



HAL
open science

L'insuffisance surrénale liée à l'état critique chez les patients en état de choc cardiogénique : prévalence et facteurs pronostics

Pascal Biferi

► **To cite this version:**

Pascal Biferi. L'insuffisance surrénale liée à l'état critique chez les patients en état de choc cardiogénique : prévalence et facteurs pronostics. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01931956

HAL Id: hal-01931956

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931956>

Submitted on 23 Nov 2018

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 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 : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.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>

THESE

pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de
médecine spécialisée
par

Pascal BIFERI

Le 01 décembre 2017 à Nancy

**L'insuffisance surrénale liée à l'état critique chez
les patients en état de choc cardiogénique :
prévalence et facteurs pronostics**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Bruno LEVY

Président de thèse

Mme le Professeur Marie-Reine LOSSER

Juge

M. le Docteur Antoine KIMMOUN

Juge et directeur de thèse

M. le Docteur Emmanuel NOVY

Juge

4 septembre 2017



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE

Professeur Yves MARTINET - Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE - Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON - Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie - virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI - Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; Médecine d'urgence)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)

Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-

PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Bruno LEVY
Professeur en Réanimation

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre thèse.

Nous vous sommes reconnaissant de nous faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail.

Nous espérons en être digne.

Votre investissement pédagogique et universitaire force l'admiration.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE,

**Madame le Professeur Marie-Reine LOSSER
Professeur en anesthésiologie-réanimation**

Nous vous sommes reconnaissant de nous faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de notre travail.

Nous vous remercions pour votre enseignement.

Nous espérons en être digne.

Que ce travail soit le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect

A NOTRE MAITRE, JUGE ET DIRECTEUR,

**Docteur Antoine KIMMOUN,
Maître de Conférences des Universités en réanimation
Docteur en médecine**

Nous vous sommes reconnaissant d'être à l'initiative de ce travail.

Votre enseignement, votre écoute nous ont été particulièrement précieux.

La qualité de votre travail, votre rigueur et l'étendue de vos connaissances sont pour nous autant de sources d'inspiration.

Votre persévérance et votre travail forcent l'admiration.

Merci de nous avoir aiguillé, soutenu et conseillé durant ces années.

Soyez assuré de notre grand respect et de notre sincère reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

**Docteur Emmanuel NOVY,
Docteur en médecine spécialité anesthésie-réanimation**

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vous nous avez accueillis dans votre spécialité et transmis vos connaissances.

Votre enseignement, le travail à vos côtés sont une très grande richesse.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissant.

Nous tenons à vous témoigner notre profonde amitié.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A nos Maitres et à mes compagnons d'internat

Au Docteur Emmanuel NOVY

La rencontre qui a tout changée. Tu m'as pris sous ton aile dès mon arrivée et m'as appris à être le médecin que je suis aujourd'hui. Ton enseignement, tant sur le plan humain que professionnel, a été d'une grande richesse. Tu as été un véritable mentor et tu resteras la personne vers qui je tends à ressembler à l'avenir.

Au Docteur Antoine Kimmoun

Merci de m'avoir confié ce beau projet. Travailler ensemble a été pour moi une très belle expérience. Cela m'a permis de connaître l'homme qui se cache sous la blouse et ce fut une belle rencontre.

À toute l'équipe de mes services formateurs

À la réanimation polyvalente du CHR de Thionville, on dit souvent que l'on n'oublie jamais ses premières fois et cela se vérifie encore aujourd'hui. Merci pour tout.

Au bloc opératoire du CHR de Thionville, merci pour votre accueil et votre gentillesse.

À la réanimation médicale du CHU Nancy Brabois, vous avez fait de ce stage mon coup de cœur. Mon seul regret a été de ne pas avoir pu le refaire.

Au bloc opératoire du CHU Nancy Brabois et central, à toute l'équipe ne changez rien.

À la réanimation chirurgicale PICARD, là où je me sens comme à la maison. Merci d'avoir pris soins de mon père, je vous en serais éternellement reconnaissant.

À la maternité régionale de Nancy, une équipe comme on en fait plus. Merci pour tout.

Au bloc opératoire de l'hôpital d'enfant, une formation des plus complètes. Merci de m'avoir préparé au rôle de père.

À la réanimation du CHR de Metz, c'est un réel plaisir de continuer l'aventure avec vous.

À mes DESAR,

François-Xavier, « commode », « mon frère du même père », « mon fidèle compagnon ». Une belle histoire d'amitié qui a commencé en RMB. On s'est finalement suivi pendant 2 ans d'internat et à mon grand plaisir on se retrouvera pendant l'assistantat. À tes cotés j'ai appris l'ordre et la discipline. J'espère que notre complémentarité perdurera à l'avenir.

Jay, « éphialtès », « professeur », au premier regard tout nous opposent mais finalement beaucoup de points communs. Ce fut un honneur de t'accompagner et de te former pour la pose de voie veineuse centrale. Et ne t'inquiète pas, pendant ton assistantat je serais pas loin pour continuer la formation.

Oniskoff, « cicéron », « besogneuse petite abeille », c'est lors de nos sessions DU que j'ai vraiment appris à te connaître. Puis sont venu les sorties vélo, les dégustations de vin, de rhum, les apéros staff, les sessions workout (enfin tu n'as pas fais long feu)...Ton petit coté « précieux » me manquera pendant l'assistantat, je me rattraperais sur Jay.

Boris, « le DILF », « l'animal », tout a commencé à l'internat de bel air, tes défaites en série au ping pong, puis les clés de bras pour calmer ton animosité. Certaines soirées resteront mythiques. J'espère qu'il y aura d'autre DU afin que la bête puisse gambader un peu.

Mokthar, « Mokmok » tu es la depuis le début, 10 ans maintenant. On en a fait du chemin depuis les soirées à monplaisir. Je suis fier d'avoir fait ce parcours à tes côtés.

Sylvain, « bambi » « junior » on a été externe-interne puis cointerne, j'espère que l'histoire ne s'arrêtera pas là. Tu es un peu comme mon petit frère de l'hôpital, ne change rien.

Audrey, « dédé » « Professeur Jacquot » Tes blagues pas drôles me feront quand même toujours rire. Ton implication et ton dévouement ont été une source d'inspiration.

À tous les autres, PEL, Paul henry, lucie, claire, océane, chloé, francois, mich, birky, thibaut, léo, lisa, caroline, flora, ombeline, nicolas, medhi...

À ma co-interne,

Caroline, « petit génie » « Dr House » petite mention spéciale pour toi. Tu as vite appris nos petits trucs d'anesthésiste. Pas très étonnant finalement quand on te connaît bien. Tu es la bonté incarné aussi bien professionnellement que dans la vie de tous les jours. Ton aide m'a été précieuse pour l'élaboration de ce manuscrit et je t'en remercie. J'espère que l'on aura à nouveau l'occasion de travailler ensemble.

À mes amis,

Marc, « Harry » mon petit rouquin préféré, qui aime bien chatie bien. Je dois vraiment bien t'aimer alors...

Martin, « timal » la soirée dans le jacuzzi à Gili restera la plus mémorable. Le rêve ne fait que commencer...

Pierre, mon partenaire de workout, toujours en compétition mais je reste le champion sur 100 mètres...

Clément, le courant est passé tout de suite, un vrai coup de cœur...

Ismael, « cyrus » le seul capable de me retourner la tête

Sid ali, « Dj blackpurl » les soirées à l'Hemingway resteront dans les annales

Mourad, « radmarée » tellement de moments, on a fait les 400 coups tous les deux. On s'était dit rendez vous dans 10 ans, nous y sommes...

Samir, « mermo » les foots au molière il y a plus de 20 ans maintenant. Encore de longues années ensemble j'espère.

À tous ceux que je n'ai pas cité...

À ma famille

À mes parents, Merci pour tout. Je suis conscient de vos sacrifices pour nous donner à tous les trois les mêmes chances. Vous avez mis votre vie de côté et tout donner pour la notre. Je n'y serais jamais arrivé sans vous. J'espère vous rendre fier comme je le suis de vous avoir comme parents.

À ma grand mère, merci pour les gnocchis à chaque fois que je rentrais. J'aurais tellement aimé que tu sois présente aujourd'hui...

À mes frères,

Vincent, mon grand frère. Les soirées musique me manquent. J'ai appris énormément à tes côtés, comme tout grand frère tu nous as ouvert la voie. Maintenant tu vis loin d'ici, tu es heureux et c'est tout ce qui compte. Merci pour les moments d'évasion, les discussions philosophiques, les leçons de piano...

Lucien, mon frère pote. Dans la même chambre étant gamin puis voisin de palier, on a finalement tout partagé. La même équipe de foot, la première cuite, tant de moments qui me feraient oublier les traits au dessus de ton lit. Puis récemment, papa en même temps, sans se concerter, comme quoi certaines choses sont écrites. Merci pour ton soutien et de toujours me défendre même si j'ai tort.

À mes belles sœurs,

Manu « purple ». Plus de 10 ans maintenant depuis la première soirée. L'intégralité de la série Nip/Tuck et c'était partit. Merci de me laisser faire comme chez moi quand hans prend le dessus.

Victoria « vicomte » Sous tes airs fiers se cache une personne sensible. Tu devrais enlever ta carapace, le ciel est plus beau sans nuages.

Anabelen « nanoche » tu es la petite sœur que je n'ai pas eue. Un jour je te promet tu auras mon Iphone.

À mes beaux parents et beaux grands parents, merci de m'avoir accueilli dans votre famille. Les soirées mojitos, les salsa, les paëlla, les croquetas, merci d'avoir fait de moi un espagnol. Et surtout merci d'avoir élevé une fille parfaite. Vale

À ma femme, merci d'avoir apporté le calme dans ma vie et de m'avoir donné le plus beau des cadeaux. Je pourrais écrire un livre pour te remercier, je me contenterais de te le montrer tous les jours.

À ma fille, ma princesse, tu m'as appris à ne plus tout faire à la dernière minute. Une nouvelle vie commence à tes côtés et je ferais tout pour te rendre ce que tu m'apportes au quotidien.

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

L'INSUFFISANCE SURRÉNALE LIÉ À L'ÉTAT CRITIQUE CHEZ LES PATIENTS EN ÉTAT DE CHOC CARDIOGÉNIQUE : PRÉVALENCE ET FACTEURS PRONOSTICS	21
PREMIÈRE PARTIE: INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	22
L'INSUFFISANCE SURRÉNALE LIEE À L'ETAT CRITIQUE :	24
<i>Définition.....</i>	<i>24</i>
<i>Physiopathologie (figure 1):</i>	<i>25</i>
<i>Diagnostic :.....</i>	<i>31</i>
CHOC CARDIOGENIQUE :	31
<i>Concept Classique :</i>	<i>31</i>
<i>Nouveau Concept :</i>	<i>31</i>
L'INSUFFISANCE SURRÉNALE DANS LE CHOC CARDIOGÉNIQUE.....	33
<i>Une entité déjà décrite dans d'autres pathologies.....</i>	<i>33</i>
<i>Travaux préliminaires sur le choc cardiogénique</i>	<i>34</i>
HYPOTHESE DE TRAVAIL	35
DEUXIÈME PARTIE : ARTICLE ORIGINAL	36
ABSTRACT	38
INTRODUCTION	39
MATERIALS AND METHODS	40
RESULTS	43
DISCUSSION	44
TROISIÈME PARTIE: CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES.....	65
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES DES PARTIES 1 ET 3.....	70

L'insuffisance surrénale liée à l'état critique chez les patients en état de choc cardiogénique : prévalence et facteurs pronostics

***Première partie:
Introduction générale***

Le choc cardiogénique (CC) est lié à une défaillance aiguë primitive de la pompe cardiaque, entraînant des désordres hémodynamiques, métaboliques et viscéraux, en relation avec une chute du débit cardiaque et conduisant à un état d'hypo perfusion tissulaire. Cliniquement, il est défini par une pression artérielle systolique $P < 90\text{mmHg}$ ou une baisse de plus de 30mmHg par rapport à la tension artérielle habituelle) pendant plus de 30 minutes, associée à des signes de bas débit cardiaque confusion, oligurie, marbrures, extrémités froides, temps de recoloration cutané augmenté, hyperlactatémie, $v O_2 < 60$), après correction d'une éventuelle hypovolémie. Sur le plan paraclinique, il est caractérisé par un débit cardiaque $< 1.8\text{l/min/m}^2$ avec une pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) $> 18\text{mmHg}$ et/ou des pressions de remplissage du ventricule gauche élevées $E/E' > 12$) (1). Ses principales étiologies sont le syndrome coronarien aigu (C), l'arrêt cardio-respiratoire (C R) et la décompensation d'une insuffisance cardiaque (2). De part sa fréquence, une étiologie coronarienne doit être systématiquement recherchée (3). Néanmoins, la survenue d'un choc au cours d'un C est rare (4,2 à 8,6 % selon les séries) mais représente la première cause de mortalité à sa phase aiguë (4). Dans deux tiers des cas, le choc n'est pas présent à l'admission et survient dans les 48 premières heures suivant l'admission pour SCA (5). Les facteurs prédictifs de survenue d'un CC d'origine ischémique sont l'âge, une fréquence cardiaque à l'admission de plus de 75/min, un diabète, des antécédents de SCA, de pontages aortocoronaires, la présence de signes d'insuffisance cardiaque à l'entrée et la localisation antérieure de la nécrose (6). De 1997 à 2012 en France, l'incidence du CC a augmentée passant de 4,1 à 7,7% tandis que la mortalité a baissé passant de 50,3% à 44,8% (2). Malgré cette amélioration, suggérant une meilleure prise en charge du patient essentiellement reliée à la revascularisation précoce, la mortalité reste toujours

inacceptable. En 2003, suite à l'étude HOCK, Hochman et al. redéfinissait la physiopathologie du choc cardiogénique en y intégrant l'importance de l'inflammation. Le choc cardiogénique comme finalement tous les chocs évolués s'avère être un syndrome de type « sepsis-like » (7). Ainsi, un processus inflammatoire mal contrôlé comme dans le choc septique pourrait jouer un rôle clé dans le développement de dysfonctions d'organes majorant ainsi la morbi-mortalité du choc cardiogénique (8). L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) est une voie d'adaptation chez le patient critique qui participe aussi à la physiopathologie du choc cardiogénique. L'insuffisance surrénale liée à cet état critique (IS) pourrait être un des mécanismes participatifs. Elle est retrouvée dans de nombreuses situations de réanimation ayant pour point commun une réaction inflammatoire inappropriée : choc septique, choc hémorragique, syndrome post arrêt cardio-respiratoire, pancréatite aiguë, dysfonction hépatique aiguë, SIDA (9-18).

près un rappel sur la physiopathologie de l'insuffisance surrénale et du choc cardiogénique, sur les différents travaux déjà réalisés sur l'insuffisance surrénale, nous présenterons un travail prospectif visant à préciser la prévalence de l'insuffisance surrénale liée à l'état critique et ses conséquences en termes de morbi-mortalité dans le choc cardiogénique.

