

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2016

N°

**T H E S E**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**DES Anesthésie et Réanimation**

**par**

**Marie BRUCKLER, épouse AYMARD  
née le 16/11/1986 à Avignon**

---

**Présentée et soutenue publiquement le 30 mars 2016**

---

**Effet de l'administration de faibles doses d'hémisuccinate  
d'hydrocortisone sur l'incidence de la fibrillation auriculaire chez  
des patients en choc septique :  
Etude prospective, multicentrique, observationnelle.**

---

**Président : Monsieur le Professeur Karim Asehnoune  
Directeur de thèse : Dr Raphaël Cinotti**

## **TABLE DES MATIERES :**

Liste des abréviations.....	page 3
I-Introduction.....	page 4
II- Matériels et méthodes.....	page 7
II-1 : Présentation de l'étude.....	page 7
II-2 : Population et recrutement.....	page 7
II-3 : Définitions.....	page 8
III- Analyse statistique.....	page 14
IV-Résultats.....	page 15
V- Discussion.....	page 25
VI-Conclusion.....	page 29
Annexes.....	page 30
Bibliographie.....	page 37
Remerciements.....	page 42

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

- **FA** : fibrillation auriculaire
- **HSHC** : hémisuccinate d'hydrocortisone
- **AVC** : accident vasculaire cerebral
- **SIRS** : syndrome de réponse inflammatoire systémique
- **CRP** : protéine C-réactive
- **CHU** : centre hospitalier universitaire
- **eCRF** : Case Report Form (cahier d'observation) en ligne
- **IGS 2** : Indice de gravité simplifié
- **SOFA** : Score of Organ Failure Assessment
- **ECG** : électrocardiogramme
- **IMC** : indice de masse corporelle
- **HTA** : hypertension artérielle
- **SpO2** : saturation pulsée en oxygène
- **OMS** : organisation mondiale de la santé
- **J** : jour(s)
- **°C** : degré(s) Celsius
- **mmHg** : millimètres de mercure
- **mg** : milligramme
- **ml** : millilitre(s)
- **h** : heure(s)
- **kg** : kilogramme(s)
- **g** : gramme(s)
- **L** : litre(s)
- **G/l** : Giga par litre(s)
- **mg/l** : milligramme par litre(s)
- **kg/m<sup>2</sup>** : kilogramme(s) par mètre(s) carré(s)
- **µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>** : microgramme(s) par kilogramme(s) et par minute
- **mol** : moles

## **I-Introduction :**

La fibrillation atriale (FA), est le trouble du rythme cardiaque le plus fréquent, concernant environ 1% de la population générale [1]. En situation physiologique, l'influx nerveux nécessaire à la contraction harmonieuse des cavités cardiaques prend naissance au sein du nœud sino-auriculaire, puis se propage au nœud auriculo-ventriculaire, au faisceau de His et au réseau de Purkinje. Ainsi, à une contraction auriculaire, correspond une contraction ventriculaire, à la fréquence imposée par le nœud sino-auriculaire. En situation de FA, définie comme une tachycardie irrégulière d'origine supraventriculaire, se produisent des contractions anarchiques et désynchronisées au sein des deux oreillettes, qui perdent alors de leur efficacité hémodynamique.

La FA est un véritable problème de santé publique par sa fréquence, et par la potentielle gravité de ses complications [1,2]. Les symptômes rapportés par les patients sont divers et vont de l'absence totale de ressenti, ou de simples palpitations, à l'insuffisance cardiaque avérée, ou encore à l'embolie systémique aux conséquences parfois très lourdes [1].

De façon générale, la FA est la conséquence d'une interaction plus ou moins forte entre des facteurs dits « cardiaques » et « extra-cardiaques ». Ainsi, certaines situations cliniques et/ou pathologiques augmentent le risque de développer cette arythmie. Ces situations sont très variées, et on peut citer pour exemple: un âge supérieur à 65 ans, la présence d'une hypertension artérielle, d'une insuffisance cardiaque, d'une cardiopathie ischémique, de valvulopathie(s), ou encore de troubles métaboliques (ioniques, endocriniens,...) [1,2,3].

La population spécifique constituée par les patients de réanimation est particulièrement exposée à la survenue de ce trouble du rythme. La FA est l'arythmie cardiaque la plus fréquente dans ces services [4,5,6]. Son incidence y est estimée entre 6 et 10% [5,7], donc beaucoup plus fréquente que celle observée dans la population générale [1]. Si dans la population générale, les facteurs dits « cardiaques » prédominent, la situation en réanimation diffère. Dans ce contexte bien particulier, les facteurs « extra-cardiaques » peuvent exacerber des facteurs prédisposants pré-existants, mais peuvent également se suffire à eux-mêmes [8] et induire *de novo* ce trouble du rythme. Plusieurs facteurs de risque plus

spécifiquement rencontrés en réanimation ont été authentifiés. On peut citer pour exemple : l'usage de catécholamine(s), la présence d'un cathéter artériel pulmonaire (cathéter de Swan-Ganz®), d'un cathéter veineux central, le sevrage d'un traitement anti-arythmique (inhibiteurs calciques), la présence d'une pression veineuse centrale élevée, d'une hypoxémie [3,4,7,9,10,11].

L'inflammation et ses médiateurs semblent jouer un rôle important dans la survenue et la pérennisation de la FA. Différents travaux ont montré que les taux sériques de marqueurs biologiques de l'inflammation, comme par exemple la protéine C-réactive, étaient plus élevés chez les patients présentant cette arythmie cardiaque [2,3,4,8], sans toutefois établir de lien de causalité [12]. Le choc septique, le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), le sepsis, sont des situations identifiées comme des facteurs de risque de survenue d'épisodes de FA [10,13,14].

Le passage en FA n'est en rien un évènement anodin. Elle tend à augmenter la morbi-mortalité chez les patients en choc septique [3,4,6], même si les différentes études réalisées montrent des résultats parfois contradictoires, selon les critères retenus [5,6,8,15], et à majorer la durée d'hospitalisation [3,9], le risque d'AVC, de décompensation cardiaque, ou encore de décès [3,4,6,13,16,17]. Elle est non seulement potentiellement délétère pour l'hémodynamique du patient, mais elle peut nécessiter l'administration de traitements supplémentaires non dénués d'effets secondaires et de risques [3,4,7,18,19]. L'échec de restauration du rythme sinusal semble être lui aussi de mauvais pronostic, soulignant le rôle néfaste de la survenue de ce trouble du rythme au cours de l'hospitalisation [3]. Même en cas de restauration de celui-ci, le risque de récurrence de ce trouble du rythme dans les 5 ans qui suivent l'hospitalisation est augmenté [16].

Il pourrait donc être bénéfique de réduire l'intensité de cette réponse inflammatoire, afin de diminuer, ou au mieux éviter la survenue de la FA. L'administration de faibles doses d'HSHC chez les patients en choc septique permet de diminuer la réponse inflammatoire sans induire d'immunosuppression [20,21]. L'administration d'HSHC pourrait donc réduire l'incidence de la FA, mais n'a jamais été évaluée en réanimation dans ce but.

Nous avons réalisé une étude prospective, multicentrique, observationnelle, dont l'objectif est d'évaluer l'impact de l'administration de faibles doses d'HSHC sur l'incidence de la FA, chez des patients en choc septique.

## **II- Matériels et méthodes :**

### **II-1-Présentation de l'étude :**

#### **II-1-1-Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, observationnelle, menée dans 5 services de réanimation chirurgicale de CHU appartenant au réseau ATLANREA (Rennes, Nantes, Angers, Poitiers, Brest).

#### **1-2-Durée de l'étude :**

Notre étude a été réalisée durant une période de 20 mois, de novembre 2012 à juin 2014.

### **II-2-Population et recrutement :**

#### **II-2-1-Critères d'inclusion :**

Tous les patients admis en réanimation âgés de 16 ans ou plus, et en état de choc septique, ont été inclus dans cette étude. Le choc septique était défini par l'association entre un sepsis sévère et une hypotension artérielle persistante, malgré un remplissage vasculaire. [22] (**Annexe n°1**).

### **II-2-2-Critères d'exclusion :**

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- les patients porteurs d'un pace maker, quelle qu'en soit l'indication,
- les patients ayant un antécédent de FA.

