ont été mesurés à distance du dosage de cortisol et peuvent manquer de pertinence sur des paramètres aussi variables chez des patients en réanimation. La longue période d'étude entre 2006 et 2010 peut également compliquer l'interprétation des données. Enfin, il n'a pas été pris en compte les traitements pouvant interférer avec l'axe corticotrope comme par exemple l'étomidate.

V-CONCLUSION

Cette étude rétrospective portant sur 219 patients en choc septique suggère que la cortisolémie basale est le reflet de la gravité du sepsis sous-jacent. Le SAPS II, l'altération de la fonction rénale, l'hypoxémie et le volume moyen surrénalien sont les principaux déterminants de la cortisolémie de base. L'amplitude de réponse au synacthène est corrélée à des marqueurs d'intensité du choc septique. La réponse analysée en pourcentage est corrélée à un plus grand nombre de paramètres du choc septique que l'analyse habituelle du seuil à 250 nmol/l. Sur le plan pronostique, aucune relation linéaire entre cortisolémie basale et mortalité n'a été mise en évidence. La valeur seuil pronostique de 34 µg/dl à t0 proposée par Annane est retrouvée dans notre étude en analyse univariée. Nous n'avons pas mis en évidence de relation entre l'amplitude de réponse au synacthène analysée avec un seuil à 250 nmol/l et la mortalité. Cela reste à interpréter prudemment du fait du traitement par hydrocortisone adjuvant, mais contribue à poser la question de la légitimité de cette méthode pour définir le CIRCI. D'autres études seraient intéressantes à mener afin d'évaluer l'apport diagnostique et pronostique d'une réponse au synacthène exprimée en taux. Le rapport entre cortisolémie et volume surrénalien demande également à être précisé.

VI – BIBLIOGRAPHIE

1. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. *Intensive Care Med.* 2001;27 Suppl 1:S3-9.
2. Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B, Network CU-R. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *American journal of respiratory and critical care medicine.* Jul 15 2003;168(2):165-172.
3. Marik PE, Pastores SM, Annane D, 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. *Critical care medicine.* Jun 2008;36(6):1937-1949.
4. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* Aug 21 2002;288(7):862-871.
5. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *The New England journal of medicine.* Jan 10 2008;358(2):111-124.
6. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez JC, Abe E, Boudou P. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *American journal of respiratory and critical care medicine.* Dec 15 2006;174(12):1319-1326.
7. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* Oct 2006;91(10):3725-3745.
8. Marik PE. The diagnosis of adrenal insufficiency in the critically ill patient: does it really matter? *Crit Care.* 2006;10(6):176.
9. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* Feb 23 2000;283(8):1038-1045.
10. de Jong MF, Beishuizen A, Spijkstra JJ, et al. Predicting a low cortisol response to adrenocorticotrophic hormone in the critically ill: a retrospective cohort study. *Critical care.* 2007;11(3):R61.
11. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. 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.* Jun 1992;101(6):1644-1655.
12. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* Dec 22-29 1993;270(24):2957-2963.
13. Moreno R, Vincent JL, Matos R, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive care medicine.* Jul 1999;25(7):686-696.
14. Melby JC, Spink WW. Comparative studies on adrenal cortical function and cortisol metabolism in healthy adults and in patients with shock due to infection. *The Journal of clinical investigation.* Dec 1958;37(12):1791-1798.
15. Van den Berghe G. Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness. *Critical care clinics.* Jul 2002;18(3):509-528.
16. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, et al. Hormonal responses to graded surgical stress. *Archives of internal medicine.* Jul 1987;147(7):1273-1278.
17. Goodman S, Sprung CL, Ziegler D, Weiss YG. Cortisol changes among patients with septic shock and the relationship to ICU and hospital stay. *Intensive care medicine.* Oct 2005;31(10):1362-1369.
18. Venkataraman S, Munoz R, Candido C, Witchel SF. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Reviews in endocrine & metabolic disorders.* Dec 2007;8(4):365-373.