L'INSUFFISANCE SURRÉNALE LIEE À L'ETAT CRITIQUE

Définition

L'axe HH est fortement activé lors de toute maladie sévère. Cette activation est essentielle à l'adaptation de l'organisme au phénomène pathologique et au maintien de l'homéostasie cellulaire qui *via* la synthèse des glucocorticoïdes, va moduler l'intensité de la réponse inflammatoire (19). Le dysfonctionnement de l'axe HHS du patient de

réanimation est actuellement décrit par l'anglicisme «critical illness-related corticosteroid insufficiency» (CIRCI) pour insuffisance surrénale liée à l'état critique (1). Ce dysfonctionnement est le résultat de la synthèse insuffisante de CRH, d'ACTH et de cortisol à la demande de l'organisme associée à une corticorésistance (20). La prévalence de l'IR varie de 0 à 77 en fonction de la population de patients étudiée et des critères diagnostics utilisés (21,49). Toutefois, la prévalence totale chez les patients de réanimation médicale est estimée entre 10 et 20%. Elle atteint 60% dans le choc septique (22).

Physiopathologie (figure 1):

Bien que généralement bénéfique, une réponse au stress excessive peut contribuer au dysfonctionnement d'organe (23). Elle est principalement médiée par l'axe HHS et par le système adrénergique comprenant le système nerveux sympathique (SNS) et la glande surrénale (24,25). L'activation des barorécepteurs par l'inflammation va activer le locus coeruleus situé dans le tronc cérébral pour le SNS ainsi que le noyau para ventriculaire situé dans l'hypothalamus pour l'axe HH (26). L'activation du N ab aboutit à la sécrétion de catécholamines (adrénaline) par la médullosurrénale et de noradrénaline par les neurones ganglionnaires (26). La stimulation de l'axe HHS aboutit à la sécrétion de *corticotropin releasing hormone* (CRH) et de vasopressine ou hormone anti diurétique par la post hypophyse. La CRH stimule la production d'ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) par la glande hypophysaire permettant une libération accrue de glucocorticoïdes par la corticosurrénale (21). Parallèlement, la vasopressine en plus d'être un peptide vasoactif agit en synergie avec CRH pour favoriser la sécrétion d'ACTH (20) (figure 1)

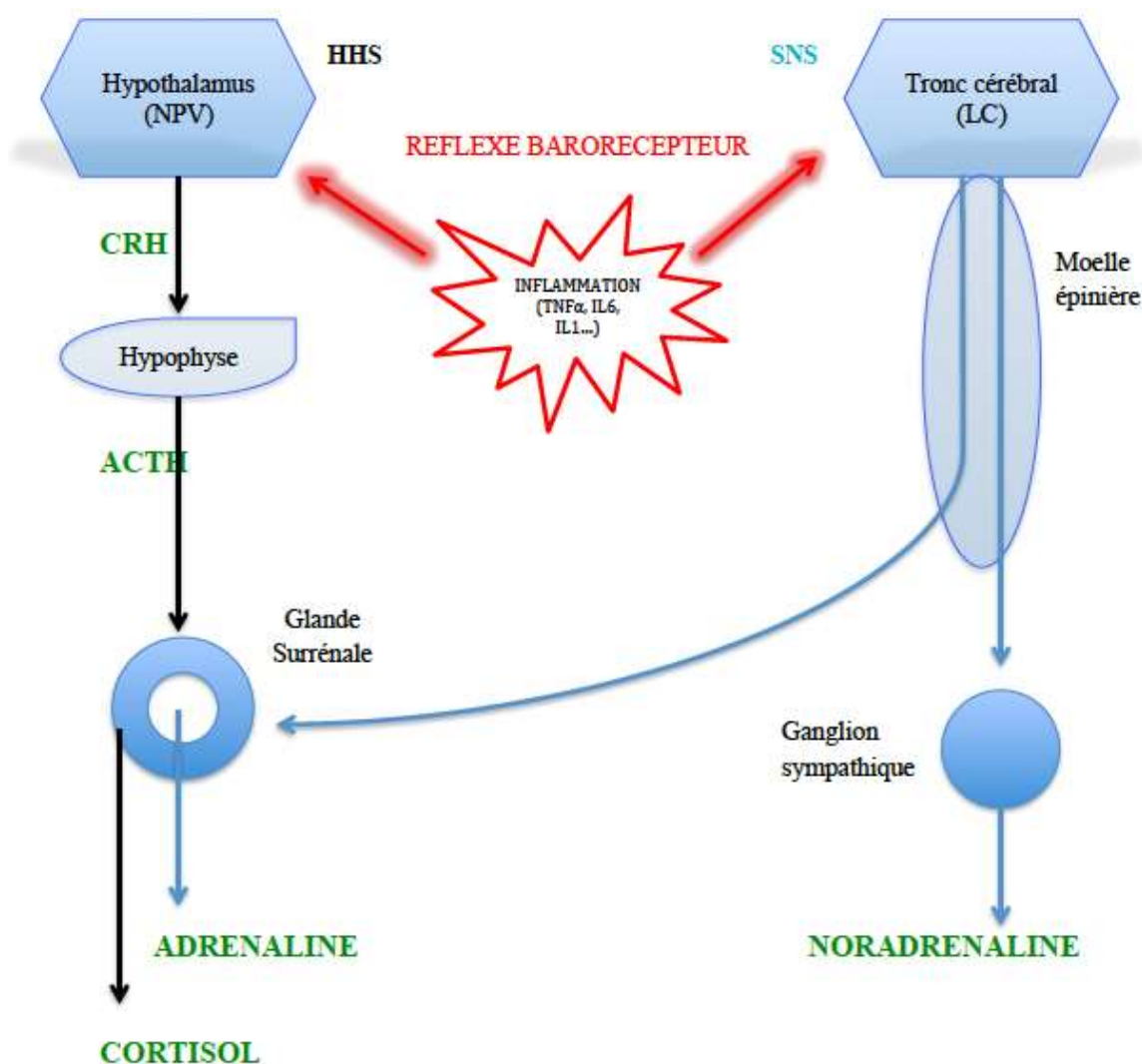


figure1 : Activation du système HHS (noir) et SNS (bleu) lors d'un phénomène inflammatoire. HNS : système hypothalamo-hypophyso-surrénalien, SNS : système nerveux sympathique, NPV : noyau para-ventriculaire, LC : locus coeruleus, CRH : corticotropin releasing hormone, ACTH : adrenocorticotropic hormone

Les effets physiologiques des glucocorticoïdes et plus particulièrement du cortisol chez l'homme sont essentiellement métaboliques, cardio-vasculaires, immunitaires et génomiques (27). Le cortisol augmente la libération de glucose dans le sang, facilitant ainsi pendant un stress aigüe ou chronique sa disponibilité pour les cellules. Pour y parvenir, il favorise la néoglucogénèse et limitant l'entrée du glucose dans les tissus périphériques (28). La lipolyse et la libération d'acides gras libres dans la circulation

sanguine sont également favorisées. Enfin le cortisol a un effet permissif sur d'autres hormones hyperglycémiantes comme le glucagon et les catécholamines. Il entraîne donc une hyperglycémie par augmentation de production de glucose aux dépens du catabolisme protéique et lipidique et par insulino-résistance des tissus périphériques. Les glucocorticoïdes exercent leurs effets cardio-vasculaires en augmentant la pression artérielle via leur action sur le rein et le muscle lisse vasculaire. Ils améliorent le tonus vasomoteur par augmentation de la réactivité aux vasopresseurs en favorisant la transcription et l'expression de leurs récepteurs au niveau de la membrane cellulaire (29). Les effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs des glucocorticoïdes se manifestent par une diminution du nombre et de l'activité des lymphocytes B et T, des monocytes, des neutrophiles et des éosinophiles aux sites de l'inflammation. Le cortisol diminue la production de cytokines pro inflammatoires et augmente celle des cytokines anti-inflammatoires (30). Il stimule l'opsonisation et la fonction des phagocytes par augmentation de production du *macrophage migration inhibitory factor* (31). Au total, les effets physiologiques des glucocorticoïdes endogènes stimulent l'immunité anti-infectieuse.

La fraction libre du cortisol dans le sang, minoritaire, est la forme biologiquement active. Plus de 90% du cortisol circulant est lié à la CBG (*corticosteroid binding globulin*) ou à l'albumine (6,30). Durant un stress aigu, la quantité de CBG et d'albumine dans le sang chute avec pour conséquence une augmentation de la fraction libre de cortisol plasmatique(33,34). La glande surrénale ne stocke pas le cortisol. Ainsi, la cortisolémie n'augmente que si la synthèse au sein de la surrénale contrôlée par l' C TH augmente (27). Le cholestérol mis à disposition par les HDL (*High-Density Lipoprotein*) est le principal précurseur du cortisol, ce qui limite sa production (35).

Au niveau cellulaire, deux types d'action des glucocorticoïdes peuvent être individualisés, les effets génomiques et non génomiques (figure 2)

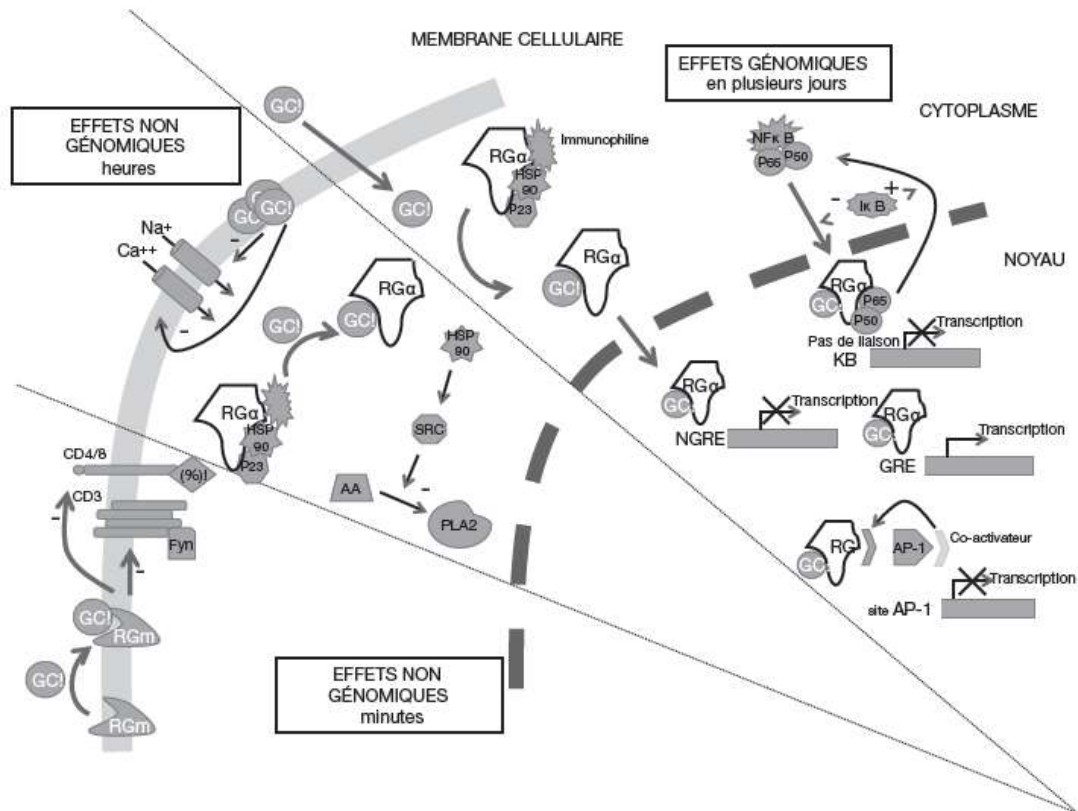


figure 2 : Principaux mécanismes d'action génomiques et non génomiques des corticoïdes. GC : glucocorticoïdes, RG α : récepteur au glucocorticoïdes α , NGRE : negative glucocorticoïde responsive element, GRE : glucocorticoïde responsive element, NF κ B : nuclear factor κ B, H P 90 : heat shock protein, AA : acide arachidonique, PLA2 : phospholipase 2, I κ B : Inhibiteur κ B, P -1 : activator protein-1 (36)

Les effets génomiques sont médiés par un récepteur cytosolique aux glucocorticoïdes (RG). Il est localisé dans le cytoplasme de la cellule de manière inactive. Une fois activé par son ligand, il est transporté dans le noyau de la cellule provoquant l'activation de certains gènes positivement par transactivation ou négativement par transrépression (37). La transactivation permet la synthèse de nombreuses protéines anti-inflammatoires. La transrépression quant à elle inhibe la synthèse des cytokines pro-inflammatoires comme TNF- α ou IL-6 (38). Cette cascade d'évènements intervient dans un délai allant de

plusieurs heures à plusieurs jours et les effets constatables sur les organes de plusieurs jours à plusieurs semaines (39).

