

Manifestations endocriniennes liées au sepsis

Endocrine Disorders during Sepsis

V. Maxime^a, D. Annane^{b,*}

^a Service de réanimation médicale et infectieuse, hôpital Bichat, Paris, France

^b Service de réanimation médicale, hôpital Raymond-Poincaré (APHP), faculté de médecine, Paris-Ile-de-France-Ouest (UVSQ),
104, boulevard Raymond-Poincaré,
92380 Garches, France

Résumé

Au cours du sepsis, il existe un dérèglement des différents axes endocriniens, traduction soit d'une phase d'adaptation, soit d'un dépassement des systèmes de contrôle. L'axe hypothalamohypophysurrénal est le plus souvent hyperstimulé, expliquant l'élévation de la cortisolemie basale. Dans 50 % des cas, l'évolution peut se faire vers une insuffisance surrénale, relative ou totale, de mauvais pronostic, diagnostiquée par le test au synacthène. Il a alors été démontré que l'adjonction d'un traitement hormonal substitutif de sept jours améliorerait la morbidité des patients en insuffisance surrénale. L'hyperglycémie retrouvée dès la phase initiale du sepsis est-elle aussi marqueur de mauvais pronostic. Elle est la conséquence d'une insulino-résistance et d'une augmentation de sécrétion des hormones de contre-régulation. Cependant, lorsque les mécanismes de régulation sont dépassés, il existe une hypoglycémie, de très mauvais pronostic. Le syndrome de basse T3 et/ou basse T4 se traduit par un défaut de l'hormone active dans le sang. L'origine haute (hypophysaire) ou basse (thyroïdienne) n'a jusqu'à présent pas été mise en évidence, pas plus d'ailleurs que l'intérêt de l'adjonction d'une opothérapie substitutive. La vasopressine peut être anormalement abaissée au cours des états de choc, notamment à la phase tardive du choc septique, et la place d'un traitement substitutif est en cours d'évaluation.

© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Sepsis is characterised by marked derangement of hormonal profiles resulting from stress related activation of the hypothalamic and pituitary glands. Subsequently, serum cortisol levels are usually increased in relation to the severity of the systemic inflammatory response. However, about 50% of patients with severe sepsis present with adrenal insufficiency and a poor prognosis. This condition can be diagnosed using a standard short corticotropin test and may be reversed by cortisol replacement. Similarly, blood glucose levels are increased at the very early phase of septic shock and hyperglycaemia is associated with increased morbidity-mortality. It results mainly from tissues resistance to insulin, and enhanced synthesis of the counter-regulatory hormones. Nevertheless, hypoglycaemic episodes are frequent in the late phase of septic shock and also carries a poor prognosis. The euthyroid sick syndrome is characterised by lack of active circulating hormones. Its mechanisms are poorly understood and there is no evidence for any benefit from thyroid hormones substitution in septic shock. Finally, vasopressin may also be decreased during septic shock, mostly at the late course of the disease. The role of vasopressin replacement therapy is currently under investigation.

© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Hormones stéroïdes ; Glucose ; Hormone antidiurétique ; Hormones thyroïdiennes ; Opothérapie substitutive

Keywords: Steroid hormones; Glucose; Vasopressin; Thyroid hormones; Hormone replacement therapy

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : djillali.annane@rpc.ap-hop-paris.fr (D. Annane).

L'organisme est pourvu de systèmes de contrôle, garant de l'homéostasie des grandes fonctions : le système hormonal et le système nerveux autonome décrits par *Sterling* et *Eyer* sous le terme « allostasis » [1,2]. Lors d'une agression, quelle qu'elle soit, la survenue et l'intensité des perturbations des systèmes biologiques vont dépendre de la réponse intégrée de ces deux systèmes.

1. Axe hypothalamohypophysosurrénal

1.1. Axe glucocorticoïde

La phase initiale du sepsis est marquée par une activité inflammatoire intense, liée à la reconnaissance par le système de défense immunitaire de certains composants des espèces bactériennes (endotoxines des bactéries à Gram négatif, peptidoglycanes, acide teichoïque) appelés « pathogen associated molecular pattern » (PAMP) et aux antigènes des bactéries à Gram positif [3]. Il en résulte une cascade d'événements aboutissant à une activation systémique de la coagulation et une activité prédominante de médiateurs pro-inflammatoires. Parallèlement, dans le but de rétablir l'homéostasie, des processus fibrinolytiques et anti-inflammatoires sont activés. Ainsi, plus on s'éloigne du début de l'agression, plus l'activité anti-inflammatoire domine. Schématiquement, on considère trois états :

- le syndrome de réponse inflammatoire systémique ou SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) ;
- le syndrome de réponse anti-inflammatoire « compensatrice » ou CARS (*Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndrome*) ;
- l'état d'homéostasie ou MARS (*Mixed Antagonist Response Syndrome*) [4].

Les glucocorticoïdes influencent le recrutement et la fonction des différentes cellules inflammatoires, régulent la synthèse et l'activité de nombreuses protéines de l'inflammation, telles les cytokines, l'oxyde nitrique, la cyclo-oxygénase type II et la phospholipase A2 [5,6]. Ils déterminent l'état de la réponse de l'hôte, SIRS, CARS, MARS.

