



HAL
open science

Effets cliniques et endocriniens d'une dose unique d'étomidate chez le patients en choc septique

Aurélie Cravoisy

► **To cite this version:**

Aurélie Cravoisy. Effets cliniques et endocriniens d'une dose unique d'étomidate chez le patients en choc septique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2001. hal-01731946

HAL Id: hal-01731946

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731946>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

CRAVOISY Aurélie

Le 30 octobre 2001

EFFETS CLINIQUES ET ENDOCRINIENS D'UNE DOSE UNIQUE D'ETOMIDATE CHEZ DES PATIENTS EN CHOC SEPTIQUE

Examineurs de la thèse

M. P-E.BOLLAERT
M. A.GERARD
M. D.ANNANE
M. D.LONGROIS
M. B.LEVY

Professeur
Professeur
Professeur
Professeur
Docteur

Président
Juge
Juge
Juge
Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 202442 4



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

CRAVOISY Aurélie

Le 30 octobre 2001

EFFETS CLINIQUES ET ENDOCRINIENS D'UNE DOSE UNIQUE D'ETOMIDATE CHEZ DES PATIENTS EN CHOC SEPTIQUE

Examineurs de la thèse

M. P-E.BOLLAERT	Professeur	Président
M. A.GERARD	Professeur	Juge
M. D.ANNANE	Professeur	Juge
M. D.LONGROIS	Professeur	Juge
M. B.LEVY	Docteur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vic Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – François STREIFF – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Jean GROSDIDIER – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

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

Professeur Jean-Claude HOFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

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

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

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

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

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

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

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

Professeur Alain LE FAOU

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

Professeur Bernard FORTIER

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

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

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

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

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ

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

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

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

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

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS

Professeur Hervé BOUAZIZ

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

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

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

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

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN

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

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

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

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

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

Professeur Gérard FIEVE

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

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

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

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

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

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

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT – Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE

3ème sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

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

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

Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIOWSKI – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

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

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Professeur de Réanimation Médicale

*Nous vous sommes très reconnaissants de nous avoir confié ce travail et d'avoir accepté de le
présider*

*Vos connaissances scientifiques et votre sens clinique sont immenses et suscitent notre profonde
admiration*

Vos qualités humaines et votre simplicité sont pour nous un exemple quotidien

*Durant notre externat puis notre internat nous avons eu la chance de pouvoir travailler et
apprendre à vos côtés et nous sommes fiers que vous nous comptiez parmi vos élèves*

*Nous tenons à vous remercier et à vous exprimer notre profond respect et notre sincère
admiration*

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Alain Gérard

Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

*Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail et nous vous en remercions
vivement*

*Nous vous témoignons notre admiration pour vos qualités humaines et professionnelles et votre
enseignement dans le domaine de l'Infectiologie*

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Djillali Annane

*Vos connaissances scientifiques et vos qualités humaines et professionnelles suscitent notre
profonde admiration*

Vous nous faites un immense honneur en acceptant de venir juger notre travail

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde considération

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Dan Langrois

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail

*Lors de notre internat nous avons pu apprécié vos grandes qualités professionnelles et votre
rigueur scientifique*

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de nos remerciements les plus sincères

A notre Maître et Juge

Monsieur le Docteur Bruno Levy

Praticien hospitalier de Réanimation Médicale

Au cours de notre externat puis de notre internat vous nous avez enseigné la Réanimation

*Nous avons toujours apprécié vos compétences professionnelles, votre grande sympathie et votre
humour*

*Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail et nous vous témoignons notre sincère
amitié*

A mademoiselle le Docteur Claire Charpentier

Praticien hospitalier d'Anesthésie et Réanimation

Nous avons travaillé à vos cotés durant notre internat et avons pu apprécié vos connaissances et vos qualités professionnelles

Vous nous avez enseignez la prises en charge des patients de réanimation chirurgicale et bien plus encore

Nous tenions à vous exprimer notre respect et notre amitié en espérant pouvoir continuer à travailler avec vous

Au Professeur Jean Paul Mira et au Docteur Jean Daniel Chiche

*Nous avons pu admiré vos compétences professionnelles et vos grandes qualités humaines
durant notre séjour dans votre service qui a été pour nous extrêmement enrichissant*

Votre grande rigueur clinique et scientifique restera pour nous un exemple

*Nous vous exprimons notre admiration et notre amitié sincère et espérons avoir l'honneur de
pouvoir à nouveau collaborer avec vous*

Aux Docteurs Gérard Audibert, Jérôme Bocquet, Jean Garric et Lionel Nace

*Nous vous avons connus au cours de notre externat puis de notre internat et vous nous avez
appris beaucoup durant toutes ces années.*

Nous vous témoignons ici notre admiration et notre profond respect.

A mes Parents

*Qui m'ont donné la chance de pouvoir poursuivre mes études
Pour leur soutien quotidien, leur amour et leur présence.*

A Nicolas mon frère et à toute ma famille

Au Docteur Sébastien Gibot

Je te souhaite beaucoup de réussite aussi bien professionnelle que dans ta vie privée

Sois conscient de ma sincère amitié

Au Docteur Ibrahim Elzein

Ton amitié m'est précieuse ainsi que ta grande disponibilité.

A Marion et Cyril

Pour leur soutien et leur amitié

En espérant que votre famille s'agrandissent dans la joie et le bonheur.

A tous mes Amis, ceux qui sont toujours là et qui le resteront

A Cathy de la Réa...

SERMENT

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

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

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

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

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

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	21
AXE CORTISURRENALIEN	23
Rappel physiologique	25
ACTH	26
Cortisol	26
INSUFFISANCE SURRENALE	32
Insuffisance surrénale chronique	32
Insuffisance surrénale aiguë	33
Diagnostic biologique	34
Mesures des hormones basales	34
Test à l'ACTH	34
Test à l'insuline	35
Test à la métapyrone	36
Exploration de la fonction minéralocorticoïde	36
AXE CORTICOSURRENALIEN ET REPONSE INFLAMMATOIRE	37
Effets de l'axe corticosurrénalien sur le système immunitaire	38
Hormones surrénaliennes	38
Hormones hypophysaires et hypothalamiques	38
Effets du système immunitaire sur l'axe corticosurrénalien	39
CORTICOIDES ET CHOC SEPTIQUE	40
Concept de l'insuffisance surrénale relative	
et de la résistance périphérique aux corticoïdes	41
Effets des corticoïdes dans le sepsis sévère	42
ETOMIDATE ET FONCTION SURRENALIENNE	44
PATIENTS ET METHODES	48
Méthodologie de l'étude	49
Objectif principal de l'étude	49
Objectifs secondaires	49
Critères d'inclusion	50
Groupe étomidate	50
Groupe contrôle	50
Description de l'étude GER-INF-05	50
Critères d'inclusion	50
Critères de non-inclusion	51
Période d'inclusion	51
Suivi des patients	53
Données à recueillir	55
Analyse statistique	55