Les effets non génomiques expliquent la rapidité des effets immuno-modulateurs et anti-inflammatoires des glucocorticoïdes (quelques minutes à quelques heures). Lors de l'activation du RG, la tyrosine kinase Src est libérée, ce qui va inhiber le relargage de l'acide arachidonique. En l'absence d'acide arachidonique, la synthèse des leucotriènes pro-inflammatoires diminue. De plus, deux enzymes clés de la réponse inflammatoire sont inhibées: iNOS (*inductible nitric oxide synthase*) responsable de la production de NO (monoxyde d'azote) et de COX-2 (*cyclo-oxygénase 2*) (40).

Les mécanismes menant au dysfonctionnement de l'axe HHS chez le patient en état critique sont complexes et mal compris. Ils incluent une diminution de CRH, d'ACTH, de la cortisolémie et une dysfonction du récepteur aux glucocorticoïdes. Ce dysfonctionnement peut être soit permanent soit réversible. Des dégâts structurels de la glande surrénale par hémorragie ou infarctus peuvent entraîner un dysfonctionnement surrénalien à long terme. L'hémorragie surrénale a été décrite dans le choc hémorragique, le polytraumatisme, les brûlés ou dans un contexte de Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée, tuberculose, infection VIH, thrombopénie induite par l'héparine ou syndrome des anti-phospholipides (41-43) De plus, les patients sous corticothérapie au long sont plus susceptibles de développer une IS (44). Cependant, il semble que la majorité des patients insuffisants surrénaux ont une atteinte uniquement fonctionnelle réversible de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (44-45). Une diminution de sécrétion d'ACTH et de cortisol est particulièrement fréquente chez les patients en sepsis sévère et choc septique (45). Par ailleurs, dans des pathologies comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ou le choc septique, les données cliniques et expérimentales

indiquent une résistance du récepteur aux glucocorticoïdes malgré des niveaux élevés de cortisol plasmatique. Il est donc probable que l'inflammation aiguë, similaire à l'inflammation chronique, peut être associée à une résistance aux corticostéroïdes tissulaires (20). Les modèles expérimentaux suggèrent une diminution de la translocation du RG activé dans le noyau en présence d'endotoxines et de cytokines proinflammatoires (30). Plusieurs mécanismes semblent donc jouer un rôle dans la persistance de l'inflammation associée à la résistance aux corticoïdes. Outre le défaut de translocation du RG activé dans le noyau, on note également une diminution du nombre de RG, une expression accrue de l'isoforme β du RG (incapable de lier le ligand), une affinité réduite du RG pour le ligand ainsi qu'une réduction de la liaison du complexe activé à l' DN (20,46). Il est suggéré que la libération de médiateurs inflammatoires au cours d'une pathologie aiguë, peut soit stimuler, soit altérer l'axe HHS et la signalisation cellulaire du RG (20,47). Il existe aussi une variabilité au cours de l'évolution de la maladie de la quantité et de la qualité des médiateurs produits. La défaillance surrénale soumet donc les patients de réanimation aux effets délétères d'une inflammation systémique non contrôlée ou mal modulée associée à une immunodépression systémique source d'une sensibilité accrue aux infections (48). La plupart des recherches ont été effectuées dans le domaine du sepsis et du SDRA mais il est probable que les mécanismes soient identiques dans d'autres troubles caractérisés par une importante inflammation systémique comme le choc cardiogénique.

Diagnostic :

L'insuffisance surrénale liée aux soins intensifs est définie pour la première fois par la conférence de consensus de 2008 et confirmée par celle de 2017 comme la survenue d'une cortisolémie basale inférieure à $10 \mu\text{g.dL}^{-1}$ ou d'une élévation de la cortisolémie inférieure à $9 \mu\text{g.dL}^{-1}$ soixante minutes après l'injection de 250 μg de y nacthène® dans un contexte d'instabilité hémodynamique chez le patient de réanimation (21,49).

CHOC CARADIOGENIQUE

Concept Classique :

Physiologiquement, le débit cardiaque est déterminé par le produit du volume d'éjection systolique par la fréquence cardiaque. Les mécanismes impliqués dans la pathophysiologie du choc cardiogénique sont complexes et multiples. On distingue un modèle traditionnel expliqué par une défaillance systolique, dans la majeure partie des cas, mais aussi une atteinte diastolique aiguë du ventricule gauche (VG) mettant en jeu des mécanismes de régulation neuro-hormonaux dans le but de maintenir une pression de perfusion par augmentation des résistances vasculaires systémiques (50). La notion classique de vasoconstriction périphérique en réponse à une baisse de débit cardiaque n'a pas été démontrée dans le registre SHOCK. Les résistances vasculaires périphériques (RVP) étaient très variables mais non élevées en moyenne malgré l'utilisation de vasopresseurs (51). Ces observations suggèrent une physiopathologie différente.

Nouveau Concept :

Des recherches récentes ont suggérées que l'inflammation induite par le choc joue un rôle dans la pathogenèse et la persistance du CC (7,52). Les patients en choc cardiogénique

présentent souvent un SIRS (52). On note une production importante de cytokines pro-inflammatoires comme IL6, qui induisent la production massive de peroxy-nitrite et de monoxyde d'azote (NO) par la NO synthase inductible (iNO) (53,54). Cette cascade inflammatoire est à la base des effets délétères tels qu'une diminution de la contractilité myocardique, une réduction de la réponse aux catécholamines et une vasodilatation systémique expliquant en partie l'absence de vasoconstriction compensatrice observée dans l'essai SHOCK (figure 3).

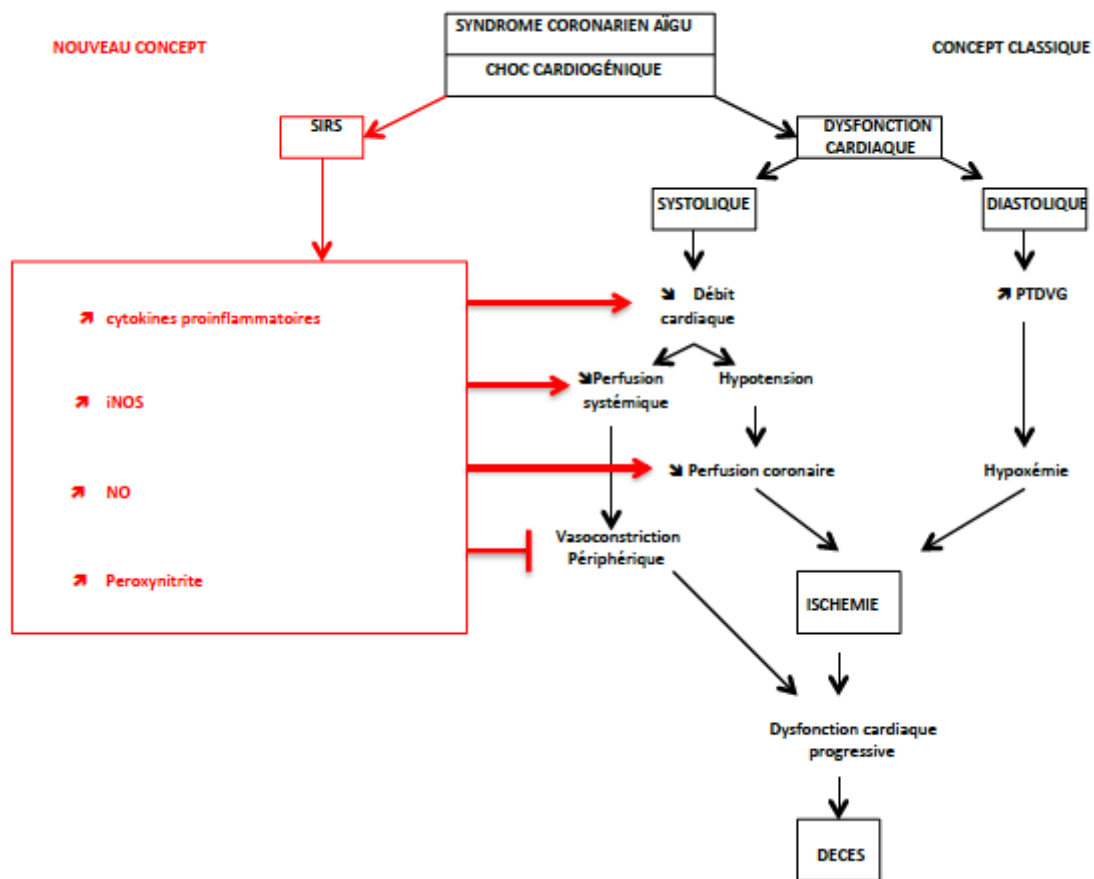


figure 3 : Physiopathologie du choc cardiogénique. Le concept classique est illustré en noir. Le nouveau concept avec l'influence du SIRS est illustré en rouge. PTDVG : Pression télédiastolique du ventricule gauche, NO : monoxyde d'azote, iNO : NO synthase inductible

L'INSUFFISANCE SURRÉNALE DANS LE CHOC CARDIOGÉNIQUE

Une entité déjà décrite dans d'autres pathologies

L'IA fait l'objet de nombreuses études au cours de ces dernières années. Son association et son retentissement dans plusieurs maladies graves montrent des résultats concordants. Dans le choc septique, la mortalité à 28 jours est supérieure chez les patients présentant une IA (9-11). En 2003, Annane et al. mettent en évidence 3 groupes pronostics, bon (cortisol à T0 $\leq 34 \mu\text{g.dL}^{-1}$ and $\Delta \text{ max} > 9 \mu\text{g.dL}^{-1}$; mortalité à J28 de 26%), moyen (cortisol à T0 $\leq 34 \mu\text{g.dL}^{-1}$ et $\Delta \text{ max} \leq 9 \mu\text{g.dL}^{-1}$ ou cortisol à T0 $> 34 \mu\text{g.dL}^{-1}$ et $\Delta \text{ max} > 9 \mu\text{g.dL}^{-1}$; mortalité à J28 de 67%), et pauvre (cortisol à T0 $> 34 \mu\text{g.dL}^{-1}$ et $\Delta \text{ max} \leq 9 \mu\text{g.dL}^{-1}$; mortalité à J28 de 82%) (9). La valeur pronostic de l'IA dans l'arrêt cardio-respiratoire extra hospitalier va également dans ce sens avec une mortalité supérieure (OR 4.43, CI 95% 1.27–38.35, $p=0.02$) (12). Une durée de no flow plus longue semble également jouer un rôle dans la survenue d'une IA (12). Ceci peut s'expliquer par un syndrome de reperfusion plus marqué, et donc une inflammation plus importante après reprise d'une activité cardiaque. Chez les patients dont l'état de santé nécessite le recours à une intubation orotrachéale, l'administration d'étomidate pourrait être un facteur de risque majeur de développement d'une IA (OR 12.21; 95% CI 2.99–49.74) et le sexe féminin, un facteur protecteur indépendant (OR 0.13; 95% CI 0.03–0.57) (13). Cet effet est dû à une diminution de la synthèse du cortisol, provoqué par l'inhibition réversible de la 11- β -hydroxylase (55). Dans une population plus spécifique concernant les patients porteurs du VIH en réanimation, la présence d'une IA est associée à un taux d'infection opportuniste à CMV plus important (14). Le tropisme du CMV pour la glande surrénale pourrait être un des mécanismes explicatifs (15). Chez les patients traumatisés, une déplétion de la réserve surrénalienne est souvent observée. Cette réponse anormale au cortisol à la stimulation est

liée aux conséquences inflammatoires du choc hémorragique et est suivie d'une dépendance prolongée aux amines vasopressives (16). La dysfonction hépatique aigüe présente des caractéristiques similaires au choc septique. Dans les deux situations, on observe un SIRS responsable d'une dysfonction circulatoire avec vasodilatation systémique (56,57). On peut noter une nécessité de recours à la ventilation mécanique et aux vasopresseurs plus fréquente chez les patients présentant un IS dans ce contexte (17). La réponse inflammatoire importante de la pancréatite aigüe sévère peut également entraîner une IS. Associés ensemble, le recours à la chirurgie est plus fréquent et la mortalité à 28 jours plus importante (18).

Travaux préliminaires sur le choc cardiogénique

Un processus inflammatoire mal contrôlé comme dans le choc septique pourrait donc jouer un rôle clé dans le développement de dysfonctions d'organe majorant ainsi la morbi-mortalité du choc cardiogénique. L'insuffisance surrénale liée à l'état critique pourrait être un des mécanismes participatifs. Quelques données existent dans le choc cardiogénique initialement décrit sous forme de cas cliniques (58). Une première étude préliminaire a évalué la réactivité surrénale chez les patients souffrant de choc cardiogénique après SCA (59). Dans cette cohorte de 35 patients, les auteurs ont montré qu'un taux plasmatique basale de cortisol $> 34 \mu\text{g.dL}^{-1}$ était associé à une mortalité plus importante. Par contre, les patients avec un taux inférieur et une réponse surrénalienne induite ($\Delta \text{max} > 9 \mu\text{g.dL}^{-1}$) avaient un avantage de survie. Une seconde cohorte prospective de 92 patients a étudié la valeur pronostique de l'I pendant le choc cardiogénique (60). Dans l'analyse multivariée, la non réponse surrénalienne, la FeVG, le score SAPS II ainsi que l'arrêt cardiaque étaient associés à une mortalité plus importante de manière significative. Trois groupes ont été identifiés par rapport à la réponse surrénalienne :

groupe 1 (cortisol à T0 ≤ 798 nmol.L⁻¹ et Δ max > 473 nmol.L⁻¹), groupe 2 (cortisol à T0 > 798 nmol.L⁻¹ et Δ max > 473 nmol.L⁻¹ ou cortisol à T0 ≤ 798 nmol.L⁻¹ et Δ max ≤ 473 nmol.L⁻¹) et groupe 3 (cortisol à T0 > 798 nmol.L⁻¹ et Δ max ≤ 473 nmol.L⁻¹). Le taux de survie était respectivement de 76%, 43% et 15%. Toutefois dans cette étude, les patients présentant un arrêt cardio-respiratoire et ceux ayant reçu de l'étomidate n'ont pas été exclus. Hors comme décrit ci dessus, ces deux éléments ont été identifiés comme facteur de risque de survenue d'une I .