19. Journey TH, Cockrell JL, Jr., Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest*. Aug 1987;92(2):292-295.
20. Wade CE, Lindberg JS, Cockrell JL, et al. Upon-admission adrenal steroidogenesis is adapted to the degree of illness in intensive care unit patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Aug 1988;67(2):223-227.
21. Span LF, Hermus AR, Bartelink AK, et al. Adrenocortical function: an indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients. *Intensive care medicine*. 1992;18(2):93-96.
22. Salluh JI, Bozza FA, Soares M, et al. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. *Chest*. Nov 2008;134(5):947-954.
23. Lipiner-Friedman D, Sprung CL, Laterre PF, et al. Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study. *Critical care medicine*. Apr 2007;35(4):1012-1018.
24. Bouachour G, Roy PM, Guiraud MP. The repetitive short corticotropin stimulation test in patients with septic shock. *Annals of internal medicine*. Dec 15 1995;123(12):962-963.
25. Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, Mathieu E, Vincent JF, Alquier P. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive care medicine*. Jan 1995;21(1):57-62.
26. Salgado DR, Verdeal JC, Rocco JR. Adrenal function testing in patients with septic shock. *Critical care*. 2006;10(5):R149.
27. de Jong MF, Beishuizen A, Spijkstra JJ, Groeneveld AB. Relative adrenal insufficiency as a predictor of disease severity, mortality, and beneficial effects of corticosteroid treatment in septic shock. *Critical care medicine*. Aug 2007;35(8):1896-1903.
28. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med*. Apr 2004;350(16):1629-1638.
29. Tayek JA, Atienza VJ. Pituitary-adrenal axis function in systemic inflammatory response syndrome. *Endocrine*. May 1995;3(5):315-318.
30. Salgado DR, Rocco JR, Rosso Verdeal JC. Adrenal function in different subgroups of septic shock patients. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. Jan 2008;52(1):36-44.
31. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *The New England journal of medicine*. Feb 20 2003;348(8):727-734.
32. Schein RM, Sprung CL, Marcial E, Napolitano L, Chernow B. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Critical care medicine*. Mar 1990;18(3):259-263.
33. van der Voort PH, Gerritsen RT, Bakker AJ, Boerma EC, Kuiper MA, de Heide L. HDL-cholesterol level and cortisol response to synacthen in critically ill patients. *Intensive Care Med*. Dec 2003;29(12):2199-2203.
34. Manglik S, Flores E, Lubarsky L, Fernandez F, Chhibber VL, Tayek JA. Glucocorticoid insufficiency in patients who present to the hospital with severe sepsis: a prospective clinical trial. *Critical care medicine*. Jun 2003;31(6):1668-1675.
35. Jung B, Nougaret S, Chanques G, et al. The absence of adrenal gland enlargement during septic shock predicts mortality: a computed tomography study of 239 patients. *Anesthesiology*. Aug 2011;115(2):334-343.
36. Nougaret S, Jung B, Aufort S, Chanques G, Jaber S, Gallix B. Adrenal gland volume measurement in septic shock and control patients: a pilot study. *European radiology*. Oct 2010;20(10):2348-2357.
37. Lebrethon MC, Naville D, Begeot M, Saez JM. Regulation of corticotropin receptor number and messenger RNA in cultured human adrenocortical cells by corticotropin and angiotensin II. *The Journal of clinical investigation*. Apr 1994;93(4):1828-1833.
38. Bourne RS, Webber SJ, Hutchinson SP. Adrenal axis testing and corticosteroid replacement therapy in septic shock patients--local and national perspectives. *Anaesthesia*. Jun 2003;58(6):591-596.