Au cours du sepsis, on observe une augmentation du cortisol plasmatique, proportionnelle à la sévérité même du sepsis. Cette augmentation fait suite à une perte du cycle nyctéméral du cortisol, par accroissement de production de CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*) et d'ACTH, (*Adreno CorticoTrophine Hormone*) laquelle est dépendante des cytokines pro-inflammatoires circulantes, de l'activation des fibres afférentes vagales au site de l'agression et de la diminution du rétrocontrôle négatif du cortisol [7].

Par ailleurs, au cours du sepsis, la fraction libre, active, du cortisol est augmentée, par plusieurs mécanismes incluant :

- une diminution de la « cortisol binding globuline » (CBG), fixant 90 % du cortisol plasmatique (liaison de haute affinité mais de faible capacité) [8] ;
- au niveau même du site infectieux, une augmentation du clivage du complexe protéine–transporteur par des élastases sécrétées par les polynucléaires neutrophiles ;

- une augmentation de la conversion de la cortisone en cortisol. Un stress aigu et intense va ainsi simuler biologiquement un syndrome de Cushing ACTH dépendant (réponse protectrice importante).

Les interactions entre les cytokines et l'axe hypothalamohypophysosurrénal vont jouer un rôle complexe. Les cytokines circulantes pro-inflammatoires, telles que le *tumor necrosis factor α* (TNF α), les interleukines (IL) -1, IL-6, IL-2, induisent une libération de vasopressine et de CRH. À l'inverse, les cytokines anti-inflammatoires, telles IL-1 *receptor antagonist* (IL-1ra), IL-10, IL-13, sont également capables de régulation au niveau hypothalamique et hypophysaire. D'autre part, on peut noter l'expression de médiateurs de l'inflammation tels que l'IL-1 β et le NO (*Nitric Oxide*) au niveau de nombreuses régions cérébrales, notamment au niveau de l'hypothalamus [7]. Enfin, l'IL-6, le TNF α et leurs récepteurs sont également exprimés au niveau surrénal suggérant un mécanisme de régulation locale de synthèse du cortisol de type paracrine–autocrine [9,10].

Au cours du sepsis, l'augmentation des glucocorticoïdes plasmatiques vise à rétablir l'homéostasie cardiovasculaire. Au niveau cardiaque, ils augmentent le nombre et l'affinité des récepteurs β adrénergiques pour leurs agonistes [11,12]. Au niveau vasculaire, ils augmentent la sensibilité aux catécholamines [13]. Les mécanismes demeurent incertains et pourraient inclure :

- une facilitation de couplage agoniste récepteur ;
- une augmentation du calcium intracellulaire ;
- une inhibition de la NO synthase inductible (iNOs) ou de la cyclo-oxygénase II (Cox II).

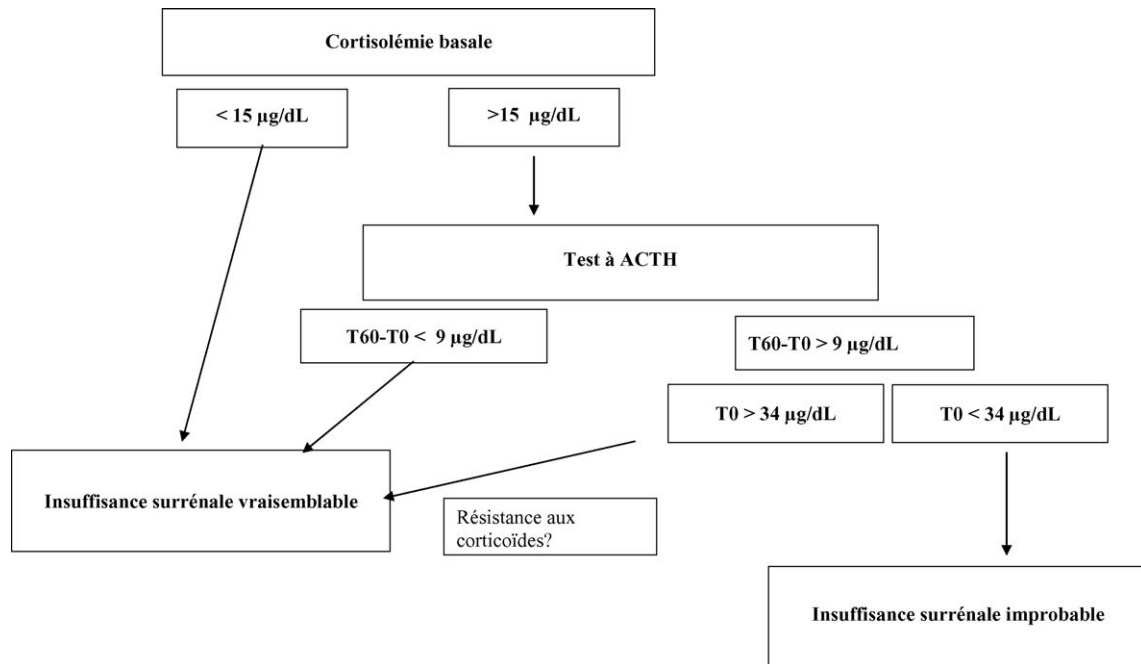
Cette augmentation des glucocorticoïdes a également pour objectif une compartimentation de la réponse inflammatoire, et une redistribution du glucose vers les cellules insulino-indépendantes (neurones et cellules inflammatoires notamment).