RESULTATS	56
RESULTATS : CARACTERISTIQUES GENERALES DES PATIENTS A L'INCLUSION	57
Caractéristiques générales des patients	57
Paramètres de ventilation	57
Remplissage vasculaire	57
Bilan biologique sanguin	58
Test au Synacthène	58
Sites infectieux initiaux	59
RESULTATS : ANALYSE DU SUIVI J1-J3	59
Poids, OSF, température	59
Remplissage vasculaire, catécholamines reçues et paramètres hémodynamiques	60
Hémodynamique systémique, cardiaque et pulmonaire	60
Cortisolémie	61
Aldostéronémie	61
Score de catécholamines	62
Taux de décès à J2,J3,J7,J14 et J28 et délai de sevrage en catécholamines	63
Analyse du sous groupe placebo	63
DISCUSSION	65
Limites méthodologiques de l'étude	66
Conséquences endocriniennes d'un bolus d'étomidate	66
Conséquences hémodynamiques d'un bolus d'étomidate	69
Evolution	66
CONCLUSION	70
BIBLIOGRAPHIE	71
ANNEXES	77

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'état de choc septique est une conséquence de la réponse inflammatoire systémique déclenchée par une agression d'origine septique ; il reste une pathologie grave puisqu'en dépit des progrès réalisés ces dernières années dans le domaine de la réanimation, la mortalité varie entre 30 et 50 %.

Une des voies de recherche comprenait l'utilisation de corticoïdes à fortes doses en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires. Pourtant en 1995 un consensus fait suite à la parution de 2 méta-analyses, concluant que ce traitement finalement se montrait inefficace voire délétère chez les patients en état de choc septique[1,2]. Cependant ces dernières années les corticoïdes retrouvent une place chez les patients en état de choc septique mais utilisés cette fois à faible dose comme le démontrent 2 études récentes [3,4]. Une des hypothèses physiopathologiques à l'origine de cette nouvelle utilisation serait une dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophysaire créant une insuffisance surrénale relative au cours de choc septique.

En effet l'axe hypothalamo-hypophysaire joue un rôle important dans les capacités de l'organisme à lutter contre les situations de stress comme les infections, l'hypotension ou la chirurgie. C'est pourquoi une réponse surrénalienne parfaite doit être nécessaire dans des situations comme le choc septique et une réduction même partielle de cette réponse surrénalienne pourrait avoir des conséquences catastrophiques chez les patients les plus sévères [5].

Il a été montré qu'un agent anesthésique, l'étomidate, couramment utilisé en réanimation pour faciliter l'intubation des patients en état cardiovasculaire instable, entraînait une dépression surrénalienne. En effet, il a été prouvé que l'étomidate était capable de diminuer la synthèse du cortisol, notamment par inhibition de la 11-béta-hydroxylase [6] et d'entraîner une diminution de la réponse cortico-surrénalienne à la stimulation d'ACTH. En sédation continue il a été suggéré que cette dépression de la fonction surrénalienne soit responsable d'une surmortalité [7,8]. En injection unique, l'effet de dépression maximale est obtenu entre la 4^{ème} et la 6^{ème} heure après administration [9]; il existe des arguments pour penser que cet effet persiste jusqu'à la 24^{ème} heure mais peu d'études se sont penchées spécifiquement sur ce problème. Les conséquences cliniques ne semblent pas importantes chez les patients en bonne santé anesthésiés pour une chirurgie mineure [10,11] ou même pour une chirurgie majeure effectuée en urgence[12].

Le but de ce travail est d'envisager si comparée à d'autres modalités de prise en charge, l'injection d'étomidate pour faciliter l'intubation des patients en choc septique entraîne par elle même des conséquences cliniques.

AXE CORTICO SURRENALIEN

AXE CORTICO-SURRENALIEN

Rappel physiologique

Les glandes surrénales peuvent être séparées en deux entités fonctionnelles : le cortex et la médullaire.

La médullaire secrète l'adrénaline et la noradrénaline.

Le cortex surrénalien comprend trois zones différentes sécrétant des hormones stéroïdes différentes :

- la zone fasciculée synthétise des minéralo-corticoïdes, aldostérone et accessoirement corticostérone.
- La zone fasciculée fabrique des glucocorticoïdes, cortisol et cortisone.
- La zone réticulée synthétise des androgènes faibles : dehydroépiandrostérone (DHA) et sulfate de DHA, delta-4-androsténédione et 11- β -hydroxyandrosténédione.

L'axe corticosurrénalien et le système sympathique (médullaire surrénale) sont les principaux acteurs de l'adaptation aux stress qui peuvent être d'origine infectieux, chirurgicaux ou hypotensifs, ils assurent ainsi le maintien de l'homéostasie.

La réponse au stress implique des modifications cardiovasculaires, métaboliques, comportementales et une inhibition de l'inflammation. Les modifications cardiovasculaires et métaboliques ont pour objet de maintenir une oxygénation et un apport énergétique suffisant envers les organes qui nécessitent une énergie supplémentaire pour fonctionner lors d'un stress, principalement le cerveau et les organes atteints.

La réponse neuroendocrine à un stress implique l'axe corticosurrénalien, les systèmes sympathiques et la médullaire surrénale qui agissent en réponse à certains signaux, notamment les cytokines.

Il existe des interconnexions entre ces deux systèmes : la noradrénaline (NA) stimule la sécrétion de Corticotropin Releasing Hormon (CRH), par l'intermédiaire des récepteurs α_1 , qui stimule à son tour la sécrétion de NA.

La sécrétion de CRH et le système noradrénergique sont stimulés par les systèmes cholinergiques et sérotoninergiques et inhibés par l'acide gamma amino-butyrique et le système opioïde. La substance P inhibe la sécrétion de CRH mais pas celle de l'Arginine vasopressine (AVP) et stimule le système noradrénergique.