Un antécédent de FA était défini par :

- la survenue d'au moins un épisode de FA d'une durée minimale de 3 minutes, avant la date du choc septique,
- un antécédent de FA connu (paroxystique, persistante ou permanente).

### **II-2-3-Consentement :**

Dans cette étude observationnelle non interventionnelle, le consentement éclairé des patients n'était pas requis, conformément à la loi française. Cette étude a été soumise au Comité d'éthique de Rennes (date d'acceptation : septembre 2012, n° 12.43).

## **II-3-Définitions :**

Plusieurs paramètres cliniques et para-cliniques ont été recueillis et colligés dans la base de données ATLANREA (eCRF).

### **3-1-Données générales :**

**L'âge** (en années), **le poids** (en kilogrammes) et **la taille** (en mètres), **le sexe** de chaque patient étaient pris en considération.



Nous avons recueilli pour chaque patient les **antécédents** suivants (**Annexe n°2**):

- Hypertension artérielle,
- Insuffisance coronarienne,
- Valvulopathie pré-existante,
- Diabète,
- Insuffisance respiratoire chronique,
- Alcoolisme,
- Insuffisance rénale chronique,
- Insuffisance hépatique,
- Dysthyroïdie.

A l'admission en réanimation, les **scores de gravité IGS2 (Annexe n°3)** et **SOFA (Annexe n°4)** ont été calculés pour chaque patient inclus. Le score SOFA le plus élevé durant les 24 premières heures du choc septique était également recueilli.

### **II-3-2-Détermination d'une FA et de l'administration d'HSHC ;**

L'apparition d'une FA était définie comme la survenue d'au moins un épisode de FA. Cet épisode devait durer au moins 30 secondes, conformément à la définition retenue par le Collège des enseignants de cardiologie [23] et être confirmé par un électrocardiogramme (ECG) 12 dérivations ou un enregistrement du tracé du scope (monitorage continu). Seul le premier épisode de FA durant l'hospitalisation en réanimation était pris en compte.

### II-3-2-2-Administration d'HSHC :

L'administration d'HSHC était laissée à la discrétion du médecin en charge du patient. Tous les patients ayant eu moins une dose d'HSHC lors du choc septique ont été considérés comme « ayant reçu de l'HSHC ».

Le protocole d'administration était le suivant :

- un bolus de 100 mg d'HSHC
- suivi d'une perfusion de 200 mg d'HSHC par jour pendant 7 jours
- puis 100 mg d'HSHC le huitième jour
- et enfin 50 mg d'HSHC le neuvième jour.

### II-3-2-3 : Particularités de l'inclusion au CHU de Nantes :

De façon concomitante à ce travail, l'étude APPROCHS a été menée dans le service de réanimation de Nantes. Il s'agissait d'une étude, prospective, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, en double insu. Son objectif principal initial était d'évaluer l'efficacité : de la protéine C activée, de faibles doses d'HSHC, et de leur association, dans le traitement du choc septique de l'adulte. Quatorze patients ont été inclus de façon simultanée dans les 2 études. De façon arbitraire, les patients inclus dans notre étude, et qui l'étaient également dans « APPROCHS », ont été considérés comme « traités par corticoïdes ». Les résultats définitifs de l'étude « APPROCHS », ainsi que le statut des patients (placebo ou corticothérapie) seront connus courant 2016.

### **II-3-3-Administration des traitements dans les 48 heures précédant le choc septique :**

L'administration de différents traitements médicamenteux dans les 48 heures précédant le choc septique était recherchée : statines, bêta-bloquants, inhibiteurs calciques anti-arythmiques (Isoptine®, Tildiem®), amiodarone et corticoïdes.

### **II-3-4-Durée de ventilation mécanique :**

La durée (en jours) de ventilation mécanique était recueillie. Nous avons considéré comme « ventilation mécanique » la ventilation via une intubation naso-trachéale, oro-trachéale, ou via une trachéotomie.

### **II-3-5-Décès :**

Nous avons pris en compte les décès survenus en réanimation, ainsi que ceux survenus dans les 28 premiers jours suivant la date de début du choc septique.

### **II-3-6-Données clinico-biologiques :**

Pendant le choc septique, nous avons recueilli : la température maximale (en degrés Celsius), le taux maximum de leucocytes (en G/L) et le résultat maximum du dosage de la protéine C-réactive (en mg/L).

La présence d'une hypoxémie durant les 24 heures précédant la FA, définie comme un épisode de désaturation d'au moins 30 secondes avec une SpO<sub>2</sub> < 90%, était recherchée.

L'expansion volémique (en millilitres) durant le choc septique était également prise en compte : nous avons recueilli les volumes perfusés de J1 (1<sup>er</sup> jour du choc septique à J5).

Des équivalents volumétriques ont été établis pour les différents solutés de remplissage. Les volumes des cristalloïdes et du bicarbonate de sodium étaient reportés comme tels. En revanche, en raison de leur pouvoir expansif supérieur, les volumes perfusés d'albumine, de colloïdes, les culots globulaires, les plasmas frais, et les concentrés plaquettaires, étaient multipliés par 1,5.

### **II-3-7-Les catécholamines :**

L'administration de catécholamines pendant plus d'une heure a été prise en compte. Les doses maximales de noradrénaline, d'adrénaline ou de dobutamine (en  $\mu\text{g/Kg/min}$ ) pendant le choc septique et pendant l'épisode de FA étaient recueillies, ainsi que la durée (en jours) de leur administration.

### **II-3-8-Gestes techniques, cathéters, transfusion, thérapeutiques :**

Nous avons également recherché pour chaque patient la présence ou non, pendant le choc septique et/ou pendant l'épisode de FA:

- d'un cathéter veineux central placé dans le territoire cave supérieur (jugulaire interne ou sous-clavier)
- d'un cathéter de Swan-Ganz®,
- d'un drain péricardique,
- d'un drain médiastinal,
- du recours à la chirurgie cardiaque
- du recours à l'épuration extra-rénale (par hémodialyse conventionnelle ou hémofiltration continue).
- de la transfusion de culots globulaires
- de l'administration de médicaments pour réduire la FA lors du premier épisode parmi les suivants : cordarone, digoxine, bêta-bloquant, sulfate de magnésium (même en cas d'échec de réduction de la FA).

### **II-3-9-Données bactériologiques :**

Nous avons relevé le(s) germe(s) identifié(s) durant le choc septique, quelque soit le site de prélèvement, ainsi que la présence ou non d'une bactériémie. La bactériémie était définie par une ou plusieurs hémoculture(s) positive(s) pendant la période de choc septique, que le prélèvement soit réalisé ou non pendant l'épisode de FA.

### **III- Analyse statistique :**

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Stata 14 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne  $\pm$  déviation standard, et les variables catégorielles, en nombres (pourcentages). Les variables catégorielles étaient comparées à l'aide du test de  $\chi^2$  ou du test de Fischer. Les variables continues étaient comparées à l'aide du test de Student. En faisant l'hypothèse d'une fréquence de l'évènement sans traitement de 30%, il était nécessaire d'inclure au moins 242 patients (121 dans chaque groupe), pour détecter une réduction relative de la fréquence de la FA sous traitement de 15%, avec un risque  $\alpha$  de 5% et une puissance de 80% en test bilatéral.

L'effet de l'administration de faibles doses d'HSHC était estimé grâce aux scores de propension, définis comme la probabilité de recevoir le traitement par hydrocortisone étant donné les caractéristiques cliniques à l'admission [22]. Les scores de propension à être traité par HSHC ont été estimés par une régression logistique dans laquelle l'administration du traitement était analysée sur les variables associées en analyse univariée ( $p < 0.20$ ) au critère principal (FA) [23]. Ensuite, nous avons utilisé la probabilité inverse à recevoir le traitement pour assigner à chaque échantillon un poids dérivé du score de propension [24].

Si le modèle de score de propension était correctement créé, cela formerait des échantillons comparables. L'adéquation du modèle de propension a été vérifiée par méthode graphique en comparant les scores de propension calculés dans les deux groupes (HSHC+ et HSHC-). Cela nous a permis d'identifier les degrés de chevauchement entre les patients traités et non traités. Nous avons également contrôlé la distribution des variables démographiques entre les deux groupes en utilisant les différences d'écart-type. Des valeurs inférieures à 0.1 étaient considérées comme validant un équilibre des covariables [25].