39. Beishuizen A, Thijs LG. Relative adrenal failure in intensive care: an identifiable problem requiring treatment? *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. Dec 2001;15(4):513-531.
40. Bollaert PE, Fieux F, Charpentier C, Levy B. Baseline cortisol levels, cortisol response to corticotropin, and prognosis in late septic shock. *Shock*. Jan 2003;19(1):13-15.
41. Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet*. Mar 9 1991;337(8741):582-583.
42. Moran JL, Chapman MJ, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, Pannall PR, Leppard P. Hypocortisolaemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock. *Intensive care medicine*. Aug 1994;20(7):489-495.
43. Dimopoulou I, Stamoulis K, Ilias I, et al. A prospective study on adrenal cortex responses and outcome prediction in acute critical illness: results from a large cohort of 203 mixed ICU patients. *Intensive Care Med*. Dec 2007;33(12):2116-2121.
44. Oppert M, Reinicke A, Gräf KJ, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. Dec 2000;26(12):1747-1755.
45. Huang CJ, Lin HC. Association between adrenal insufficiency and ventilator weaning. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Feb 1 2006;173(3):276-280.
46. Moran JL, Graham PL, Rockliff S, Bersten AD. Updating the evidence for the role of corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a Bayesian meta-analytic perspective. *Crit Care*. 2010;14(4):R134.
47. Sligl WI, Milner DA, Sundar S, Mphatswe W, Majumdar SR. Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. Jul 2009;49(1):93-101.
48. Vogeser M, Briegel J, Jacob K. Determination of serum cortisol by isotope-dilution liquid-chromatography electrospray ionization tandem mass spectrometry with on-line extraction. *Clin Chem Lab Med*. Oct 2001;39(10):944-947.
49. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Critical care medicine*. Jan 2003;31(1):141-145.
50. Loisa P, Uusaro A, Ruokonen E. A single adrenocorticotrophic hormone stimulation test does not reveal adrenal insufficiency in septic shock. *Anesthesia and analgesia*. Dec 2005;101(6):1792-1798.

VII-ANNEXES

Annexe 1: score SAPS II- Items pris en compte. Formule associée permettant de traduire un score en risque de mortalité.

Age (années)
Fréquence cardiaque mini (/mn)
Fréquence cardiaque maxi
Ventilation mécanique (0 ou 1)
PaO2/fiO2 (mmHg)
Pression artérielle mini (mmHg)
Pression artérielle maxi (mmHg)
diurèse (l/j)
Urée (mmol/l)
Leucocytes (10³/ml)
Kaliémie(mmol/l)
Natrémie (mmol/l)
HCO3- (mmol/l)
Bilirubine(microm/l)
Glasgow
Cancer métastasé (0/1)
Hémopathie maligne(0/1)
SIDA (0/1)
Type d'admission
Chirurgie programmée
Chirurgie urgente
Médecine
SAPS II

Predicted Death Rate	Logit = <input type="text" value="0"/>
<input type="text" value="0"/>	Logit = -7,7631+0,0737*(SAPS II)+0,9971*ln((SAPS II)+1)
<input type="button" value="Clear"/>	Predicted Death Rate = e ^(Logit) /(1+e ^(Logit))

Annexe 2. Echelle de Mc Cabe.

Le pronostic doit avoir été défini dans les trois mois précédant l'entrée dans le service de réanimation.

1 - Maladie mortelle = 0

2 - Maladie mortelle à 5 ans

- insuffisant cardiaque stade III NYHA
- insuffisant respiratoire sous O2 à domicile
- cancer non métastasé
- hypertension portale

3 - Maladie mortelle à 1 an

- insuffisant cardiaque stade IV NYHA
- insuffisant respiratoire déjà ventilé
- cancer métastasé
- décompensation hémorragique de cirrhose.