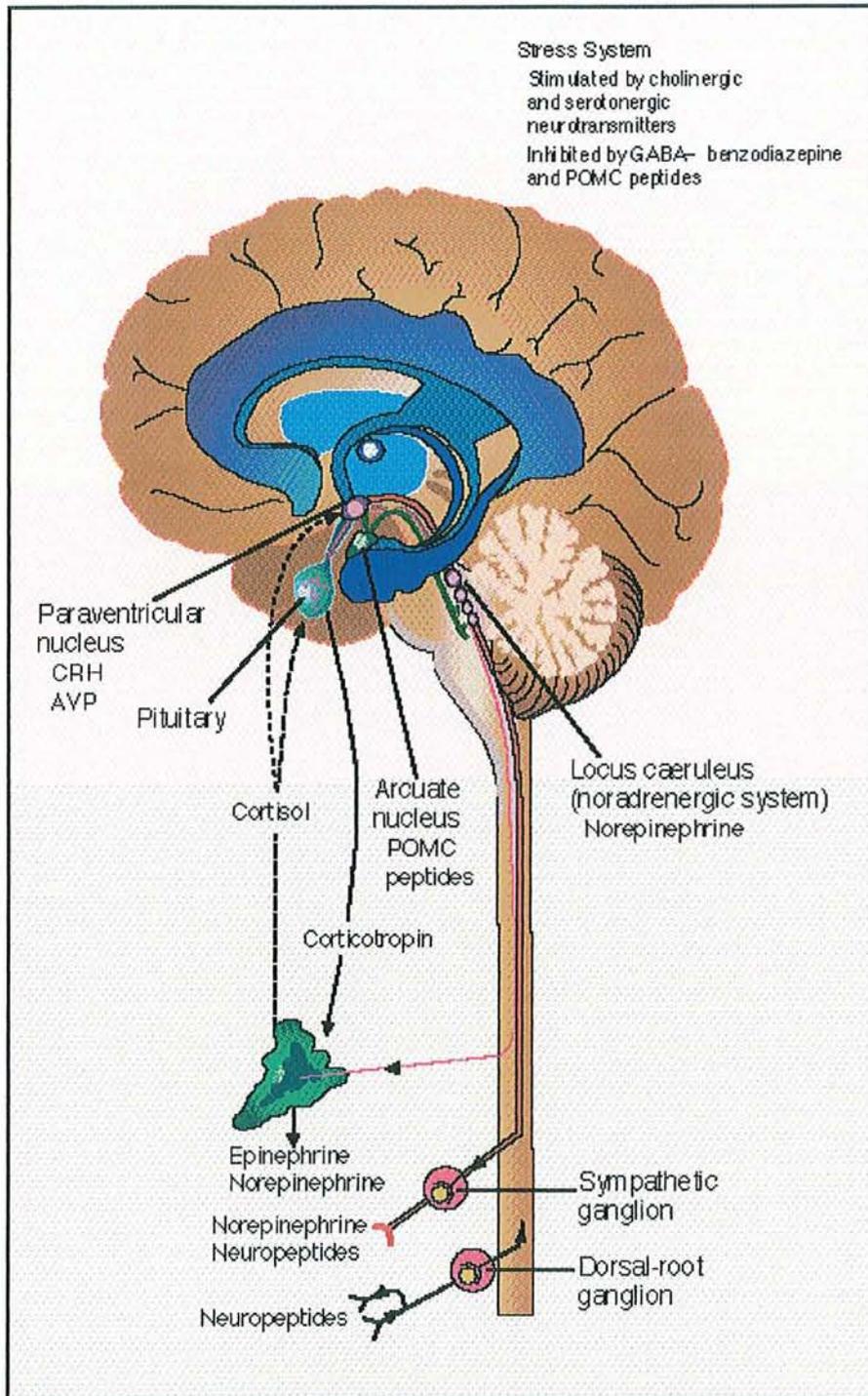


figure 1 : Axe hypothalamo-hypophysaire d'après [13]

ACTH

L'ACTH est un polypeptide composé de 39 acides aminés.

Cette hormone est obtenue, ainsi que d'autres peptides (endorphines, lipotropine, melanocyte-stimulating hormon) par clivage de leur précurseur, la Pro-Opio-Melanocortine (POMC). La POMC est présente dans différents tissus (lymphocytes, cortex cérébral, ante et post hypophyse) et le peptide excrété dépend de sa localisation. Au niveau de l'ante-hypophyse, l'ACTH est synthétisée et stockée dans des cellules basophiles.

La sécrétion d'ACTH est stimulée par la CRH. Pour chaque molécule d'ACTH sécrétée, l'est aussi une molécule de β endorphine.

L'ACTH stimule la production et la sécrétion de cortisol par le cortex des glandes surrénales. L'ACTH stimule également la sécrétion des androgènes surrénaliens, et sous certaines conditions de l'aldostérone. De plus elle stimule indirectement la sécrétion d'adrénaline par la médullaire surrénale qui dépend d'une concentration locale élevée de cortisol.

La demi-vie de l'ACTH est courte, une dizaine de minutes, son action est rapide puisque le taux de cortisol dans les veines surrénales augmente quelques minutes après sa sécrétion.

Cortisol

Le cortisol a un rôle fondamental dans le métabolisme des glucides, des protides et dans le contrôle du système immunitaire. Il contrôle la sécrétion de l'ACTH, de la CRH et de la vasopressine par rétrocontrôle négatif médié par les récepteurs des glucocorticoïdes.

C'est un stéroïde dont la chaîne contient 19 atomes de carbone ; il est synthétisé à partir du cholestérol ; celui-ci se fixe au cortex surrénalien par l'intermédiaire des récepteurs à LDL cholestérol. Le nombre de ces récepteurs augmente lors de stimulations par l'ACTH.

Dans des conditions normales chez l'homme, la cortisolémie plasmatique augmente rapidement après minuit pour atteindre son maximum entre 6 et 8 heures du matin. Son niveau diminue rapidement entre 8 et 12 heures puis lentement jusqu'à minuit. La sécrétion de cortisol ne se fait pas de manière continue mais par bolus suivant le rythme circadien.

Le cortisol est présent dans le plasma sous trois formes : cortisol libre, cortisol lié à des protéines de transport, et métabolites. Le cortisol libre, forme seule active, ne représente que 5 à 10 % du cortisol total. Les 90 à 95 % restants sont liés à des protéines de liaison de manière réversible. Il en existe deux sortes selon leur affinité avec le cortisol : la Cortisol Binding Globulin (CBG) et l'albumine. La CBG est synthétisée par le foie, elle possède une plus grande affinité pour le

cortisol que l'albumine. L'inflammation diminue cette affinité cortisol-CBG.

La CBG peut lier le cortisol tant que sa concentration n'excède pas 700 nmol/l (250 µg/l) ; au delà, une partie du cortisol se lie à l'albumine, l'autre restant libre.

Les corticoïdes de synthèse se lient à la CBG dans une proportion moindre, expliquant ainsi la survenue de syndrome de Cushing iatrogène même s'ils sont administrés à faibles doses.

La plupart des réactions biochimiques d'oxydation et d'hydroxylation conduisant aux hormones corticostéroïdes sont catalysées au niveau des cytochromes P450.