Finalement, nous avons estimé l'effet moyen du traitement, qui était défini par la moyenne pondérée du risque de FA entre les patients traités ou non traités par HSHC. La différence d'incidence était, quant à elle, estimée par une régression linéaire pondérée univariée dans laquelle la survenue de la FA était expliquée par l'administration d'hydrocortisone.

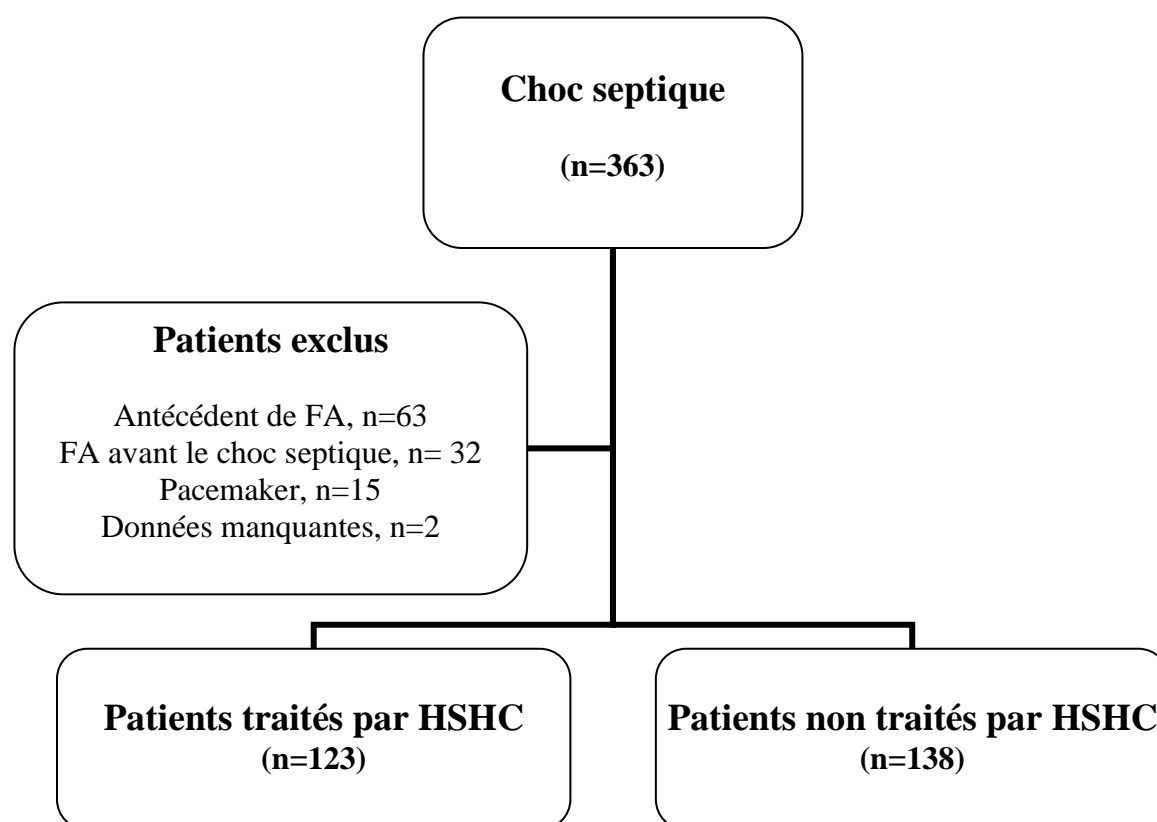
## **IV-Résultats :**

Parmi les 363 patients en choc septique, 261 ont été inclus dans notre étude : 123 dans le groupe traité par HSHC, et 138 dans le groupe non traité (**Figure 1**).

Un épisode de FA est survenu chez 57 des 261 patients inclus (22%), répartis comme suit :

- Chez 33/138 patients (23,9%) dans le groupe non traité par HSHC
- Chez 24/123 patients (19,5%) dans le groupe traité par HSHC.

**Figure 1. Diagramme de flux :**



### **A l'admission :**

Les deux échantillons étaient comparables pour la majorité des variables, à savoir : l'âge, le sexe, l'IMC, les antécédents (HTA, insuffisance coronarienne, valvulopathie, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance rénale chronique, dysfonction hépatique, dysthyroïdie, diabète, alcoolisme), le recours à la chirurgie cardiaque.

Les patients étaient plus sévères dans le groupe traité par HSHC. Les scores IGS2 étaient respectivement de  $50 \pm 20$  et  $56 \pm 20$  ( $p=0.026$ ) dans les groupes non traité et traité par HSHC. Les scores SOFA étaient de  $8 \pm 3$  et  $10 \pm 4$  ( $p<0.001$ ), respectivement.

La durée du traitement par HSHC était de  $4 \pm 2$  jours. Concernant les traitements administrés dans les 48 heures précédant l'admission en réanimation, 16 patients (13%) des patients traités par HSHC avaient reçu des corticoïdes, *versus* 3 patients (2%) dans le groupe non traité ( $p<0.001$ ).

Les caractéristiques des patients constituant les deux groupes sont présentées dans le **tableau 1.**



**Tableau 1. Caractéristiques des patients et sévérité du choc septique :**

	<b>HSHC - (n=138)</b>	<b>HSHC+ (n=123)</b>	<b>p</b>
Age, en années	63±15	65±13	0,252
Sexe féminin	58 (42%)	48(39%)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27±7	27±6	0,695
<b><u>Antécédents :</u></b>			
- HTA	66 (48%)	62 (50%)	0,678
- Coronaropathie	12 (9%)	11 (9%)	0,944
- Valvulopathie	7 (5%)	5 (4%)	0,698
- Insuffisance respiratoire chronique	23 (17%)	23 (19%)	0,667
- Insuffisance rénale chronique	15 (11%)	10 (8%)	0,453
- Dysfonction hépatique	8 (6%)	6 (5%)	0,742
- Diabète	23 (17%)	17 (15%)	0,524
- Dysthyroïdie	7 (5%)	8 (6%)	0,620
- Alcoolisme	27 (20%)	19 (15%)	0,383
Recours à la chirurgie cardiaque	4 (3%)	2 (2%)	0,687*
Score IGS2 †	50±20	56±20	0,026
Score SOFA †	8±3	10±4	<0,001
<b><u>Traitements avant le choc :</u></b>			
- Statines	36 (26%)	54 (19%)	0,208
- Bêta-bloquants	29 (21%)	32 (26%)	0,322
- Inhibiteurs calciques	16 (12%)	23 (19%)	0,108
- Amiodarone	1 (0,7%)	1 (0,8%)	>0,999*
- Corticothérapie	3 (2%)	16 (13%)	<0,001

Les résultats sont donnés en moyenne ± dérivations standard et en nombre (pourcentages)

\*Test de Fischer

†Score calculé durant les 24 premières heures d'hospitalisation

### **Origine du choc septique :**

L'origine du choc septique était comparable dans les deux groupes ( $p = 0.271$ ). Dans le groupe non traité par HSHC, le point de départ du choc septique était péritonéal chez 72 patients (52%), pulmonaire ou pleural chez 32 patients (23%), urinaire chez 14 patients (10%). L'origine était « autre » chez 20 patients (14%). Dans le groupe traité par HSHC, le point de départ du choc septique était péritonéal chez 72 patients (59%), pulmonaire ou pleural chez 24 patients (20%), urinaire chez 17 patients (14%) et d'origine « autre » chez 10 patients (8%).

### **Gravité du choc septique :**

La différence de gravité observée entre les deux groupes à l'admission, persistait au début du choc septique. Ainsi, les scores de SOFA à l'instauration des catécholamines étaient respectivement de  $13 \pm 0$  et  $10 \pm 0$  dans les groupes traité et non traité par HSHC ( $p < 0.001$ ). La dobutamine a été administrée dans une proportion plus importante dans le groupe des patients traités par HSHC ( $p < 0,001$ ). Il n'y avait pas de différence concernant l'adrénaline et la noradrénaline.

Concernant les posologies maximales de catécholamines délivrées, les patients traités par HSHC avaient reçu de plus fortes doses de noradrénaline et de dobutamine ( $p < 0,001$ ), alors que la différence n'était pas statistiquement significative pour l'Adrénaline (**Tableau 2**).