Cependant, la réponse glucocorticoïde est insuffisante dans 30 à 70 % des sepsis, en raison soit d'une insuffisance surrénale, de mauvais pronostic [14–16], ou d'une résistance périphérique au glucocorticoïdes [17]. Plusieurs mécanismes sont proposés et sont probablement intriqués [18,19] :

- un défaut de synthèse du cortisol, soit irréversible, par destruction anatomique des surrénales (syndrome de Waterhouse Friderichsen) ou de l'hypophyse (syndrome de Sheehan), soit réversible, lié à des inhibitions enzymatiques aux trois étages de l'axe, par des médiateurs de l'inflammation ou par des médicaments (étomidate, kétoconazole) ;
- une diminution du transport du cortisol ou du découplage au niveau tissulaire entre la CBP (*Cortisol-Binding Protein*) et le cortisol (activité antiélastase) ;
- une diminution du nombre ou de l'affinité du récepteur aux glucocorticoïdes ;
- une conversion excessive du cortisol en cortisone, inactive.

Au plan clinique, l'installation rapide de l'insuffisance surrénale ne permet pas le développement de signes spécifiques

Tableau 1
Arbre décisionnel



tels l'hyperpigmentation ou le vitiligo. Les autres signes cliniques sont non spécifiques. Toutefois, au cours du sepsis, une instabilité hémodynamique, la pérennisation de l'inflammation alors que l'infection est contrôlée, une hypoglycémie, une hyperéosinophilie doivent faire évoquer une insuffisance surrénale. Le diagnostic sera confirmé soit par un cortisol plasmatique inférieur à 15 $\mu\text{g/dl}$, soit par un cortisol plasmatique supérieur à 15 $\mu\text{g/dl}$ mais une augmentation du cortisol inférieure à 9 $\mu\text{g/dl}$, après 250 μg d'ACTH [19] (Tableau 1).

Par ailleurs, un cortisol basal supérieur à 34 $\mu\text{g/dl}$ et une augmentation de cortisol après ACTH supérieure à 9 $\mu\text{g/dl}$ suggèrent une résistance tissulaire aux glucocorticoïdes, laquelle nécessite, pour certains auteurs [18], un traitement substitutif, au même titre que l'insuffisance surrénale (Tableau 1). Ce concept ne fait pas, à l'heure actuelle, l'unanimité, Cooper et Stewart considérant cette réponse comme adaptée [19].

Au plan thérapeutique, le traitement substitutif par hydrocortisone (200 à 300 mg/24 heures pendant au moins 7 à 11 jours), associé le cas échéant à de la 9- α fludrocortisone (50 $\mu\text{g/jour}$) atténue le syndrome de réponse inflammatoire systémique, améliore l'hémodynamique, réduit la durée du choc et améliore la survie à court et long terme [20]. Cependant, chez les patients sans insuffisance surrénale, dont l'augmentation de cortisol plasmatique est supérieure à 9 $\mu\text{g/dl}$ après 250 μg d'ACTH, le traitement substitutif par corticoïdes ne modifie ni la durée du choc ni la probabilité de survie [20]. Aussi, la recommandation pour la pratique est de réaliser un test à l'ACTH suivi immédiatement de la mise en route du traitement hormonal substitutif, devant tout choc septique dépendant de catécholamines. Dès l'obtention des résultats du test, le traitement sera poursuivi pour une durée de sept

jours chez les patients non répondeurs à l'ACTH ou ceux dont la cortisolémie basale est très basse ($< 15 \mu\text{g/dl}$). En revanche, pour les patients répondeurs à l'ACTH, le traitement sera interrompu à l'obtention des résultats de cortisolémie.

L'étude européenne CORTICUS devrait contribuer à affiner les modalités d'administration de l'hormonothérapie substitutive, notamment elle devrait préciser s'il est nécessaire d'arrêter progressivement le traitement pour éviter des phénomènes de rebond de l'inflammation ou de détérioration de l'état hémodynamique.

1.2. Axe minéralocorticoïde

La fonction minéralocorticoïde au cours du stress est, paradoxalement, peu étudiée, alors même que le couple rénine-aldostérone est un des principaux mécanismes de régulation de la tension artérielle chez l'homme. Il existe au cours du sepsis un hyperréninisme-hypoaldostéronisme, facteur de mauvais pronostic. L'anomalie semble située dans la cascade enzymatique, en aval de l'angiotensine II. En effet, il existe une excellente corrélation entre les dosages d'activité rénine plasmatique (ARP) et d'angiotensine II. À l'inverse, le précurseur de l'aldostérone, la 18-hydroxycorticostérone est retrouvée abaissée [21].

2. Axe glucose insuline

Le glucose joue un rôle primordial dans le métabolisme cellulaire, les processus énergétiques, la synthèse des glycoprotéines et des acides nucléiques. L'entrée du glucose dans la cellule glucose se fait par l'intermédiaire de transporteurs du glucose, permettant soit un transport facilité, via les GLUT

protéines (GLUT 1-2 –4 principalement), soit un transport actif, via les *sodium glucose transporteurs* (SGLT protéines) [22].

L'insuline agit sur le métabolisme du glucose par trois axes :

- mobilisation du pool de transporteurs de glucose, sur des cellules cibles, tels le muscle et le tissu adipeux ;
- activation de la transcription du gène de la glucokinase hépatique ;
- activation de la glycogène synthétase et inhibition de la glycogène phosphorylase.