HYPOTHESE DE TRAVAIL

Comme vu précédemment, la physiopathologie du choc cardiogénique et du choc septique comporte de multiples similitudes. L'I , retrouvée avec une forte prévalence et avec un impact sur la mortalité dans le choc septique pourrait également jouer un rôle majeur dans la morbi-mortalité du choc cardiogénique.

Deuxième partie :
Article original

Critical illness-related corticosteroid insufficiency in cardiogenic shock patients:
Prevalence and prognostic role

Running title: Prevalence of CIRCI in cardiogenic shock

Nicolas Ducrocq^{1,2,3}; MD MSc, Pascal Biferi¹; MD, Nicolas Girerd; MD, PhD^{3,4};
Ichraq Latar⁴; MSc, ,

Simon Lemoine¹; MD, Pierre Perez¹; MD, Carine Thivilier¹, MD; Bruno Levy^{1,2,3}; MD
PhD, Antoine Kimmoun; MD PhD^{1,2,3}

1 Service de Réanimation Médicale Brabois, CHRU Nancy, Pôle Cardio-Médico-
Chirurgical, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy, France

2 INSERM U1116, Faculté de Médecine, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy, France

3 Université de Lorraine, 54000 Nancy, France

4 INSERM CIC1433, Nancy University Hospital, Nancy 54000, France

Address correspondence and reprint requests to Pr. Bruno Levy, Service de Réanimation
Médicale Brabois, CHRU Nancy, Pôle Cardio-Médico-Chirurgical, 54511 Vandoeuvre-
les-Nancy, France

E-mail: b.levy@chru-nancy.fr

Phone: +33 383154079

Fax: +33 383154220

Word count: Abstract: 247 main manuscript: 2644

ABSTRACT

Background. Cardiogenic shock shares with septic shock common hemodynamic features, inflammatory patterns and most likely similar complications such as critical illness-related corticosteroid insufficiency. The aim of this study was to evaluate the prevalence of critical illness-related corticosteroid insufficiency in cardiogenic shock patients and to secondarily assess its prognostic value on 90-day mortality.

Methods. A single-centre prospective observational study conducted over a three-year period and including all patients with cardiogenic shock. Main exclusion criteria were patients with prior cardiac arrest, sepsis, ongoing corticosteroid therapy, and etomidate administration. A short corticotropin test was performed in the first 24 hours following admission. Serum cortisol levels were measured before (T0) and 60min (T60) after administration of 250µg of cosyntropin. Critical illness-related corticosteroid insufficiency was defined according to the 2017 consensus definition (basal total cortisol <10µg.dL⁻¹ or a delta cortisol T60-T0 <9µg.dL⁻¹) as well as the thresholds published in 2016 in cardiogenic shock patients associated with worst prognosis (basal total cortisol >29µg.dL⁻¹ and delta cortisol T60-T0 <17µg.dL⁻¹).

Results. Seventy-nine consecutive patients hospitalized in intensive care for cardiogenic shock met the inclusion criteria. Overall mortality was 43% at day 90. Forty-two percent had critical illness-related corticosteroid insufficiency using the 2017 consensus definition and 32% using the 2016 cardiogenic shock thresholds. Presence of critical illness-related corticosteroid insufficiency was not an independent factor associated with 90-day mortality irrespective of the thresholds used.

Conclusion. Critical illness-related corticosteroid insufficiency is a frequent occurrence in medical cardiogenic shock. However, in this study, such insufficiency was not associated with prognosis.

Keywords. Critical illness-related corticosteroid insufficiency; cardiogenic shock; outcome; prevalence

INTRODUCTION

Patients with cardiogenic shock exhibit a systemic inflammatory response, cytokine release, complement activation, and increased inducible nitric oxide synthase expression, which may lead to inappropriate vasodilatation and ultimately affect survival (1-4). Therefore, the patient population presenting with cardiogenic shock is a case-mix of pure cardiogenic shock with low cardiac output and high vascular resistances as well as ischemia/reperfusion syndrome with or without decreased cardiac output and low vascular resistances (5-7).

The international ESICM/SCCM task force defined Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) as a decreased cellular sensitivity to steroid combined with a blunted response to corticotropin (8, 9). The term CIRCI was used to highlight that any critical illness associated with an overwhelming systemic inflammation may compromise adrenocortical function, although the majority of studies were performed during septic shock (10, 11). During cardiogenic shock, only two studies reported the incidence of CIRCI, around 30%, using different thresholds. In the Tol et al. study, CIRCI by itself was not an independent predictor of death, whereas on the contrary, Bagate et al. found thresholds significantly associated with mortality (12, 13).

Nevertheless, these two studies included very different patient profiles in terms of vasopressor support, prior use of etomidate for rapid sequence induction, corticosteroid

therapy, Extra-Corporeal-Life-Support (ECLS) requirement, and finally cardiogenic shock aetiology including specific postcardiac arrest heart failure. Finally, the thresholds used to determine CIRCI also differed. Thus, in light of the above, we hypothesized that in cardiogenic shock patients, a positive diagnosis of CIRCI might be associated with a worse prognosis. We conducted a prospective study in cardiogenic shock patients in order to determine: a) the incidence of CIRCI and b) the association between CIRCI and 90-day mortality (8, 9).

MATERIALS AND METHODS

Study population. All consecutive cardiogenic shock patients admitted in the medical intensive care unit (ICU) of a teaching hospital (Nancy, Vandoeuvre-les-Nancy, France) between August 1, 2013 and September 15, 2016 were prospectively enrolled in the study. The investigation was conducted in accordance with the principles outlined in the *Declaration of Helsinki* and was considered as a component of standard care by the chairman of the ethics committee of the Nancy University Hospital (CPP EST III). Consequently, patient consent was waived. The dataset was furthermore declared to the French National Commission on Information Technology and Liberties (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL) under number 1621364v0.

Inclusion criteria. In addition to an acute cardiac cause, the inclusion criteria consisted of: 1) systolic blood pressure <90 mmHg (in the absence of hypovolaemia or after adequate fluid challenge) for at least 30 minutes, 2) need of catecholamine therapy to maintain adequate perfusion pressure, and 3) signs of hypoperfusion (any of the following: altered mental status/confusion, cold extremities, peripheries, oliguria, blood lactate >2 mmol.L⁻¹).

Exclusion criteria: previous corticosteroid therapy, cardiac arrest prior to admission, concomitant sepsis diagnosis, administration of etomidate for rapid sequence intubation, and pregnancy.

CIRCI criteria. A short corticotropin test was performed as quickly as possible in the first 24 hours following admission (day 0). Synthetic CTH, 250 µg y nacthene®; Sigma-Tau Industry, Pomezia, Italy) was administered intravenously. Blood samples were collected in a heparinised tube immediately before the corticotropin test (T0) and 60 min afterward (T60). Cortisol was measured, after centrifugation of the blood samples, by radioimmunoassay (Beckman-Coulter Access 2 Immunoassay®, Beckman- Coulter Access Cortisol®, Beckman-Coulter Access Cortisol Calibrator®, Beckman Coulter France, Villepinte, France) The minimal detection limit was 0.2 µg.10 mL⁻¹.

According to the consensus statement, CIRCI was defined by a delta cortisol (T60 minus T0) <9µg.dL⁻¹ Δcort) or a basal total cortisol (T0) <10 µg.dL⁻¹ (8, 9). Thresholds, reported by Bagate et al., associated with the worst prognosis in cardiogenic shock patients were also studied (T0 >29 µg.dL⁻¹ and Δcort <17 µg.dL⁻¹) (13).

Data collection. In addition to demographic data, hospitalization data at day 0 comprised past medical history including prior long term treatments, causes of cardiogenic shock, left ventricular ejection fraction (LVEF) and subaortic Velocity Time Integral (VTI) assessed by echocardiography, routine laboratory tests (Brain Natriuretic Peptide (BNP), albuminaemia and lactataemia), severity of illness assessed by the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) Score and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score.

Follow-up data included cardiogenic shock management: duration and peak doses of norepinephrine and/or dobutamine, duration of mechanical ventilation support, duration of

Renal Replacement Therapy (RRT) and ECLS implantation in case of refractory evolution. Outcome data included the collection of ICU survival, ICU length of stay and mortality rate 90 days after day 0. Lactataemia at day 1, day 7 and SOFA score evolution (Δ OF , day 0 minus day 7) were also reported. The first day of initiation of nglotensin Converting Enzyme inhibitors was also recorded.

Flow chart. Due to a prolonged Synacthene[®] shortage, the flow chart was constructed retrospectively, based on the interrogation of the electronic records/files of our ICU using the term “cardiogenic shock”. Exclusion criteria were searched in each record of non-included patients by the same investigator.

Statistical Analysis. Baseline patient characteristics are described as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range for continuous variables, and proportions for categorical variables. Differences in baseline characteristics between the two groups (CIRCI versus no CIRCI) were assessed by the T-test or Mann-Whitney test for continuous variables and the Chi-square or Fisher's exact test for categorical variables, as appropriate. Survival at 90 days was estimated using the Kaplan-Meier method while the Cox proportional hazards model was used to estimate hazard ratios (HR). The proportional hazard assumption of the Cox model was verified using Schoenfeld residuals and the linear relationship was also verified. CIRCI was considered according to both the consensus and Bagate et al. definitions (8, 9, 13). The covariates of interest were selected upon univariable analysis when $p < 0.1$: demographic data, medical history, treatment, clinical and biological variables. CIRCI was a forced variable while other variables were selected by backward elimination. All statistical analyses were performed using SAS statistical software (version 9.4; SAS Institute, Inc., Cary, NC). Statistical significance was set at 0.05.

RESULTS

Characteristics of the population at day 0 (table 1). Two hundred forty-four patients were admitted during the study period for a cardiogenic shock. One hundred fifty-five patients were excluded (figure 1), leaving a total of 79 patients included in the study. Median age was 66 (56-75) years old and 61 (77%) patients were male. Pre-existing conditions were mainly chronic heart failure in 34 patients (43%) and arterial hypertension in 45 patients (57%). Myocardial infarction was the main cause of cardiogenic shock in 38 patients (48%). Median LVEF was 20% (15-30) with a BNP level at 1129 ng.L⁻¹ (435-2167). Severity scores were 19 ± 7 for mean APACHE II and a median SOFA score of 9 (8-11). Seventy-six patients (96%) were treated with norepinephrine while 62 patients (78%) were under mechanical ventilation. The overall mortality rate was 43% at day 90.

Using the consensus statement definition, CIRCI was diagnosed in 33 patients (42%).

Using the Bagate et al. definition, CIRCI was diagnosed in 25 patients (32%).

CIRCI-associated outcomes (table 1). Regardless of the thresholds applied for the definition of CIRCI, there was no statistical difference between CIRCI and non-CIRCI patients with regard to demographic data, prior medical history, and causes of cardiogenic shock admission. SOFA score was the lone variable increased in CIRCI patients according to the Bagate et al. definition (CIRCI: 11 (8-13) versus non CIRCI: 9 (7-11), p=Significant (S)). For the consensus statement definition, follow-up variables including mortality at day 90, ICU length of stay and ECLS requirement were also non-impacted by the presence or absence of CIRCI. Conversely, CIRCI according to the Bagate et al. definition was associated with mortality at day 90 (CIRCI: 16 (64%) non CIRCI: 18 (33%), p=S). Other characteristics of CIRCI patients versus non-CIRCI patients according to the two definitions are reported in table 1.

Factors associated with mortality rate 90 days after admission to the ICU (Table S1 and table 2). In univariable analysis, CIRCI according to the consensus definition was not significantly associated with mortality 90 days after admission to the ICU. Other significant factors associated with mortality are presented in table S1. Conversely, when the Bagate et al. definition was applied in univariable analysis, a significant association was found between mortality at 90 days and CIRCI (2.344 (1.192 – 4.606), p=S).

In multivariable analysis with CIRCI as forced variable, regardless of the threshold, independent factors associated with mortality at day 90 were age (consensus definition: HR CI95%: 1.063 (1.027 - 1.100), p=S; Bagate et al. definition: HR CI95% 1.057 (1.020 - 1.095), p=S), prior antiplatelet treatment (consensus definition: HR CI95%: 2.332 (1.139 - 4.776), p=S; Bagate et al. definition HR CI 95% 2.054 (1.005 - 4.199), p=S), LVEF at day 0 (consensus definition: HR CI95%: 0.944 (0.909 - 0.980), p=S; Bagate et al. definition HR CI 95% 0.942 (0.907 - 0.978), p=S) and lactataemia at day 0 (consensus definition: HR CI95%: 1.219 (1.091 - 1.363), p=S; Bagate et al. definition HR CI 95% 1.156 (1.039 - 1.287), p=S). In contrast, even after adjustment for other covariates, CIRCI was not a factor associated with mortality 90 days after day 0 (consensus definition: HR CI95%: 0.604 (0.272 – 1.343), p= Non Significant (NS); Bagate *et al.* definition HR CI 95% 1.352 (0.619 - 2.953), p=NS).

DISCUSSION

The main result of the present study is that patients with cardiogenic shock have a high prevalence of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency. Nevertheless, despite this high prevalence, no significant association with prognosis was observed.