### **Survenue de la FA :**

Le délai entre le début du choc septique et la survenue de la FA était de  $2 \pm 2$  jours. Il n'y avait pas de différence significative pour ce délai entre les deux groupes ( $2 \pm 1$  jours vs  $2 \pm 1$  jours,  $p = 0.385$ ).

**Tableau 2. Données relatives au choc septique :**

	<b>HSHC + (n=123)</b>	<b>HSHC – (n=138)</b>	<b>p</b>
Origine du choc septique :			0,271
- Péritonéale			
- Thoracique*			
- Urinaire			
- Autre**			
Score SOFA***	10±0	13±0	<0,001
Administration de catécholamines :			
- Noradrénaline	135 (98%)	122 (99%)	0,372
- Dobutamine	6 (4%)	29 (24%)	<0,001
- Adrénaline	10 (7%)	15 (12%)	0,175
Dose maximum de catécholamines pendant le choc septique, en $\mu\text{g/kg.min}^{-1}$ :			
- Noradrénaline	0,57±,6	1,22±1,13	<0,001
- Dobutamine	0,28±0,12	2,08±0,40	<0,001
- Adrénaline	0,006±0,52	0,72±0,27	0,837
Doses de catécholamines au début de la FA, $\mu\text{g/kg.min}^{-1}$ †			
- Noradrénaline ††	0,38±0,37	0,94±1,35	0,030
- Dobutamine †††	10	7,15±5,00	
Temperature, °C§	38,3±1,2	38,1±1,35	0,292
Leucocytes, G/L§	20,8±13,8	20,8±14,2	0,977
CRP, mg/l§	219±109	214±115	0,841

Résultats en médiane ± dérivation standard et nombre (pourcentage).

\*L'origine pulmonaire/pleurale incluait 46 infections pulmonaires et 10 médiastinites.

\*\* Les causes "autres" incluaient 11 cellulites, 3 infections liées au cathéter, et 16 infections diverses.

\*\*\* Score SOFA durant les 24 premières heures du choc septique.

†Aucun patient n'a reçu d'adrénaline

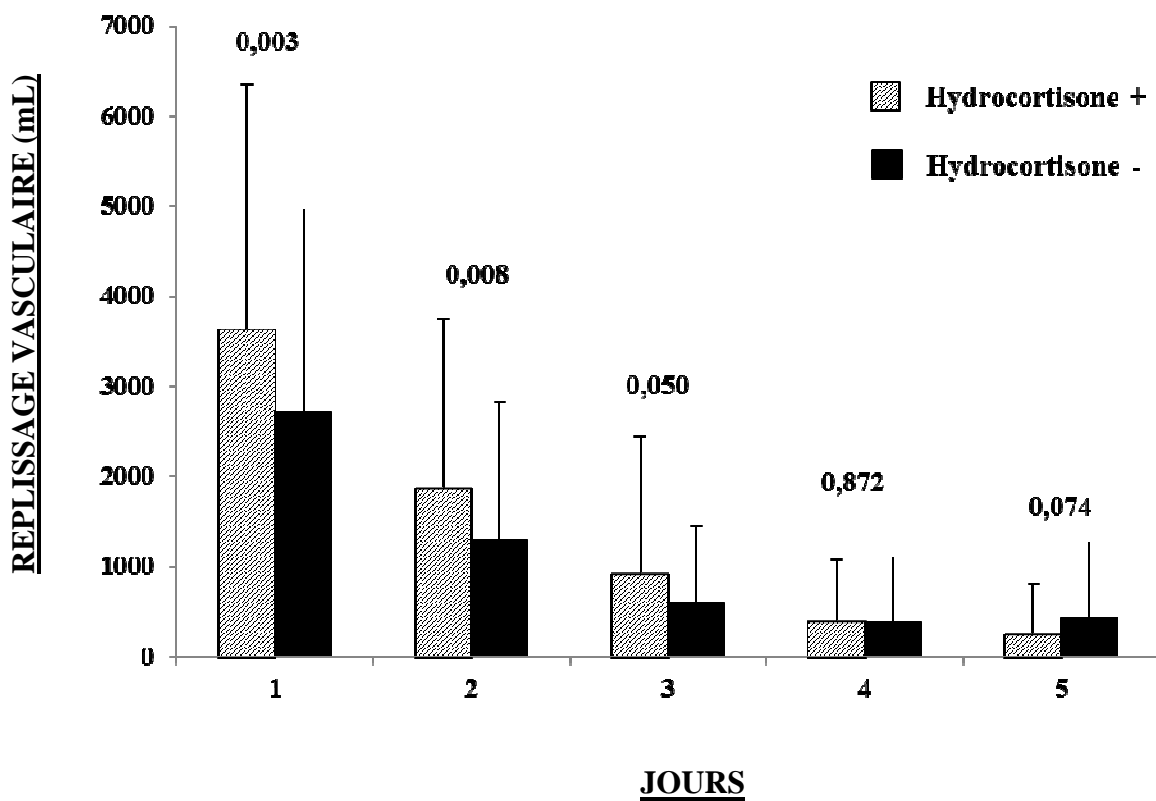
†† n=32 et n=23 dans les groupes non traité et traité, respectivement.

††† n=1 and n=6 dans les groupes non traité et traité respectivement.

### Remplissage vasculaire :

Concernant le remplissage vasculaire, il existait une différence entre les deux groupes à J1, J2 et J3, où les patients traités par HSHC ont reçu un remplissage vasculaire plus important que dans le groupe non traité par HSHC ( $p=0,003$ ,  $p=0,008$ ,  $p=0,050$  respectivement). A J4 et J5 en revanche, cette différence n'était plus significative (**Figure 2**).

Figure 2. Remplissage vasculaire :



### **Données microbiologiques :**

Les résultats microbiologiques sont fournis dans le **tableau 3**. Nous n'avons pas constaté de différence concernant la présence d'une bactériémie entre les deux groupes ; en effet, celle-ci était retrouvée chez 24 % des patients non traités par HSHC et chez 27% des patients traités par HSHC ( $p=0,588$ ).

**Tableau 3: Données microbiologiques :**

	<b>HSHC- (n=138)</b>	<b>HSHC+ (n=123)</b>
<b>Bacéries aérobies</b>		
Gram négatives		
- Escherichia coli	51	42
- Klebsiella spp.	20	8
- Pseudomonas spp.	14	10
- Enterobacter spp.	11	13
- Proteus spp.	4	5
- Autres bactéries	9	22
Gram positives :		
- Streptococcus spp.	19	22
- Enterococcus spp.	27	34
- Staphylococcus spp.	21	24
<b>Bactéries anaérobies</b>		
- Bactéroïdes spp.	14	7
- Clostridium spp.	5	5
- Autres bactéries	5	1
<b>Levures</b>		
- Candida spp.	16	19
- Aspergillus spp.	0	2

### **Devenir des patients :**

Concernant la durée de séjour en réanimation, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes : elle était de  $13 \pm 1$  jours dans le groupe non traité par HSHC et de  $12 \pm 1$  jours ( $p = 0.730$ ) dans le groupe traité par HSHC. Il en était de même pour la durée du séjour hospitalier, de  $32 \pm 3$  jours dans le groupe non traité, et de  $34 \pm 3$  jours dans le groupe traité ( $p = 0.560$ ).

Les taux de mortalité en réanimation et à l'hôpital étaient tous deux significativement plus élevés dans le groupe traité par HSHC. En effet, 46 patients (37%) dans le groupe traité sont décédés au cours de leur séjour en réanimation *versus* 33 patients (24%) dans le groupe non traité ( $p = 0,018$ ), et à J28, on dénombrait 47 décès (38%) *versus* 36 décès (26%) dans les deux mêmes groupes ( $p = 0,036$ ). Le **tableau 4** montre les différents résultats concernant le devenir des patients.

**Tableau 4: Devenir des patients :**

	Hydrocortisone - (n=138)	Hydrocortisone + (n=123)	p
Durée de séjour en Réanimation (J)	13±1	12±1	0.730
Durée du séjour à l'hôpital (J)	32±3	34±3	0.560
Mortalité en reanimation	33 (24%)	46 (37%)	0.018
Mortalité à J28	36 (26%)	47 (38%)	0.036

### **Scores de propension :**

Nous avons réalisé des scores de propension, estimés à partir des variables recueillies à l'entrée en réanimation, et retenues comme associées à la survenue d'une FA dans l'analyse univariée ( $p \leq 0.20$ ).