Les autres actions de l'insuline sont une stimulation de la croissance, un rôle dans la différenciation et le trafic intracellulaire, une augmentation de la lipogenèse, glycogénèse et synthèse de protéines. Pour cela, elle se fixe à un récepteur ubiquitaire, membranaire, de la famille des tyrosines kinases, incluant l'*insulin like growth factor receptor* (IGF-1), et l'*insulin receptor related receptor* (IRR). L'insuline joue également un rôle dans l'inflammation, antagonisant l'effet de médiateurs tels le TNF [23], le macrophage migration *inhibitory factor* (MIF) et les anions superoxydes [24]. À l'inverse, elle atténue la production de protéines de la phase aiguë de l'inflammation, telles que la C-réactive protéine (CRP) et l'haptoglobine. De plus, l'insuline agit sur l'adipocyte, considéré comme cellule endocrine, sécrétrice de leptine. Or, il a été démontré que cette protéine peut, en association avec le TNF α induire, la production d'IL-6, de CRP et d'autres réactifs de la phase aiguë de l'inflammation [25].

Par opposition, le glucose est un puissant médiateur pro-inflammatoire [26], augmentant la production de radicaux libres, de l'IL-8 [27], du NF- κ B (*Nuclear Factor- κ B*) [28].

À la phase précoce du sepsis, une hyperglycémie s'installe, marqueur pronostique d'une réponse adaptative normale au stress [29]. Ainsi, au cours de l'infarctus du myocarde, le pronostic de cette hyperglycémie chez des patients non diabétiques apparaît moins bon que l'hyperglycémie des patients diabétiques ou que la normoglycémie des patients non diabétiques [30]. Cette hyperglycémie s'explique par deux mécanismes principaux : une résistance à l'insuline, principalement au niveau du foie et du tissu adipocytaire et une augmentation de sécrétion des hormones de contre-régulation : adrénaline, noradrénaline, corticoïdes, glucagon, hormone de croissance et cytokines : IL-1, IL-6, TNF α . En particulier, l'activation par le TNF α de kinases intracellulaires, génère une production accrue de céramides lesquels répriment la transcription du gène de transporteur 4 du glucose, indispensable à l'entrée du glucose dans la cellule. Il s'ensuit une néoglucogénèse non supprimée par les perfusions de glucose [31], et non contrôlée par l'apport exogène d'insuline [32,33]. Parallèlement s'installent une résistance périphérique et une augmentation de clairance de l'insuline, ainsi qu'une altération dans la phosphorylation du récepteur. La résistance à l'insuline dans le sepsis est directement proportionnelle à la sévérité de la réponse au stress [34]. D'autres troubles métaboliques, découlant du rôle de l'insuline peuvent être associés : une élévation des acides gras libres, du

glycérol, et des taux de lactates. L'adipocyte, cellule endocrine sécrétrice d'adipokines dont la leptine, influence le métabolisme et la dépense énergétique. Le déficit de cette hormone caractérise l'état d'insulinorésistance. Ainsi, l'hyperglycémie potentialise la réponse pro-inflammatoire, tandis que l'insuline joue l'effet inverse [35].

À la phase plus tardive apparaît une hypoglycémie, associée à la gravité de la maladie [36]. Ces variations sont liées à un phénomène de balance entre les taux d'insuline et de cortisol [24].

L'action physiologique de l'insuline peut être restaurée par la perfusion continue d'insuline. Or, le maintien de la normoglycémie (0,8–1,1 g/l) chez des patients de réanimation chirurgicale permet un gain de mortalité, de 40 %, ainsi qu'une diminution de la fréquence des épisodes infectieux de 46 %, des épisodes d'insuffisance rénale aiguë de 41 % et des séquelles de polyneuropathie de 44 %. Cet objectif est obtenu au moyen d'une perfusion continue d'insuline associée à des doses de charge de glucose. Les épisodes d'hypoglycémie, inhérents au traitement peuvent être prévenus par une adéquation stricte entre les doses d'insuline et l'apport glucidique [37,38]. Du fait de l'intrication étroite des différents axes hormonaux, des bénéfices démontrés de traitement substitutif par corticoïdes d'une part, et par insuline d'autre part, l'intérêt de combiner les deux hormonothérapies pour traiter le choc septique méritent d'être évalués dans un essai prospectif contrôlé.

Le mécanisme physiopathologique de l'efficacité de l'insuline testée à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, semble passer par une réduction de la production du TNF α , une augmentation de production du NO et de prostaglandines. Toutes ces actions ont pour finalité un rôle vasodilatateur puissant et antiagrégant plaquettaire. D'autres effets annexes sont proposés, notamment une action antiapoptotique.

3. Axe adrénérgique

Les catécholamines sont au nombre de trois : l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine. Elles sont sécrétées par la médullosurrénale, glande sympathoendocrine, faisant partie intégrante du système nerveux sympathique périphérique. Leur rôle sur le système cardiovasculaire et le métabolisme glucidolipidique se fait par l'intermédiaire de trois types de récepteurs dits adrénérgiques : α 1, α 2 et β (Tableau 2). La synthèse de ces hormones découle d'une cascade de réactions enzymatiques, avec pour point de départ l'hydroxylation d'un noyau tyrosine hydroxylase, aboutissant à la dopa (diphénylalanine). La dopa est de nouveau hydroxylée par la dopa décarboxylase, aboutissant à la dopamine. La décarboxylation par la dopamine hydroxylase, permet ensuite la synthèse de la noradrénaline. La *N*-méthylation par la phényléthanolamine-*N*-méthyl-transférase (PNMT), transforme enfin la noradrénaline en adrénaline. L'adrénaline est stockée dans la médullosurrénale à l'intérieur de vésicules médullaires. La noradrénaline est présente dans les granules

