

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

---

**FACULTÉ DE MEDECINE**

---

Année 2010

N°

THÈSE

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES D'ANESTHÉSIE RÉANIMATION**

par

*Antoine, ROQUILLY*  
*né le 24 novembre 1980 à Saint Lô (050)*

---

Présentée et soutenue publiquement le 1 juillet 2010

---

**TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALE CHEZ LES POLYTRAUMATISÉS**

**ETUDE HYPOLYT**

---

Président du jury: Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse: Monsieur le Docteur Pierre Joachim MAHE

Membres du jury: Monsieur le Professeur Djillali ANNANE  
Monsieur le Professeur Yvonnick BLANLOEIL  
Madame le Professeur Corinne LEJUS

## **SOMMAIRE**

- 1. Index des figures et des tableaux 6**
- 2. Abréviations 7**
- 3. Introduction 8**
  - 3.1. Les pneumonies nosocomiales post traumatiques 8**
  - 3.2. Adaptation surrénalienne à un traumatisme 8**
  - 3.3. L'insuffisance surrénale post traumatique 9**
  - 3.4. Objectifs de l'étude 10**
- 4. Matériel et méthode 11**
  - 4.1. Typologie de l'étude 11**
  - 4.2. Principales définitions 11**
  - 4.3. Population de l'étude 12**
  - 4.4. Arrêt prématuré du traitement de l'étude 13**
  - 4.5. Randomisation 13**
  - 4.6. Médicaments de l'étude 14**
  - 4.7. Recueil des données 14**
  - 4.8. Suivi des patients 15**
  - 4.9. Critères d'évaluation 15**
  - 4.10. Analyse statistique 16**
- 5. Résultats 18**
  - 5.1. Population 18**
  - 5.2. Critère principal 20**
  - 5.3. Critères secondaires 27**
  - 5.4. Analyse exploratoire des traumatisés crâniens 28**
- 6. Discussion 30**
  - 6.1. Hypothèses physiopathologiques 30**

|      |                                                                          |    |
|------|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 6.2. | Interaction hydrocortisone / traumatisme crânien                         | 31 |
| 6.3. | Effets hémodynamiques                                                    | 32 |
| 6.4. | Mortalité                                                                | 32 |
| 6.5. | Tolérance                                                                | 32 |
| 6.6. | Evaluation de la fonction surrénale en réanimation                       | 32 |
| 6.7. | Etomidate et fonction surrénale                                          | 35 |
| 6.8. | Limites                                                                  | 35 |
| 7.   | Conclusion                                                               | 36 |
| 8.   | Références bibliographiques                                              | 37 |
| 9.   | Annexes                                                                  | 41 |
| 9.1. | Annexe 1 : Principales définitions                                       | 41 |
| 9.2. | Annexe 2 : Score de Glasgow                                              | 44 |
| 9.3. | Annexe 3 : Injury Severity Score (ISS) et Abbreviated Injury Score (AIS) | 45 |
| 9.4. | Annexe 4: Feuille de consentement                                        | 47 |

## **Index des figures et des tableaux**

|                                                                                          |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Figure 1: Diagramme de l'étude.....</b>                                               | <b>19</b>    |
| <b>Figure 2: Courbes de Kaplan Meier de survenue des pneumonies nosocomiales.....</b>    | <b>22</b>    |
| A. Population générale                                                                   |              |
| B. Forest plot pour l'analyse en sous groupe                                             |              |
| <b>Figure 3: Courbes de Kaplan Meier des critères secondaires.....</b>                   | <b>25</b>    |
| A. Durée de ventilation mécanique                                                        |              |
| B. Durée d'hospitalisation en unité de soins intensifs                                   |              |
| <br>                                                                                     |              |
| <b>Tableau 1: Caractéristiques de la population à l'inclusion.....</b>                   | <b>20</b>    |
| <b>Tableau 2: Critères secondaires.....</b>                                              | <b>23-24</b> |
| <b>Tableau 3: Facteurs pouvant modifier l'incidence des pneumonies nosocomiales.....</b> | <b>26</b>    |
| <b>Tableau 4: Pathogènes responsables des pneumonies nosocomiales.....</b>               | <b>27</b>    |
| <b>Tableau 5: Résultats exploratoires chez les traumatisés crâniens graves.....</b>      | <b>30</b>    |

## **Abréviations**

**ACTH:** AdénoCorticoTropine Hormone

**AIS:** Abreviated Injury Scale

**ALI:** Acute Lung Injury

**CARS:** Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome

**CBG:** Cortisol Binding Protein

**CHU:** Centre Hospitalier Universitaire

**CRH:** Cortisol Releasing Hormone

**DS:** Déviation Standard

**EI:** Evènement Indésirable

**IC 95%:** Intervalle de Confiance à 95%

**IQ:** InterQuartile

**IS:** Immunosuppression

**ISS:** Injury Severity Score

**PAS:** Pression artérielle systolique

**PN:** Pneumonie Nosocomiale

**RR:** Risque Relatif

**SDRA:** Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue

**TC:** Traumatisme Crânien

**UFC:** Unité Formant Colonie

**VM:** Ventilation Mécanique

# **1. Introduction**

## **1.1. Les pneumonies nosocomiales post traumatiques**

En 2009, les traumatismes sont, dans le monde, la première cause de mortalité, notamment parmi les jeunes (1, 2). Les infections nosocomiales sont les principales sources de morbi-mortalité secondaire à un traumatisme grave. Près de la moitié des patients polytraumatisés développent une infection, le plus souvent une pneumopathie bactérienne, dans les vingt huit premiers jours suivant le traumatisme (3-5). Ces complications prolongent les durées de ventilation mécanique et d'hospitalisation en réanimation (6) et augmentent le taux de mortalité observé à un an chez les traumatisés hospitalisés en réanimation (7). L'évaluation des surcoûts médicaux pour chaque épisode de pneumonie nosocomiale (PN) est compris entre 10 000 et 20 000 euros (8, 9). Ces coûts sont liés à l'augmentation de consommation d'antibiotiques et d'examen complémentaires ainsi qu'à la prolongation des soins engendrées par chaque complication infectieuse. La prévention des infections nosocomiales, et plus particulièrement des pneumonies post traumatiques, est donc un enjeu majeur de santé publique et d'économie de santé.

## **1.2. Adaptation surrénalienne à un traumatisme**

Après un traumatisme, les médiateurs de l'inflammation, dont l'interleukine 6 (IL-6) (10), activent l'axe hypothalamo-hypophysaire qui libère alors massivement et précocement ses hormones notamment la Cortisol Releasing Hormone (CRH) et l'AdrénoCorticoTropine Hormone (ACTH) (11). L'hypercorticisme initial lié au stress tissulaire correspond à une adaptation essentielle au stress subi. Il est le principal effecteur de la réaction compensatrice systémique anti-inflammatoire (CARS) qui permet de limiter la généralisation souvent délétère de la réponse inflammatoire et préserve ainsi les organes d'une atteinte secondaire (11). Par ailleurs, en réanimation, la diminution rapide de la Cortisol Binding Globulin (CBG) est associée à une élévation de la fraction libre du cortisol, ce qui permet d'augmenter la pénétration tissulaire de la forme active de l'hormone. Le rythme nyctéméral de sécrétion du cortisol est ainsi aboli (12). Les glucocorticoïdes endogènes stimulent l'immunité anti-infectieuse notamment la synthèse d'immunoglobulines mais aussi la démargination,

l'opsonisation et la diapédèse des polynucléaires (13). Au total, le cortisol aurait pour rôle d'éviter les effets délétères d'une inflammation systémique non contrôlée et probablement de diminuer l'importance de l'IS post traumatique, principale cause de survenue des PN, en restaurant une immunité anti-infectieuse adéquate.

### **1.3. L'insuffisance surrénale post traumatique**

Le pic précoce de cortisolémie est un élément essentiel de la réponse au stress. L'insuffisance surrénale correspond à une incapacité de l'organisme à élever la cortisolémie en réponse à un nouveau stress. Il existe deux mécanismes d'insuffisance surrénale post traumatique:

1. *Haute* : par des lésions anatomiques hypothalamo-hypophysaires responsables d'un défaut de sécrétion d'ACTH et/ou par un défaut de sensibilité hypophysaire aux cytokines inflammatoires limitant la libération d'ACTH en réponse au stress (14).
2. *Basse* : par hyporéactivité des glandes surrénales à l'ACTH ou par nécrose hémorragique des glandes surrénales.

Des études récentes ont rapporté une incidence élevée d'insuffisance surrénale post traumatique (15), principalement chez les patients souffrant d'un traumatisme crânien grave (16, 17). Cette insuffisance surrénale aggraverait le pronostic des patients de réanimation (18) et pourrait être associée à un déficit de la réponse de l'hôte en réponse à un stress. Des données récentes de la littérature suggèrent qu'une sécrétion appropriée de cortisol est nécessaire pour observer une défense immunitaire normale au décours d'infections (19). Les patients souffrant d'une maladie d'Addison (insuffisance surrénale chronique) ont une susceptibilité exacerbée aux infections (20). L'importance de l'inflammation systémique post traumatique est corrélée à la fréquence des pneumonies nosocomiales, des défaillances d'organe et à la mortalité (21-23). L'hypothèse actuelle est que l'insuffisance surrénale soumet les malades aux effets délétères d'une inflammation systémique exacerbée et à une immunodépression systémique responsable d'infections post traumatiques (18). Des recommandations américaines récentes plaident pour un traitement prolongé par faibles doses d'hydrocortisone en cas d'insuffisance surrénale au cours des chocs septiques (24) ou des pneumopathies aiguës communautaires (25). La place des corticoides dans le traitement de

cette insuffisance hormonale, pour les autres populations de patients hospitalisés en réanimation a été peu évaluée et des études sur cette question sont nécessaires.

#### **1.4. Objectifs de l'étude**

Nous avons fait l'hypothèse que le traitement par de faibles doses prolongées d'hydrocortisone pourrait diminuer l'incidence des complications post traumatiques chez les patients traumatisés ayant développé une insuffisance surrénale post traumatique.

Le critère principal de l'étude était le risque de PN chez les patients ayant une insuffisance surrénale dans les 28 jours suivant le traumatisme.

Les critères secondaires mesurés au vingt huitième jour post traumatique étaient:

- ➡ Les durées de traitement par amines vaso-actives, de ventilation mécanique et d'hospitalisation en réanimation
- ➡ L'incidence des autres infections post traumatiques
- ➡ L'incidence des défaillances d'organe
- ➡ La tolérance du traitement
- ➡ La mortalité

## **2. Matériel et méthode**

### **2.1. Typologie de l'étude**

Nous avons mené un essai clinique multicentrique, randomisé, contrôlé contre placebo et en double aveugle. Le financement a été obtenu auprès du Ministère de la Santé (Appel à projets : Plan Hospitalier de Recherche Clinique, Inter-région Ouest, 2006). L'étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes d'Angers. Les patients ont été inclus du 15 novembre 2006 au 6 juillet 2009 dans sept services de réanimation du grand ouest de la France (CHU de Bordeaux, Brest, Nantes en réanimation chirurgicale, Nantes en réanimation médicale, Rennes, Tours et centre hospitalier départemental de la Roche sur Yon). Les inclusions ont été réalisées après l'obtention d'un consentement éclairé écrit d'un proche du patient (annexe 4). Le consentement rétrospectif du patient était recherché chaque fois que possible lorsque la récupération neurologique était suffisante. Le suivi de l'étude, le recueil des données, la saisie de la base de données et l'analyse statistique ont été réalisés indépendamment de l'investigateur principal par la Direction de la Recherche Clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. Cette étude a été déclarée avant l'inclusion du premier patient sur la base de données ClinicalTrial.gov ([www.clinicaltrial.gov](http://www.clinicaltrial.gov); Number Clinical Trial 00563303).

### **2.2. Principales définitions**

Le polytraumatisme était défini par l'association de deux lésions traumatiques simultanées dont au moins une menaçait le pronostic vital. Il était caractérisé de modéré à sévère si l'Injury Severity Score (voir en annexe 2) était supérieur ou égal à 15.

Le traumatisme crânien grave était défini par un score de Glasgow (voir en annexe 2) inférieur ou égal à 8 après la réanimation initiale.

L'insuffisance surrénale était définie par une cortisolémie totale basale inférieure ou égale à 15 µg/dl et / ou une ascension maximale (appelée delta) de cortisolémie inférieure ou égale à 9 µg/dl dans les 60 minutes suivant une injection intra-veineuse directe de 0,25 mg de Synacthène® (Novartis). La fonction surrénale était jugée comme adaptée si la cortisolémie basale était supérieure à 15 µg/dl et que le delta était supérieur à 9 µg/dl.