Le cortisol est métabolisé par le foie (réduction puis conjugaison) et dans le rein où il est transformé en cortisone par la 11-β-hydroxystéroïde deshydrogénase.

Les effets du cortisol sont liés à la pénétration de l'hormone dans la cellule et à l'occupation d'un récepteur soluble cytoplasmique relativement ubiquitaire, le récepteur glucocorticoïde de type II. En l'absence d'hormone, ce récepteur est maintenu dans un état inactif. Une fois constitué, le complexe hormone-récepteur pénètre dans le noyau, interagit avec une région de reconnaissance spécifique de l'ADN et induit la synthèse protéique. Les glucocorticoïdes exercent ainsi sur la transcription des effets positifs (induisent la synthèse de gènes) ou négatifs (répriment la synthèse de gènes). Ces récepteurs sont présents dans de nombreux tissus, expliquant les effets ubiquitaires des corticoïdes.

Le cortisol possède de multiples actions métaboliques aussi bien sur le métabolisme glucidique que lipidique ou protéidique. En effet il joue un rôle hyperglycémiant en agissant comme antagoniste de l'insuline et en supprimant sa sécrétion. La captation périphérique du glucose est de ce fait diminuée et la néoglucogenèse et la glycogénogenèse hépatiques sont augmentées. Dans le tissu adipeux, le cortisol augmente la lipolyse, libérant du glycérol et des acides gras libres. Il inhibe également la synthèse protéique, majore le catabolisme et la dégradation protéidique et libère des acides aminés.

Au niveau rénal, le cortisol possède une action mixte, par effet glucocorticoïde, il augmente la filtration glomérulaire et par interaction avec le récepteur minéralocorticoïde il induit une réabsorption sodique et une excrétion potassique. Cet effet minéralocorticoïde est limité par l'action de la 11-β-hydroxystéroïde deshydrogénase qui convertit le cortisol en cortisone, inactive.

Les glucocorticoïdes ont également un effet sur le système nerveux central entraînant une euphorie puis une labilité émotionnelle, voire une dépression lorsqu'ils sont en excès. Ils ont également une action sur le tissu conjonctif, inhibant la synthèse des protéines, du collagène et

de l'acide hyaluronique par les fibroblastes et au niveau osseux en limitant la formation osseuse et en stimulant la résorption. L'absorption intestinale de calcium est diminuée ainsi que sa réabsorption rénale.

.

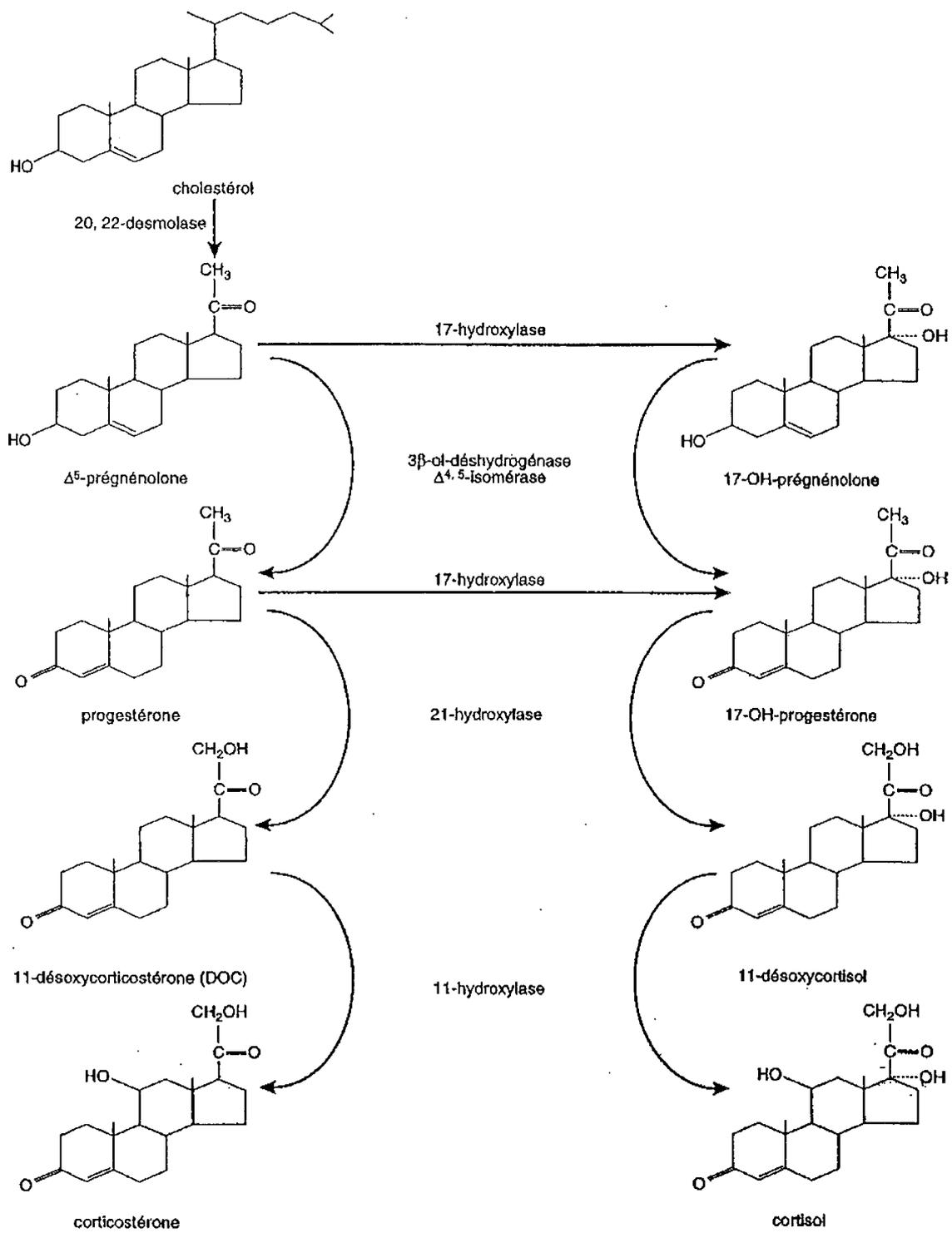


figure 2 : voies de synthèse du cortisol [40]