Tableau 2
récepteurs adrénérergiques

	Lieu d'action	Mécanisme d'action
β_1	Fibre myocardique	Force de contraction I+ Fréquence cardiaque C+ Dromotrope+ Bathmotrope+
	Lipolyse	AGL, glycérol
β_2	Fibre musculaire lisse	Vasodilatation Bronchodilatation
	Foie	Néogluco-genèse
α_1	Vaisseaux	Vasoconstriction
	Bronches	Bronchoconstriction
	Peau, œil, estomac	Contraction
α_2	R présynaptiques du SNA	Inhibition libération noradré
		Vasoconstriction
Dopaminergique		Diurétique
	Vaisseaux	Vasoconstriction

de stockage des terminaisons nerveuses périphériques sympathiques. La dopamine est principalement issue des précurseurs des catécholamines au niveau de la médullosurrénale et des terminaisons nerveuses. Une autre partie, plus infime, provient de sources multiples, parmi lesquelles on trouve les tubules rénaux. La demi-vie des catécholamines est courte : 10 à 20 secondes pour l'adrénaline. L'élimination se fait par captation, inactivation enzymatique (méthylation en métadrénaline ou normétadrénaline au niveau hépatique ou rénal ; désamination oxydative, par la monoamine-oxydase) ou excrétion rénale.

La régulation de sécrétion des catécholamines s'effectue à trois niveaux différents : hormonal, nerveux, et par un rétrocontrôle négatif au niveau des canaux calciques. La régulation hormonale est sous la dépendance du cortisol, nécessaire à l'action d'enzymes impliquées dans la synthèse des catécholamines. Cette interaction repose sur une transmission nerveuse, un effet paracrine, et sur le système vasculaire local. La régulation nerveuse met en jeu le système cholinergique parasympathique pré-ganglionnaire véhiculé par les nerfs splanchniques dont la stimulation provoque une augmentation de la synthèse des catécholamines.

Il existe une hypersécrétion d'adrénaline, responsable d'une vasoconstriction musculaire, d'une augmentation des résistances périphériques, et de la pression artérielle systolodiastolique (Tableau 2). L'objectif de cette hypersécrétion de catécholamines est d'assurer une homéostasie cardiovasculaire, immunitaire et métabolique.

Les effets régionaux de l'adrénaline sont variables : absence de vasoconstriction des artères cérébrales, réduction du flux sanguin rénal, avec diminution de la fraction de filtration sans retentissement sur la filtration glomérulaire. La vasoconstriction des artères coronaires est contrebalancée par l'augmentation du débit cardiaque. L'adrénaline provoque une hypertension artérielle pulmonaire. Au niveau hépatique, l'adrénaline stimule la néogluco-genèse et la glycogénolyse, en agissant sur les récepteurs β_2 ou α_1 selon l'espèce et le stade de développement. L'effet hyperglycémiant est indépendant des variations de l'insulinémie et de la glucagoné-

mie. En situation normale, la concentration d'adrénaline est insuffisante pour stimuler les récepteurs hépatiques. Les catécholamines augmentent la glycogénolyse, avec production de lactates, sans hyperglycémie, par le biais d'un effet β_2 adrénérergique pur. Au niveau rénal, les catécholamines augmentent la néogluco-genèse, par un mécanisme impliquant le calcium et l'AMPc (Adenoside MonoPhosphate cyclique). Par ailleurs, elles contrôlent le tonus vasomoteur rénal, la filtration glomérulaire, la sécrétion de rénine, l'activité de l'hormone antidiurétique, la réabsorption tubulaire de sodium. De plus, l'adrénaline stimule la sécrétion de glucagon (effet β_2), et inhibe la sécrétion d'insuline (effet α_2).

4. Axe thyroïdien

Les hormones thyroïdiennes périphériques sont la thyroxine, encore appelée la 3,5,3',5'-tétrai-iodothyronine, ou T4, subissant une désiodation périphérique en 3,5,3'-tri-iodothyronine ou T3, hormone biologiquement active. Leur synthèse est sous la dépendance de la TSH (*Thyreo Stimuline Hormone*) hypophysaire, elle-même sous la dépendance de la TRH (*Thyroid Releasing Hormone*) hypothalamique. Leur rôle est essentiel dans la croissance et la maturation du système nerveux central. Au niveau organique et métabolique, les hormones thyroïdiennes exacerbent tous les processus physiologiques. Cela se traduit, au plan cardiovasculaire, par une potentialisation des processus β adrénérergiques, à l'origine d'effets inotrope, chronotrope, bathmotrope et dromotrope positifs. La motilité et le transit digestif sont accélérés. L'absorption intestinale de glucose est accélérée, en parallèle à une diminution de la gluconéogenèse, dont la résultante est une hyperglycémie. Le catabolisme lipidique est également accru.

Le syndrome de basse T3-T4 a été décrit il y a 20 à 30 ans environ, chez des patients à jeun ou malades (sepsis, chirurgie, infarctus du myocarde, pontage, transplantation, insuffisance cardiaque, hépatique, rénale, cancers, dénutrition, maladies inflammatoires...). Ces patients présentent un syndrome de basse T3-T4, selon la sévérité du retentissement général de la maladie (et non pas en fonction de la sévérité de la maladie elle-même). Cet état est appelé par les anglo-saxons « euthyroid sick syndrome », préjugant de l'absence d'hypothyroïdie clinique, ou « non thyroidal illness syndrome » (NTIS), alternative terminologique ne présumant pas du statut métabolique des hormones thyroïdiennes [39]. Cependant, il est à noter que les chiffres d'hypothyroxinémie sont corrélés à la mortalité : un taux de T4 inférieur à 4 $\mu\text{g/dl}$ est corrélé à une probabilité de décès de 50 % ; si le taux de T4 est inférieur à 2 $\mu\text{g/dl}$, alors la probabilité de décès passe à 80 %.