Le diagnostic de pneumonie était systématiquement évoqué en présence d'au moins deux signes cliniques parmi:

- 1) fièvre supérieure à 38,0°C ou hypothermie inférieure à 36,0°C
- 2) aspirations endotrachéales purulentes
- 3) hyperleucocytose supérieure à 12000.ml<sup>-1</sup> ou leucopénie inférieure à 4000 ml<sup>-1</sup>

associés à l'apparition d'une nouvelle image ou la modification d'une image ancienne sur une radiographie thoracique. Le diagnostic devait être confirmé par un prélèvement bactériologique distal pulmonaire utilisant un seuil quantitatif pré-défini: 10<sup>4</sup> Unités Formant Colonies (UFC)/ml pour un lavage bronchoalvéolaire ou un prélèvement distal protégé non bronchoscopique, 10<sup>3</sup> UFC/ml pour une brosse protégée et 10<sup>5</sup> UFC/ml pour un prélèvement trachéal. La pneumonie était considérée comme acquise à l'hôpital (ou nosocomiale) si elle n'était pas en incubation à l'admission et si le diagnostic était porté au minimum 48 heures après l'hospitalisation.

Les définitions des autres infections et des défaillances d'organes utilisées pour l'étude figurent en annexe.

### **2.3. Population de l'étude**

Les critères d'inclusion étaient:

- ➡ Hospitalisation en réanimation pour polytraumatisme
- ➡ ISS supérieur ou égal à 15
- ➡ Durée de ventilation mécanique prévisible supérieure à 48 heures
- ➡ Age supérieur ou égal à quinze ans et trois mois.

Les critères d'exclusion étaient:

- ➡ Antécédent d'insuffisance surrénale
- ➡ Traitement par corticoïde dans les 6 mois précédents le traumatisme (y compris corticothérapie inhalée)
- ➡ Traitement immunosuppresseur (traitement anti-rejet de greffe, anti Tumor Necrosis Factor alpha, ciclosporine, cyclophosphamide, chimiothérapie)

- ➡ Immunodépression connue (Virus de l'Immunodéficience humaine, cancer évolutif, désordre immunitaire congénital)
- ➡ Grossesse.

Les traitements interdits au cours de l'étude étaient:

- ➡ Les antiinflammatoires non stéroïdiens
- ➡ Les corticoïdes
- ➡ Les traitements anti-rejets

#### **2.4. Arrêt prématuré du traitement de l'étude**

Le traitement de l'étude pouvait être interrompu durant la période *per* traitement de l'étude (les 8 premiers jours) si le médecin investigateur souhaitait, conformément aux données de la littérature, utiliser de l'hydrocortisone dans les trois circonstances suivantes:

- ➡ Choc septique
- ➡ Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA)
- ➡ Insuffisance surrénale absolue (Cortisolémie basale inférieure à 3 µg/dl)

Dans ces circonstances où un traitement par placebo pourrait être considéré comme non éthique, un glucocorticoïde pouvait être administré. Le patient était conservé dans l'analyse statistique en intention de traiter.

#### **2.5. Randomisation**

La randomisation était réalisée par bloc de 2 (ratio 1:1). Il existait une stratification 1) sur le centre, 2) sur l'existence ou l'absence d'un traumatisme crânien grave, 3) sur l'ISS (supérieur ou inférieur à 30). Le statisticien de l'étude, qui a généré par informatique la liste de randomisation, ne participait ni à la détermination de l'éligibilité des patients, ni au recueil des données. L'attribution du numéro du patient était réalisée par une centrale de randomisation. Dans chaque centre, le pharmacien qui préparait le traitement de l'étude en fonction du bras de randomisation, ne participait ni à la détermination de l'éligibilité des patients, ni au recueil des données. Il était le seul à connaître la nature du traitement reçu par

le patient. Les patients, les équipes infirmières, les médecins et les membres de l'équipe assurant le suivi de l'étude étaient tous en aveugle.

## **2.6. Médicaments de l'étude**

Le traitement de l'étude devait être débuté dans les 36 premières heures suivant le traumatisme, immédiatement après la réalisation d'un test au Synacthène ®. IL s'agissait d'hémisuccinate d'hydrocortisone (Upjohn ®, Laboratoire Serb) ou de placebo.

Dans les deux cas, les médicaments étaient dilués dans 48 ml de sérum salé isotonique et conditionnés en seringue immédiatement avant l'injection. Après réception des résultats du test au Synacthène ® et dans un délai maximal de 48 heures, le traitement était arrêté si la fonction surrénale était adaptée alors qu'il était poursuivi pour 7 jours en cas d'insuffisance surrénale. L'administration se faisait en perfusion intra-veineuse continue sur 24 heures à la dose de 200 mg/jour pendant 5 jours, 100 mg au 6<sup>ème</sup> jour et 50 mg au 7<sup>ème</sup> jour.

## **2.7. Recueil des données**

Le cahier de recueil des données était rempli par l'investigateur de chaque centre. Un contrôle de la qualité des saisies était régulièrement réalisé sur chaque site.

### ***2.7.1. Evaluation clinique***

Les critères suivants étaient recueillis: caractéristiques générales des patients incluant la démographie, la sévérité du traumatisme mesurée par l'ISS et l'Abbreviated Injury Score (AIS) (voir en annexe 2), la prise en charge médicale initiale avec notamment le remplissage vasculaire, les amines vasopressives, l'antibiothérapie, l'utilisation d'étomidate, le type et la durée de chirurgie.

### ***2.7.2. Evaluation biologique***

Immédiatement avant le début du traitement, mais au minimum 8 heures après une éventuelle injection d'étomidate, un test standard au Synacthène ® était réalisé avec mesure de la cortisolémie totale basale, puis 30 et 60 minutes après un bolus intra-veineux de 0,25 mg

de Synacthène®. Chez les patients ayant initialement des critères d'insuffisance surrénale, un second test était réalisé au 8<sup>ème</sup> jour post traumatique, soit 24 heures après l'arrêt du traitement.

Tous les prélèvements bactériologiques positifs étaient recueillis.

## **2.8. Suivi des patients**

Durant les 28 jours suivant l'inclusion, l'évaluation clinique était réalisée deux fois par jour tant que le patient était hospitalisé en réanimation. En cas de sortie avant le 28<sup>ème</sup> jour, l'investigateur prenait contact avec le service d'aval pour s'assurer du devenir du patient. Les méthodes pour améliorer la qualité des évaluations incluaient un contact téléphonique quadrimestriel des investigateurs, l'envoi de courriels et la conduite de visites sur site pour réalisation de contrôle qualité.

## **2.9. Critères d'évaluation**

### ***2.9.1. Critère principal***

Le critère principal d'évaluation était le taux de pneumonies nosocomiales au 28<sup>ème</sup> jour chez les patients ayant une insuffisance surrénale.

### ***2.9.2. Critères secondaires***

Les critères secondaires étaient mesurées durant les 28 premiers jours post traumatiques:

- ➡ La prévalence des autres infections nosocomiales
- ➡ La prévalence des défaillances d'organe
- ➡ Les durées d'utilisation des amines vaso-actives, de ventilation mécanique et d'hospitalisation en réanimation
- ➡ La mortalité à J 28.

La tolérance du traitement était évaluée par l'analyse des événements indésirables (EI) dont la déclaration était obligatoirement réalisée dans les 24 heures suivant leur diagnostic pour les EI graves (décès) ou dans un délai maximal de 7 jours pour les EI inattendus. La fréquence des EI était rapportée en intention de traiter.

## 2.10. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par le Dr Jean Michel Nguyen (PIMESP, CHU de Nantes) et Christelle Volteau (Cellule de Biostatistique – Plateforme de Biométrie, CHU de Nantes).

### 2.10.1. Calcul de puissance

Nous avons décidé *a priori* que les patients ayant une insuffisance surrénale seraient traités alors que ceux ayant une fonction surrénale adaptée ne le seraient pas. L'analyse de puissance a donc été réalisée pour permettre la comparaison entre les groupes hydrocortisone et placebo chez les patients insuffisants surréniaux. La taille de l'échantillon nécessaire pour mettre en évidence une baisse absolue de l'incidence de pneumonie de 20% était de 45 patients par groupe, en assumant un taux de 50% dans le groupe placebo, avec une formulation bilatérale du test, avec une puissance de 80% et un risque de première espèce  $\alpha$  de 0,05. Avec une incidence attendue d'insuffisance surrénale de 50%, il était utile d'inclure 180 patients (45 patients dans chacun des groupes hydrocortisone et placebo et 90 patients avec une fonction surrénale adaptée). A la suite de l'inclusion de 75 patients, une analyse intermédiaire était réalisée de manière programmée en utilisant la méthode de O'Brien et Fleming pour le partage du risque  $\alpha$  ( $P = 0,005$  et  $P = 0,048$  pour la première et la dernière analyse). Les résultats étaient compatibles avec la poursuite de l'étude (absence de différence significative et absence de futilité) et rapportaient une incidence d'insuffisance surrénale atteignant 70%. La taille de l'échantillon était alors ajustée pour conserver la puissance initiale et l'étude était arrêtée après l'inclusion de 150 patients.

La normalité des variables était contrôlée par le test de Kolmogorov-Smirnoff. Les variables continues paramétriques étaient exprimées en moyenne  $\pm$  déviation standard (DS), et en médiane (InterQuartile, IQ 25-75) pour les variables non paramétriques. Les variables catégorielles étaient exprimées en nombre (pourcentage) ainsi que la différence absolue (Intervalle de Confiance 95%, IC 95%). En accord avec un plan d'analyse pré-spécifié, l'analyse de la population était réalisée en intention de traiter modifiée. Une analyse du critère principal était réalisée secondairement en intention de traiter pour compléter l'analyse.

### ***2.10.2. Analyse du critère principal***

Le critère principal était la probabilité cumulée de développer une pneumonie nosocomiale calculée par l'estimateur de Kaplan-Meier sur la période d'observation de 28 jours. Un modèle stratifié de Cox était utilisé pour comparer l'efficacité du traitement entre les deux groupes. Dans un premier temps, les patients décédés étaient considérés comme censurés au moment de leur mort. Dans un second temps, une analyse de sensibilité était réalisée en considérant les décès et les pneumonies comme des événements compétitifs.

Si une différence significative était retrouvée entre les deux groupes dans la population générale, une analyse en sous groupes était réalisée pour les deux critères pronostiques utilisés pour la randomisation: le traumatisme crânien et l'ISS. Une analyse de sensibilité était également réalisée sur les sous groupes. La procédure de hiérarchisation des tests (population générale puis sous groupe) permettait de contrôler le risque d'inflation de l'erreur de type 1.

### ***2.10.3. Analyse des critères secondaires***

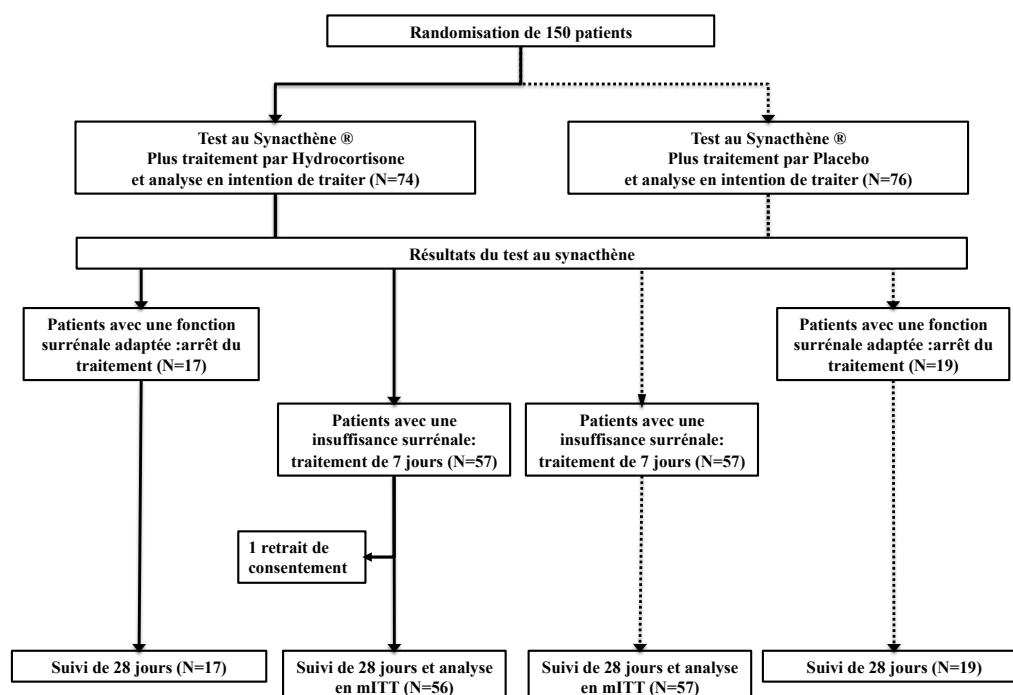
Pour les critères d'évaluation secondaires, des tests de Mantel-Haenzel, des tests de rang de Wilcoxon et des régressions linéaires étaient réalisés en fonction du type de valeur. Tous les tests étaient bilatéraux. Le choix de l'erreur de première espèce était une valeur de P inférieure à 0,05. Les EI étaient rapportés en intention de traiter. L'analyse statistique était réalisée avec le logiciel SAS ® (SAS Institute, Cary, NC).