Annexe 3. Critères SOFA

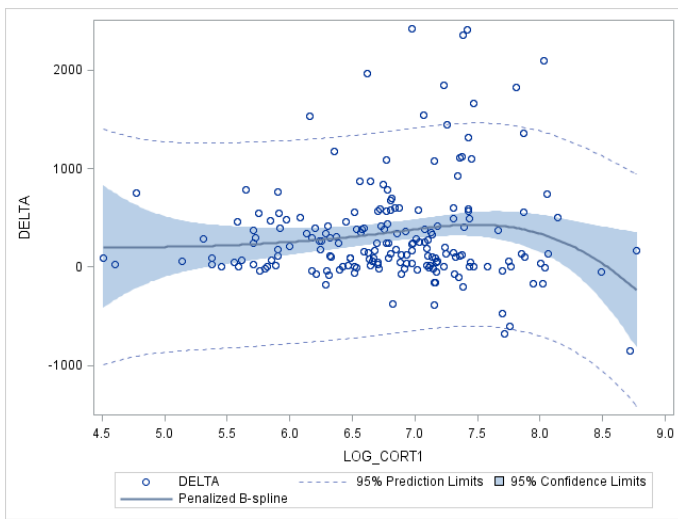
SOFA Score	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
Respiration PaO ₂ /FiO ₂	>400	301-400	201-300	101-200 avec assistance respiratoire	< ou = 100 avec assistance respiratoire
Coagulation Plaquettes x10 ³ /mm ³	>150	101-150	51-100	21-50	< ou = 20
Foie Bilirubine, $\mu\text{mol/L}$ - (mmol/L)	<1.2 (<20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102+204)	>12.0 (>204)
Cardiovasculaire Hypotension	PAM 70mmHG	PAM < 70mmHG	Dopamine 50 ou dobutamine (toute dose)*	Dopamine > 5 ou epi <= 0.1 ou norepi <= 0.1*	Dopamine > 15 ou epi > 0.1 ou norepi > 0.1*
CNS Glasgow Score	15	13-14	10-12	6-9	<6
Rénal Créatinine, mg/dL ($\mu\text{mol/L}$) ou diurèse	<1.2 (<110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440) ou <500mL/d	>5.0 (>440) ou <200mL/d

Abréviations : PaO₂, Pression artérielle en oxygène ; FiO₂, fraction inspirée d'oxygène; MAP (PAM), pression artérielle moyenne ; CNS, système nerveux central ; epi, épinéphrine ; norepi, norépinéphrine.<0 }

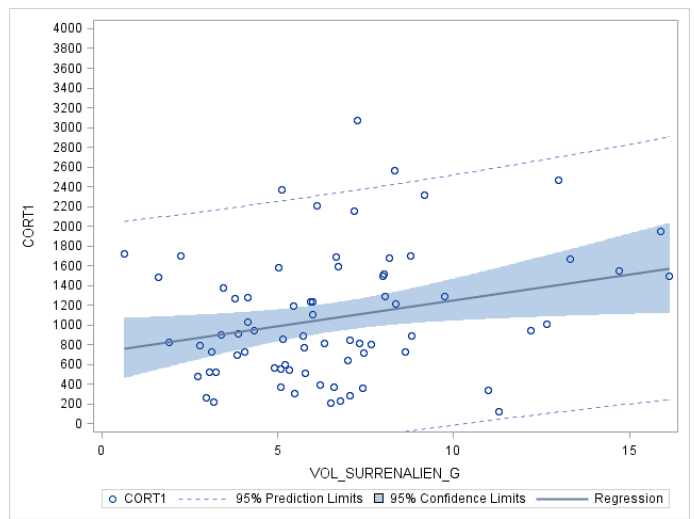
* Agents adrénergiques administrés pendant au moins 1 heure (doses administrées en mg/kg/min).