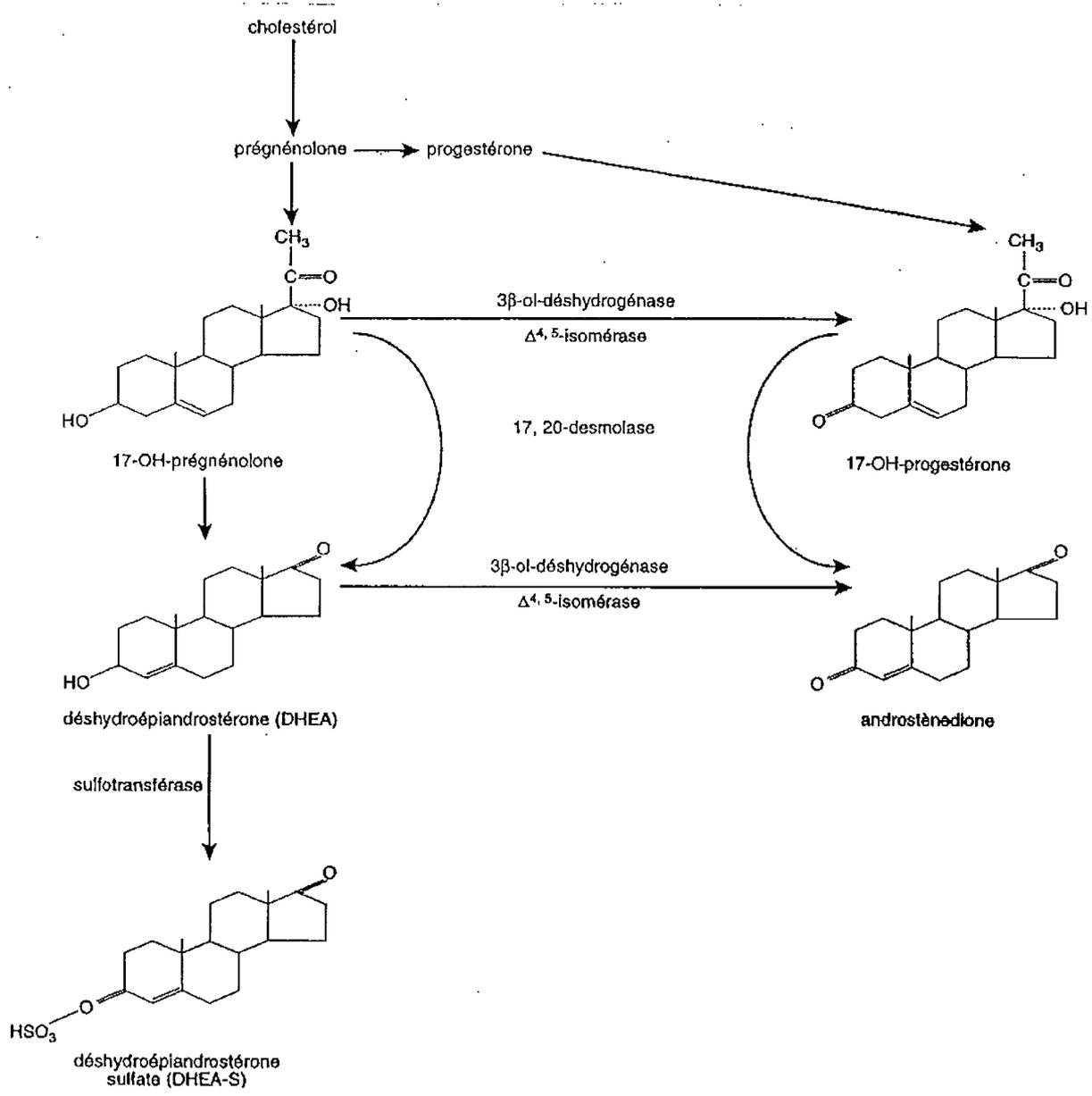


figure 3 : voies de synthèse des androgènes [40]

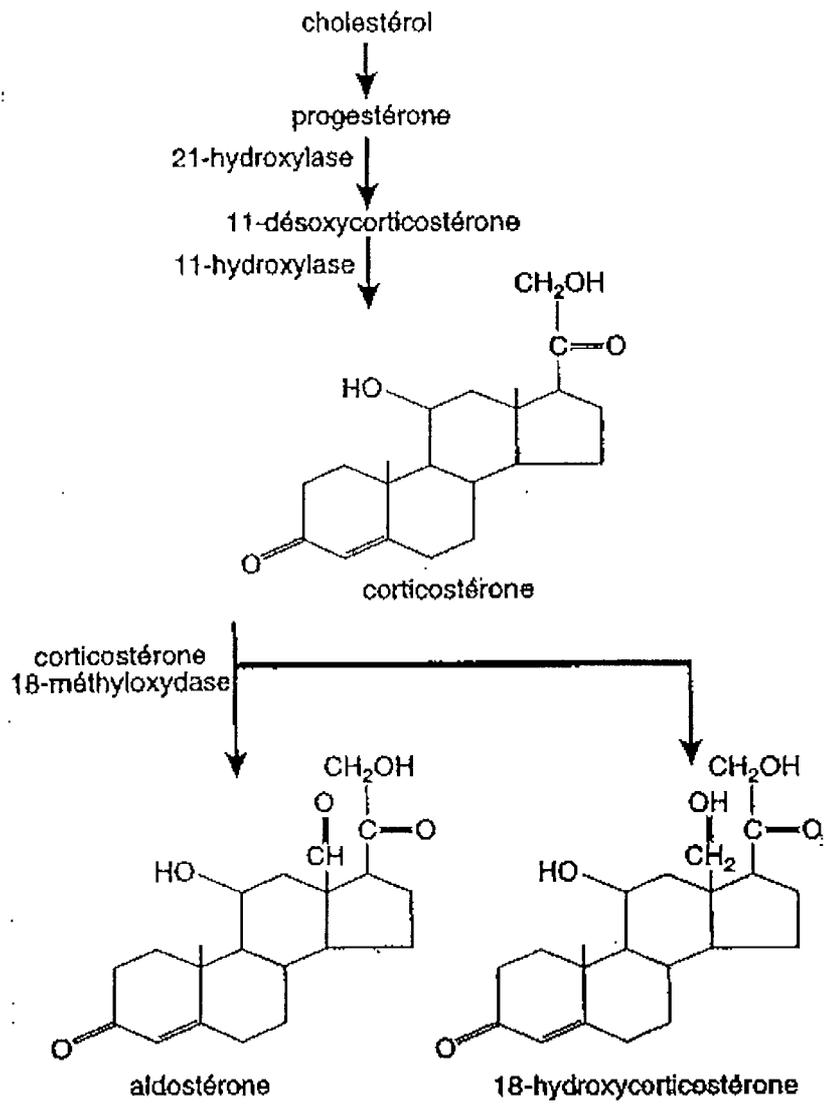


figure 4 : voies de synthèse de l'aldostérone [40]

INSUFFISANCE SURRENALE

INSUFFISANCE SURRENALE [13]

L'insuffisance surrénale provient d'un dysfonctionnement d'un ou plusieurs sites de l'axe hypothalamo-hypophysio-corticosurrénalien.