### 3. Résultats

#### 3.1. Population

Le recrutement des patients était réalisé dans des centres référents en traumatologie appliquant les recommandations de l'Advanced Trauma Life Support émises par la Société Savante Américaine de Traumatologie. Sur les 150 patients inclus, un a été exclu en raison du retrait de son consentement. Les données issues des 149 patients restant ont été analysées (Figure 1). Trente six (24%) patients avaient une fonction surrénale adaptée. Parmi les 113 (76%) patients ayant une insuffisance surrénale, 56 (38%) ont reçu de l'hydrocortisone et 57 (38%) ont reçu le placebo (Figure 1). Le suivi était complet pour les 149 patients inclus dans l'analyse statistique. La score ISS médian était de 30 (22-36) dans le groupe hydrocortisone, 30 (20-38) dans le groupe placebo et 27 (22-34) pour ceux ayant une fonction surrénale adaptée (Tableau 1). Le délai entre le traumatisme et l'inclusion était de 1275 (950-1525) minutes dans le groupe hydrocortisone, 1410 (1165-1710) minutes dans la groupe placebo et 1370 (1140-1750) minutes pour les patients avec une fonction surrénale adaptée (Tableau 1).

**Figure 1: Diagramme de l'étude**



*mITT: Intention de traiter modifiée*

**Tableau 1: Caractéristiques de la population à l'inclusion**

| Médiane (IQ)                               | Insuffisance surrénale |                  | Fonction surrénale |
|--------------------------------------------|------------------------|------------------|--------------------|
|                                            | Hydrocortisone         | Placebo          | adaptée            |
| Ou N (%)                                   | (n=56)                 | (n=57)           | (n=36)             |
| Age (années) – moyenne ± DS                | 35,2±17,3              | 34,9±18,0        | 40,8±17,9          |
| Sexe masculin                              | 42 (75,0)              | 47 (82,5)        | 28 (77,8)          |
| <b>Antécédents médicaux</b>                |                        |                  |                    |
| Diabète                                    | 2 (3,6)                | 2 (3,5)          | 1 (2,8)            |
| Insuffisance cardiaque                     | 1 (1,8)                | 3 (5,3)          | 1 (2,8)            |
| Obésité                                    | 10 (17,9)              | 3 (5,3)          | 8 (22,2)           |
| Pathologie pulmonaire chronique            | 2 (3,6)                | 2 (3,5)          | 1 (2,8)            |
| Tabagisme                                  | 1 (1,8)                | 2 (3,5)          | 2 (5,6)            |
| Traumatisme crânien sévère                 | 32 (57,1)              | 35 (61,4)        | 17 (47,2)          |
| ISS                                        | 30 (22-36)             | 30 (22-38)       | 27 (22-34)         |
| <b>Score AIS</b>                           |                        |                  |                    |
| AIS Encephale / cou                        | 3 (1-5)                | 3 (0-5)          | 3 (0-4)            |
| AIS Face                                   | 0 (0-2)                | 1 (0-2)          | 0 (0-2)            |
| AIS Thorax                                 | 3 (2-3)                | 3 (1-3)          | 3 (2-3)            |
| AIS Abdomen/Périnée                        | 1 (0-3)                | 1 (0-3)          | 0 (0-2)            |
| AIS Membres / Pelvis                       | 3 (0-3)                | 2 (0-3)          | 2 (0-3)            |
| AIS Peau                                   | 0 (0-1)                | 0 (0-1)          | 0 (0-1)            |
| Pneumonie d'inhalation                     | 1 (1,8)                | 1 (1,8)          | 2 (5,6)            |
| Hypotension avant H0 (PAS < 90 mmHg)       | 35 (63,6)              | 31 (55,4)        | 22 (61,1)          |
| <b>Hémodynamique avant H0</b>              |                        |                  |                    |
| Culots globulaires (nombre)                | 5 (2-9)                | 4 (0-9)          | 4 (0-11)           |
| Colloïdes (litre)                          | 1,5 (1,0-2,5)          | 1,5 (1,0-3,0)    | 1,5 (1,0-2,5)      |
| Cristalloïdes (litre)                      | 2,5 (2,0-3,5)          | 3,0 (1,9-4,0)    | 3,0 (2,2-4,2)      |
| Norepinephrine (µg/kg/min)                 | 0,3 (0,2-0,5)          | 0,3 (0,2-0,5)    | 0,2 (0,1-0,4)      |
| <b>Chirurgie avant l'inclusion</b>         |                        |                  |                    |
| Durée de la chirurgie (heures)             | 2 (2-5)                | 1 (2-4)          | 3 (1-8)            |
| Type                                       |                        |                  |                    |
| Orthopédique                               | 27 (48,2)              | 25 (43,9)        | 23 (63,9)          |
| Digestive                                  | 10 (17,9)              | 7 (12,3)         | 7 (20,6)           |
| Thoracique                                 | 15 (26,8)              | 13 (22,8)        | 10 (29,4)          |
| Neurologique                               | 13 (23,2)              | 18 (31,6)        | 5 (14,7)           |
| Otorhinolaryngologique                     | 5 (8,9)                | 4 (7,0)          | 3 (8,8)            |
| Autre                                      | 7 (13,2)               | 12 (25,0)        | 8 (25,0)           |
| <b>Délais (min)</b>                        |                        |                  |                    |
| Traumatisme - intubation trachéale         | 57 (20-120)            | 60 (35-150)      | 60 (30-360)        |
| Intubation trachéale - test au Synacthène® | 1275 (950-1525)        | 1410 (1165-1710) | 1370 (1140-1750)   |
| <b>Test au synacthène (µg/dl)</b>          |                        |                  |                    |
| Cortisolémie basale                        | 19,6 (11,7-28,3)       | 16,0 (10,5-27,2) | 21,2 (18,2-25,8)   |
| Delta à 30 minutes                         | 3,5 (1,9-9,2)          | 4,6 (0,9-12,3)   | 10,8 (7,9-13,0)    |
| Delta à 60 minutes                         | 6,3 (2,5-12,7)         | 6,5 (2,3-15,6)   | 14,6 (11,2-17,1)   |

PAS: Pression artérielle systolique

### 3.2. Critère principal

#### 3.2.1. Population générale

La probabilité cumulée de pneumonie nosocomiale était plus basse dans le groupe hydrocortisone que dans le groupe placebo (Risque Relatif (RR) = 0,47; IC95% [0,25 ; 0,86]; P = 0,01) (Figure 2A). L'analyse de sensibilité ajustée sur la mortalité (évènement compétitif) ne modifiait pas le résultat (RR = 0,56; IC95% [0,31 ; 1,00]; P = 0,049). Vingt patients (35,7%) sur les 56 du groupe hydrocortisone et 31 (54,4%) sur les 57 du groupe placebo ont développé au moins une pneumonie nosocomiale (P = 0,03) (Tableau 2). Le nombre de patients à traiter pour éviter une pneumonie était de 5 (IC95% 3 - 154).

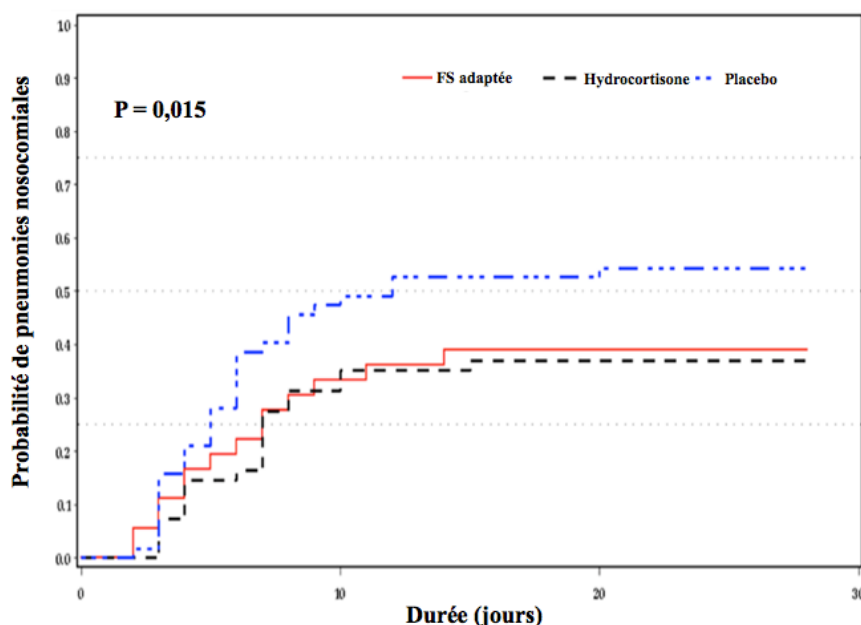
Aucune différence en termes de facteurs pouvant modifier l'incidence des pneumonies nosocomiales n'était mise en évidence entre les groupes (Tableau 3). Les deux pathogènes les plus souvent mis en évidence pour les pneumonies nosocomiales durant le traitement de l'étude ( $\leq$  J8) étaient le *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (41,5%) et l'*Haemophilus influenzae* (34,0%). Concernant les pneumonies *post* traitement ( $\geq$  J9), le *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (40,9%) restait le germe prédominant (Tableau 4).

#### 3.2.2. Analyse en sous groupes

Deux analyses en sous groupes étaient prévues *a priori* en fonction des critères de randomisation: traumatisme crânien grave (présent ou absent) et ISS ( $<$  ou  $\geq$  30). Parmi les patients avec traumatisme crânien grave, l'incidence cumulée de pneumonies diminuait de 25 (71,4%) dans le groupe placebo à 13 (40,6%) dans le groupe hydrocortisone (RR, 0,36; IC95% [0,17 ; 0,74]; P = 0,005) (Figure 2B). Quand l'ISS était inférieur ou égal à 30, le risque cumulé de pneumonie nosocomiale était diminué dans le groupe hydrocortisone *versus* placebo (RR, 0,27; IC95% [0,10 ; 0,72]; P = 0,001) (Figure 2B). Les analyses de sensibilité confirmaient ces différences entre groupe hydrocortisone et groupe placebo pour le sous groupe des traumatisés crâniens (RR, 0,45; IC95% [0,23 ; 0,87]; P = 0,018) et pour le sous groupe des patients avec ISS  $<$  30 (RR, 0,31; IC95% [0,12 ; 0,79]; P = 0,015).

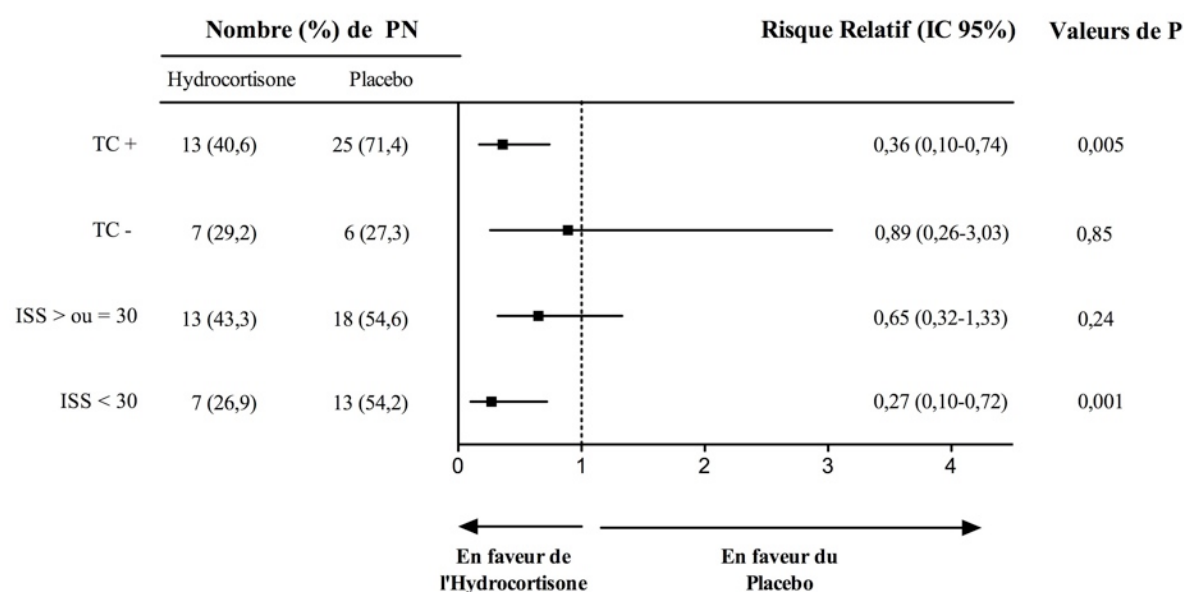
**Figure 2: Courbes de Kaplan Meier de survenue des pneumonies nosocomiales**

A. Population générale



Valeur du P entre les groupes Hydrocortisone et Placebo. Les tests sont non significatifs entre les autres groupes. FS: Fonction surrénale.

B. Forest plot pour l'analyse en sous groupe



Au total 67 patients avec un traumatisme crânien grave (TC) (32 dans le groupe hydrocortisone et 35 dans le groupe placebo); 46 sans TC (24 dans le groupe hydrocortisone et 22 placebo); 50 avec un ISS > 30 (26 dans le groupe hydrocortisone et 24 placebo); et 63 avec un ISS ≤ 30 (30 dans le groupe hydrocortisone et 33 placebo).