Les anomalies clinicobiologiques retrouvées sont mal connues, probablement d'origine multifactorielle, mais en aucun cas en relation avec une localisation thyroïdienne ou hypophysaire de la maladie. De ce fait, cette pathologie est le plus souvent réversible, lors de la guérison de la maladie sous-jacente.

Première étape de la maladie, le syndrome de basse T3 est fréquent au cours des maladies non thyroïdiennes et sous l'effet de certains médicaments (amiodarone, β bloquants, glucocorticoïdes) pouvant intervenir à différents niveaux de dysrégulation. Il affecte 40 à 70 % des patients hospitalisés pour une maladie générale sévère. Le profil hormonal associe FT3 basse, FT4 normale ou modérément augmentée ; la TSH est normale.

Le syndrome de basse T3-T4, de survenue plus tardive, est retrouvé préférentiellement chez les patients en unité de soins intensifs. La diminution de T4 s'observe dans un délai de 24 à 48 heures, et est corrélée à un mauvais pronostic. Le profil hormonal sera FT3 et FT4 basses, TSH normale ou diminuée, dans les situations les plus critiques, mais restant détectable (0,05 à 0,15 μ U/ml). Lors de la guérison, la TSH peut être transitoirement augmentée.

Comme pour les surrénales, les différentes étapes de la synthèse et du rétrocontrôle peuvent être mises en cause. Il pourrait s'agir d'une inhibition des protéines de transport de la T4 ou d'une diminution de la conversion de T4 en T3 dans les tissus extrathyroïdiens, secondaire à une inhibition de la 5'-désiodase de type I, hépatique. Cette inhibition peut se faire par diminution de l'activité ou de la concentration de l'enzyme (mécanisme observé au cours des carences en hydrates de carbone). Une autre hypothèse est celle d'un défaut de substrat, secondaire à la présence d'un inhibiteur des protéines de transport, empêchant la T4 de se fixer sur sa protéine, et par la même, diminuant son transport. Au niveau central, il est suggéré une altération du rétrocontrôle thyroïdienne, hypothalamohypophysaire. Au niveau hypothalamique, il peut s'agir d'une perte du rythme nyctéméral de TSH [40] ou d'une diminution de la sécrétion de TRH [41], les nécropsies de patients en NTIS montrent en effet une diminution de l'ARNm de TRH au niveau des noyaux paraventriculaires hypothalamiques. Au niveau hypophysaire, la persistance d'une conversion de T4 en T3 au sein de l'hypophyse, par l'enzyme 5'-désiodase de type II, homologue hypophysaire de la 5'-désiodase de type I qui n'est pas inhibée. On n'observe donc pas d'élévation de la TSH, malgré des taux bas de T3. Le tableau se caractérise donc par une euthyroïdie hypophysaire, et par une hypothyroïdie périphérique. Cela suppose un transport conservé de T4 dans l'hypophyse [42].

Les cytokines pro-inflammatoires : IL1, IL6, TNF α , INF γ , peuvent inhiber l'activité des centres thyroïdienne et/ou affecter l'expression des récepteurs nucléaires des hormones thyroïdiennes. La concentration sérique d'Il-6 est inversement corrélée à celle de T3 [43].

Les variations diurnes des glucocorticoïdes contrôlent également, en partie, les variations de TSH. Ainsi, lors du syndrome de Cushing, on observe une diminution modérée de la TSH et des hormones thyroïdiennes.

Le rôle de nombreuses autres substances a été proposé, parmi lesquelles la dopamine : on sait qu'elle inhibe la sécrétion de TSH et diminue la production déjà anormale d'hormones thyroïdiennes. Ainsi, le sevrage en catécholamines est suivi d'une forte augmentation de TSH, et d'une augmenta-

tion de T3 et T4, mécanisme équivalent à une hyperthyroïdie iatrogène.

Devant ce déficit hormonal, il est très discuté de la pertinence ou non de débiter une opothérapie substitutive, à l'instar de ce qui est réalisé pour l'insuffisance surrénale. Les études à ce sujet sont contradictoires, mais font état le plus souvent d'un effet nul voire délétère. Cela est peut être lié au fait que, lors de ces études, seule l'insuffisance thyroïdienne était prise en compte, indépendamment d'une insuffisance surrénale associée, dont le traitement substitutif préalable n'était pas effectué.

5. Hormone de croissance

L'hormone de croissance (GH : *growth hormone*) a deux grands pôles d'activité, chez l'homme : d'une part une action sur la croissance, par l'intermédiaire de la somatomédine ou IGF1 ; d'autre part, une action sur le métabolisme des glucides et lipides, due aux récepteurs présents directement dans l'organe cible. Par ailleurs, la GH et l'IGF1 modulent la fonction immunitaire, en inhibant la production d'espèces réactives de l'oxygène et de cytokines pro-inflammatoires. Les autres actions de la GH exogène sont un effet anabolisant sur le métabolisme protéique et une diminution de la production de NO [44].