La destruction du cortex surrénalien induit une insuffisance surrénalienne primaire alors que celle-ci sera dite secondaire lorsqu'il s'agit d'une atteinte de l'hypothalamus (déficit en CRH) ou de l'hypophyse (déficit en ACTH).

Insuffisance surrénale chronique

Les signes cliniques et biologiques d'hypocortisolémie sont en général insidieux et sont en général commun aux deux formes d'insuffisance surrénale : asthénie, dépression, anorexie, perte de poids, vertiges, fatigabilité, diarrhée, nausées, vomissements, crampes abdominales, hyponatrémie, hypoglycémie, anémie normocytaire, éosinophilie, lymphocytose. L'hyponatrémie a pourtant un mécanisme différent suivant le siège de la lésion : elle est due à un déficit en aldostérone et à une perte de sel dans les IS primaires, alors qu'elle est causée par une rétention d'eau par augmentation de l'arginine vasopressine (en réponse à l'hypocortisolémie) dans les IS secondaires. Parce que la sécrétion d'aldostérone est plus dépendante de l'angiotensine II que de l'ACTH, il n'y a pas d'hypoaldostéronisme dans l'hypopituitarisme.

Certains signes sont spécifiques de l'insuffisance surrénale primaire et le signe le plus spécifique est une hyperpigmentation de la peau et des muqueuses dues à de forts taux plasmatiques d'ACTH résultant de l'absence de feedback négatif induit par le cortisol. On retrouve également une hyperkaliémie, une acidose, une augmentation de la créatinine, un vitiligo, une thyroïdite auto-immune, un goût immodéré pour le sel ; d'autres signes orientent vers l'IS secondaire : pâleur cutanée, aménorrhée, diminution de la libido, petits testicules, dépilation axillaire et pubienne, hypothyroïdie secondaire, diabète insipide, céphalée, troubles visuels, puberté retardée.

Insuffisance surrénale aiguë

Une insuffisance surrénale doit être suspectée chez tout patient présentant un collapsus et une

résistance inexplicée au catécholamines ; en particulier si on retrouve des signes d'IS chronique associés. Cependant des IS aiguës primitives peuvent survenir. Des douleurs abdominales hautes ou costales, une défense abdominale, des vomissements une confusion et une hypotension sont fortement évocateurs d'une hémorragie surrénale ou d'une thrombose des veines surrénales.

Le tableau hémodynamique réalisé par l'IS aiguë peut prendre deux formes différentes selon que les mesures aient été faites avant ou après remplissage vasculaire. Un tableau de choc cardiogénique avec hypovolémie , dépression myocardique et résistances vasculaires périphériques élevées à la phase initiale ou si le remplissage vasculaire est déjà effectué, un tableau de choc septique hyperkinétique avec un débit cardiaque élevé et des résistances vasculaires basses.[14]

Diagnostic biologique

Mesures des hormones basales

Chez l'adulte la sécrétion cortisolique de base obéit à un rythme nyctéméral soumis aux variations circadiennes de l'ACTH. Le simple dosage de la cortisolémie matinale entre 8 et 9 heures devrait suffire pour éliminer une insuffisance surrénale [13]. Ainsi un taux de cortisol inférieur ou égal à 30µg/l (83 nmol/l) indique un insuffisance surrénale, nécessitant d'autres tests, alors que des concentrations supérieures ou égales à 190 µg/l (525 nmol/l) éliminent le diagnostic. Tous les autres patients doivent bénéficier de tests dynamiques.

Le dosage de l'ACTH permet de définir le type de l'insuffisance surrénale. Chez les patients avec une insuffisance surrénale primitive, les concentrations d'ACTH dépassent 100 pg/ml (22 pmol/l) même si les concentrations plasmatiques de cortisol sont dans les normes. Des valeurs normales d'ACTH éliminent une insuffisance surrénale primaire mais pas une insuffisance surrénale secondaire.

Test à l'ACTH

Le test court à l'ACTH est le test le plus utilisé pour le diagnostic de l'insuffisance surrénale primaire. Il utilise une injection intraveineuse ou intramusculaire de 250µg de Tetracoside (ACTH de synthèse) qui va stimuler la corticosurrénale et induire un pic de sécrétion de cortisol qui sera mesuré 60 minutes après l'injection.

Il existe également un test long (perfusion de 8 heures d'ACTH) qui n'est plus utilisé car trop astreignant.

La fonction surrénalienne est considérée comme normale si le cortisol basal ou après stimulation est supérieur ou égal à 180 µg/l (500 nmol/l) ou mieux, à 200 µg/l (550 nmol/l) à un quelconque moment pendant le test. La plupart des médecins utilisent la cortisolémie la plus élevée comme critère de normalité et non l'augmentation absolue de cortisol après l'injection. Si une augmentation relative de cortisolémie est retenue comme critère, une augmentation de 70 µg/l est nécessaire pour que le patient soit classé comme répondeur [13].

Chez les patients souffrant d'insuffisance surrénale primaire, l'ACTH exogène ne stimule pas la sécrétion de cortisol puisque le cortex surrénalien est déjà stimulé au maximum par l'ACTH endogène. Chez les patients atteints d'insuffisance surrénale secondaire chronique sévère, le cortisol n'augmente que peu ou pas en raison de l'atrophie surrénale.

Chez des patients dont l'insuffisance surrénalienne secondaire est récente, le test à l'ACTH peut être normal alors que les résultats des tests à la Métopirone ou à l'insuline sont anormaux. Ceci s'explique par les fortes doses utilisées d'ACTH (250 µg) ; en effet, chez le sujet normal 5 ou 10 µg d'ACTH suffisent pour stimuler le cortex surrénalien. Ainsi, un test faible dose a été décrit (1 µg IV d'ACTH de synthèse) et pourrait être utilisé pour détecter des insuffisances surrénales secondaires mineures comme celles rencontrées chez les patients asthmatiques traités par corticoïdes inhalés. La réponse normale à ce test serait une cortisolémie de base ou après stimulation d'au moins 180 µg/l (500 nmol/l). Si le test est anormal (cortisolémie post ACTH inférieure à 170 µg/l (470 nmol/l) ou cortisolémie basale inférieure à 160 µg/l (442 nmol/l) sans augmentation après injection), un test à l'insuline et à la Métopirone doit être envisagé, ce test faible dose restant d'interprétation limitée [13].

Test à l'insuline

Ce test permet d'explorer l'ensemble de l'axe corticosurrénalien, c'est un test dynamique considéré comme une référence dans le diagnostic des insuffisances surrénales.