**Tableau 2: critères secondaires**

| Médiane (IQ)<br>Ou N (%)          | Insuffisance surrénale   |                   |                               | Fonction surrénale<br>adaptée<br>(n=36) |               | P***    |
|-----------------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------------------------------|---------------|---------|
|                                   | Hydrocortisone<br>(n=56) | Placebo<br>(n=57) | Différence absolue<br>[95%CI] | P*                                      | P**           |         |
| Nombre de PN (J28)                |                          |                   |                               |                                         |               |         |
| 0 épisode                         | 36 (64,3)                | 26 (45,6)         | }                             |                                         | 22 (61,1)     |         |
| 1 épisode                         | 18 (32,1)                | 24 (42,1)         |                               | 0,03                                    | 0,16          | 0,61    |
| 2 épisodes                        | 2 (3,6)                  | 7 (12,3)          |                               |                                         |               | 1 (2,8) |
| PN per treatment (J8)             |                          |                   |                               |                                         |               |         |
| Population générale               | 17 (30,4)                | 26 (45,6)         | -15 [-33 ; 2]                 | 0,10                                    | 11 (30,6)     | 0,80    |
| TC grave                          | 10 (31,2)                | 22 (62,5)         | -32 [-54 ; -9]                | <0,001                                  | 7 (41,2)      | 0,49    |
| Absence de TC grave               | 7 (29,1)                 | 4 (18,2)          | 11 [-13 ; 35]                 | 0,38                                    | 4 (21,5)      | 1       |
| ISS < 30                          | 7 (26,9)                 | 11 (45,8)         | -19 [-45 ; 7]                 | 0,16                                    | 8 (30,8)      | 0,27    |
| ISS ≥ 30                          | 10 (33,3)                | 15 (45,5)         | -12 [-36 ; 12]                | 0,33                                    | 3 (30,0)      | 0,48    |
| Amines vasoactives                |                          |                   |                               |                                         |               |         |
| Durée (jours)                     | 2,5 (1,0-4,0)            | 3,0 (1,0-5,0)     | -2,0 [-4,1 ; 0,00]            | 0,04                                    | 1,0 (0,0-4,0) | 0,22    |
| Norepinephrine                    | 45 (81,8)                | 44 (77,2)         | 5 [-10 ; 20]                  | 0,37                                    | 21 (60,0)     | 0,29    |
| Delta H24 – moyenne<br>± DS       | -0,23 ± 0,38             | -0,11 ± 0,20      | -0,13 [-0,24 ; -0,01]         | 0,03                                    | -0,06 ± 0,22  | 0,33    |
| Jours de VM –<br>moyenne ± DS     | 12 ± 10                  | 18 ± 12           | -6 [-11 ; -2]                 | <0,001†                                 | 15 ± 10       | 0,44    |
| Hospitalisation en USI<br>(jours) | 17 ± 13                  | 25 ± 17           | -8 [-13 ; -3]                 | 0,002†                                  | 22 ± 17       | 0,79    |
| Autres infections                 |                          |                   |                               |                                         |               |         |
| Tracheobronchites                 | 4 (7,4)                  | 2 (3,5)           | 4 [-5 ; 12]                   | 0,40                                    | 2 (5,6)       | 0,25    |
| Infections urinaires              | 5 (8,9)                  | 4 (7,0)           | 1 [-8 ; 12]                   | 0,65                                    | 1 (2,8)       | 0,28    |
| Bactériémies                      | 5 (8,9)                  | 2 (3,5)           | 5 [-3 ; 14]                   | 0,20                                    | 0             | 0,42    |
| Infection du site<br>opératoire   | 4 (7,1)                  | 7 (12,3)          | -5 [-16 ; 6]                  | 0,36                                    | 2 (5,5)       | 0,34    |

Les critères secondaires ont été évalués à J28 (sauf indication contraire). La différence absolue était calculée (Hydrocortisone - Placebo) et exprimée en valeur absolue (Intervalle de confiance 95%). † Calculer par modèle de Cox. IQ: interquartile 25-75%, DS: déviation standard, PN: Pneumonie Nosocomiale, Delta H24: Dose<sub>H24</sub> - Dose<sub>H10</sub> - Dose<sub>H24</sub> d'aminase (µg/kg/min), USI: Unité de Soins Intensifs. \* Hydrocortisone versus Placebo ; \*\* Placebo versus Fonction surrénale adaptée ; \*\*\* Hydrocortisone versus Fonction surrénale adaptée.

| Tableau 2 (suite)                  |                          |                   |                            |                                      |           |      |       |
|------------------------------------|--------------------------|-------------------|----------------------------|--------------------------------------|-----------|------|-------|
| Médiane (IQ)<br>Ou N (%)           | Insuffisance surrénale   |                   |                            | Fonction surrénale adaptée<br>(n=36) | P**       | P*** |       |
|                                    | Hydrocortisone<br>(n=56) | Placebo<br>(n=57) | Différence absolue [95%CI] |                                      |           |      | P*    |
| Défaillances d'organe              |                          |                   |                            |                                      |           |      |       |
| SDRA ou ALI                        | 3 (5,7)                  | 8 (14,0)          | -8 [-19 ; 3]               | 0,17                                 | 3 (8,6)   | 0,92 | 0,47  |
| Insuffisance rénale aigue          | 7 (12,7)                 | 6 (10,5)          | 2 [-10 ; 14]               | 0,62                                 | 3 (8,6)   | 0,97 | 0,59  |
| Insuffisance hépatocellulaire      | 2 (3,6)                  | 1 (1,8)           | 2 [-4 ; 8]                 | 0,67                                 | 0         | 0,50 | 0,15  |
| Insuffisance hématologique         | 2 (3,6)                  | 2 (3,5)           | 0,1 [-7 ; 7]               | 0,90                                 | 0         | 0,52 | 0,38  |
| Décès                              | 6 (10,7)                 | 3 (5,3)           | 5 [-5 ; 15]                | 0,23                                 | 2 (5,6)   | 0,79 | 0,74  |
| Etomidate avant l'inclusion        | 36 (65,5)                | 43 (75,4)         | /                          | 0,24                                 | 15 (42,9) | 0,04 | 0,002 |
| Test au synacthène à J8 &          |                          |                   |                            |                                      |           |      |       |
| Insuffisance surrénale             | 25 (62,5)                | 17 (33,3)         | -29 [-49 ; -9]             | <0,001                               | NA        | /    | /     |
| Cortisolémie basale (µ/dl)         | 19,5 (15,6-25,6)         | 22,0 (15,0-29,3)  | -1,9 [-6,1 ; 2,4]          | 0,39                                 | NA        | /    | /     |
| Delta à 30 min (µg/dl)             | 7,8 (3,6-11,2)           | 13,0 (8,7-18,5)   | -5,8 [-83,2 ; -3,3]        | <0,001                               | NA        | /    | /     |
| Delta à 60 min (µg/dl)             | 10,0 (5,2-15,1)          | 16,7 (13,1-23,4)  | -6,2 [-10,7 ; -1,7]        | 0,01                                 | NA        | /    | /     |
| Tolérance métabolique              |                          |                   |                            |                                      |           |      |       |
| Hyperglycémie (≥180 mg/dl)         | 5 (8,9)                  | 3 (5,3)           | /                          | 0,44                                 | 2 (5,7)   | 0,85 | 0,76  |
| Hyperkaliémie (≥ 5,0 mmol/l)       | 2 (3,6)                  | 3 (5,3)           | /                          | 0,71                                 | 1 (2,9)   | 0,91 | 0,81  |
| Hypernatrémie (≥150 mmol/l)        | 7 (12,5)                 | 6 (10,5)          | /                          | 0,69                                 | 4 (11,4)  | 0,79 | 0,74  |
| Hypokaliémie (≤3,0 mmol/l)         | 5 (8,9)                  | 3 (5,3)           | /                          | 0,43                                 | 1 (2,9)   | 0,68 | 0,35  |
| Hyponatrémie (≤130 mmol/l)         | 0 (0,0)                  | 7 (12,3)          | /                          | 0,008                                | 0 (0,0)   | 0,09 | /     |
| Hémorragie / perforation digestive | 1 (1,8)                  | 0 (0,0)           | /                          | 0,31                                 | 0 (0,0)   | /    | 0,65  |

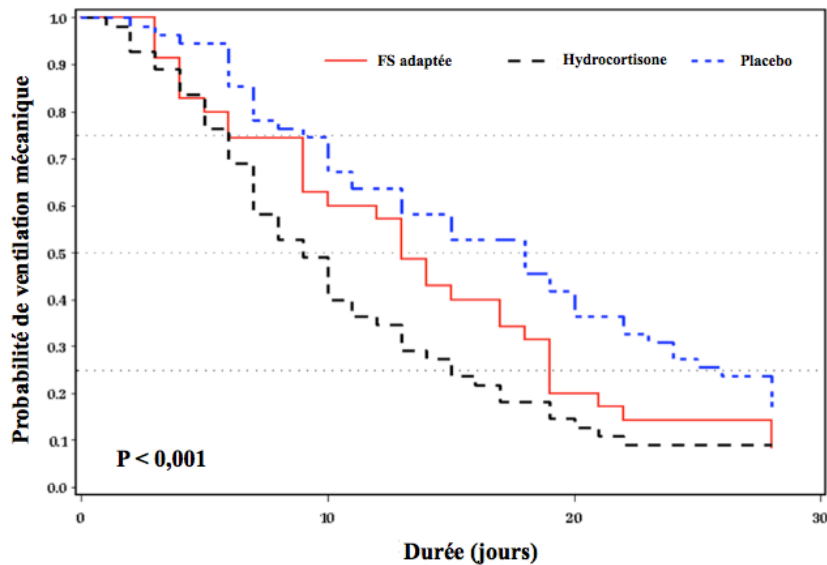
Les critères secondaires ont été évalués à J28 (sauf indication contraire). La différence absolue était calculée (Hydrocortisone - Placebo) et exprimée en valeur absolue (Intervalle de confiance 95%). † Calculer par modèle de Cox. & La fonction surrénale était évaluée à J8 pour 40 patients dans le groupe hydrocortisone, 51 patients dans le groupe placebo et aucune évaluation n'était prévue en cas de fonction surrénale adaptée.

IQ: interquartile 25-75%, DS: déviation standard, PN: Pneumonie Nosocomiale, SDR4: Syndrome de Déresse Respiratoire Aigu, ALI: Acute Lung Injury, NA: Non applicable, Delta H24: Dose<sub>H24</sub> - Dose<sub>H24</sub> d'aminse (µg/kg/min), USI: Unité de Soins Intensifs.

\* Hydrocortisone versus Placebo ; \*\* Placebo versus Fonction surrénale adaptée ; \*\*\* Hydrocortisone versus Fonction surrénale adaptée.

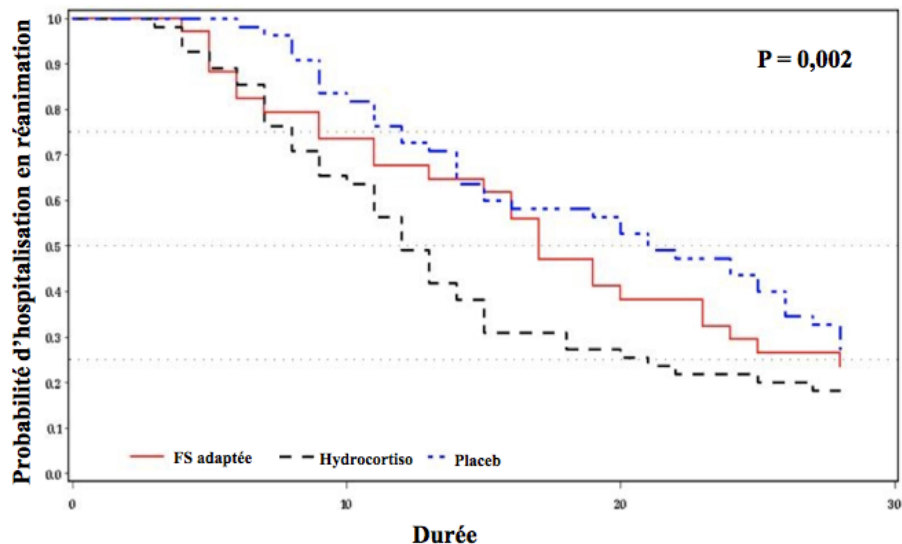
**Figure 3: Courbes de Kaplan Meier des critères secondaires**

A. Durée de ventilation mécanique



Valeur du  $P$  pour un test de Cox comparant les courbes de Kaplan-Meier entre les groupes Hydrocortisone et Placebo. Les tests sont non significatifs entre les autres groupes. FS: Fonction surrénale.

B. Durée d'hospitalisation en unité de soins intensifs



Valeur du  $P$  pour un test de Cox comparant les courbes de Kaplan-Meier entre les groupes Hydrocortisone et Placebo. Les tests sont non significatifs entre les autres groupes. FS: Fonction surrénale.