Les variables suivantes ont été sélectionnées :

- l'âge,
- l'insuffisance rénale chronique,
- la dysthyroïdie,
- les scores SOFA et IGS2 à l'admission,
- le recours à la chirurgie cardiaque durant l'hospitalisation,
- l'instauration d'une corticothérapie avant la date du choc septique,
- l'administration de dobutamine et d'adrénaline pendant le choc septique,
- les doses maximum de catécholamines durant le choc septique (noradrénaline, adrénaline),
- le taux maximum de leucocytes durant le choc septique,
- la présence d'un cathéter veineux central et/ou d'une Swan-Ganz®,
- la présence d'un drain médiastinal durant le choc septique,
- le recours à l'épuration extra-rénale.

En raison d'une distribution non-linéaire, les doses maximales de noradrénaline administrées durant le choc septique étaient réparties en 3 groupes. Il existait un chevauchement raisonnable dans les scores de propension entre les patients traités et non traités par HSHC (**Annexe n°5**). Toutes les différences standardisées étaient inférieures à 0,1, à l'exception du score SOFA à l'admission (0,109) et de la corticothérapie (0,117).

Ainsi, dans l'échantillon pondéré, la proportion de patients ayant développé une FA était respectivement de 28,8% dans le groupe non traité par HSHC et 16,8% dans le groupe traité. **L'effet moyen estimé du traitement était de 0,119 ( $p = 0,040$ ). (**Annexe n°6**).**



## **V-Discussion :**

La FA est le trouble du rythme le plus fréquent en réanimation [5,6]. Son incidence y est estimée entre 6 et 10% [5,7], donc beaucoup plus fréquente que celle observée dans la population générale (1%) [1]. Sa survenue n'est pas un évènement anodin : elle est délétère pour l'hémodynamique des patients, et est associée à la survenue d'accidents thrombo-emboliques [3,4,7,18,19], et tend à augmenter la durée d'hospitalisation [3,9], le risque d'AVC [29], de décompensation cardiaque, ou encore de décès [3,4,6,13,16,17], même si les différentes études réalisées montrent des résultats parfois contradictoires [5,6,8,15].

Dans le présent travail, nous nous sommes intéressés à la population spécifique constituée par les patients en choc septique, particulièrement exposée à la survenue de ce trouble du rythme. En effet, le sepsis et le choc septique sont des facteurs de risque reconnus de FA [10,13,14]. Dans l'étude de Knotzer et al., parmi 89 patients admis en réanimation et ayant présenté au moins un épisode de tachyarythmie, 85,4% des patients étaient en choc septique (ou SIRS), et le choc septique était un facteur de risque indépendant de survenue de la FA [4]. Dans la cohorte prospective de Meierhenrich et al. [3], 46% des patients en choc septique présentaient un épisode de FA *de novo*, alors que dans cette même cohorte, ce chiffre était ramené à 4,5%, en l'absence de sepsis. Toujours en ce sens, une étude récente menée par Guenancia et al. rapportait une incidence de 44%. [15].

Afin de déterminer les facteurs causaux de cette arythmie, plusieurs travaux [2,30] ont été conduits et semblent montrer que l'inflammation joue un rôle important dans la survenue et la pérennisation de la FA.

En traumatologie, la réaction inflammatoire initiale est susceptible de favoriser l'apparition de cette arythmie, de façon directement corrélée à l'intensité du traumatisme [31,32] : dans leur étude prospective portant sur 293 patients (traumatisés cérébraux, médullaires, rachidiens, thoraciques, abdominaux), Seguin et al. [10] ont montré que l'atteinte de trois régions (ou plus) était un facteur de risque indépendant de survenue FA.

Dans la population spécifique constituée par les patients de chirurgie cardiaque, l'incidence post-opératoire de la FA se situe aux alentours de 30%, et peut atteindre jusqu'à plus de 50%

des patients dans certaines séries de la littérature [11,19,33]. Cette incidence est maximale durant les premiers jours de la période post-opératoire, en lien avec le pic d'inflammation systémique et grève le pronostic des patients. Dans la revue de la littérature conduite par Maisel et al. [19], les patients qui présentaient un épisode de FA en post-opératoire étaient plus à risque d'AVC, de choc cardiogénique. Les durées d'hospitalisation en réanimation et à l'hôpital étaient augmentées, comme les taux de mortalité à 30 jours et à 6 mois.

En ce qui concerne le contexte bien précis du choc septique, une réaction inflammatoire massive est observée, au moins à la phase initiale, durant les premiers jours. C'est pendant cette période que survient préférentiellement la FA *de novo* [7,15,34], confortant le rôle de l'inflammation dans la survenue et la pérennisation de cette arythmie cardiaque. Meierhenrich et al. ont ainsi observé que se produisait une hausse constante des taux de CRP avant la survenue de la FA [3]. Partant du constat que l'inflammation joue un rôle-clé dans la physiopathologie de la FA, plusieurs traitements anti-inflammatoires ont été évalués dans l'intention de diminuer l'incidence de cette arythmie, notamment chez les patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque, qui constituent une population particulièrement exposée et ayant fait l'objet de multiples travaux [19,33,35]. Les corticostéroïdes, parmi lesquels l'HSHC, mais aussi la dexaméthasone, ont montré des résultats encourageants confortés par différentes méta-analyses [11,28,36,37] : administrés en pré- ou en post-opératoire, ils diminuaient de façon significative l'incidence de ce trouble du rythme [11,28], même si des résultats contradictoires existent. L'essai conduit par Dieleman et al. qui incluait 4 494 patients de chirurgie cardiaque ayant reçu une dose unique de dexaméthasone (1mg/kg) en per-opératoire, *versus* placebo, n'a pas montré de différence significative sur l'incidence de la FA post-opératoire entre les deux groupes, mais cette incidence était particulièrement basse dans ce contexte, aux alentours de 7% [38], donc largement inférieure aux taux décrits dans la littérature.

Concernant le choc septique, différents auteurs ont étudié l'effet des corticostéroïdes, et notamment de l'HSHC sur la réaction inflammatoire, sans s'attacher à leurs effets dans la survenue de ce trouble du rythme. Ainsi, dans un essai croisé en double aveugle, Keh et al. ont montré des patients en choc septique qui, traités par HSHC (100 mg en bolus puis 30 mg/h), présentaient une baisse significative des taux de cytokines pro-inflammatoires, sans pour autant induire d'immunosuppression, et que cet effet s'arrêtait, et même s'inversait, lors de l'interruption brutale de la corticothérapie, par effet rebond [20].

D'autres études comme celle menée par Oppert et al. [21] sont venues confirmer ces résultats : des patients en choc septique, traités par HSHC, présentaient une baisse significative des taux plasmatiques d'IL-6 et de la production *ex vivo* des cytokines IL-6 et IL-1. De même, les taux de CRP diminuaient de façon significative durant les 5 premiers jours d'hospitalisation en réanimation dans le groupe traité par HSHC, par comparaison au groupe placebo.

De façon plus générale, chez des patients en choc septique, l'administration prolongée de faibles doses de corticostéroïdes, dont notamment l'HSHC, semble améliorer l'hémodynamique du patient, réduire la mortalité à court et moyen terme, sans augmenter le taux d'évènements indésirables [39,40,41,42,43,44]. Dans leur essai contrôlé, randomisé, *versus* placebo, Annane et al. ont montré une baisse de la mortalité en réanimation, à l'hôpital et à J28, une diminution de la durée du traitement par amines vasopressives, chez des patients en choc septique (et non répondeurs à la stimulation corticotrope) traités pendant 7 jours par de faibles doses d'HSHC et de fludrocortisone. Là encore, des résultats contradictoires existent [44,45,46,47,48,49,50]. De ce fait, l'utilisation d'HSHC est éminemment variable d'un service à l'autre, laissée à la discrétion du réanimateur en charge du patient. Les recommandations édictées en 2008 par la « Surviving sepsis campaign » suggèrent que l'administration d'hydrocortisone dans le choc septique ne peut s'envisager d'une part qu'après un remplissage vasculaire optimal et, d'autre part, uniquement si le traitement par amines vasopressives ne permet pas de restaurer une hémodynamique stable, et à des posologies n'excédant pas 300 mg/jour [51].