L'hypoglycémie (0,4 g/l ou 2,2 mmol/l) est induite par une injection d'insuline (0,1 UI/kg) et des dosages de cortisol sont répétés à 15,30,45,60,75 et 90 minutes après l'injection. Une réponse normale est caractérisée par une cortisolémie supérieure ou égale à 200 µg/l (550 nmol/l).

Cependant ce test est contre indiqué chez les patients coronariens ou insuffisant cardiaque en raison de l'activation sympathique induite par l'hypoglycémie. De plus ce test reste coûteux et n'est pas utilisé en routine en réanimation.

Test à la métapyrone (Métopirone)

Ce test est utilisable pour détecter une insuffisance surrénale secondaire mineure. Il explore la réponse hypothalamo-hypophysaire à une stimulation endogène. La métapyrone est capable de bloquer la synthèse du cortisol en inhibant la 11 β -hydroxylase et par rétrocontrôle positif, stimule l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Ainsi, il augmente secondairement les taux plasmatiques du composé S (ou 11-désoxycortisol), précurseur immédiat du cortisol.

Le test simplifié consiste en l'administration per os de 30 mg/kg de Métopirone à minuit. Seront ensuite dosés le cortisol et le composé S à 8 heures du matin.

Une concentration en composé S supérieure à 70 μ g/l est le signe d'une fonction corticosurrénalienne normale quelque soit la concentration sérique en cortisol. Par contre, si la cortisolémie est supérieure à 50 μ g/l (130 nmol/l), le blocage enzymatique par la Métopirone est imparfait et le test devra être renouvelé.

Cependant, les risques de décompensation surrénale aiguë, secondaire à la réalisation de ce test sont importants et rendent ce test inutilisable chez les patients de réanimation .

Exploration de la fonction minéralocorticoïde

L'interprétation des concentrations d'aldostérone plasmatique évaluées par radioimmunologie doit tenir compte de la position du sujet (debout ou couché), en surveillant la kaliémie et en s'assurant d'un bilan sodé positif (natriurèse supérieure ou égale à 120 meq/24 h) [15].

L'aldostérone répond également à une stimulation par l'ACTH de synthèse (test au SYNACTHENE). Ce test dynamique est également utilisé pour porter le diagnostic d'insuffisance minéralocorticoïde, et en cas d'insuffisance surrénale, pour indiquer son origine primitive.

**AXE CORTICOSURRENALIEN ET REPONSE
INFLAMMATOIRE**

AXE CORTICOSURRENALIEN ET REPONSE INFLAMMATOIRE

Effets de l'axe corticosurrénalien sur le système immunitaire

Hormones surrénaliennes

Les glucocorticoïdes sont de puissants anti-inflammatoires et immunosuppresseurs. Ils inhibent la production de cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation et induisent des résistances aux cytokines principalement en diminuant le taux de transcription ou la stabilité des ARN messagers codant pour ces protéines.

Les corticoïdes pénètrent la membrane plasmique des cellules inflammatoires et se lient à un récepteur intracytosolique spécifique, le récepteur aux glucocorticoïdes (GR) qui dans sa forme inactive est lié à des protéines de la famille des HSP (heat shock proteins). La fixation du cortisol sur le Gr provoque la dissociation des sous-unités portant les HSP, exposant ainsi les sites de fixation de l'ADN. Le complexe corticoïde-GR pénètre le noyau et interagit avec des séquences d'ADN spécifiques localisées dans la région promotrice de nombreux gènes. Ainsi, le complexe une fois activé, interagit d'une part avec le NF- κ B (facteur nucléaire) stimulant la transcription des protéines anti-inflammatoires et d'autre part avec AP-1 (activator protein-1) et NF- κ B (facteur nucléaire) inhibant la synthèse de nombreux agents pro-inflammatoires [18].

Ainsi les corticoïdes empêchent la migration des cellules inflammatoires vers les tissus en bloquant la synthèse des chémokines, bloquent la synthèse de la plupart des molécules pro-inflammatoires (IL1, IL2, IL3, IL6, IFN-gamma, GM-CSF, TNF-alpha) et stimulent la production du MIF (macrophage migration inhibitory factor) [16].

De plus, par stimulation de la synthèse de la lipocortine-1, le cortisol inhibe la phospholipase A2 et par conséquent la voie de l'acide arachidonique conduisant à la production de leucotriènes. Le cortisol inhibe également la synthèse de la cyclooxygénase-2 (COX-2) et de l'oxyde nitrique synthase inductible, deux clés de la réaction inflammatoire. [19]

Hormones hypophysaires et hypothalamiques

L'ACTH et la β endorphine ont des actions anti-inflammatoires et immunomodulatrices ; la β endorphine produite au niveau du site inflammatoire joue un rôle d'analgésique local.

La CRH et l'AVP ont des effets pro-inflammatoires in vitro et in vivo. Ils stimulent la sécrétion

des IL1 et IL2 ainsi que la prolifération des lymphocytes. De la CRH est retrouvée au niveau des sites de l'inflammation, permettant la propagation de l'inflammation. Sa concentration est à ces niveaux aussi élevée que celles retrouvées dans le système porte hypophysaire.[16]

Effets du système immunitaire sur l'axe corticosurrénalien

Trois cytokines, les interleukines 1 et 6 et le TNF α ont un rôle majeur dans l'activation de l'axe corticosurrénal lors d'un stress inflammatoire.

L'IL6 stimule la sécrétion d'AVP qui à son tour stimule la synthèse de CRH ; l'IL6 joue donc probablement un rôle dans la sécrétion inappropriée d'ADH qui peut survenir chez les patients infectés ou souffrants de maladies inflammatoires.

Inversement, à haute concentration, certaines cytokines (IL6, TNF α et interféron γ) bloquent l'action de la CRH et de l'ACTH sur l'hypophyse et les surrénales.

IL2 et IL4 induisent ensemble une résistance des LT aux corticoïdes par une diminution marquée de l'affinité du glucocorticoïde pour son ligand [16].

L'axe hypothalamo-hypophysaire peut être activé indirectement par l'inflammation : le système central noradrénergique, qui active la sécrétion de CRH, est également activé par les cytokines circulantes. De plus, les sites inflammatoires contiennent des fibres nociceptives et sensibles qui stimulent le système noradrénergique par les influx nerveux ascendants [16].

L'équilibre entre l'axe hypothalamo-hypophysaire et la réponse immunitaire est donc fragile et difficile à trouver : une réponse excessive de l'axe hypothalamo-hypophysaire à l'inflammation limite l'état de stress ou d'hypercortisolémie et ainsi augmente la susceptibilité aux tumeurs et infections, et la résistance aux maladies inflammatoires et auto-immunes. Inversement, une réponse faible de l'axe hypothalamo-hypophysaire augmente la résistance aux infections et aux néoplasmes mais expose les patients à des pathologies auto-immunes et inflammatoires.