***Tableau 3: Facteurs pouvant modifier l'incidence des pneumonies nosocomiales***

| Médiane (IQ)<br>Ou N (%)           | Insuffisance surrénale   |                   |      | Fonction<br>surrénale<br>adaptée | P**  | P*** |
|------------------------------------|--------------------------|-------------------|------|----------------------------------|------|------|
|                                    | Hydrocortisone<br>N = 56 | Placebo<br>N = 57 | P*   | N = 36                           |      |      |
| Antibioprophylaxie                 | 49 (87,5)                | 50 (87,7)         | 0,97 | 29 (80,6)                        | 0,35 | 0,37 |
| Durée d'antibioprophylaxie (jours) | 5 (2-6)                  | 5 (2-6)           | 0,51 | 3 (2-6)                          | 0,69 | 0,95 |
| Décontamination oropharyngée       | 32 (57,1)                | 36 (63,2)         | 0,51 | 23 (65,7)                        | 0,80 | 0,42 |
| Nutrition entérale à J7            | 49 (87,5)                | 53 (93,0)         | 0,33 | 31 (88,6)                        | 0,47 | 1    |
| Prévention de l'ulcère de stress   | 37 (66,1)                | 41 (71,9)         | 0,50 | 21 (60,0)                        | 0,24 | 0,56 |
| Proclive > 30°                     | 48 (87,3)                | 50 (87,7)         | 0,94 | 31 (88,6)                        | 1    | 1    |
| Protocole de contrôle glycémique   | 55 (98,2)                | 52 (92,9)         | 0,36 | 32 (91,4)                        | 1    | 0,16 |

*IQ: interquartile 25-75%. \* Hydrocortisone versus Placebo ; \*\* Placebo versus fonction surrénale adaptée; \*\*\* Hydrocortisone versus fonction surrénale adaptée.*

***Tableau 4: Pathogènes responsables des pneumonies nosocomiales***

| Pathogènes – N (%)                                       | Insuffisance surrénale |           | Fonction          |
|----------------------------------------------------------|------------------------|-----------|-------------------|
|                                                          | Hydrocortisone         | Placebo   | surrénale adaptée |
| <b>Pneumonies per traitement (J0-J8)</b>                 | <b>17</b>              | <b>26</b> | <b>10</b>         |
| <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline  | 9 (53)                 | 11 (42)   | 2 (20)            |
| <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline | 0                      | 0         | 1 (10)            |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                          | 0                      | 0         | 2 (20)            |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                            | 4 (24 )                | 10 (38)   | 4 (40)            |
| <i>Escherichia coli</i>                                  | 5 (29)                 | 5 (19)    | 1 (10)            |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                             | 1 (6 )                 | 1 (4)     | 0                 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                            | 1 (6 )                 | 0         | 0                 |
| Autres                                                   | 2 (12 )                | 6 (23)    | 1 (10)            |
| <b>Pneumonies post traitement (J9-J28)</b>               | <b>5</b>               | <b>12</b> | <b>5</b>          |
| <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline  | 1 (20)                 | 7 (58)    | 1 (20)            |
| <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline | 0                      | 0         | 0                 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                          | 0                      | 1 (8)     | 0                 |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                            | 0                      | 0         | 0                 |
| <i>Escherichia coli</i>                                  | 2 (40)                 | 1 (8)     | 3 (60)            |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                             | 0                      | 0         | 0                 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                            | 2 (40)                 | 0         | 1 (20)            |
| Autres                                                   | 0                      | 5 (42)    | 4 (80)            |

### **3.2.3. Analyse en intention de traiter**

L'analyse de l'ensemble de la population, quelque soit la fonction surrénale des patients, a été réalisée en intention de traiter. Le risque cumulé de pneumonies nosocomiales était plus bas pour les patients randomisés dans le bras hydrocortisone que pour ceux du bras placebo (RR, 0,55; IC 95% [0,32 ; 0,93]; P = 0,03). En analyse de sensibilité, la probabilité cumulée d'évènement restait inférieure dans le groupe hydrocortisone en comparaison au groupe placebo (RR, 0,61; IC 95% [0,37 ; 1,01]; P = 0,05).

Parmi les trente six patients ayant une fonction surrénale adaptée, quatorze (38,9%) ont développé une pneumonie nosocomiale. Ce résultat n'était pas différent des autres groupes (Figure 2A et Tableau 2).

## **3.3. Critères secondaires**

### **3.3.1. Taux de pneumonies nosocomiales per traitement**

L'incidence de pneumonies nosocomiales au 8ème jour était réduit pour les patients traumatisés crâniens recevant de l'hydrocortisone (10 épisodes, 31,2%) *versus* ceux recevant le placebo (22 infections, 62,5%) avec une diminution absolue du risque dans le groupe hydrocortisone de -32% (IC95%, [-54 ; -9 ]; P < 0,001; Tableau 2). Aucune différence n'était observée ni en population générale ni dans les autres analyses en sous groupes (Tableau 2).

### **3.3.2. Morbi-mortalité**

Le délai médian d'arrêt des amines vaso-pressives était de 2,5 (1,0 - 4,0) jours dans le groupe hydrocortisone et de 3,0 (1,0 - 5,0) jours dans le groupe placebo (P = 0,04) (Tableau 2). Le nombre de jours sans ventilation mécanique était de 16 ± 10 jours pour les patients recevant de l'hydrocortisone et de 10 ± 12 jours pour ceux recevant le placebo, soit une augmentation moyenne en faveur du groupe hydrocortisone de 6 jours (IC95%, [2 ; 11], P < 0,001, Tableau 2 et figure 3.A). La durée d'hospitalisation en réanimation était de 17 ± 13 jours pour le groupe hydrocortisone et de 25 ± 17 jours dans le groupe placebo, avec une diminution moyenne en faveur du groupe hydrocortisone de -8 jours (IC95%, [-13 ; -3], P = 0,002; Tableau 2 et Figure 3.B). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les groupes concernant l'incidence des autres infections, des défaillances d'organe ou la mortalité au 28<sup>ème</sup>

jour (Tableau 2). Six patients dans le groupe hydrocortisone, trois dans le groupe placebo et un avec une fonction surrénale adaptée sont décédés durant la durée du suivi (NS) (Tableau 2). Durant les 48 premières heures suivant le traumatisme, deux patients recevant de l'hydrocortisone sont décédés, aucun recevant le placebo.

La proportion de patients ayant reçu de l'étomidate n'était pas différente entre le groupe hydrocortisone (65,5%) et le groupe placebo (75,4%) (Tableau 2). Parmi les patients ayant une fonction surrénale adaptée, 15 (42,9%) ont reçu de l'étomidate alors que 36 patients (65,5%) dans le groupe hydrocortisone ( $P = 0,04$ ) et 43 (75,4%) dans le groupe placebo ( $P = 0,002$ ) ont été exposés à ce traitement (Tableau 2).

### ***3.3.3. Evaluation hormonale au 8ème jour***

Au huitième jour, la cortisolémie basale n'était pas différente entre les deux groupes de patients ayant une insuffisance surrénale, alors que l'insuffisance surrénale restait présente pour 25 (62,5%) des patients du groupe hydrocortisone et pour 17 (33,3%) du groupe placebo ( $P < 0,001$ ) (Tableau 2).

### ***3.3.4. Evaluation de la tolérance***

Une hyponatrémie était plus souvent observée dans le groupe placebo (12,3% *versus* 0% dans le groupe hydrocortisone,  $P = 0,008$ ), alors qu'aucune différence n'était observée entre les groupes pour les autres événements indésirables. Dans le groupe hydrocortisone, un patient souffrant d'un traumatisme abdominal a développé une perforation iléale avec saignement gastro-intestinal (Non significatif) (Tableau 2).

## **3.4. Analyse exploratoire des traumatisés crâniens**

En analyse en sous groupes, l'effet du traitement apparaissait le plus sûrement chez les traumatisés crâniens (Figure 2B). L'incidence et le mécanisme (haut ou bas) de l'insuffisance surrénale n'apparaissaient pas différents (Tableau 5). Les patients ayant un traumatisme crânien avaient des durées de ventilation mécanique et d'hospitalisation en réanimation plus longues (Tableau 5). L'incidence de pneumonies nosocomiales était également supérieure dans cette sous population (Tableau 5).

***Tableau 5: Résultats exploratoires chez les traumatisés crâniens graves***

|                                          | Patients avec un<br>TC grave<br>(N=84) | Patients sans TC<br>grave<br>(N=65) | P                |
|------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| <b>Médiane (IQ)</b>                      |                                        |                                     |                  |
| <b>Ou N (%)</b>                          |                                        |                                     |                  |
| <b>ISS</b>                               | 29 (22-35)                             | 29 (24-37)                          | 0,79             |
| <b>Durée traumatisme/inclusion (min)</b> | 1330 (1080-1680)                       | 1360 (960-1680)                     | 0,96             |
| <b>Antibioprophylaxie</b>                | 69 (82,1)                              | 59 (90,8)                           | 0,13             |
| <b>Durée des vasopresseur (jours)</b>    | 3 (1-5)                                | 1 (0-3)                             | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Durée de ventilation (jours)</b>      | 14 (9-23)                              | 10 (6-18)                           | <b>0,001</b>     |
| <b>Pneumonies nosocomiales</b>           |                                        |                                     |                  |
| <i>Per</i> traitement (J0-J8)            | 39 (47,0)                              | 14 (21,5)                           | <b>0,001</b>     |
| <i>Post</i> traitement (J9-J28)          | 17 (22,4)                              | 4 (6,4)                             | <b>0,009</b>     |
| <b>Fonction surrénale à J0</b>           |                                        |                                     |                  |
| Insuffisance surrénale                   | 67 (79,8)                              | 46 (70,8)                           | 0,20             |
| Cortisolémie basale (µg/dl)              | 18,7 (11,7-30,4)                       | 19,8 (14,0-25,4)                    | 0,62             |
| Delta à 30 min                           | 6,0 (1,8-13,3)                         | 8,7 (6,4-13,8)                      | 0,61             |
| Delta à 60 min                           | 9,4 (2,7-17,2)                         | 8,3 (4,4-13,2)                      | 0,68             |
| <b>Fonction surrénale à J8 &amp;</b>     |                                        |                                     |                  |
| Insuffisance surrénale                   | 27 (49,1)                              | 15 (41,7)                           | 0,49             |
| Cortisolémie basale (µg/dl)              | 20,8 (13,7-28,2)                       | 21,6 (17,5-27,2)                    | 0,48             |
| Delta à 30 min                           | 11,1 (6,4-17,7)                        | 8,7 (6,5-8,7)                       | 0,19             |
| Delta à 60 min                           | 14,8 (9,9-22,8)                        | 13,5 (8,8-17,6)                     | 0,54             |

*IQ: interquartile 25-75%. ISS: Injury Severity Score.*

*& La fonction surrénale était évaluée à J8 pour 55 patients avec et 36 patients sans traumatisme crânien.*

## 4. Discussion

Ces résultats confirment l'hypothèse sur laquelle était basée l'étude. Le traitement prolongé par de faibles doses d'hydrocortisone diminue le taux de pneumonies nosocomiales à J28 chez les patients traumatisés avec insuffisance surrénale, soit chez 76% des patients de notre population.

### 4.1. Hypothèses physiopathologiques

La prévention des pneumonies nosocomiales lors du traitement par hydrocortisone observée dans cette étude peut être expliquée par plusieurs éléments.

Ce résultat est en partie lié à la diminution de la durée de ventilation mécanique observée chez les patients traités. Il est en accord avec les observations réalisées chez les patients atteints de pneumonie aiguë communautaire grave (26) ou de choc septique (27). Toutefois, la prévention des pneumonies précoces, notamment chez les traumatisés crâniens, ne peut pas être expliquée par ce phénomène alors qu'elle permet également un sevrage plus rapide de la ventilation mécanique.

La prévention des pneumonies nosocomiales pourrait aussi s'expliquer à un niveau cellulaire. En cas de traumatisme grave, on constate une libération très précoce de cytokines pro-inflammatoires, notamment d'Interleukines 6 et 8, à partir de tous les organes touchés (22, 28, 29). L'importance de cette réponse inflammatoire systémique est corrélée à la gravité du polytraumatisme (ISS), au syndrome de défaillance multiviscérale, à la mortalité précoce mais aussi à l'incidence des pneumonies nosocomiales (30). Au niveau pulmonaire, l'immunité locale est altérée par l'inflammation excessive post traumatique avec notamment une altération du fonctionnement des cellules ciliées et une baisse du contrôle de la colonisation bactérienne des voies respiratoires (29). Au total, le traumatisme engendre une inflammation systémique responsable d'une immunodépression secondaire, notamment au niveau pulmonaire. Aux doses utilisées pour l'étude, les corticoides ont été associés d'une part à une augmentation d'activité des polynucléaires neutrophiles (11, 31), d'autre part à une préservation des fonctions monocytaires avec une augmentation du phénomène de «homing» des cellules dendritiques (13), sans diminution des fonctions anti-bactériennes liées à l'interleukine 12 (32). L'hydrocortisone pourrait alors corriger l'immunodépression post

traumatique, qui est impliquée dans la génèse des infections post traumatiques. Finalement, la réponse inflammatoire non contrôlée qui prédispose les patients aux infections, est atténuée par l'hydrocortisone (32).