Patient population and comparison with previous studies. This study features several

strengths including a population that reflects new patient patterns currently admitted for a medical cardiogenic shock excluding resuscitated cardiac arrest. Almost all patients were treated with norepinephrine and 41% evolved toward a refractory cardiogenic shock requiring ECLS. Moreover, the ICU mortality rate remained similar to that described in the most recently published epidemiological study (14). On the other hand, the study by Tol et al. included a heterogeneous population with a mix of post-cardiosurgery and medical cardiogenic shock while the population in the Bagate et al. study included 30% of patients after cardiac arrest and 50% of the patients did not receive any vasopressor treatment (12, 13).

CIRCI prevalence and relationship with mortality. In our cohort, a higher rate of CIRCI was found according to the ESICM/SCCM definition, whereas Tol et al. prospectively reported 30 patients admitted in ICU for a cardiogenic shock after acute myocardial infarction, with an observed prevalence of CIRCI at 30% (8, 9, 12). Patients included in our study were prone to be more severe at admission, which may explain the higher rate of CIRCI.

It was also deemed essential to assess the association between adrenal function and mortality applying the thresholds not only from the consensus definition, which are more sensitive, but also using the more specific thresholds from the Bagate et al. study, which already demonstrated an association with mortality in cardiogenic shock patients. No association was found between CIRCI and mortality, both with the consensus definition of CIRCI as well as with the cut-off levels associated with worse prognosis defined in the work of Bagate et al. (13). In their study, the authors found that, in a subgroup of 23 out of 92 cardiogenic shock patients, a $T_0 > 29 \mu\text{g.dL}^{-1}$ and $\Delta\text{cort} < 17 \mu\text{g.dL}^{-1}$ at admission was an independent factor associated with mortality. The above discrepancy may be explained

by a rigorous selection of cardiogenic shock patients in the present study, which excluded patients resuscitated after cardiac arrest and patients receiving etomidate. Antiplatelet agents were found to be related to mortality in multivariable analysis. It is likely that this factor is a greater reflection of other illnesses treated by antiplatelet agents such as prior ischemic heart disease.

Potential confounding factors of CIRCI. Several studies have reported a frequent occurrence of CIRCI after cardiac arrest and associated with an increased mortality rate (15, 16). Given its shared similar pathophysiology with septic shock, cardiac arrest may represent a confounding factor that should be excluded. Similarly, some may argue that despite our restrictive inclusion criteria, we still included cardiogenic shock from various aetiologies; myocardial infarction and dilated cardiomyopathy. However, sample size did not allow a reliable post hoc analysis restricted to each aetiology.

The potential role of etomidate should also be discussed. The use of etomidate for rapid sequence induction is known to affect adrenal response through inhibition of the 11 beta-hydroxylase enzyme, which is involved in the cortisol pathway. Several studies have demonstrated that a single injection of etomidate tends to induce a lower response to adrenocorticotropic hormone during the first 48 hours and to promote multiple organ dysfunctions (17, 18). While Tol et al. did not provide any information regarding the use of etomidate, 37% of the patients included in the Bagate et al. study received etomidate for rapid sequence induction (12, 13). Nevertheless, the impact of etomidate on patient outcome remains unclear and there appears to be no formal proof that etomidate is an independent factor associated with an increase in mortality rate (19).

In the present study, administration of steroid replacement therapy was not allowed after diagnosis of adrenal insufficiency. No information regarding the latter was provided in the

Bagate et al. study while 62% of non-survivors had received adjunctive corticosteroids in the Tol et al. study (12, 13). Corticosteroid treatment at low dose remains controversial in septic shock patients and administration of such treatment in CS could have impacted the outcome in their study (20).

Finally, prognosis assessment and treatment response prediction of cardiogenic shock remains seemingly challenging. This fact notwithstanding, several scores have been developed to predict mortality such as with the CardShock score, or mortality under specific conditions such as with the SAVE or ENCOURAGE scores for patients under ECLS (21-23). All of these scores are based on the collection of pre-existing conditions as well as very simple clinical and biological parameters such as prior chronic renal failure, lactataemia, and blood pressure values, etc. Adjunction of a still non-standardized test such as the corticotropin test does not appear to be useful (24).

Study limitations. Given its single-centre nature and relatively small sample size, results obtained in the present study will need to be confirmed in a larger prospective multicentre cohort before any extrapolation can be made. Even though both CIRCI and mortality rates observed herein were similar to those already published in cardiogenic and septic shock patients, our sample size yielded fairly broad confidence intervals. Consequently, the neutral non-significant association found in the present cohort could be the consequence of insufficient statistical power. However, despite the latter, our analysis nonetheless rules out a very large association of CIRCI with death. Subsequent meta-analyses comprising similar reports could likely provide a more precise estimate of the association of CIRCI with clinical outcome.

Second, similarly to previously published studies and according to the CIRCI definition, this study only measured total serum cortisol, which is influenced by hypoalbuminaemia,

and not free cortisol which is the circulating form exerting a biological effect (25). Nevertheless, in the present study, median albumin level remained within the normal range even if 50% presented a level below 30g/l.

Third, the patient inclusion period was longer than expected, due to an international shortage of Synacthene® during the study period. This could have led to treatment bias even if there was no modification in the treatment protocol of cardiogenic shock patients in our unit throughout the study period.

Lastly, a positive or negative relationship of CIRCI with prognosis does not prejudice a potential effect of stress doses of glucocorticoid as recommended in refractory septic shock. Therefore, corticosteroid treatment of patients with cardiogenic shock should only be used in controlled clinical trials and not be based on the corticotropin stimulation test (26).

In summary, despite the high prevalence of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency observed in the present cohort of cardiogenic shock patients, there was no significant association with prognosis, regardless of the cardiogenic shock thresholds applied.

The main result of the present study is that patients with cardiogenic shock have a high prevalence of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency. Nevertheless, despite this high prevalence, no significant association with prognosis was observed.

Patient population and comparison with previous studies. This study features several strengths including a population that reflects new patient patterns currently admitted for a medical cardiogenic shock excluding resuscitated cardiac arrest. Almost all patients were treated with norepinephrine and 41% evolved toward a refractory cardiogenic shock

requiring ECLS. Moreover, the ICU mortality rate remained similar to that described in the most recently published epidemiological study (14). On the other hand, the study by Tol et al. (12) included a heterogeneous population with a mix of postcardiosurgery and medical cardiogenic shock while the population in the Bagate et al. study included 30% of patients after cardiac arrest and 50% of the patients did not receive any vasopressor treatment (12,13).

CIRCI prevalence and relationship with mortality. In our cohort, a high rate of CIRCI was found according to the ESICM/SCCM definition, whereas Tol et al. prospectively reported 30 patients admitted in ICU for a cardiogenic shock after acute myocardial infarction, with an observed prevalence of 30% (8,9,12). Patients included in our study were prone to be more severe at admission, which may explain the higher rate of CIRCI.

No association was found herein between CIRCI and mortality with the consensus definition of CIRCI as well as with the cut-off levels associated with worse prognosis defined in the work of Bagate et al. (12). In their study, the authors found that, in a subgroup of 23 out of 92 cardiogenic shock patients, a $T0 >29 \mu\text{g.dL}^{-1}$ and $\Delta\text{cort} <17 \mu\text{g.dL}^{-1}$ at admission was an independent factor associated with mortality. This discrepancy may be explained by a rigorous selection of cardiogenic shock patients in the present study, which excluded patients resuscitated after cardiac arrest and patients receiving etomidate. Antiplatelet agents were found to be related to the mortality in the multivariable analysis. It is likely that this factor reflects more other illness treated by antiplatelet agents such as prior ischemic heart disease.

Potential confounding factors of CIRCI. Several studies have reported a frequent occurrence of CIRCI after cardiac arrest and associated with an increased mortality rate (16, 17). Given its shared similar pathophysiology with septic shock, cardiac arrest may

represent a confounding factor that should be excluded. Similarly, some may argue that despite our restrictive inclusion criteria, we still included cardiogenic shock from various aetiologies; myocardial infarction and dilated cardiomyopathy.

However, sample size did not allow a reliable post hoc analysis restricted to each aetiology.

The potential role of etomidate should also be discussed. The use of etomidate for rapid sequence induction is known to affect adrenal response through inhibition of the 11 beta-hydroxylase enzyme, which is involved in the cortisol pathway. Several studies have demonstrated that a single injection of etomidate tends to induce a lower response to adrenocorticotrophic hormone during the first 48 hours and to promote multiple organ dysfunctions (18, 19). While Tol et al. did not provide any information regarding the use of etomidate, 37% of the patients included in the Bagate et al. study received etomidate for rapid sequence induction. Nevertheless, the impact of etomidate on patient outcome remains unclear and there appears to be no formal proof that etomidate is an independent factor associated with an increase in mortality rate (20).

In the present study, administration of steroid replacement therapy was not allowed after diagnosis of adrenal insufficiency. No information regarding the latter was provided in the Bagate et al. study while 62% of non-survivors had received adjunctive corticosteroids in the Tol et al. study (12, 13). Corticosteroid treatment at low dose remains controversial in septic shock patients and administration of such treatment in CS could have impacted the outcome in their study (15).

Finally, prognosis assessment and treatment response prediction of cardiogenic shock seemingly remains challenging. This fact notwithstanding, several scores have been developed to predict mortality such as with the CardShock score or mortality under

specific conditions such as with the SAVE or ENCOURAGE scores for patients under ECLS (21-23). All of these scores are based on the collection of pre-existing conditions as well as very simple clinical and biological parameters such as prior chronic renal failure, lactataemia, and blood pressure values, etc. Adjunction of a still nonstandardized test such as the corticotropin test does not appear to be useful (24).

Study limitations. Given its single-centre nature and relatively small sample size, results obtained in the present study will need to be confirmed in a larger prospective multicentre cohort before any extrapolation can be made. However, both CIRCI and mortality rates observed herein were similar to those already published in cardiogenic and septic shock patients. Thus, it is unlikely that an increase in sample size would alter the results.

Second, similarly to previously published studies and according to the CIRCI definition, this study only measured total serum cortisol, which is influenced by hypoalbuminaemia, and not free cortisol which is the circulating form exerting a biological effect (25). Nevertheless, in the present study, median albumin level remained within the normal range even if 50% presented a level below 30g/l.

Third, the patient inclusion period was longer than expected, due to an international shortage of Synacthene® during the study period. This could have led to treatment bias even if there was no modification in the treatment protocol of cardiogenic shock patients in our unit throughout the study period.

Finally, a positive or negative relationship of CIRCI with prognosis does not prejudice a potential effect of stress doses of glucocorticoid as recommended in refractory septic shock. Therefore, corticosteroid treatment of patients with cardiogenic shock should only be used in controlled clinical trials and not be based on the corticotropin stimulation test (26).

Despite the high prevalence of CIRCI observed in the present cohort of cardiogenic shock patients, there was no significant association with prognosis, regardless of the cardiogenic shock thresholds applied.

Declarations

List of abbreviations.

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

BNP: Brain natriuretic Peptid

CIRCI : Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency

CNIL: Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

ECLS: Extra-Corporeal-Life-Support

HR: hazard ratios

ICU: intensive care unit

LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction

NS: Non Significant

RRT: Renal Replacement Therapy

S: Significant

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

VTI: Velocity Time Integral

Availability of data and materials. Data set is available from the statistician on reasonable request.

Competing interests. None declared related to the work

Funding source. None

Author Contributions. BP and DN participated equally to this work and collected the clinical data. GN and LI performed the statistical analysis and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. KA, LB, LS, PP, TC and DN contributed substantially to the study design, data interpretation and the writing of the manuscript.

Acknowledgements. We thank Pierre Pothier for the editing of the manuscript.

References

1. A. Geppert, A. Dorninger, G. Delle-Karth, G. Zorn, G. Heinz and K. Huber: Plasma concentrations of interleukin-6, organ failure, vasopressor support, and successful coronary revascularization in predicting 30-day mortality of patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 34:2035-42, 2006.
2. J. S. Hochman: Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation* 107:2998-3002, 2003.
3. W. K. Lagrand, H. W. Niessen, G. J. Wolbink, L. H. Jaspars, C. A. Visser, F. W. Verheugt, C. J. Meijer and C. E. Hack: C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 95:97-103, 1997.
4. S. J. Nicholls, Z. Wang, R. Koeth, B. Levison, B. DelFraino, V. Dzavik, O. W. Griffith, D. Hathaway, J. A. Panza, S. E. Nissen, J. S. Hochman and S. L. Hazen: Metabolic profiling of arginine and nitric oxide pathways predicts hemodynamic abnormalities and mortality in patients with cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *Circulation* 116:2315-24, 2007.
5. B. Levy, S. Collin, N. Sennoun, N. Ducrocq, A. Kimmoun, P. Asfar, P. Perez and F. Meziani: Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med* 36:2019-29, 2010.
6. H. S. Lim: Cardiogenic Shock: Failure of Oxygen Delivery and Oxygen Utilization. *Clin Cardiol* 39:477-83, 2016.
7. V. Menon, J. N. Slater, H. D. White, L. A. Sleeper, T. Cocke and J. S. Hochman: Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med* 108:374-80, 2000.

8. D. Annane, S. M. Pastores, B. Rochweg, W. Arlt, R. A. Balk, A. Beishuizen, J. Briegel, J. Carcillo, M. Christ-Crain, M. S. Cooper, P. E. Marik, G. Umberto Meduri, K. M. Olsen, S. C. Rodgers, J. A. Russell and G. Van den Berghe: Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med*, 2017. [Epub ahead of print]
9. P. E. Marik, S. M. Pastores, D. Annane, G. U. Meduri, C. L. Sprung, W. Arlt, D. Keh, J. Briegel, A. Beishuizen, I. Dimopoulou, S. Tsagarakis, M. Singer, G. P. Chrousos, G. Zaloga, F. Bokhari and M. Vogeser: 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* 36:1937-49, 2008.
10. D. Annane, V. Maxime, F. Ibrahim, J. C. Alvarez, E. Abe and P. Boudou: Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 174:1319-26, 2006.
11. D. Annane, V. Seville, G. Troche, J. C. Raphael, P. Gajdos and E. Bellissant: A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 283:1038-45, 2000.
12. M. M. Tol, K. Shekar, A. G. Barnett, J. McGree, B. C. McWhinney, M. Ziegenfuss, J. P. Ungerer and J. F. Fraser: A preliminary investigation into adrenal responsiveness and outcomes in patients with cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Crit Care* 29:470 e1-6, 2014.
13. F. Bagate, N. Lellouche, P. Lim, S. Moutereau, K. Razazi, G. Carteaux, N. de Prost, J. L. Dubois-Rande, C. Brun-Buisson and A. Mekontso Dessap: Prognostic Value of Relative Adrenal Insufficiency During Cardiogenic Shock: A Prospective Cohort Study With Long-Term Follow-Up. *Shock* 47:86-92, 2017.