Cependant, le traitement par de fortes doses de GH augmente la morbidité : augmentation des durées de ventilation, de séjour en unité de soins intensifs, et d'hospitalisation. En effet, un traitement par GH exogène peut mimer une hypersécrétion endogène, observée au cours de l'acromégalie. On s'attend donc à observer une hypertension artérielle, par réabsorption tubulaire de sodium, puis une hypervolémie. Le débit sanguin rénal est donc augmenté, ainsi que la filtration glomérulaire, freinant le système rénine-angiotensine, aldostérone. L'hypersécrétion endogène de GH est également associée à une cardiomyopathie hyperkinétique et congestive, et ce indépendamment de l'existence ou non d'une hypertension artérielle. De plus, le traitement par GH peut également source d'une insulino-résistance, dont on a montré le rôle potentiellement délétère.

6. Vasopressine ou hormone antidiurétique

La sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) est impliquée dans la régulation de l'osmolarité plasmatique via une action rénale antidiurétique et dans la régulation tensionnelle via une vasoconstriction artérielle systémique [45], d'où son nom de vasopressine. À l'inverse, elle exerce une vasodilatation du système artériel pulmonaire. Sur la fonction myocardique, l'ADH diminue la contractilité du cœur droit, par un effet inotrope négatif direct, médié par les récepteurs V1a myocardiques. La vasopressine est sécrétée par les noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus, puis stockée au sein de la post-hypophyse. Cette hormone est libé-

rée dans la circulation lors d'une augmentation de l'osmolarité plasmatique ou en réponse baroréflexe à une diminution du volume sanguin ou de la pression artérielle [46]. Ses deux grands pôles d'action sont un effet osmotique d'une part, nécessitant une mise en jeu rapide, mais avec de faibles variations de la concentration, et un effet barorécepteur d'autre part, de mise en route plus lente, mais à l'origine de variations de concentration plus importantes. Il faut cependant noter que la vasopressine ne joue qu'un faible rôle vasoconstricteur chez le sujet sain, mais s'exprime essentiellement lors d'un défaut du système sympathique [47].

La réduction des taux plasmatiques de vasopressine observés au cours du choc septique peut résulter d'une augmentation de la clairance métabolique, ou d'une diminution de sécrétion hypophysaire, objectivée par un hypersignal T1 en imagerie par résonance magnétique des patients en état de choc [48]. De plus, une perfusion de vasopressine corrige entièrement le déficit, éliminant un mécanisme de résistance [49]. Par ailleurs, il existe une hyperactivité de la vasopressinase, une diminution de production induite par le NO, une diminution des effets de la norépinéphrine sur la libération de vasopressine [50,51].

Anciennement utilisé pour le traitement du diabète insipide neurogénique, et les saignements de varices gastro-œsophagiennes, la vasopressine a été proposée aux États-Unis, plus récemment, dans le traitement des arrêts cardiaques par fibrillation ventriculaire, avec une efficacité au moins identique à l'adrénaline. La terlipressine (tricycle lysine vasopressine), analogue structurel de la vasopressine est également capable de restaurer la pression artérielle des patients en choc septique résistant aux catécholamines [52]. Plusieurs études sur de petits collectifs de patients ont été ainsi menées, en association ou non à la norépinéphrine [49]. Ces études retrouvent une augmentation significative de la pression artérielle systolique, et une augmentation de la diurèse. Cependant, il a également été observé comme effet adverse une diminution du débit cardiaque et une augmentation du flux sanguin intra-hépatique [18].

Les patients en état de choc pourraient donc présenter un déficit en vasopressine, dont la substitution permettrait une correction de l'hémodynamique [53], notamment chez des patients réfractaires au traitement par catécholamines. Son action passerait par une augmentation des résistances systémiques et une restauration de la réponse pressive aux catécholamines.

7. Conclusion

La compréhension et la prise en compte des dérèglements des différents axes endocriniens au cours des états de stress, notamment d'origine infectieuse devrait permettre une meilleure gestion thérapeutique de ces états. Cependant, en fonction de la nature même du stress, la réponse endocrinienne ne sera pas identique, de part son degré d'importance, voire, sera même littéralement opposée.