A notre connaissance, à l'heure actuelle, aucune étude n'a évalué spécifiquement l'impact de l'administration d'HSHC chez des patients en choc septique sur l'incidence de la FA, alors même que cette population est particulièrement concernée. Dans le présent travail, nous avons montré que chez les patients en choc septique, l'administration de faibles doses d'HSHC était un facteur protecteur dans la survenue de la FA, à la phase aigüe.

Nous avons supposé que cela était dû aux propriétés anti-inflammatoires de ce traitement, même si les taux de CRP ne différaient pas entre les deux groupes de cette cohorte. Une des explications possibles est que nous n'avons pris en considération que les taux maximum de cette protéine de l'inflammation pendant le choc septique, et que nous avons trop peu de données pour étudier la cinétique des taux de CRP avec ou sans HSHC. Il

faudrait pour cela réaliser une étude permettant le suivi de l'évolution des taux de CRP chez les patients traités ou non par HSHC.

Dans notre cohorte, l'incidence de la FA (22%) était moins importante celle rapportée dans la littérature [3,4,15], probablement parce que nous avons exclu les patients ayant un antécédent de FA et/ou un pacemaker.

Les points forts de notre étude tiennent dans son caractère multicentrique et prospectif, ainsi que dans la taille importante de l'échantillon. Nous avons choisi de réaliser une étude observationnelle et d'utiliser des scores de propension, permettant de réduire les facteurs de confusion.

Concernant les limites de notre étude, quatorze patients ont été inclus simultanément dans 2 travaux sur les effets des corticostéroïdes dans le choc septique, à savoir l'étude « APPROCHS » et la nôtre. Nous avons considéré de façon arbitraire que ces patients avaient reçu des corticostéroïdes car les résultats de cette étude, et donc le statut réel des patients, ne seront connus que courant 2016. Cette cotation arbitraire a pu conduire à une mauvaise évaluation de l'effet des corticostéroïdes sur l'incidence de la FA, même si l'effectif concerné est relativement réduit.

Par ailleurs, si nous avons pu montrer que l'administration de faibles doses d'HSHC permettait de réduire l'incidence de la FA, nous n'avons pas montré d'effet bénéfique sur la mortalité à J28 et intra-hospitalière. En effet, il existait une différence de mortalité significative entre les deux groupes, à la défaveur du groupe traité par corticostéroïdes. Cela pourrait s'expliquer par la différence significative en termes de gravité entre les deux groupes de patients, aussi bien à l'inclusion qu'au début du choc septique, avec des scores de gravité plus élevés dans le groupe traité par HSHC.

## **VI-Conclusion :**

Chez des patients en choc septique à la phase aigüe, nous avons montré que de faibles doses d'HSHC réduisaient l'incidence de la FA.

Dans ce travail, la différence persistante de gravité entre les deux groupes ne permet pas de conclure à un effet bénéfique de la réduction de la FA sur la mortalité des patients en choc septique.

## **ANNEXE 1**

### **Définition du choc septique [22]:**

Réponse inflammatoire systémique (au moins deux des critères suivants)	Température > 38,3 °C ou < 36 °C Fréquence cardiaque > 90 b/min, Fréquence respiratoire > 20 c/min Glycémie > 7,7 mmol/l Leucocytes > 12 000/mm <sup>3</sup> ou < 4 000/mm <sup>3</sup> ou > 10 % de formes immatures Altération des fonctions supérieures Temps de recoloration capillaire > 2 s Lactatémie > 2 mmol/l
Sepsis	Réponse inflammatoire systémique + infection présumée ou identifiée
Sepsis grave	Sepsis + lactatémie > 4 mmol/l ou hypotension artérielle avant remplissage ou dysfonction d'organe (une seule suffit) : - Respiratoire : PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> < 300 - Rénale : créatininémie > 176 µmol/l - Coagulation : INR > 1,5 - Hépatique : INR > 4, bilirubine > 78 µmol/l - Thrombocytopénie : < 10 <sup>5</sup> /mm <sup>3</sup> - Fonctions supérieures : Score de Coma de Glasgow < 13
Choc septique	Sepsis grave + hypotension artérielle malgré le remplissage vasculaire : 20-40 ml/kg

## **ANNEXE 2 :**

### **Définition des antécédents recueillis :**

- Hypertension artérielle :

Conformément aux recommandations de l'OMS de 1999, elle était définie par une pression artérielle systolique supérieure à 140mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90mmHg. Etais considéré comme hypertendu tout patient traité pour une hypertension artérielle ou connu comme hypertendu.

- Insuffisance coronarienne :

Nous avons considéré comme coronariens tous les patients suivis pour une cardiopathie ischémique, et/ou porteurs d'un stent, et/ou ayant déjà fait un épisode d'angor et/ou un infarctus du myocarde.

- Valvulopathie :

Un antécédent de valvulopathie était retenu chez les patients suivis pour une cardiopathie valvulaire, ou ayant bénéficié d'un remplacement valvulaire (mécanique ou biologique). Les insuffisances valvulaires découvertes sur l'échographie cardiaque trans-thoracique réalisée en Réanimation n'étaient pas considérées comme un antécédent de valvulopathie.

- Diabète :

Nous avons considéré comme diabétiques les patients atteints d'un diabète de type I ou II, qu'il soit traité par insuline, anti-diabétiques oraux ou régime seul.

- Insuffisance respiratoire chronique :

L'insuffisance respiratoire chronique était définie comme la présence d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive quelle qu'en soit l'étiologie, ou d'une insuffisance respiratoire restrictive. Les patients appareillés pour un syndrome d'apnées du sommeil étaient également considérés comme tels.

- Alcoolisme :

Nous avons pris en compte toute conduite d'alcoolisation où la consommation en alcool est supérieure aux seuils définis par l'OMS (qu'il y ait ou non une dépendance ou un quelconque dommage médical, psychique ou social).

Ces seuils sont les suivants :

- 35 verres par semaine pour l'usage régulier chez l'homme
- 21 verres par semaine pour l'usage régulier chez la femme.

- Insuffisance rénale chronique :

Elle était définie par une clairance de la créatinine  $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , et ce, depuis plus de 3 mois.



### **ANNEXE 3 : IGS2 à l'admission [52]**

Score IGS 2

	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Age												<40						40-59				60-69	70-74	75-79		≥80
FC				<40							40-69	70-119				120-159		>160								
PAS		<70						70-99				100-199		≥200												
Temp.												<39°			≥39°											
Si VM ou CPAP PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>				<100	100-199		≥200																			
Diurèse (L/j)				<0,500					0,500-0,999			≥1														
Urée												<10					10-29,9				≥30					
Globules blancs			<1,0									1-19,9			≥20											
Kaliémie										<3		3-4,9			≥5											
Natrémie								<125				125-144	≥145													
HCO <sub>3</sub> –						<15				15-19		≥20														
Bilirubine												<68			68-102			≥102								
Score de Glasgow	<6	6-8				9-10		11-13				14-15														
Maladies chroniques																			Canc. méta	Mal. héma					Sida	
Type d'admission												Chir. Prog					Med		Chir. urg							
Somme des points																										