14. E. Puymirat, J. Y. Fagon, P. Aegerter, J. L. Diehl, A. Monnier, C. Hauw-Berlemont, F. Boissier, G. Chatellier, B. Guidet, N. Danchin and N. Aissaoui: Cardiogenic shock in intensive care units: evolution of prevalence, patient profile, management and outcomes, 1997-2012. *Eur J Heart Fail* 19:192-200, 2017.
15. J. J. Kim, Y. S. Lim, J. H. Shin, H. J. Yang, J. K. Kim, S. Y. Hyun, I. Rhoo, S. Y. Hwang and G. Lee: Relative adrenal insufficiency after cardiac arrest: impact on postresuscitation disease outcome. *Am J Emerg Med* 24:684-8, 2006.
16. F. Pene, H. Hyvernat, V. Mallet, A. Cariou, P. Carli, C. Spaulding, M. A. Dugue and J. P. Mira: Prognostic value of relative adrenal insufficiency after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med* 31:627-33, 2005.
17. P. Jabre, X. Combes, F. Lapostolle, M. Dhaouadi, A. Ricard-Hibon, B. Vivien, L. Bertrand, A. Beltramini, P. Gamand, S. Albizzati, D. Perdrizet, G. Lebail, C. Chollet-Xemard, V. Maxime, C. Brun-Buisson, J. Y. Lefrant, P. E. Bollaert, B. Megarbane, J. D. Ricard, N. Anguel, E. Vicaut and F. Adnet: Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374:293-300, 2009.
18. M. Vinclair, C. Broux, P. Faure, J. Brun, C. Genty, C. Jacquot, O. Chabre and J. F. Payen: Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34:714-9, 2008.
19. E. A. Bruder, I. M. Ball, S. Ridi, W. Pickett and C. Hohl: Single induction dose of etomidate versus other induction agents for endotracheal intubation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD010225, 2015.
20. C. L. Sprung, D. Annane, D. Keh, R. Moreno, M. Singer, K. Freivogel, Y. G. Weiss, J. Benbenishty, A. Kalenka, H. Forst, P. F. Laterre, K. Reinhart, B. H. Cuthbertson, D. Payen and J. Briegel: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:111-24, 2008.

21. V. P. Harjola, J. Lassus, A. Sionis, L. Kober, T. Tarvasmaki, J. Spinar, J. Parissis, M. Banaszewski, J. Silva-Cardoso, V. Carubelli, S. Di Somma, H. Tolppanen, U. Zeymer, H. Thiele, M. S. Nieminen and A. Mebazaa: Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 17:501-9, 2015.
22. M. Schmidt, A. Burrell, L. Roberts, M. Bailey, J. Sheldrake, P. T. Rycus, C. Hodgson, C. Scheinkestel, D. J. Cooper, R. R. Thiagarajan, D. Brodie, V. Pellegrino and D. Pilcher: Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J* 36:2246-56, 2015.
23. G. Muller, E. Flecher, G. Lebreton, C. E. Luyt, J. L. Trouillet, N. Brechot, M. Schmidt, C. Mastroianni, J. Chastre, P. Leprince, A. Anselmi and A. Combes: The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med* 42:370-8, 2016.
25. P. Loisa, A. Uusaro and E. Ruokonen: A single adrenocorticotrophic hormone stimulation test does not reveal adrenal insufficiency in septic shock. *Anesth Analg* 101:1792-8, 2005.
- A. H. Hamrahian, T. S. Oseni and B. M. Arafah: Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 350:1629-38, 2004.
26. J. Briegel, P. Mohnle, M. Vogeser, C. Thiemermann and P. Radermacher: Relative Adrenal Insufficiency in Cardiogenic Shock: Is there a need for action? *Shock*, 48:498-499, 2017.

Legends

Figure 1: Study flow chart. T0: basal serum cortisol assessed immediately before the cosyntropin test. Δ cort: delta of serum cortisol 60 min after the cosyntropin test minus basal serum cortisol.

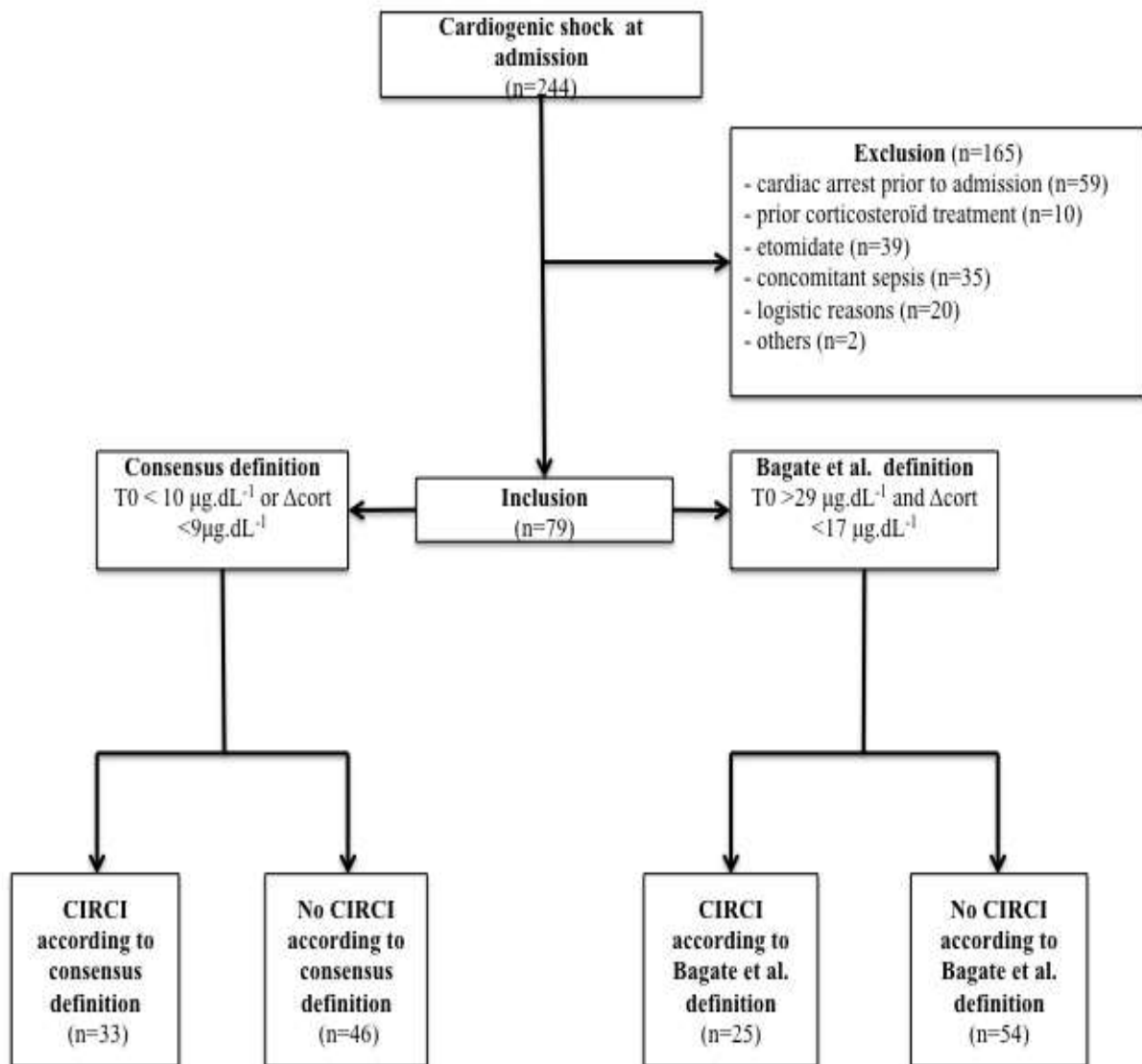


Table 1: Comparison of clinical and biological data in the overall population and between responders (No CIRCI) and non-responders (CIRCI) to short corticotropin test according to the consensus and Bagate et al. definitions. Comparisons between groups were performed with the use of a T-test or Mann-Whitney test for continuous variables and with Chisquare or Fisher's exact test for categorical variables. ACE: Angiotensin Conversion Enzyme, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, ARA: Angiotensin Receptor Antagonism, CIRCI: Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency, ECL : Extra Corporeal Life support, Δ cort: delta cortisol (T60-T0), ICU: Intensive Care Unit, LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction, RRT: Renal Replacement Therapy, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, NS: Non Significant ($p>0.05$), S: Significant ($p\leq 0.05$).

		consensus definition			Bagate et al. definition		
Variables	Total (n=79)	CIRCI (n=33)	No CIRCI (n=46)	p	CIRCI (n=25)	No CIRCI (n=54)	p
Demographic data							
Male	61 (77)	26 (79)	35 (76)	NS	20 (80)	41 (76)	NS
Age (years)	66 (56 - 75)	67 (56 - 76)	66 (56 - 72)	NS	70 (62 - 77)	66 (54 - 71)	NS
Weight (kg) (m±SD)	78 ± 15	78 ± 14	79 ± 16	NS	79 ± 14	78 ± 15	NS
Past medical history							
Chronic heart failure	34 (43)	11 (33)	23 (50)	NS	10 (40)	24 (44)	NS
Diabetes	20 (26)	9 (29)	11 (24)	NS	5 (22)	15 (28)	NS
Arterial hypertension	45 (57)	17 (52)	28 (61)	NS	13 (52)	32 (59)	NS
Dyslipidaemia	31 (39)	14 (42)	17 (37)	NS	13 (52)	18 (33)	NS
Chronic renal failure	19 (24)	6 (18)	13 (28)	NS	6 (24)	13 (24)	NS
Smoking	27 (34)	11 (33)	16 (35)	NS	7 (28)	20 (37)	NS
Prior long term treatments							
Beta-blocker	36 (46)	14 (42)	22 (48)	NS	12 (48)	24 (44)	NS
ACE inhibitor or ARA2	39 (49)	14 (42)	25 (54)	NS	14 (56)	25 (46)	NS
Statin	36 (46)	16 (48)	20 (43)	NS	15 (60)	21 (39)	NS
Vitamin K antagonists	18 (23)	5 (15)	13 (28)	NS	5 (20)	13 (24)	NS
Antiplatelet agents	30 (38)	14 (42)	16 (35)	NS	11 (44)	19 (35)	NS
Diuretics	37 (47)	12 (36)	25 (54)	NS	13 (52)	24 (44)	NS
Causes of cardiogenic shock*							
Myocardial infarction	38 (48)	20 (61)	18 (39)	NS	12 (48)	26 (48)	NS
Dilated cardiomyopathy	19 (24)	6 (18)	13 (28)	NS	6 (24)	13 (24)	NS
Ventricular arrhythmia	12 (15)	4 (12)	8 (17)	NS	3 (12)	9 (17)	NS
Toxic	4 (5)	1 (3)	3 (7)	NS	1 (4)	3 (6)	NS
Others**	17	7	10	NS	9	8	S
Day 0 data							
Left Ventricular Ejection Fraction (%)	20 (15 - 30)	25 (20 - 34)	18 (10 - 30)	NS	20 (15 - 35)	20 (15 - 30)	NS
Aortic Velocity Time Integral (cm)***	10 (7-12)	10 (6-12)	9 (7-11)	NS	10 (7-12)	9 (7-11)	NS
Serum cortisol T0 (µg.dL ⁻¹)	30 (23.6 - 54.3)	29.2 (22.4 - 56.5)	30.7 (23.9 - 47.6)	NS	48 (33.4 - 68.2)	25.3 (20.5 - 38.3)	S
Serum cortisol T60 (µg.dL ⁻¹)	50.4 (34 - 64.5)	33.6 (25.4 - 57.5)	55.1 (43.4 - 80.6)	S	57.2 (42.8 - 69.5)	44.4 (29.7 - 60)	NS
Δcort (µg.dL ⁻¹)	13.4 (4.5 - 22.5)	3.4 (1.6 - 5.5)	20.4 (15.2 - 26.3)	S	4.9 (2.5 - 8.4)	18.9 (7.2 - 26.2)	S
BNP (ng.l ⁻¹)	1129 (435 - 2167)	806 (283 - 2167)	1424 (634 - 2206)	NS	1347 (342 - 2680)	1129 (501 - 2037)	NS
Albuminaemia (g.L ⁻¹)	30.5 (26.7 - 34.6)	31.2 (27.4 - 34.1)	30.0 (26.0 - 35.0)	NS	31.3 (28.0 - 34.1)	30.3 (26.2 - 35.0)	NS
Lactataemia D0 (mmol.L ⁻¹)	3.1 (1.9 - 5.2)	4.5 (1.8 - 9.0)	2.9 (2.0 - 4.1)	NS	4.0 (2.2 - 9.2)	2.9 (1.7 - 4.3)	NS