Annexe 4 : Relation entre valeurs de cortisol et variables quantitatives

Log Cortisol T0 Vs Delta T60

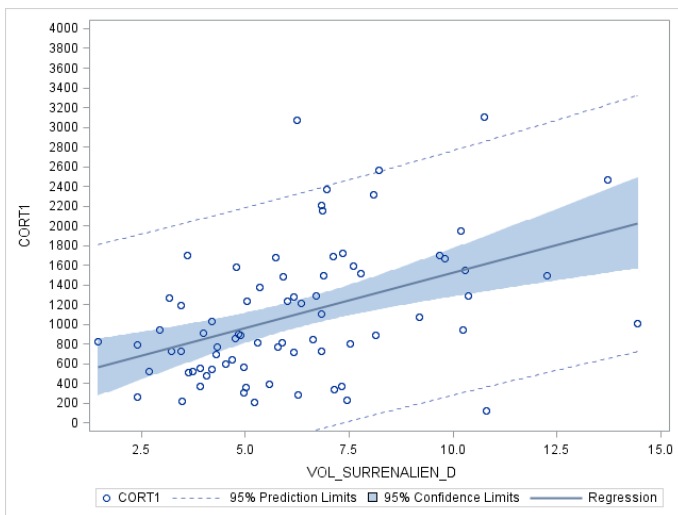


Volume surrénal GAUCHE Vs Cortisol T0



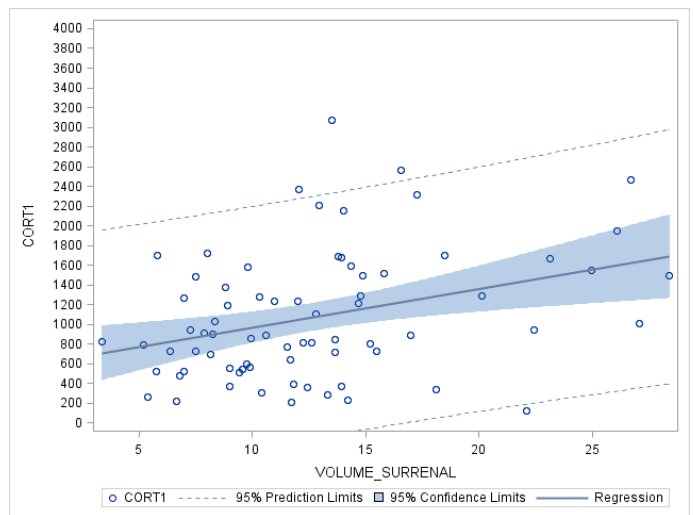
Corrélation linéaire Spearman $p=.03$