## **ANNEXE 4 : SOFA à l'admission [53]**

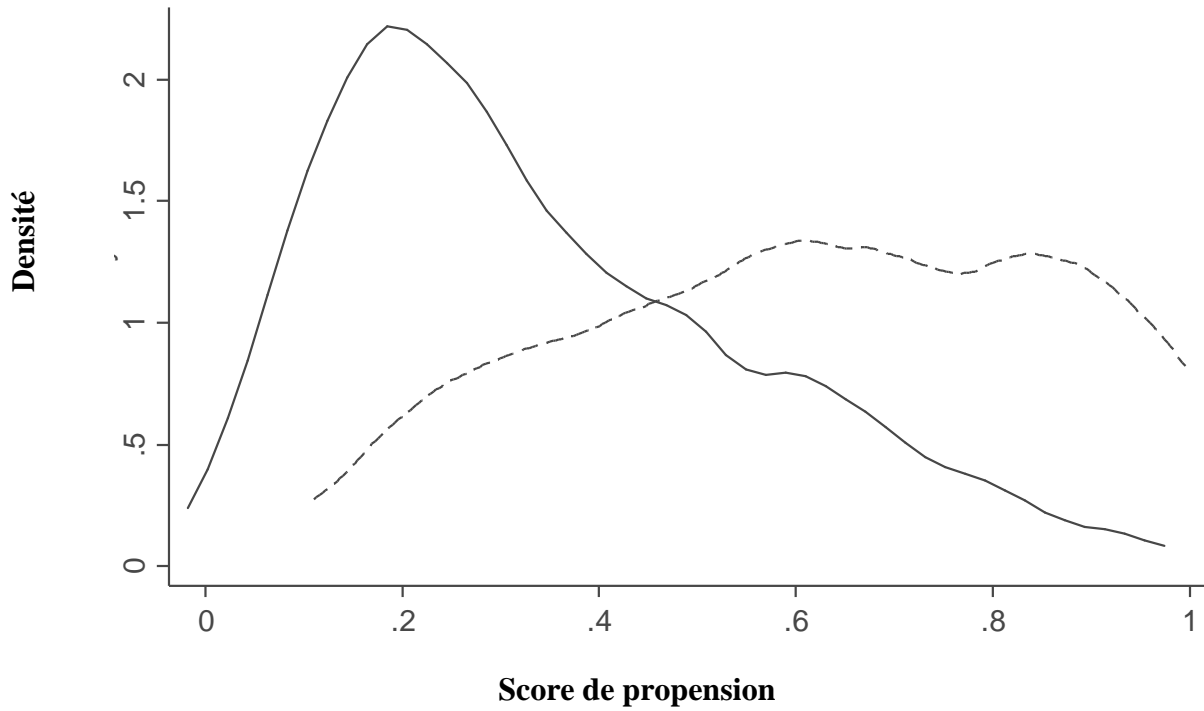
SOFA Score	0	1	2	3	4
<b>Respiratoire</b> Pa O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	< 400	< 300	< 200 avec assistance respiratoire	< 100 avec assistance respiratoire
<b>Coagulation</b> Plaquettes x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Cardiovasculaire</b> Hypotension (pression artérielle moyenne)	PAM>70mmHg	PAM < 70 mm Hg	Dopamine ≤5 ou dobutamine même dose	Dopamine> 5ou adrénaline ≤ 0,1ou noradrénaline ≤0,1	Dopamine > 15 ou adrénaline > 0,1 Ou noradrénaline > 0,1
<b>Système nerveux central</b> Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-0	<6
<b>Foie</b> Bilirubine (mmol/L)	<20	20-32	33-101	102-204	>204
<b>Rénal</b> Créatinine (μmol/L) ou débit urinaire	<110	110-170	171-299	300-440 ou <500 mL/j	>440 ou <200 mL/j

## **ANNEXE 4 bis : SOFA maximal pendant le choc septique**

SOFA Score	0	1	2	3	4
<b>Respiratoire</b> Pa O <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>400	< 400	< 300	< 200 avec assistance respiratoire	< 100 avec assistance respiratoire
<b>Coagulation</b> Plaquettes x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	>150	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>Cardiovasculaire</b> Hypotension (pression artérielle moyenne)	PAM>70mmHg	PAM < 70 mm Hg	Dopamine ≤5 ou dobutamine même dose	Dopamine> 5ou adrénaline ≤ 0,1ou noradrénaline ≤0,1	Dopamine > 15 ou adrénaline > 0,1 Ou noradrénaline > 0,1
<b>Système nerveux central</b> Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-0	<6
<b>Foie</b> Bilirubine (mmol/L)	<20	20-32	33-101	102-204	>204
<b>Rénal</b> Créatinine (μmol/L) ou débit urinaire	<110	110-170	171-299	300-440 ou <500 mL/j	>440 ou <200 mL/j

## **ANNEXE n°5**

Densité des scores de propension chez les groupes traités et non traités par HSHC.



———— Patients non traités par HSHC

----- Patients traités par HSHC

## **ANNEXE n°6 :**

Ecart-types des covariables incluses dans le modèle du score de propension.

	Ecart-type dans l'échantillon non pondéré	Ecart-type dans l'échantillon pondéré
Age	0.131	-0.008
Cathéter veineux central durant le choc septique	0.146	-0.049
Score IGS II à l'admission	0.314	-0.021
Score SOFA à l'admission	0.533	0.109
Leucocytes, G/L	-0.001	0.006
Posologies maximales de noradrénaline pendant le choc septique, $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$		
0-0.30	reference	reference
0.30-1.00	0.010	0.068
>1.00	0.694	-0.006
Posologies maximales d'adrénaline pendant le choc septique, $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$	0.030	0.018
Insuffisance rénale chronique	-0.096	-0.014
Dysthyroïdie	0.096	0.034
Corticothérapie	0.378	0.117
Dobutamine	0.567	-0.004
Adrénaline	0.181	0.011
Cathéter de Swan-Ganz ® Durant le choc septique	-0.016	-0.073
Recours à la chirurgie cardiaque	-0.087	-0.047
Drainage médiastinal durant le choc septique	-0.093	-0.027
Epuration extra-rénale durant le choc septique	0.402	-0.073

## **Bibliographie :**

1. Murgatroyd FD, Camm AJ. Atrial arrhythmias. Lancet 1993.
2. Chung MK, Martin OD, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Natale A, Wagoner DRVW. C-Reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias; inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. Circulation 2001.
3. Meierhenrich R, Steinhilber E, Eggermann C, Weiss M, Voglic S, Bögelein D, Gauss A, Georgieff M, Stahl W. Incidence and prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with septic shock: a prospective observational study. Crit Care 2010; 14:R108.
4. Knotzer H, Mayr A, Ulmer H, Lederer W, Schobersberger W, Mutz N, Hasibeder W. Tachyarrhythmias in a surgical intensive care unit: a case-controlled epidemiologic study. Intensive Care Med 2000; 26:908-14.
5. Annane D, Sébille V, Duboc D, Le Heuzey JY, Sadoul N, Bouvier E, Bellissant E. Incidence and prognosis of sustained arrhythmias in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178:20-25.
6. Artucio H, Pereira M, Cardiac arrhythmias in critically ill patients : Epidemiologic study. Crit Care Med 1990.
7. Seguin P, Signouret T, Laviolle B, Branger B, Mallédant Y. Incidence and risk factors of atrial fibrillation in a surgical intensive care unit. Crit Care Med 2004; 32:722-726.
8. Seguin P, Launey Y. Atrial fibrillation is not just an artifact in ICU. Critical Care 2010.
9. Brathwaite D, Weissman C. The new onset of atrial arrhythmias following major noncardiothoracic surgery is associated with increased mortality. Chest 1998; 114:462-468.
10. Seguin P, Laviolle B, Maurice A, Leclercq C, Mallédant Y. Atrial fibrillation in trauma patients requiring intensive care. Intensive Care Medicine 2006.
11. Halonen J, Halonen P, Järvinen O, Taskinen P, Auvinen T, Tarkka M, Hippeläinen M, Juvonen T, Hartikainen J, Hakala T. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 297:1562-7.
12. Kindem IA, Reindal EK, Wester AL, Blaasaas DA. New-onset atrial fibrillation in bacteremia is not associated with C-reactive protein, but is an indicator of increased mortality during hospitalization. Cardiology 2008.
13. Walkey JA, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. JAMA 2011.
14. Bender JS. Supraventricular tachyarrhythmias in the surgical intensive care unit: an under-recognized event. Am Surg 1996.