APACHE II (m±SD)	19 ± 7	19 ± 7	19 ± 7	NS	20 ± 7	18 ± 7	NS
SOFA	9 (8 - 11)	10 (8 - 12)	9 (8 - 11)	NS	11 (8 - 13)	9 (7 - 11)	S
Treatments							
Norepinephrine	76 (96)	32 (97)	44 (96)	NS	24 (96)	52 (96)	NS
Duration of norepinephrine (days)	3 (2 - 6)	4 (2 - 6)	3 (2 - 9)	NS	4 (3 - 7)	3 (2 - 6)	NS
Norepinephrine peak dose (µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	0.5 (0.2 - 1.2)	0.73 (0.23 - 1.4)	0.5 (0.2 - 1.0)	NS	0.73 (0.35 - 2.05)	0.50 (0.18 - 1.00)	NS
Dobutamine	67 (86)	29 (88)	38 (84)	NS	23 (96)	44 (81)	NS
Duration of dobutamine (days)	4 (2 - 10)	3 (2 - 8)	5 (2 - 14)	NS	5 (2 - 14)	3 (2 - 9)	NS
Mechanical ventilation	62 (78)	29 (88)	33 (71)	NS	21 (84)	41 (76)	NS
Duration of mechanical ventilation	8 (3 - 17)	7 (4 - 15)	10 (3 - 17)	NS	7 (4 - 11)	10 (3 - 17)	NS
Renal Replacement Therapy	19 (24)	12 (36)	7 (15)	S	10 (40)	9 (17)	S
Duration of RRT (days)	10.0 (4.0 - 16.0)	9.0 (3.0 - 15.0)	12.0 (4.0 -18.0)	NS	9.0 (4.0 - 15.0)	12.0 (4.0 - 22.0)	NS
Extra Corporeal Life Support	32 (41)	13 (39)	19 (41)	NS	9 (36)	23 (43)	NS
Outcomes							
ICU survival	49 (62)	20 (61)	29 (63)	NS	13 (52)	36 (67)	NS
ICU length of stay (days)	10 (6 - 18)	9 (4 - 17)	10 (6 - 20)	NS	10 (6 - 15)	10 (6 - 19)	NS
Mortality at day 90	34 (43)	15 (45)	19 (41)	NS	16 (64)	18 (33)	S
Delta SOFA (day 7-day 0)	-4 (-7 - -2)	-4 (-8 - -1)	-5 (-7 - -3)	NS	-5 (-8 - -2)	-4 (-7 - -3)	NS

*Patients could have multiple aetiologies.

others include: pulmonary embolism (n=3), cardiac tamponade (n=2), myocarditis (n=3), Takotsubo cardiomyopathy (n=2), valvular cardiomyopathy (n=5), undetermined (n=1), amniotic embolism (n=1). * seven data missing

Table 2: Independent factors associated with mortality at 90 days in multivariate analysis using a Cox proportional hazard model. CIRCI was a forced variable while other variables were selected by backward elimination. CI: Confidence Interval, CIRCI: Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency, D0: first day in intensive care unit, LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction, HR: Hazard Ratio. NS: Non Significant ($p>0.05$), Significant ($p\leq 0.05$)

Variables	2008 consensus definition			Bagate et al. definition		
	N	HR (CI95%)	p	N	HR (CI95%)	p
Age (years)	79	1.063 (1.027 - 1.100)	S	79	1.057 (1.020 - 1.095)	S
Prior treatment with antiplatelet agents		2.332 (1.139 - 4.776)	S		2.054 (1.005 - 4.199)	S
LVEF Day 0 (%)		0.944 (0.909 - 0.980)	S		0.942 (0.907 - 0.978)	S
Lactataemia day 0 (mmol/L)		1.219 (1.091 - 1.363)	S		1.156 (1.039 - 1.287)	S
CIRCI		0.604 (0.272 - 1.343)	NS		1.352 (0.619 - 2.953)	NS

Outcome: Death at 90 days

Table S1: Factors associated with 90-day mortality in univariable analysis (Cox model).
 ACE: Angiotensin Conversion Enzyme, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, ARA2: Angiotensin Receptor Antagonism 2, CIRCI: Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency, Δ SOFA: SOFA day 0 minus SOFA day 7, ECLS: Extra Corporeal Life Support, ICU: Intensive Care Unit, LVEF: Left Ventricular Ejection Fraction, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, NYHA: New York Heart Association, N : No n ignificant $p>0.05$), : ignificant $p\leq 0.05$).

Outcome: death at day 90			
Variables	Univariable		
	N	Hazard ratio (CI 95%)	p
Demographic data			
Sex, male	79	0.851 (0.385-1.880)	NS
Age (years)	79	1.038 (1.008-1.070)	S
Weight (kg)	79	1.004 (0.982-1.026)	NS
Past medical history			
Chronic heart failure	79	1.350 (0.688-2.648)	NS
NYHA	73		S
1-2		References	
3-4		2.067 (0.986-4.334)	
Diabetes	76	1.528 (0.719-3.247)	NS
Arterial hypertension	79	1.241 (0.621-2.479)	NS
Chronic vascular disease, stroke	79	1.410 (0.583-3.406)	NS
Dyslipidaemia	79	1.242 (0.631-2.444)	NS
Chronic renal failure	79	2.347 (1.158-4.757)	S
Chronic respiratory failure	79	0.566 (0.135-2.362)	NS
Smoking	79	0.964 (0.477-1.948)	NS
Prior long term treatments			
Beta-blocker	79	2.214 (1.117-4.389)	S
ACE inhibitor or ARA2	79	0.881 (0.449-1.728)	NS
Statin	79	1.043 (0.532-2.046)	NS
Vitamin K antagonists	79	0.716 (0.297-1.731)	NS
Antiplatelet agents	79	2.205 (1.122-4.335)	S
Diuretics	79	1.225 (0.625-2.400)	NS
Causes of cardiogenic shock			
Myocardial infarction	79	1.045 (0.533-2.047)	NS
Dilated cardiomyopathy	79	0.876 (0.381-2.012)	NS
Ventricular arrhythmia	79	1.663 (0.722-3.830)	NS
Toxic		Not exploitable	
Others		Not exploitable	
Day 0 data			
LVEF (%)	79	0.969 (0.939-1.000)	S

GFR MDRD (ml.min ⁻¹ .1.73m ²)	79	0.988 (0.976 - 1.001)	NS
Serum cortisol T0 (µg.dL ⁻¹)	79	1.013 (1.000 - 1.025)	S
Serum cortisol T60 (µg.dL ⁻¹)	79	1.012 (1.000 - 1.023)	S
Δcort µg.dL ⁻¹)	79	1.008 (0.980 - 1.036)	NS
BNP (g.L ⁻¹)	77	1.000 (1.000 - 1.000)	NS
Albuminaemia (g.L ⁻¹)	77	0.972 (0.913 - 1.034)	NS
Lactataemia (mmol.L ⁻¹)	79	1.113 (1.016 - 1.218)	S
APACHE II	79	1.051 (1.003 - 1.101)	S
SOFA	79	1.133 (1.008 - 1.274)	S
Treatments			
Norepinephrine		Not exploitable	
Duration of norepinephrine (days)*	79	2.440 (1.203 - 4.950)	S
Dobutamine	78	2.000 (0.611 - 6.544)	NS
Duration of dobutamine (days)*	78	1.459 (0.743 - 2.865)	NS
Norepinephrine peak dose (µg.kg ⁻¹ min ⁻¹)	79	1.306 (1.104 - 1.545)	S
Dobutamine peak dose (µg.kg ⁻¹ min ⁻¹)	79	1.074 (1.020 - 1.131)	S
Mechanical ventilation	79	1.577 (0.610 - 4.076)	NS
Duration under mechanical ventilation (days)*	79	1.471 (0.741-2.917)	NS
Renal replacement therapy	79	2.790 (1.389 - 5.603)	S
Day of ACE inhibitor initiation	76	0.850 (0.758 - 0.952)	S
ECLS placement	79	0.578 (0.281 - 1.185)	NS
Outcomes			
ICU survival	79	0.018 (0.005 - 0.064)	S
ICU length of stay	79	0.986 (0.963 - 1.011)	NS
Nosocomial infection	79	1.195 (0.590 - 2.418)	NS
Lactataemia day 1 (mmol.L ⁻¹)	79	1.108 (0.980 - 1.253)	NS
Lactataemia day 7 (mmol.L ⁻¹)	57	1.745 (1.094 - 2.783)	S
SOFA day 7	65	1.285 (1.128 - 1.465)	S
ΔSOFA	65	1.303 (1.129 - 1.504)	S
Exposure variable			
CIRCI (consensus definition)	79	1.135 (0.576 - 2.234)	NS
CIRCI (Bagate et al. definition)	79	2.344 (1.192 - 4.606)	S

*Because of the non-linearity of the relationship, the variables were dichotomized according to their median.

***Troisième partie:
Conclusion générale et
perspectives***

Dans notre cohorte de patients en choc cardiogénique, la prévalence de l'insuffisance surrénale liée à l'état critique était de 42% selon la définition du consensus de 2017 et 31% selon la définition de Bagate et al. Néanmoins, malgré ces résultats, aucune association significative avec la mortalité à 90 jours n'est observée.

Il s'agit de la première étude évaluant la prévalence de l'I dans le choc cardiogénique selon la définition du consensus de 2017. Contrairement au choc septique, l'association I et choc cardiogénique fait l'objet de rares études dans la littérature. On retrouve seulement deux études ayant évaluées cette association. Toutefois des seuils différents pour le diagnostic ont été utilisés. Dans l'étude de Tol et al, portant sur la réactivité surrénalienne lors d'un choc cardiogénique survenue post infarctus du myocarde, un taux plasmatique basale de cortisol $> 34 \mu\text{g.dL}^{-1}$ était associé à une mortalité plus importante. Un taux inférieur et une réponse surrénalienne induite ($\Delta \text{max} > 9 \mu\text{g.dL}^{-1}$) étaient associés à une meilleure survie. Le taux de mortalité était seulement de 37% (59). Ce contraste avec les données de la littérature et notre étude peut s'expliquer par des patients probablement moins grave à l'admission en réanimation (2). Selon les auteurs, la revascularisation coronaire précoce pour tous les malades explique cette différence (59). Dans l'étude de Bagate et al, les auteurs ont définis un seuil de cortisolémie avec le plus mauvais pronostic. Ainsi, dans un sous groupe de 23 sur 92 patients en choc cardiogénique, un $\text{T0} > 29 \mu\text{g.dL}^{-1}$ et un $\Delta \text{max} < 17 \mu\text{g.dL}^{-1}$ étaient un facteur de risque indépendant de mortalité (60). Dans notre étude, on ne retrouve aucune association entre le seuil défini dans le travail de Bagate et al. et la mortalité. Une sélection plus rigoureuse des patients dans notre étude pourrait expliquer cette discordance avec l'exclusion des patients ayant fait un arrêt cardio respiratoire et ceux ayant reçu de l'étomidate. Dans la mesure où

plusieurs études ont rapportées la survenue fréquente d'une I après arrêt cardio respiratoire, il semblait nécessaire d'exclure ce facteur confondant (12,61). L'utilisation de l'étomidate dans les séquences d'induction rapide pour intubation oro trachéale est aussi un facteur inducteur d'I indépendant de l'état critique. En inhibant la 11- β -hydroxylase, ce traitement altère la réponse surrénalienne et ce durant les 48 premières heures (62,63). Cependant, malgré cet impact à priori négatif, l'étomidate n'apparaît pas comme facteur de risque indépendant de mortalité (64).

Une des principales forces de notre étude concerne sa population. En effet, il s'agit d'une population homogène présentant un choc cardiogénique de cause médicale. La quasi totalité des patients a nécessité le recours à la noradrénaline (96 %) ainsi qu'à la dobutamine (86%). On note également que 41% des patients ont évolués vers un choc cardiogénique réfractaire ayant nécessité un support par assistance extra corporel de type ECMO veino-artérielle ce qui est en accord avec la littérature. De plus, le taux de mortalité de notre étude est de 43%. Ces résultats concordent avec la plus récente étude épidémiologique sur le choc cardiogénique en réanimation où la mortalité évaluée ces dernières années était de 45% (2).

Le caractère uni centrique ainsi que la taille de l'échantillon représentent les premières limites observées dans cette étude. De ce fait, aucune extrapolation ne pourra se faire sans la confirmation d'une plus large cohorte multi centrique. On ne peut exclure dans notre travail au regard des intervalles de confiance que le seuil de puissance nécessaire n'est pas été atteint. Néanmoins, une large association apparaît quand même peu probable d'autant que la mortalité observée est comparables aux derniers papiers de la littérature (66).

Parallèlement à la recommandation de 2008/2017 et à d'autres études, nous avons utilisé le cortisol plasmatique pour le diagnostic d'I et non sa fraction libre qui est pourtant la forme biologiquement active. Celui ci, majoritaire, est lié à la CBG et à l'albumine donc influencé par la concentration de ces dernières. Cependant dans notre étude, le taux médian d'albumine était dans des valeurs normales. De plus, son dosage en pratique quotidienne nécessite des techniques pas disponibles dans tous les hôpitaux. Le groupe de travail n'a pas pu parvenir à l'accord sur un test seul qui peut de façon fiable diagnostiquer l'I, bien que la cortisolémie basale inférieure à $10 \mu\text{g.dL}^{-1}$ ou l'élévation de la cortisolémie inférieure à $9 \mu\text{g.dL}^{-1}$ soixante minutes après l'injection de 250 μg de Synacthène® puisse être utilisé par les cliniciens (49).

La période d'inclusion de l'étude a été plus longue que prévu, du notamment à une pénurie internationale de synacthène, cependant aucune modification de prise en charge n'a été signalée durant cette période.

La relation négative entre I et mortalité ne préjuge en aucun cas sur l'utilisation de la corticothérapie chez les patients en état de choc cardiogénique étant donné qu'aucun essai contrôlé randomisé n'a évalué cette pratique. Chez les patients en état de choc septique ne répondant pas au remplissage vasculaire et ayant des dose modérées à élevées de vasopresseurs, l'utilisation de la corticothérapie est recommandée d'après les recommandations de 2008 et 2017 (21,49). Ils suggèrent l'utilisation de l'hydrocortisone à faible dose ($<400\text{mg/j}$) pendant une durée longue ($>3\text{jours}$). Néanmoins, son utilisation est soumise à quelques controverses. L'étude CORTICU est une étude randomisée contrôlée en double aveugle évaluant l'ajout d'hydrocortisone versus placebo chez les patients en choc septique. Les auteurs ne retrouvent aucun effet significatif sur la

mortalité avec l'utilisation d'hydrocortisone à faibles doses mais retrouvent une réversibilité du choc plus rapide (65).