#### **4.2. Interaction hydrocortisone / traumatisme crânien**

Les analyses en sous groupe nous ont permis de sélectionner le groupe de patients susceptible de retirer le plus de bénéfice du traitement. Cette analyse a montré que l'effet de l'hydrocortisone était particulièrement important chez les traumatisés crâniens. Un test d'interaction a été réalisé mais n'était pas significatif. Cependant, ces tests sont peu puissants et l'hétérogénéité ne peut pas formellement être démontrée. Même en cas d'utilisation d'une correction du seuil de significativité par la méthode de Bonferroni, les résultats en sous groupes resteraient statistiquement significatifs.

La réduction des durées de ventilations mécaniques et d'hospitalisation en réanimation, facteurs de risques importants d'infections nosocomiales (33), lors du traitement par hydrocortisone est particulièrement marquée chez les patients traumatisés crâniens. De plus, ils ont une incidence de pneumonies nosocomiales supérieure aux autres, ce qui pourrait expliquer le résultat obtenu par un gain de puissance statistique.

Les résultats de cette étude sont en opposition à ceux de l'étude CRASH (34) dans laquelle un traitement par corticoïde augmentait le risque de décès des traumatisés crâniens, sans effet sur l'incidence des infections nosocomiales. Dans cette étude, de fortes doses de méthylprednisolone (hormone méthylée synthétique) étaient administrées (2g/jour) et pour une durée courte (2 jours) sans évaluation préalable de la fonction surrénale. De plus, les corticoides employés étaient une forme méthylée, plus fortement anti-inflammatoire que l'hydrocortisone qui est l'hormone naturelle (13). Les recommandations actuelles pour le traitement de l'insuffisance surrénale liée à la réanimation sont d'utiliser de faibles doses d'hydrocortisone pour une durée prolongée (24).

### **4.3. Effets hémodynamiques**

Les amines vaso-actives, principalement la noradrénaline, ont été arrêtées plus précocément dans le groupe hydrocortisone que dans le groupe placebo. Les glucocorticoïdes génèrent une augmentation de la volémie et du tonus vasculaires, améliorent la réactivité endothéliale aux vasopresseurs (32, 35). La majorité des études menées dans le cadre du choc septique (27, 36) ou du choc hémorragique (35) ont montré que l'hydrocortisone augmente la probabilité et la vitesse de réversion du choc hémodynamique.

### **4.4. Mortalité**

Les taux de mortalité n'étaient pas modifiés par notre traitement malgré la fréquence élevée de l'insuffisance surrénale dans la population. Cette étude n'avait pas la puissance statistique suffisante pour évaluer l'effet du traitement sur la mortalité et ces résultats ont été retrouvés dans une récente revue de la littérature chez les patients septiques (37).

### **4.5. Tolérance**

Les résultats de cet essai clinique n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative d'effets indésirables parmi les patients traités par hydrocortisone. Cette donnée est concordante avec une revue récente de la littérature (37). La différence d'incidence d'hyponatrémie observée entre les patients traités par hydrocortisone et placebo pourrait être liée aux effets minéralocorticoïdes, et à la rétention sodée, de l'hydrocortisone aux doses utilisées dans ce protocole (11). Pourtant, l'utilisation de glucocorticoïdes est un facteur de risque d'appariation d'une neuro-myopathie de réanimation (38). Ici, bien que le dépistage de ce trouble n'était pas systématique dans l'étude, la diminution de durée de ventilation mécanique pourrait être interprétée comme un signe de bonne tolérance neuromusculaire.

### **4.6. Evaluation de la fonction surrénale en réanimation**

La définition de l'insuffisance surrénale en réanimation est un point crucial de cette problématique. En effet, la sélection des patients susceptibles de retirer le plus de bénéfice

d'un traitement par hydrocortisone est essentielle pour espérer montrer l'efficacité de l'hydrocortisone. De nombreuses études ont été menées sur ce sujet (39). Lors d'un stress important, l'abolition du cycle nyctéméral du cortisol permet de réaliser les dosages hormonaux sans contrainte horaire.

#### ***4.6.1. Cortisolémie statique***

- Cortisolémie totale

Le dosage statique de la cortisolémie totale basale a été proposée pour évaluer l'adaptation surrénalienne au stress. Un seuil de cortisolémie totale basale inférieur à 15 µg/ml a été préconisé pour définir une insuffisance surrénale chez des patients traumatisés crâniens (16). Ce critère ne permet pas d'évaluer les réserves d'adaptation surrénaliennes mais permet de prendre en compte les insuffisances surrénales hautes, par atteinte hypothalamo-hypophysaire.

- Cortisolémie libre

Le cortisol libre est la forme active de l'hormone (13). Les fortes variations de protidémie, notamment de CBG, observées chez les patients de réanimation, sont responsables de variation de cortisolémie totale, sans corrélation à la cortisolémie libre, forme active de l'hormone. Après plusieurs jours de réanimation, il existe une diminution de CBG d'où une élévation du cortisol libre, même si le cortisol total, lui, est bas (40). La cortisolémie libre pourrait donc être un meilleur reflet de l'état de l'axe surrénalien (41). Il n'existe à l'heure actuelle pas de consensus pour définir un seuil de cortisolémie libre définissant une insuffisance surrénale en réanimation. Ce dosage est difficilement disponible en pratique clinique, notamment dans un contexte d'urgence tel que la prise en charge d'un patient polytraumatisé. Il n'est pas recommandé actuellement (24).

#### ***4.6.2. Cortisolémie dynamique***

- Test standard au Synacthène ®

En réanimation, l'évaluation de la fonction surrénale se fait le plus souvent par un test standard au Synacthène ® (42). La plupart des études publiées définissent l'insuffisance surrénale par une augmentation de cortisolémie inférieure à 9 µg/ml après stimulation (43). La dose d'ACTH utilisée pour ce test est supra-physiologique (250 µg) et permet de stimuler les surrénales même en cas de résistance périphérique à l'ACTH. Une altération de la réponse à

l'ACTH signifie que les glandes surrénales ne peuvent plus s'adapter à un stress plus important. L'intérêt du test à l'ACTH avec une dose plus faible (1 µg) est un gain de sensibilité puisque l'on utilise une dose physiologique qui ne permet pas de stimuler les surrénales en cas de résistance périphérique à l'ACTH (44). Cette méthode a sans doute une valeur prédictive positive faible pour la réponse au traitement par hydrocortisone.

- Autres tests dynamiques

Les autres tests dynamiques de l'axe hypothalamo-surrénalien, tests à la métopyrone et hypoglycémie provoquée, ne sont pas utilisables en réanimation (39, 42). En effet, l'hypoglycémie provoquée par une injection d'insuline n'est pas sans danger chez un patient sédaté dont les signes cliniques d'hypoglycémie sévères sont difficiles à mettre en évidence. De plus, la résistance à l'insuline des patients de réanimation rend compliquée l'atteinte d'un nadir suffisamment bas pour stimuler les surrénales. L'injection de métopyrone est contre indiquée en situation de stress, notamment chez un patient victime d'une lésion cérébrale grave et hospitalisé en réanimation en raison des conséquences de l'IS absolue engendrée par ce médicament.

#### ***4.6.3. Recommandations***

La valeur pronostic de l'insuffisance surrénale a été essentiellement étudiée chez des patients en choc septique (45) mais a été également décrite pour d'autres populations de réanimation, notamment les patients traumatisés (15, 16). Le collège américain de réanimation a récemment recommandé l'utilisation de la cortisolémie totale ou du delta de cortisolémie après injection de 250 µg de synacthène pour la définition de l'insuffisance surrénale relative (24).

Nous rapportons une augmentation de l'incidence des pneumonies nosocomiales chez les patients du groupe placebo en comparaison à ceux ayant une fonction surrénale adaptée. Bien que l'étude n'ait pas la puissance pour démontrer la significativité de ce point, ces résultats soulignent l'impact de l'insuffisance surrénale post traumatique sur la susceptibilité aux infections et la pertinence de la définition utilisée ici de l'insuffisance surrénale.

#### **4.7. Etomidate et fonction surrénale**

L'étomidate, même utilisé en bolus unique pour l'induction anesthésique, inhibe la 11-beta hydroxylase essentielle à la synthèse de cortisol par la surrénale (39). Cette insuffisance surrénale iatrogène pourrait durer jusqu'à 24 heures et ainsi fausser l'interprétation du test au Synacthène ® durant cette période. Les conséquences de l'insuffisance surrénale induite par l'étomidate restent controversées au cours du sepsis, mais ne semblent pas modifier le devenir clinique des patients traumatisés. Une sous étude des données issues de l'essai «Corticus» (46) a récemment rapporté un excès de mortalité, non corrigé par un traitement par hydrocortisone, chez les patients septiques ayant reçu de l'étomidate. L'étude «Ketased» (47), randomisant en pré-hospitalier les patients entre induction par kétamine ou par étomidate, n'a pas mis en évidence de conséquences cliniques pour les patients, notamment dans le sous groupe de patients traumatisés. Conformément à ces données, l'utilisation d'étomidate était plus fréquente chez les patients insuffisants surrénaux, même si le délai entre test au Synacthène ® et bolus d'étomidate dépassait, en médiane, les vingt heures. L'utilisation de l'étomidate ne devrait pas influencer nos résultats puisque le pourcentage de patients ayant reçu cet hypnotique n'est pas différent entre les groupes placebo et hydrocortisone.

#### **4.8. Limites**

Des limites doivent être soulignées dans l'interprétation de ces résultats. Au 8<sup>ème</sup> jour, la persistance d'une insuffisance surrénale suggère que le traitement pourrait être administré pour une période plus prolongée. L'augmentation de fréquence de l'insuffisance surrénale à J8 dans le groupe hydrocortisone est en faveur d'un arrêt plus progressif du traitement avec un plus grand nombre de paliers décroissants. Finalement, la sélection des patients susceptibles de bénéficier d'un traitement pas hydrocortisone est un point essentiel. Il a été proposé d'utiliser la mesure du cortisol libre, forme active de cette hormone, qui serait un meilleur reflet de la fonction surrénale que le cortisol total. Cependant, ce test n'est pas disponible en pratique clinique et n'est pas recommandé à l'heure actuelle pour le diagnostic de l'insuffisance surrénale en réanimation.

## **5. Conclusion**

En conclusion, l'insuffisance surrénale post traumatique concerne 76% des patients et devrait donc être systématiquement recherchée après un polytraumatisme. Chez les polytraumatisés avec insuffisance surrénale, de faibles doses d'hydrocortisone pour une durée de 7 jours diminue l'incidence pneumonies nosocomiales à J28 et les durées nécessaires de soutien hémodynamique, de ventilation mécanique et d'hospitalisation en réanimation. Une durée plus prolongée de ce traitement pourrait être nécessaire puisque l'insuffisance surrénale reste fréquente au huitième jour. Les effets de faibles doses d'hydrocortisone devraient être étudiés dans d'autres populations de patients, particulièrement les traumatisés crâniens.

## 6. Références bibliographiques

1. Patton GC, Coffey C, Sawyer SM et al. Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2009;374:881-892.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
3. Bronchard R, Albaladejo P, Brezac G et al. Early onset pneumonia: risk factors and consequences in head trauma patients. *Anesthesiology*. 2004;100:234-239.
4. Lepelletier D, Roquilly A, Demeure dit latte D et al. Retrospective analysis of the risk factors and pathogens associated with early-onset ventilator-associated pneumonia in surgical-ICU head-trauma patients. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2010;22:32-37.
5. Rello J, Ausina V, Castella J, Net A, Prats G. Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. Influence of level of consciousness with implications for therapy. *Chest*. 1992;102:525-529.
6. Osborn TM, Tracy JK, Dunne JR, Pasquale M, Napolitano LM. Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury. *Crit Care Med*. 2004;32:2234-2240.
7. Czaja AS, Rivara FP, Wang J et al. Late Outcomes of Trauma Patients With Infections During Index Hospitalization. *J Trauma*. 2009;67:805-814.
8. Hugonnet S, Eggimann P, Borst F, Maricot P, Chevrolet JC, Pittet D. Impact of ventilator-associated pneumonia on resource utilization and patient outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004;25:1090-1096.
9. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med*. 2005;33:2184-2193.
10. Hoch RC, Rodriguez R, Manning T et al. Effects of accidental trauma on cytokine and endotoxin production. *Crit Care Med*. 1993;21:839-845.
11. Prigent H, Maxime V, Annane D. Clinical review: corticotherapy in sepsis. *Crit Care*. 2004;8:122-129.
12. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32:385-410.
13. Webster JJ, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:125-163.
14. Zaloga GP, Marik P. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency. *Crit Care Clin*. 2001;17:25-41.