Volume surrénal DROIT Vs Cortisol T0



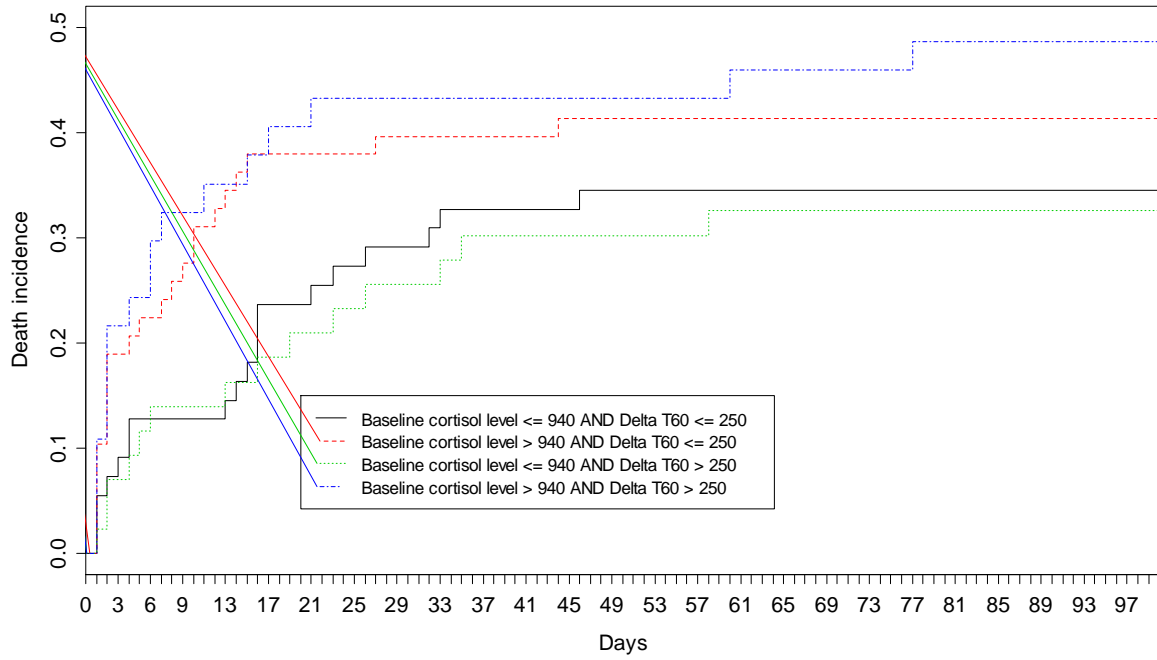
Corrélation linéaire Spearman $p<.0001$

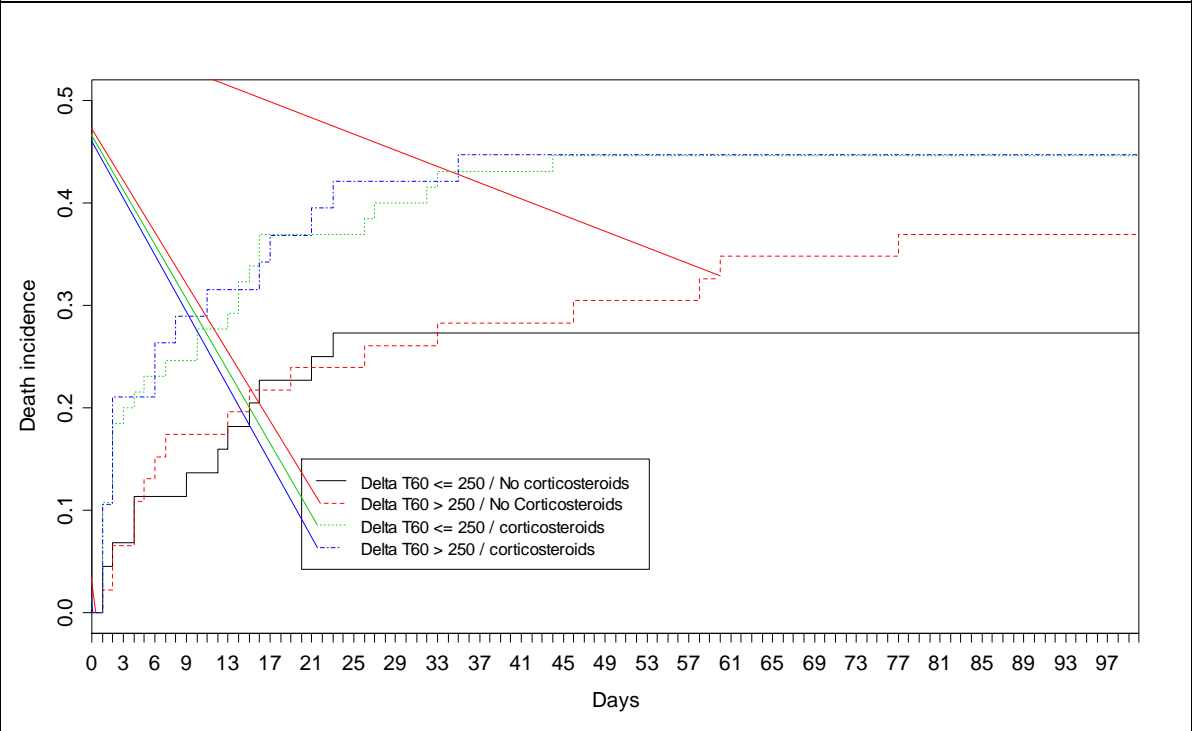
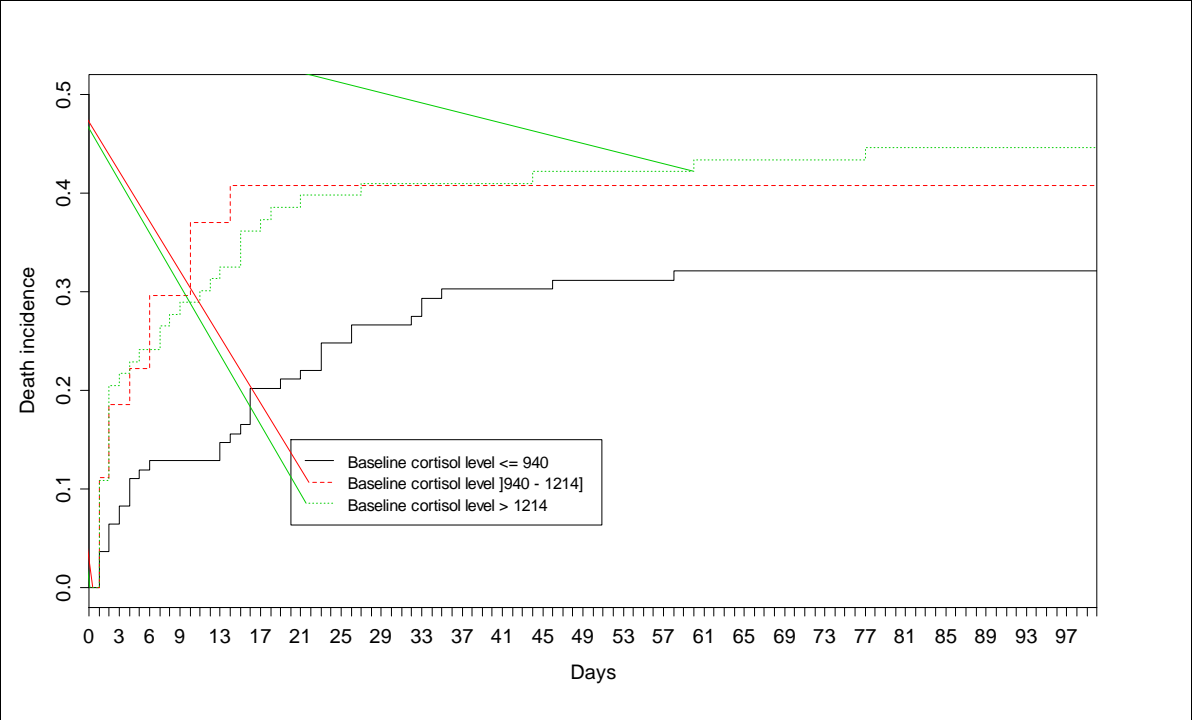
Volume surrénal TOTAL Vs Cortisol T0