L'étude P ROCCH (NCT00625209) de Pannone et al. a pour but de comparer l'efficacité et la sécurité d'un traitement associant la protéine C activée recombinée avec une faible dose de corticoïde dans le traitement du choc septique. Il s'agit d'une étude interventionnelle randomisée actuellement en cours, dont les futurs résultats pourraient permettre une avancée dans le traitement et le management des états de choc.

Pour conclure, malgré la forte prévalence d'IS retrouvée dans la cohorte de patients en état de choc cardiogénique, aucune association significative avec la mortalité n'a été retrouvée et ce, peu importe les seuils diagnostiques utilisés.

Références bibliographiques des parties 1 et 3

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891–975.
2. Puymirat E, Fagon JY, Aegerter P, Diehl JL, Monnier A, Hauw-Berlemont C, et al. Cardiogenic shock in intensive care units: evolution of prevalence, patient profile, management and outcomes, 1997-2012. *Eur J Heart Fail.* 2017 Feb;19(2):192–200.
3. Levy B, Bastien O, Bendjelid K, Cariou , Chouihed T, Combes , et al. Experts' recommendations for the management of adult patients with cardiogenic shock. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2015 Jul 1;5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4495097/>
4. Aissaoui N, Puymirat E, Tabone X, Charbonnier B, Schiele F, Lefèvre T, et al. Improved outcome of cardiogenic shock at the acute stage of myocardial infarction: a report from the USIK 1995, USIC 2000, and FAST-MI French nationwide registries. *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(20):2535–43.
5. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS, et al. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA.* 2005 Jul 27;294(4):448–54.
6. Hasdai D, Califf RM, Thompson TD, Hochman JS, Ohman EM, Pfisterer M, et al. Predictors of cardiogenic shock after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Jan;35(1):136–43.
7. Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation.* 2003 Jun 24;107(24):2998–3002.
8. Topalian S, Ginsberg F, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1 Suppl):S66-74.

9. Annane D, Sébille V, Troché G, Raphaël JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA*. 2000 Feb 23;283(8):1038–45.
10. Bollaert P-E, Fieux F, Charpentier C, Lévy B. Baseline cortisol levels, cortisol response to corticotropin, and prognosis in late septic shock. *Shock* Augusta Ga. 2003 Jan;19(1):13–5.
11. Maqbool M, Shah ZA, Wani FA, Wahid A, Parveen S, Nazir A. Prevalence of occult adrenal insufficiency and the prognostic value of a short corticotropin stimulation test in patients with septic shock. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. 2009 Jun;13(2):85–91.
12. Pene F, Hyvernât H, Mallet V, Cariou A, Carli P, Spaulding C, et al. Prognostic value of relative adrenal insufficiency after out-of-hospital cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2005 May;31(5):627–33.
13. Malerba G, Romano-Girard F, Cravoisy A, Dousset B, Nace L, Lévy B, et al. Risk factors of relative adrenocortical deficiency in intensive care patients needing mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2005 Mar;31(3):388–92.
14. Marik PE, Kiminyo K, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in critically ill patients with human immunodeficiency virus. *Crit Care Med*. 2002 Jun;30(6):1267–73.
15. Pulakhandam U, Dincsoy HP. Cytomegaloviral adrenalitis and adrenal insufficiency in AIDS. *Am J Clin Pathol*. 1990 May;93(5):651–6.
16. Hoen S, Asehnoune K, Brailly-Tabard S, Mazoit J-X, Benhamou D, Moine P, et al. Cortisol response to corticotropin stimulation in trauma patients: influence of hemorrhagic shock. *Anesthesiology*. 2002 Oct;97(4):807–13.
17. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* Baltim Md. 2002 Aug;36(2):395–402.

18. De Waele JJ, Hoste EAJ, Baert D, Hendrickx K, Rijckaert D, Thibo P, et al. Relative adrenal insufficiency in patients with severe acute pancreatitis. *Intensive Care Med.* 2007 Oct;33(10):1754–60.
19. Journey TH, Cockrell JL, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest.* 1987 Aug;92(2):292–5.
20. Meduri GU, Yates CR. Systemic inflammation-associated glucocorticoid resistance and outcome of ARDS. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Jun;1024:24–53.
21. 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.
22. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez JC, Abe E, Boudou P. Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Dec 15;174(12):1319–26.
23. Cuesta JM, Singer M. The stress response and critical illness: a review. *Crit Care Med.* 2012 Dec;40(12):3283–9.
24. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med.* 1995 May 18;332(20):1351–62.
25. Miller DB, O’Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism.* 2002 Jun;51(6 Suppl 1):5–10.
26. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev.* 2000 Dec;52(4):595–638.
27. Arlt W, Stewart PM. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005 Jun;34(2):293–313, viii.

28. Schaaf MJM, Cidlowski JA. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002 Dec;83(1–5):37–48.
29. Sakaue M, Hoffman BB. Glucocorticoids induce transcription and expression of the alpha 1B adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells. *J Clin Invest*. 1991 Aug;88(2):385–9.
30. Pariente CM, Pearce BD, Pisell TL, Sanchez CI, Po C, Su C, et al. The proinflammatory cytokine, interleukin-1alpha, reduces glucocorticoid receptor translocation and function. *Endocrinology*. 1999 Sep;140(9):4359–66.
31. Calandra T, Bernhagen J, Metz CN, Spiegel LA, Bacher M, Donnelly T, et al. MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production. *Nature*. 1995 Sep 7;377(6544):68–71.
32. Menon V. Cardiogenic shock: have we really found the magic potion? *Eur Heart J*. 2003 Jul;24(14):1279–81.
33. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981 Jul;53(1):58–68.
34. Mueller UW, Potter JM. Binding of cortisol to human albumin and serum: the effect of protein concentration. *Biochem Pharmacol*. 1981 Apr 1;30(7):727–33.
35. Yaguchi H, Tsutsumi K, Shimono K, Omura M, Sasano H, Nishikawa T. Involvement of high density lipoprotein as substrate cholesterol for steroidogenesis by bovine adrenal fasciculo-reticularis cells. *Life Sci*. 1998;62(16):1387–95.
36. Kimmoun A, Rodaix C, Annane D. corticoides et choc septique. *J E P U*; 2011.
37. Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M, et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2002 Jan;16(1):61–71.

38. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science*. 1995 Oct 13;270(5234):286–90.
39. Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci*. 1993 Dec;14(12):436–41.
40. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1711–23.
41. Deeb SA, Rosenberg RB, Wilkerson RJ, Griswold JA. Adrenal hemorrhage in a pediatric burn patient. *Burns J Int Soc Burn Inj*. 2001 Sep;27(6):658–61.
42. Weyrich P, Balletshofer B, Hoeft S, Häring HU, Nawroth PP. Acute adrenocortical insufficiency due to heparin-induced thrombocytopenia with subsequent bilateral haemorrhagic infarction of the adrenal glands. *VASA Z Gefasskrankheiten*. 2001 Nov;30(4):285–8.
43. Espinosa G, Santos E, Cervera R, Piette J-C, de la Red G, Gil V, et al. Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 86 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Mar;82(2):106–18.
44. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem. *Chest*. 2002 Nov;122(5):1784–96.
45. Briegel J, Schelling G, Haller M, Mraz W, Forst H, Peter K. A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery. *Intensive Care Med*. 1996 Sep;22(9):894–9.
46. Lewis-Tuffin LJ, Cidlowski JA. The physiology of human glucocorticoid receptor beta (hGRbeta) and glucocorticoid resistance. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jun;1069:1–9.

47. Meduri GU, Muthiah MP, Carratu P, Eltorkey M, Chrousos GP. Nuclear factor-kappaB- and glucocorticoid receptor alpha- mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome. Evidence for inflammation-induced target tissue resistance to glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12(6):321–38.
48. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, Guitton C, Floch H, Tellier AC, et al. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *JAMA*. 2011 Mar 23;305(12):1201–9.
49. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency (CIRCI) in Critically Ill Patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med*. 2017 Sep 21;
50. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*. 2008 Feb 5;117(5):686–97.
51. Menon V, Slater JN, White HD, Sleeper LA, Cocke T, Hochman JS. Acute myocardial infarction complicated by systemic hypoperfusion without hypotension: report of the SHOCK trial registry. *Am J Med*. 2000 Apr 1;108(5):374–80.
52. Shpektor A. Cardiogenic shock: the role of inflammation. *Acute Card Care*. 2010 Dec;12(4):115–8.
53. Geppert A, Steiner A, Zorn G, Delle-Karth G, Koreny M, Haumer M, et al. Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6. *Crit Care Med*. 2002 Sep;30(9):1987–94.
54. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Richardt G, Holzzapfel H, Jochum M, et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1995 Aug 15;92(4):748–55.

55. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med*. 1984 May 31;310(22):1415–21.
56. Han MK, Hyzy R. Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit Care Med*. 2006 Sep;34(9 Suppl):S225-231.
57. Leithead JA, Ferguson JW, Bates CM, Davidson JS, Lee A, Bathgate AJ, et al. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut*. 2009 Mar;58(3):443–9.
58. Aslam R, Ducrocq N, Thivilier C, Perez P, Gerard A, Kimmoun A, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in cardiogenic shock. *Br J Anaesth*. 2013 Sep;111(3):512–3.
59. Tol MM, Shekar K, Barnett AG, McGree J, McWhinney BC, Ziegenfuss M, et al. A preliminary investigation into adrenal responsiveness and outcomes in patients with cardiogenic shock after acute myocardial infarction. *J Crit Care*. 2014 Jun;29(3):470.e1-6.
60. Bagate F, Lellouche N, Lim P, Moutereau S, Razazi K, Carreaux G, et al. Prognostic Value of Relative Adrenal Insufficiency During Cardiogenic Shock: A Prospective Cohort Study With Long-Term Follow-Up. *Shock* Augusta Ga. 2017 Jan;47(1):86–92.
61. Kim JJ, Lim YS, Shin JH, Yang HJ, Kim JK, Hyun SY, et al. Relative adrenal insufficiency after cardiac arrest: impact on postresuscitation disease outcome. *Am J Emerg Med*. 2006 Oct;24(6):684–8.
62. 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.
63. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, Dhaouadi M, Ricard-Hibon A, Vivien B, et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2009 Jul 25;374(9686):293–300.

64. Bruder EA, Ball IM, Ridi S, Pickett W, Hohl C. Single induction dose of etomidate versus other induction agents for endotracheal intubation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 8;1:CD010225.
65. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008 Jan 10;358(2):111–24.
66. Thiele H, Desch S, Piek JJ, Stepinska J, Oldroyd K, Serpytis P, et al. Multivessel versus culprit lesion only percutaneous revascularization plus potential staged revascularization in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Design and rationale of CULPRIT-SHOCK trial. *Am Heart J.* 2016 Feb;172:160–9.

VU

NANCY, le **26 octobre 2017**

Le Président de Thèse

Professeur Bruno LEVY

NANCY, le **27 octobre 2017**

Pour le Doyen de la Faculté de Médecine

Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10108

NANCY, le **14 novembre 2017**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RESUME

Introduction: la physiopathologie du choc cardiogénique et du choc septique comporte de multiples similitudes. L'insuffisance surrénale, retrouvée avec une forte prévalence et avec un impact sur la mortalité dans le choc septique pourrait également jouer un rôle majeur dans la morbi-mortalité du choc cardiogénique. Le but de cette étude est d'évaluer la prévalence de l'insuffisance surrénale chez les patients en état de choc cardiogénique et secondairement son rôle pronostic.

Méthodes : Une étude observationnelle mono centrique conduite du 1 août 2013 au 15 septembre 2016 incluant tous les patients en état de choc cardiogénique. Les critères d'exclusion principaux étaient l'arrêt cardio respiratoire, le sepsis, l'administration d'étomidate et la corticothérapie préalable. Un test de stimulation à l'ACTH (250 µg de Synacthène®) est réalisé dans les 24 heures suivant l'admission du patient en réanimation. La cortisolémie est mesurée à T0 et T60 minutes suivant l'injection de Synacthène®. L'insuffisance surrénale liée à l'état critique est définie en accord avec la définition du consensus 2017 (cortisolémie T0 < 10 µg.dL⁻¹ et delta cortisolémie T60-T0 < 9 µg.dL⁻¹) ainsi qu'avec le seuil défini par Bagate et al. dans une publication de 2016 ayant le plus mauvais pronostic chez les patients en état de choc cardiogénique (cortisolémie T0 > 29 µg.dL⁻¹ and delta cortisolémie T60-T0 < 17 µg.dL⁻¹).

Résultats: Soixante dix neuf patients en état de choc cardiogénique ont été inclus dans l'étude. La mortalité globale était de 43% à 90 jours. Quarante deux pourcents des patients présentaient une insuffisance surrénale selon la définition du consensus 2017 et 32% selon la définition de Bagate et al. La présence d'une insuffisance surrénale n'était pas un facteur indépendant de mortalité à 90 jours indépendamment du seuil utilisé.

Conclusion: L'insuffisance surrénale liée à l'état critique est une complication fréquente chez les patients en état de choc cardiogénique. Cependant, dans cette étude, aucune association significative avec le pronostic n'a été établie.

TITRE EN ANGLAIS : Critical illness-related corticosteroid insufficiency in cardiogenic shock patients: Prevalence and prognostic role

THESE: MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2017

MOTS CLES: insuffisance surrénale; choc cardiogénique;

INTITULE ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