15. Hoen S, Asehnoune K, Brailly-Tabard S et al. Cortisol response to corticotropin stimulation in trauma patients: influence of hemorrhagic shock. *Anesthesiology*. 2002;97:807-813.
16. Cohan P, Wang C, McArthur DL et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med*. 2005;33:2358-2366.
17. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Theodorakopoulou M et al. Endocrine abnormalities in critical care patients with moderate-to-severe head trauma: incidence, pattern and predisposing factors. *Intensive Care Med*. 2004;30:1051-1057.
18. Dimopoulou I, Stamoulis K, Ilias I et al. A prospective study on adrenal cortex responses and outcome prediction in acute critical illness: results from a large cohort of 203 mixed ICU patients. *Intensive Care Med*. 2007;33:2116-2121.
19. Burchard K. A review of the adrenal cortex and severe inflammation: quest of the "eucorticoid" state. *J Trauma*. 2001;51:800-814.
20. Beisel WR, Rapoport MI. Inter-relations between adrenocortical functions and infectious illness. *N Engl J Med*. 1969;280:596-604.
21. Bochicchio GV, Napolitano LM, Joshi M, McCarter RJ, Jr., Scalea TM. Systemic inflammatory response syndrome score at admission independently predicts infection in blunt trauma patients. *J Trauma*. 2001;50:817-820.
22. Keel M, Ecknauer E, Stocker R et al. Different pattern of local and systemic release of proinflammatory and anti-inflammatory mediators in severely injured patients with chest trauma. *J Trauma*. 1996;40:907-12.
23. Pape HC, Remmers D, Grotz M et al. Levels of antibodies to endotoxin and cytokine release in patients with severe trauma: does posttraumatic dysergy contribute to organ failure? *J Trauma*. 1999;46:907-913.
24. Marik PE, Pastores SM, Annane D et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008;36:1937-1949.
25. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 2:S27-72.
26. Confalonieri M, Urbino R, Potena A et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:242-248.
27. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *Jama*. 2002;288:862-871.

28. Keel M, Bonaccio M, Steckholzer U et al. [Increased plasma level of Type I (p55) and Type II (p75) TNF-receptors following trauma]. *Swiss Surg*. 1995;241-244.
29. Muehlstedt SG, Richardson CJ, Lyte M, Rodriguez JL. Systemic and pulmonary effector cell function after injury. *Crit Care Med*. 2002;30:1322-1326.
30. Woiciechowsky C, Schoning B, Cobanov J, Lanksch WR, Volk HD, Docke WD. Early IL-6 plasma concentrations correlate with severity of brain injury and pneumonia in brain-injured patients. *J Trauma*. 2002;52:339-345.
31. Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F et al. Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonization-dependent neutrophil functions. *Intensive Care Med*. 2008;34:344-349.
32. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S et al. 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;167:512-520.
33. Tejada Artigas A, Bello Dronda S, Chacon Valles E et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med*. 2001;29:304-309.
34. Edwards P, Arango M, Balica L et al. Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury-outcomes at 6 months. *Lancet*. 2005;365:1957-1959.
35. Hoen S, Mazoit JX, Asehnoune K et al. Hydrocortisone increases the sensitivity to alpha1-adrenoceptor stimulation in humans following hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2005;33:2737-2743.
36. Sprung CL, Annane D, Keh D et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358:111-124.
37. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *Jama*. 2009;301:2362-2375.
38. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002;288:2859-2867.
39. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3725-3745.
40. Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC et al. Neuroendocrinology of prolonged critical illness: effects of exogenous thyrotropin-releasing hormone and its combination with growth hormone secretagogues. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:309-319.
41. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2004;350:1629-1638.

42. Mesotten D, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The altered adrenal axis and treatment with glucocorticoids during critical illness. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:496-505.
43. Annane D, Bellissant E. Prognostic value of cortisol response in septic shock. *Jama.* 2000;284:308-309.
44. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Douka E et al. The low-dose corticotropin stimulation test in acute traumatic and non-traumatic brain injury: incidence of hypo-responsiveness and relationship to outcome. *Intensive Care Med.* 2004;30:1216-1219.
45. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *Jama.* 2000;283:1038-1045.
46. Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D et al. The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2009
47. Jabre P, Combes X, Lapostolle F et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374:293-300.

## 7. Annexes

### 7.1. Annexe 1 : Principales définitions

**Pneumonie d'inhalation:** pneumonie dont le diagnostic est porté dans les 48 premières heures après le traumatisme et qui était en incubation au moment de l'hospitalisation.

**Insuffisance cardiaque:** dyspnée (stade 2 ou plus du score New York Heart Association score) associée à au moins une anomalie échocardiographique.

**Insuffisance respiratoire chronique:** symptomatologie respiratoire associée à au moins une anomalie aux explorations fonctionnelles respiratoires.

**Fonction surrénale:** l'évaluation était réalisée par un test standard au Synacthène®: mesure de la cortisolémie totale basale immédiatement avant l'injection d'ACTH (0,25 mg IVD) suivie de deux dosages à 30 et 60 minutes. Le delta de cortisolémie était calculée selon : [ cortisolémie maximale - cortisolémie basale ].

**Insuffisance surrénale:** cortisolémie basale inférieure à 15 µg/dl (413 nmol/l) et/ou delta inférieur à 9 µg/dl (248 nmol/l) après stimulation.

**Fonction surrénale adaptée:** cortisolémie basale supérieure à 15 µg/dl et delta supérieur à 9 µg/dl après stimulation.

**Pneumonie nosocomiale:** association d'au moins deux signes cliniques parmi:

- ➡ température corporelle > 38,0°C ou < 36.0°C
- ➡ hyperleucocytose > 12000/ml ou leucopénie < 4000/ml
- ➡ sécrétions pulmonaires purulentes

avec une image pulmonaire radiologique nouvelle ou modification d'une ancienne image. Le diagnostic doit être confirmé par la positivité d'un prélèvement bactériologique pulmonaire distal protégé quantitatif avec un seuil de détection pré-défini (10<sup>4</sup> UFC/ml pour un lavage broncho-alvéolaire; 10<sup>3</sup> UFC/ml pour une brosse bronchique ou un prélèvement protégé non fibroscopique). Une pneumonie nosocomiale était définie par une survenue ultérieure à la 48<sup>ème</sup> heure de l'hospitalisation et qui n'était pas en incubation au moment de l'admission.

**Immunosuppression:** état consécutif à la prise de médicament immunosuppresseur (anti-rejet, glucocorticoïde, anti-tumor necrosis factor alpha, cyclosporine, cyclophosphamide), au Virus de l'Immunodéficience Humaine ou à un cancer évolutif.

**Infections (autres):**

**Trachéobronchite:** association d'au moins deux signes cliniques (température > 38,0°C; hyperleucocytose > 12000/ml ou leucopénie < 4000/ml, sécrétions pulmonaires purulentes) avec isolement d'un pathogène dans un prélèvement bactériologique pulmonaire distal mais sans modification à la radiographie thoracique.

**Infection urinaire:** température > 38,2°C associée à une leucocyturie (>10000/ml) et une bactériurie (>10<sup>3</sup> UFC/ml) sans autre foyer infectieux en cours au moment du prélèvement urinaire.

**Bactériémie:** une hémoculture positive (ou deux en cas de *Staphylococcus coagulase negative*).

**Infection du site opératoire:** issue de pus d'une incision chirurgicale ou déhiscence de cicatrice associée à de la fièvre.

**Obésité:** Indice de masse corporelle (Poids/taille<sup>2</sup>) supérieur à 30.

**Défaillance d'organe:**

**Acute Lung Injury:** ratio pression partielle artérielle en oxygène sur fraction inspirée d'oxygène (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) entre 200 et 300 avec infiltrats bilatéraux à la radiographie thoracique et absence d'élévation des pressions auriculaires gauches.

**Syndrome de détresse Respiratoire Aigu Sévère:** ratio pression partielle artérielle en oxygène sur fraction inspirée d'oxygène (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) < 200 avec infiltrats bilatéraux à la radiographie thoracique et absence d'élévation des pressions auriculaires gauches.

**Insuffisance rénale aiguë:** oligurie (<0,3 ml/kg/hr durant 24 heures ou plus) ou augmentation de plus de 300% par rapport à la créatinémie basale.

**Défaillance hématologique:** numération plaquettaire inférieure à 50000/ml en dehors d'un choc hémorragique.

**Défaillance hépatique:** bilirubinémie supérieure à 50 mmol/l associée à un taux de prothrombine inférieur à 40%

**Choc:** hypotension (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg) réfractaire au remplissage vasculaire avec nécessité d'un traitement par amines vaso-actives.

## 7.2. Annexe 2 : Score de Glasgow

Le score de Glasgow évalue l'état de conscience des traumatisés crâniens. Il se calcule en sommant le score de trois items: ouverture des yeux, réponse verbale et réponse motrice. Il est compris entre 3 et 15.

| Ouverture des yeux | Réponse verbale      | Réponse motrice                                          |
|--------------------|----------------------|----------------------------------------------------------|
| 1 - nulle          | 1 - nulle            | 1 - nulle                                                |
| 2 - à la douleur   | 2 - incompréhensible | 2 - extension stéréotypée<br>(rigidité de décérébration) |
| 3 - au bruit       | 3 - inappropriée     | 3 - flexion stéréotypée<br>(rigidité de décortication)   |
| 4 - spontanée      | 4 - confuse          | 4 - évitement                                            |
|                    | 5 - normale          | 5 - orientée                                             |
|                    |                      | 6 - aux ordres                                           |

### 7.3. Annexe 3 : Injury Severity Score (ISS) et Abbreviated Injury Score (AIS)

#### La cotation des lésions multiples

L'échelle AIS résulte d'un consensus fondé sur un repère anatomique qui classe une blessure au sein d'un territoire corporel selon une échelle de sévérité à 6 chiffres variant de 1 (blessure mineure) à 6 (au-delà de toute ressource thérapeutique). L'AIS ne comprend pas d'évaluation des effets conjugués des associations lésionnelles chez les victimes.

| Cotation | Sévérité des lésions                     |
|----------|------------------------------------------|
| 1        | Mineure                                  |
| 2        | modérée                                  |
| 3        | Sérieuse                                 |
| 4        | Sévère                                   |
| 5        | Critique                                 |
| 6        | Maximale- au delà de toute thérapeutique |

L'AIS Maximum (MAIS) est l'AIS le plus élevé recensé chez un blessé ayant subi des lésions multiples. Il est utilisé par les chercheurs pour définir le niveau global de sévérité des lésions. Son intérêt demeure important dans la recherche sur l'évolution des blessures accidentelles en fonction de la conception des véhicules. Cependant, dans les recherches en traumatologie, le MAIS a été jugé insuffisant en raison de sa relation non linéaire avec le risque de décès. De plus, les taux de mortalité varient significativement au sein de chaque valeur d'AIS pour chaque lésion principale en fonction de l'AIS de la seconde blessure la plus sévère.

**L'Injury Severity Score (ISS)** publié en 1974 par Baker fournit une bien meilleure corrélation entre la gravité globale des blessures et la probabilité de survie. L'ISS est la somme des carrés des AIS les plus élevés observés sur trois territoires corporels (voir plus loin ses modalités de calcul).

#### Utilisation de la classification

##### Structure

La classification AIS est divisée par commodité en neuf régions selon l'ordre suivant : TÊTE (crâne et cerveau), FACE (y compris oreille et œil), COU, THORAX, ABDOMEN ET CONTENU PELVIEN, COLONNE VERTÉBRALE, MEMBRE SUPÉRIEUR, MEMBRE INFÉRIEUR, et LÉSIONS EXTERNES. Ces régions sont différentes des six régions corporelles utilisées dans le calcul de l'ISS expliqué plus loin. Ces différences doivent être soigneusement prises en compte de façon à éviter des erreurs lors de l'attribution des lésions à la région corporelle adéquate pour le calcul de l'ISS.

Dans chaque région, à l'exception de COLONNE VERTÉBRALE, et de LÉSIONS EXTERNES, les lésions sont, à l'intérieur de chacun des types de structure anatomique (zone entière, vaisseaux, nerfs, organes internes, squelette) classées selon l'ordre alphabétique

anglais des structures anatomiques spécifiques. Les régions MEMBRE SUPÉRIEUR et MEMBRE INFÉRIEUR possèdent en plus, des regroupements concernant les muscles, tendons et ligaments. Dans la plupart des cas le degré de sévérité est croissant pour chaque regroupement anatomique.

### **Calcul de l'Injury Severity Score (ISS)**

L'ISS est la **somme des carrés des AIS les plus élevés des trois régions corporelles** les plus atteintes. Les six régions corporelles utilisées dans l'ISS sont les suivantes :

1. Tête ou Cou
2. Face
3. Thorax
4. Abdomen et contenu pelvien
5. Membres ou ceinture pelvienne
6. Externes (toute la surface cutanée)

- Les lésions de la tête ou du cou comprennent les lésions cérébrales et de la colonne cervicale ainsi que les fractures du crâne et de la colonne cervicale.
- Les lésions de la face incluent celles intéressant la bouche, les oreilles, les yeux, le nez et les os de la face.
- Les lésions du thorax et du contenu de l'abdomen ou du bassin comprennent toutes les blessures des organes internes de l'une ou l'autre de ces cavités. Les blessures du thorax incluent aussi celles du diaphragme, de la cage thoracique, et de la colonne dorsale. Les lésions de la colonne lombaire sont incluses dans le contenu abdomino-pelvien.
- Les lésions des membres, de la ceinture scapulaire, ou de la ceinture pelvienne comprennent les entorses, fractures, luxations et amputations à l'exception de celles de la colonne vertébrale, du crâne et de la cage thoracique.
- Les lésions externes incluent les plaies, contusions, abrasions et brûlures indépendamment de leur localisation sur la surface du corps.