Références

- [1] Webster EL, Torpy DJ, Elenkov IJ, Chrousos GP. Corticotropin-releasing hormone and inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 1998;840: 21–32.
- [2] Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995;332(20):1351–62.
- [3] Cohen J. Mechanisms of tissue injury in sepsis: contrasts between gram positive and gram negative infection. *J Chemother* 2001;13(1): 153–8 [Spec No 1].
- [4] Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112(1):235–43.
- [5] Bailey JM, Makheja AN, Pash J, Verma M. Corticosteroids suppress cyclooxygenase messenger RNA levels and prostanoid synthesis in cultured vascular cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;157(3): 1159–63.
- [6] Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87(24):10043–7.
- [7] Chrousos GP. Novera Herbert Spector Award for Significant Contributions in Both Leadership and Research in Neuroimmunomodulation. 1999.
- [8] Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350(16):1629–38.
- [9] Gonzalez-Hernandez JA, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Spath-Schwalbe E, Jirikowski G, Scherbaum WA. Interleukin-6 messenger ribonucleic acid expression in human adrenal gland in vivo: new clue to a paracrine or autocrine regulation of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(5):1492–7.
- [10] Gonzalez-Hernandez JA, Ehrhart-Bornstein M, Spath-Schwalbe E, Scherbaum WA, Bornstein SR. Human adrenal cells express tumor necrosis factor-alpha messenger ribonucleic acid: evidence for paracrine control of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(2):807–13.
- [11] Saito T, Takanashi M, Gallagher E, Fuse A, Suzuki S, Inagaki O, et al. Corticosteroid effect on early beta-adrenergic down-regulation during circulatory shock: hemodynamic study and beta-adrenergic receptor assay. *Intensive Care Med* 1995;21(3):204–10.
- [12] Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, Lee NH. Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med* 1993;21(1):31–9.
- [13] Bhagat K, Collier J, Vallance P. Local venous responses to endotoxin in humans. *Circ* 1996;94(3):490–7.
- [14] Rothwell PM, Udawadia ZF, Jackson EA, Lawler PJ. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1991;19(4):589–90.
- [15] 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(8): 1038–45.
- [16] Meduri GU, Chrousos GP. Duration of glucocorticoid treatment and outcome in sepsis: is the right drug used the wrong way? *Chest* 1998;114(2):355–60.
- [17] Barnes PJ. Cytokines as mediators of chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(5 Pt 2):S42–9.
- [18] Klinzing S, Simon M, Reinhart K, Bredle DL, Meier-Hellmann A. High-dose vasopressin is not superior to norepinephrine in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31(11):2646–50.
- [19] Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348(8):727–34.
- [20] Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288(7):862–71.

- [21] Findling JW, Waters VO, Raff H. The dissociation of renin and aldosterone during critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64(3):592–5.
- [22] Shepard MA. Treatment preferences of seriously ill patients. *N Engl J Med* 2002;347(7):533–5 [author reply 533–5].
- [23] Satomi N, Sakurai A, Haranaka K. Relationship of hypoglycemia to tumor necrosis factor production and antitumor activity: role of glucose, insulin, and macrophages. *J Natl Cancer Inst* 1985;74(6):1255–60.
- [24] Das UN. Is insulin an antiinflammatory molecule? *Nutr* 2001;17(5): 409–13.
- [25] Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obes Res* 2003;11(4):525–31.
- [26] Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A. Insulin suppresses plasma concentration of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9. *Diabetes Care* 2003;26(12):3310–4.
- [27] Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stepień A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(10):4602–6.
- [28] Aljada A, Ghanim H, Assian E, Dandona P. Tumor necrosis factor-alpha inhibits insulin-induced increase in endothelial nitric oxide synthase and reduces insulin receptor content and phosphorylation in human aortic endothelial cells. *Metabolism* 2002;51(4):487–91.
- [29] Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22(11): 1827–31.
- [30] Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):978–82.
- [31] Tappy L, Schwarz JM, Schneider P, Cayeux C, Revely JP, Fagerquist CK, et al. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26(5):860–7.
- [32] Cheatham B, Kahn CR. Insulin action and the insulin signaling network. *Endocr Rev* 1995;16(2):117–42.
- [33] Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, Miyoshi H, Wolfe M. Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med* 1987;317(7):403–8.
- [34] Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15(4):533–51.
- [35] Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004;30(5):748–56.
- [36] Maitra SR, Wang S, Brathwaite CE, El-Maghrabi MR. Alterations in glucose-6-phosphatase gene expression in sepsis. *J Trauma* 2000; 49(1):38–42.
- [37] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345(19):1359–67.
- [38] Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31(2):359–66.
- [39] De Groot LJ. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(1):151–64.
- [40] Van den Berghe G, de Zegher F, Baxter RC, Veldhuis JD, Wouters P, Schetz M, 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(2):309–19.
- [41] Fliers E, Guldenaar SE, Wiersinga WM, Swaab DF. Decreased hypothalamic thyrotropin-releasing hormone gene expression in patients with nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12):4032–6.
- [42] Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):329–34.
- [43] Michalaki M, Vagenakis AG, Makri M, Kalfarentzos F, Kyriazopoulou V. Dissociation of the early decline in serum T(3) concentration and serum IL-6 rise and TNFalpha in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9): 4198–205.
- [44] Voerman HJ, van Schijndel RJ, Groeneveld AB, de Boer H, Nauta JP, Van der Veen EA, et al. Effects of recombinant human growth hormone in patients with severe sepsis. *Ann Surg* 1992;216(6):648–55.
- [45] Tsuneyoshi I, Yamada H, Kakihana Y, Nakamura M, Nakano Y, Boyle 3rd WA. Hemodynamic and metabolic effects of low-dose vasopressin infusions in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 2001;29(3):487–93.
- [46] Reid IA. Role of vasopressin deficiency in the vasodilation of septic shock. *Circ* 1997;95(5):1108–10.
- [47] Cowley Jr. AW, Switzer SJ, Guinn MM. Evidence and quantification of the vasopressin arterial pressure control system in the dog. *Circ Res* 1980;46(1):58–67.
- [48] Sharshar T, Carlier R, Blanchard A, Feydy A, Gray F, Paillard M, et al. Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30(3):497–500.
- [49] Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Seo S, D'Alessandro D, Oz MC, et al. Vasopressin pressor hypersensitivity in vasodilatory septic shock. *Crit Care Med* 1997;25(8):1279–82.
- [50] Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003;31(6):1752–8.
- [51] Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001;120(3): 989–1002.
- [52] O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002;359(9313):1209–10.
- [53] Dunser MW, Wenzel V, Mayr AJ, Hasibeder WR. Management of vasodilatory shock: defining the role of arginine vasopressin. *Drugs* 2003;63(3):237–56.