Corrélation linéaire Spearman $p=.003$

Annexe 5 : Courbes de survie en fonction des valeurs de cortisol à T0 et T60





Thèse soutenue par : Pierre BONNIN

**VALEUR PRONOSTIQUE ET DETERMINANTS DE LA CORTISOLEMIE ET DU
TEST AU SYNACTHENE DANS LES 24 PREMIERES HEURES DU CHOC
SEPTIQUE.
ETUDE RETROSPECTIVE SUR 219 PATIENTS AU CHU DE GRENOBLE.**

CONCLUSION

Cette étude rétrospective portant sur 219 patients en choc septique suggère que la cortisolémie basale est le reflet de la gravité du sepsis sous-jacent. Le SAPS II, l'altération de la fonction rénale, l'hypoxémie et le volume moyen surrénalien sont les principaux déterminants de la cortisolémie de base. L'amplitude de réponse au synacthène est corrélée à des marqueurs d'intensité du choc septique. La réponse analysée en pourcentage est corrélée à un plus grand nombre de paramètres du choc septique que l'analyse habituelle du seuil à 250nmol/L. Sur le plan pronostique, aucune relation linéaire entre cortisolémie basale et mortalité n'a été mise en évidence. La valeur seuil pronostique de 34µg/dL à T0 proposée par Annane est retrouvée dans notre étude en analyse univariée. Nous n'avons pas mis en évidence de relation entre l'amplitude de réponse au synacthène analysée avec un seuil à 250nmol/L et la mortalité. Cela reste à interpréter prudemment du fait du traitement par hydrocortisone adjoint, mais contribue à poser la question de la légitimité de cette méthode pour définir le CIRCI. D'autres études seraient intéressantes à mener afin d'évaluer l'apport diagnostique et pronostique d'une réponse au synacthène exprimée en taux. Le rapport entre cortisolémie et volume surrénalien demande également à être précisé.

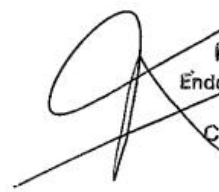
VU ET PERMIS D'IMPRIMER.

Grenoble, le 30/5/2012

LE DOYEN JP.ROMANET



LE PRESIDENT DE LA THESE : Pr HALIMI


Pr. Serge HALIMI
Endocrinologie-Diabétologie
Nutrition
C.H.U. de GRENOBLE
6^e A - 2^e tranche
B.P. 17 X
38043 GRENOBLE CEDEX