## **7.1. Annexe 4: Feuille de consentement**

### **INTÉRÊT DU TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALE RELATIVE PAR HYDROCORTISONE CHEZ LES PATIENTS POLYTRAUMATISÉS**

**INFORMATION de la famille OU de la personne de confiance du patient.**

Madame, Monsieur,

Nous proposons à votre proche de participer à une étude avec bénéfice individuel direct. Avant de décider si vous acceptez que votre proche y prenne part, merci de lire soigneusement les informations qui suivent. Nous sommes également là pour répondre à toutes vos questions.

Votre proche est hospitalisé en service de réanimation pour un traumatisme grave. La prise en charge habituelle nécessite une assistance respiratoire initiale. Il existe un risque fréquent de développer une pneumonie. Cette infection est une complication grave qui fragiliserait l'état de santé de votre proche, et pourrait même engager son pronostic vital. Malgré l'utilisation de tous les moyens habituellement conseillés pour diminuer ce risque, nous savons que près d'un tiers des traumatisés présenteront cette complication. Des études récentes chez les victimes d'un traumatisme grave ont montré que la moitié des patients développent une défaillance relative des glandes surrénales, c'est à dire qu'elles ne libèrent naturellement pas assez de cortisol. Dans ce cas, le risque de pneumonies serait plus élevé, touchant près de 50% des malades.

#### **BUT DE L'ETUDE**

Le but de cette étude est donc de savoir si le traitement de cette défaillance des glandes surrénales diminue bien le risque de pneumonie et des autres complications secondaires au traumatisme (autres infections nosocomiales, défaillance d'organes).

Ce travail de recherche auquel nous vous proposons de faire participer votre proche ne pourra répondre objectivement à la question que si un tirage au sort décide si oui ou non, de l'hydrocortisone sera ajoutée dans les perfusions.

Ce projet s'adresse à 180 patients de plus de 15 ans, hospitalisés en réanimation pour prise en charge d'un traumatisme grave, nécessitant une assistance respiratoire de plus de 48 heures. Il sera réalisé dans 5 hôpitaux français sur une période de 2 ans. Le promoteur de cette recherche est le CHU de Nantes.

#### **BENEFICES ATTENDUS ET RISQUES POTENTIELS**

Aucune étude n'a encore été réalisée pour évaluer ce traitement chez les patients victimes d'un traumatisme grave. Nous faisons l'hypothèse que la correction de cette défaillance surrénale relative permettra de diminuer pour votre proche le risque de complications secondaires au traumatisme.

Les bénéfices attendus sont une diminution des risques de pneumonies, des autres infections nosocomiales, des défaillances d'organe (poumons, cœur, reins, foie), ainsi qu'une amélioration de sa tension artérielle.

Pour traiter cette défaillance des glandes surrénales, nous proposons d'utiliser de l'hydrocortisone, molécule très proche de l'hormone naturelle qui fait éventuellement défaut à votre proche. Ce médicament est utilisé par voie intra veineuse depuis plus de trente ans chez l'homme. Les doses proposées dans cette étude sont celles habituellement utilisées pour compenser toute dysfonction de la glande surrénale. Des études récentes ont montré que de faibles doses diminuent la mortalité due aux infections sévères.

Utilisé dans ses indications habituelles, la tolérance de ce traitement est bonne. Les effets indésirables connus de ce traitement utilisé à forte dose (saignement digestif, élévation du taux de sucre dans le sang, infections) ne sont habituellement pas observés aux doses proposées pour cette étude. Si toutefois l'un de ces effets secondaires survenait, le traitement approprié serait entrepris immédiatement.

Il est bien entendu que la participation de votre proche à cet essai est librement consentie et volontaire, et que vous pouvez la refuser, ce choix n'affectant en rien la qualité des soins auxquels votre proche a droit. De même, si vous deviez changer d'avis après avoir accepté de participer, vous pourriez interrompre la participation de votre proche à tout moment, sans donner vos raisons, et sans aucun préjudice quant à la qualité de la prise en charge médicale. D'autres parts, votre participation pourra aussi à tout moment être arrêtée par le médecin en charge de votre proche s'il la jugeait néfaste pour sa santé.

## **METHODOLOGIE, CONTRAINTES ET DUREE DE L'ETUDE**

Comme les données médicales disponibles actuellement sont insuffisantes pour affirmer cette hypothèse, l'évaluation de l'hydrocortisone se fera par comparaison avec l'action d'une substance inactive (un placebo). Cette procédure est la règle pour permettre de déterminer l'efficacité du traitement car il est possible que ce traitement n'apporte pas plus de bénéfice que celui de la prise en charge habituelle d'un traumatisme grave.

Cette attribution est déterminée par tirage au sort (randomisation) de telle sorte que la totalité des patients est répartie d'emblée de manière aléatoire dans deux groupes différents : la moitié l'hydrocortisone, et l'autre moitié le placebo. Pour ne pas perturber l'objectivité de notre jugement, ni vous, ni nous ne serons informés de la nature du traitement administré. Cette procédure dite « double aveugle », peut être levée. Si nécessaire, le médecin qui s'occupe de votre proche pourra alors facilement savoir s'il s'agit de l'hydrocortisone ou du placebo.

Si votre proche participe à cette étude, il recevra le traitement maximal habituel adapté à ses lésions et éventuelles complications. La seule différence sera une perfusion contenant soit de l'hydrocortisone, soit du placebo, débutée juste après l'évaluation de sa fonction surrénale.

Cette évaluation est réalisée par un dosage sanguin du cortisol après stimulation par injection intraveineuse de synacthène®. Ce test est couramment pratiqué en médecine. Sa tolérance est bonne. Dans l'heure qui suit la stimulation, on dose le taux de cortisol dans le sang à trois reprises. Dans les mêmes prélèvements, nous doserons trois marqueurs de l'inflammation qui sont contrôlés par les glandes surrénales.

L'hydrocortisone sera administrée par voie intra veineuse continue à la dose de 200 mg / jour. Le traitement devra être débuté dans les 24 premières heures qui suivent l'entrée dans le

service de réanimation. Il sera poursuivi 7 jours si les dosages sanguins confirment le diagnostic de dysfonction surrénale. Il sera arrêté précocement dans le cas contraire. En cas d'anomalie initiale et grâce au même test de stimulation, nous contrôlerons la normalisation de la fonction des glandes surrénales en fin de traitement (à J8).

En cas de défaillance surrénale initiale, la surveillance est réalisée sur 28 jours avec administration du traitement pendant les 7 premiers jours. Votre proche pourra quitter l'hôpital avant la fin de l'étude si son médecin juge son état satisfaisant. Si le traitement est rapidement arrêté en raison d'une fonction surrénale normale, la surveillance de votre proche ne durera que 7 jours, sans second bilan.

Votre consentement écrit est demandé avant l'inclusion et la participation de votre proche dans l'étude. Il lui sera ensuite attribué un traitement. Son propre accord sera demandé dès que son état lui permettra de comprendre.

Pour l'ensemble de l'étude, nous prélèverons donc au total 8 tubes de 5 millilitres de sang en plus de ce qui aurait habituellement été fait pour votre proche, ce qui est minime.

## **ASPECTS LEGAUX**

Le CHU de Nantes, promoteur du projet, a pris toutes les dispositions prévues par la loi pour la protection de votre proche (notamment la souscription d'une assurance couvrant le projet, conformément à la loi n°88-1138 du 20.12.88 modifiée par la loi du 25.07.1994).

Cet essai a été soumis au Comité Protection des Personnes se prêtant à la Recherche biomédicale (CPP) des Pays de Loire siégeant à Angers et a reçu un avis favorable le .....

Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL en application des articles 40-1 et suivants de la loi " Informatique et Libertés " du 06.01.1978. Les données médicales concernant votre proche, recueillies dans le cadre de l'étude, font l'objet d'un traitement informatique et ne seront transmises qu'au promoteur de l'étude ainsi que, le cas échéant, aux autorités sanitaires habilitées, dans des conditions garantissant leur confidentialité. Vous pouvez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès du médecin en charge de l'essai.

Les informations médicales confidentielles concernant votre proche pourront être consultées par le promoteur de l'essai et éventuellement un représentant des Autorités de Santé. Ces personnes sont soumises au secret médical. Les résultats de l'essai pourront faire l'objet d'une publication scientifique qui ne fera apparaître aucune donnée individuelle nominative de votre proche.

Si après avoir consenti que votre proche participe à l'essai, de nouvelles informations concernant la prévention des infections acquises à l'hôpital ou sur l'hydrocortisone sont disponibles, ou si le déroulement de l'étude est modifié de telle sorte qu'il pourrait remettre en cause la participation de votre proche, le médecin en charge de l'étude vous communiquera ces informations et s'assurera que vous souhaitez que votre proche continue l'essai.

Nous vous remercions de votre compréhension et de votre collaboration.

Si vous avez d'autres questions concernant cette recherche, veuillez contacter votre médecin ou le médecin investigateur principal de l'étude :

**Médecin à contacter :Dr. Pierre Joachim MAHE**  
**Secrétariat de réanimation chirurgicale CHU de Nantes 02 40 08 73 81**

# Intérêt du traitement de l'insuffisance surrénale relative par hydrocortisone chez les patients polytraumatisés

## CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

Je soussigné(e) Mr ou Mme.....  
Lien de parenté avec le patient : .....  
Adresse : .....  
.....  
.....  
.....

Déclare avoir été informé(e) du but et des modalités pratiques de l'étude comparative sur traitement par hydrocortisone de l'insuffisance surrénale relative menée par le CHU de Nantes.

Il m'a bien été précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser.

J'accepte que mon proche Mr ou Mme .....  
..... y participe.

Mon consentement ne décharge pas les investigateurs de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la Loi. Je conserve le droit de retirer mon consentement à tout moment. Je suis libre d'arrêter à tout moment ma participation, sans avoir à en préciser les raisons, et sans préjudice quant à la qualité des soins apportés à mon proche. Je m'engage toutefois à en avertir le réanimateur. En cas de retrait de mon consentement avant le début de l'intervention, mon proche sera traité selon les méthodes habituelles.

Les données qui concernent mon proche resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les médecins désignés par le Docteur Pierre Joachim MAHE et, éventuellement, par un représentant du CHU de Nantes ou des autorités de santé,. Les données recueillies pourront faire l'objet d'un traitement informatisé ; le droit d'accès et de rectification prévu par la loi « informatique et libertés » pourra être exercé à tout moment auprès des investigateurs ou par l'intermédiaire du médecin de mon choix (article 40 de la loi 8.17 du 6 janvier 1978).

Des informations complémentaires pourront à tout moment être obtenues en contactant le Dr Pierre Joachim MAHE.

Après en avoir discuté et obtenu réponses à mes questions, j'accepte librement de donner mon consentement pleinement éclairé pour la participation de mon proche à cet essai clinique.

Fait à ....., le .....

Fait à.....le.....

Nom et signature du médecin :

Signature de la personne de confiance

Titre de Thèse: **TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALE CHEZ LES POLYTRAUMATISÉS - ETUDE HYPOLYT**

---

### **RESUME**

**Contexte:** Le traitement par hydrocortisone de l'insuffisance surrénale (IS) post traumatique n'est pas documenté.

**Matériel et Méthodes:** Essai multicentrique, en double aveugle, randomisé contre placebo (NCT00563303). Critères d'inclusion: polytraumatisme (Injury Severity Score > 15), âge > 15 ans, ventilation mécanique > 48 heures, délai d'inclusion < 36 heures, consentement d'un proche. 150 polytraumatisés ont été randomisés pour recevoir de l'hydrocortisone (200 mg/jour) pendant 7 jours versus placebo. En cas de fonction surrénale adaptée (test standard au Synacthène®), le traitement était arrêté (<48 heures). Le critère principal était le risque de pneumonies nosocomiales (PN) à J28. Analyse du critère principal par modèle de Cox stratifié suivi d'une analyse de sensibilité (mortalité = événement compétitif).

**Résultats:** Sur 149 patients (1 retrait de consentement), 36 (24%) avaient une fonction surrénale adaptée. Parmi les 113 (76%) avec une IS, 56 (38%) ont reçu l'hydrocortisone et 57 (38%) le placebo. A J28, l'incidence de PN était inférieure dans le bras hydrocortisone (35,7% *versus* 54,4%; P = 0,01). Parmi les patients ayant une fonction surrénale adaptée, 14 (38,9%) ont développé une PN à J28 (NS *versus* les 2 autres groupes). L'hydrocortisone diminuait les durées de recours aux amines vasoactives (P = 0,04), de ventilation mécanique (P < 0,001) et d'hospitalisation en réanimation (P = 0,002) A J8, 62,5% des patients du groupe hydrocortisone et 33,3% du groupe placebo étaient en IS (P<0,001). Les incidences des décès et des événements indésirables n'étaient pas différentes entre les groupes.

**Discussion:** L'IS est fréquente après un polytraumatisme. L'hydrocortisone diminue l'incidence des PN et la durée de ventilation mécanique chez les polytraumatisés avec IS.

---

### **MOTS CLES**

Traumatisme, Polytraumatisme, Insuffisance surrénale, Pneumonies, Pneumonies acquises sous ventilation mécanique, Infections Nosocomiales, Défaillance d'organe, Unité de soins intensifs.