15. Guenancia C, Binquet C, Laurent G, Vinault S, Bruyère R, Prin S, Pavon A, Charles PE, Quenot JP. Incidence and predictors of new-onset atrial fibrillation in septic shock patients in a medical ICU: data from 7-day Holter ECG monitoring. *PLoS One* 2015 12:e0127168.
16. Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. *Chest* 2014; 146:1187-1195.
17. Salman S, Bajwa A, Gajic O, Afessa B. Paroxysmal atrial fibrillation in critically ill patients with sepsis. *Journal of ICM* 2008.
18. Shaver CM, Chen W, Janz DR, May AK, Darbar D, Bernard GR, Bastarache JA, Ware LB. Atrial fibrillation is an independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2015; 43:2104-11.
19. Maisel WH, Rawn JD, Stavenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001.
20. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Berker S, Volk HD, Doecke WD, Falke KJ, Gerlach H. Immunologic and hemodynamic effects of low-dose » hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512-20.
21. Oppert M, Schindler R, Husung C, Offermann K, Gräf KJ, Boenisch O, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2457-64.
22. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-6.
23. Collège des Enseignants de Cardiologie. *Cardiologie*. Elsevier Masson 2010.
24. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; 70:41-55.
25. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol* 2006; 163:1149-56.
26. Rosenbaum PR. Model-based direct adjustment. *J Am Stat Assoc* 1987; 82:387-394.
27. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivar Behav Res* 2011; 46:399-424.
28. Yared JP, Starr NJ, Torres FK, Bashour CA, Bourdakos G, Piedmonte M, Michener JA, Davis JA, Rosenberger TE. Effects of single dose, postinduction dexamethasone on recovery after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1420-4.
29. Gialdini G, Nearing K, Bhave PD, Bonuccelli U, Iadecola C, Healey JS, Kamel H (2014) Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA*; 312:616-22

30. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12:230-43.
31. Asehnoune K, Seguin P, Allary J, Feuillet F, Lasocki S, Cook F, Floch H, Chabanne R, Geeraerts T, Roger C, Perrigault PF, Hanouz JL, Lukaszewicz AC, Biais M, Boucheix P, Dahyot-Fizelier C, Capdevila X, Mahe PJ, Le Maguet P, Paugam-Burtz C, Gergaud S, Plaud B, Constantin JM, Malledant Y, Flet L, Sebille V, Roquilly A; Corti-TC Study Group. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2:706-16.
32. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, Guitton C, Floch H, Tellier AC, Merson L, Renard B, Malledant Y, Flet L, Sebille V, Volteau C, Masson D, Nguyen JM, Lejus C, Asehnoune K. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *JAMA* 2011; 305:1201-9.
33. Amar D, Zhang H, Leung DHY, Roistacher N, Kadish AH. Older age is the strongest predictor of postoperative atrial fibrillation. *Anesthesiology*, 2002.
34. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369: 840-51
35. Raiten JM, Ghadimi K, Augoustides JG, Ramakrishna H, Patel PA, Weiss SJ, Gutsche JT. Atrial fibrillation after cardiac surgery: clinical update on mechanisms and prophylactic strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015; 29:806-16.
36. Whitlock RP, Chan S, Devereaux PJ, Sun J, Rubens FD, Thorlund K, Teoh KH. Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29:2592-600.
37. Cappabianca G, Rotunno C, de Luca Tupputi Schinosa L, Ranieri VM, Paparella D. Protective effects of steroids in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized double-blind trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25:156-65.
38. Dieleman JM, Nierich AP, Rosseel PM, van der Maaten JM, Hofland J, Diephuis JC, Schepp RM, Boer C, Moons KG, van Herwerden LA, Tijssen JG, Numan SC, Kalkman CJ, van Dijk D; Dexamethasone for Cardiac Surgery (DECS) Study Group. Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308:1761-7
39. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troché G, Chaumet-Riffaud P, Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-71.
40. Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F, Hoelzl A, Chouker A, Hummel T, Schelling G, Thiel M. Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonisation-dependant neutrophil functions. *Intensive Care Med* 2008; 34: 344-9.

41. Bollaert BE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Critical Care Medicine* 1998.
42. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2004.
43. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-Analysis: The effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med*, 2004.
44. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Marco Confalonieri M, De Gaudio R, Keh D, Kupfer Y, Michael Oppert M, Meduri GU. Corticosteroids in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults : A Systematic Review. *JAMA*, 2009.
45. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *NEJM* 1987.
46. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, Pierce M, Gelbard MA, Long WM, Duncan RC, Tendler MD, Karpf M. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock; a prospective, controlled study. *NEJM* 1984.
47. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, Daren K, King DBM, Lansang MAD, Fischer C. Corticosteroids treatment for sepsis : a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Critical Care Medicine* 1995.
48. Lefering R, Neugebauer E. Steroid controversy in sepsis and septic shock : a meta-analysis. *Critical Care Medicine* 1995.
49. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J, CORTICUS Study group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *NEJM* 2008.
50. Patel GP, Balk RA. Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2012.
51. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine (2008) Surviving Sepsis Campaign: international



- guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med 2008; 36:296-327.
52. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA 1993; 270:2957-63.
53. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med 1998; 26:1793-800.

## **Remerciements :**

A Monsieur le Professeur Karim Asehnoune, pour sa confiance et son soutien tout au long de ces mois qui ont permis à ce travail d'aboutir.

Au Docteur Raphaël Cinotti, pour avoir accepté de diriger cette thèse, ses conseils toujours pertinents et avisés. A cette fameuse « discussion » lue et relue! Merci Raph !

Aux membres du jury, les Professeurs. Corinne Lejus et Bertrand Rozec, pour avoir accepté de juger ce travail.

Aux attachées de recherche clinique, et notamment à Madame Delphine Flattres du Chaussoy sans qui ce travail n'aurait jamais pu voir le jour. Merci Delphine pour ton aide si précieuse depuis toutes ces années. Pour tous ces dossiers, ces aller-retours aux archives, ces protocoles,... ! Tu as été un ange gardien !

A tous les médecins qui ont pu croiser ma route au long de ces (longues) études, et qui m'ont tant apporté.

Au Docteur Philippe Lambert pour sa confiance du premier instant, qui, je le sais, a beaucoup compté, et comptera, dans mon parcours professionnel.

A mes parents. Il n'y a pas de mots. Pour ce soutien de chaque instant, depuis toujours. Ce travail est un aboutissement, mais aussi un début. Ce chemin parcouru, c'est grâce à vous. A Yacine et Cyril, mes « biboundés » pour la vie.

A Cherif. Je n'en dis pas plus. C'est au-delà de ça.

A Elsie, pour ses « savons magiques », ses attentions de chaque instant, sa sagesse.

A ma famille, ma belle-famille, vous qui m'entourez. Merci.

A la famille Taix : « tonton Séb », Hélène, Michel, pour votre présence et votre soutien infaillibles depuis les premiers instants. Pour m'avoir tant donné, avec générosité, tendresse et spontanéité.

A Max mon acolyte et mon frère, à cette « dispo », à nous.

A tous ceux qui ont croisé ma route : Urban, Lugh, Léa, Cloclo, Pierrot, Cécé, Léa, Lindsay, Aurèle et tous les autres. Pour ces fous rires et cette amitié à toute épreuve.

A tous mes co-internes, et plus particulièrement à la « team de choc » : Caro, Cédric et Maëlle.

A Linda. Je sais que tu es là aujourd'hui. Comme chaque jour de ma vie.

A Benjamin. Mon équilibre, ma vie.

**Vu, le Président du Jury,**  
(tampon et signature)

**Vu, le Directeur de Thèse,**  
(tampon et signature)

**Vu, le Doyen de la Faculté,**  
(tampon et signature)

NOM : BRUCKLER

PRENOM : Marie

**Titre de Thèse :**

Effet de l'administration de faibles doses d'hémisuccinate d'hydrocortisone sur  
l'incidence de la fibrillation auriculaire chez des patients en choc septique :  
Etude prospective, multicentrique, observationnelle.

---

RESUME

**Contexte** : le choc septique est un facteur de risque reconnu de FA qui, lorsqu'elle survient, augmente la morbi-mortalité des patients de réanimation. **Objectif** : déterminer l'impact de l'administration de faibles doses d'HSHC sur l'incidence de la FA chez les patients en choc septique. **Design** : étude prospective, multicentrique, observationnelle, menée de novembre 2012 à juin 2014 dans 5 unités de réanimation chirurgicale. **Résultats** : 261 patients ont été inclus. La FA est survenue chez 33 des 138 patients traités par HSHC (23,9%) et chez 24 des 123 autres (19,5%). Après pondération de l'échantillon, l'HSHC était un facteur protecteur de FA ( $p=0,040$ ). Les taux de mortalité en réanimation ( $p=0,018$ ) et à J28 ( $p=0,036$ ) ainsi que le remplissage vasculaire de J1 à J3 ( $p=0,003$ ,  $p=0,008$ ,  $p=0,50$ ) étaient plus élevés dans le groupe traité par HSHC. Il n'y avait pas de différence concernant les durées de séjour. **Conclusion** : chez des patients en choc septique, l'administration de faibles doses d'HSHC est un facteur protecteur de survenue de la FA.

---

MOTS-CLES

Choc septique - Fibrillation auriculaire - Hémisuccinate d'hydrocortisone - Inflammation