CORTICOÏDES ET CHOC SEPTIQUE

CORTICOÏDES ET CHOC SEPTIQUE

Concept de l'insuffisance surrénale relative et de la résistance périphérique aux corticoïdes

L'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est indispensable pour la défense contre les agressions d'origine infectieuse. Des doses d'endotoxines non létales, le deviennent si on les administre à des animaux surrénalectomisés [20].

Or de multiples études expérimentales ou cliniques ont mis en évidence une dysfonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien au cours du sepsis.

Chez les patients en état de choc septique, les taux de base du cortisol peuvent atteindre jusqu'à 20 fois la normale. En effet, durant le sepsis, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est particulièrement stimulé et l'on mesure chez les patients en état de choc septique des niveaux élevés de cortisol en rapport avec une hyperstimulation des surrénales par l'ACTH. Pourtant ces hauts niveaux de glucocorticoïdes ne sont pas toujours corrélés avec une bonne évolution de la maladie et des études ont démontré qu'un taux élevé de cortisol pouvait être corrélé à une évolution défavorable [22,23]. La mesure du taux de base de cortisol n'est donc pas un bon moyen de mettre en évidence une insuffisance surrénale relative ; par ailleurs, l'interprétation des tests dynamiques comme le test à l'ACTH est difficile en réanimation, de nombreuses études s'y sont employées avec des résultats plus ou moins discordants.

Une étude récente chez 189 patients en état de choc septique propose comme définition d'une insuffisance surrénale relative une augmentation de la cortisolémie inférieure à 9 µg/dl après stimulation par l'ACTH de synthèse [24]. En utilisant cette définition, la prévalence de l'insuffisance surrénale relative est estimée à environ 50% et la mortalité à 28 jours avoisine alors les 75%. Cette étude permet également de classer les malades en 3 catégories en fonction de la réponse ou non au test au Synacthène et en fonction du taux de cortisol de base ; chaque catégorie est corrélée à un pronostic différent, le groupe de patients le plus à risque a un cortisol de base élevé (environ 34 µg/dl) et une réponse au test à l'ACTH inférieure à 9 µg/dl, signant une insuffisance surrénale relative. Ces patients ont une médiane de survie de seulement 5 jours [24].

Le syndrome de résistance aux glucocorticoïdes pourrait exister chez des patients en choc septique et pourrait être responsable d'une réaction inflammatoire excessive comme elle existe dans la polyarthrite rhumatoïde, l'asthme corticorésistant, le SIDA ou l'ostéoarthrite dégénérative chronique [19]. Dans le choc septique, la sensibilité des mononucléaires circulants aux corticoïdes est souvent up-régulée. Cependant, des cytokines comme IL-2 et IL-4 induisent une overexpression du facteur nucléaire NF-κB qui altère la fonction du récepteur aux corticoïdes.

Ainsi on retrouve une diminution de l'affinité du récepteur pour les corticoïdes au niveau des leucocytes circulants chez les patients en état de choc septique[19].

Effets des corticoïdes dans le sepsis sévère

Les corticoïdes s'opposent à chaque étape de la cascade inflammatoire. Chez le volontaire sain, une injection d'hydrocortisone empêche l'apparition de la fièvre, de la tachycardie, de l'augmentation des taux sanguin d'adrénaline, de PCR et de TNF- α normalement induites par l'administration de lipopolysaccharides (LPS).[27]. Par contre lorsque l'hydrocortisone est administrée 12 à 14 heures avant l'injection de LPS, les taux sanguins de TNF- α et d'IL-6 sont plus élevés que ceux observés lorsque le LPS est injecté seul, suggérant un effet rebond de l'inflammation après retrait de la corticothérapie. Par ailleurs chez le volontaire sain, l'hydrocortisone stimule en réponse à l'injection de LPS, la production de molécules anti-inflammatoires telles que l'agoniste de récepteur à l'IL-1(IL-1ra), le récepteur soluble du TNF(sTNF-R)[28] et l'IL-10[29]

Chez les patients en choc septique, l'hydrocortisone diminue l'intensité de la réponse inflammatoire systémique, diminue la fièvre, la tachycardie, les taux plasmatiques de PLA2 et de protéine C réactive [30]. L'administration d'hydrocortisone diminue également les taux de cytokines pro-inflammatoires, de nitrites/nitrates et des molécules solubles d'adhésion. L'arrêt du traitement par hydrocortisone s'accompagne d'une amplification de la réponse inflammatoire systémique, d'une baisse des résistances vasculaires systémiques et de la nécessité de réintroduire un traitement par catécholamines [31].

ETOMIDATE ET FONCTION SURRENALIENNE

ETOMIDATE ET FONCTION SURRENALIENNE

L' étomidate est un agent anesthésique intraveineux utilisé fréquemment depuis les années 70. C'est un dérivé imidazolé et sa bonne tolérance hémodynamique [41] en fait un agent d'induction de choix pour les patients à risque cardiovasculaire et particulièrement pour les patients à l'état hémodynamique précaire comme les patients de réanimation ou les patients en état de choc.

En effet, l'étomidate modifie peu les paramètres hémodynamiques, il ne modifie pas l'inotropisme cardiaque ni le retour veineux [32] et n'a aucun effet sur le tonus vasculaire périphérique [33]. Au niveau cardiaque, il entraîne une augmentation du débit coronarien associée à une diminution des résistances coronariennes contribuant à maintenir une pression de perfusion constante. On peut également observer une diminution toute relative de la différence entre les teneurs en oxygène du sang artériel et du sang veineux ; mettant ainsi en évidence la réduction de la consommation en oxygène du myocarde, mais de façon minime et non significative [34] [35]. La fréquence cardiaque est accélérée en début d'anesthésie, il n'entraîne pas de troubles du rythme et comparé à plusieurs anesthésiques intraveineux comme le thiopental sodique, le méthohexital et le propanidide, il est mieux toléré au niveau cardiovasculaire [36].

Initialement ce produit était utilisé aussi bien pour l'induction d'une anesthésie que pour son entretien voire même pour la sédation continue des patients en réanimation.

En 1983, Ledingham constate une augmentation de la mortalité des patients traumatisés admis dans un service de réanimation. En effet, la mortalité des patients passait de 25% avant les années 1980 à 44% après 1981 sans que la gravité des patients ait changé. Cette augmentation du nombre des décès correspondait en fait à un changement de type de produits utilisés pour la sédation des patients avec l'utilisation nouvelle de l'étomidate[7].

Puis une équipe anglaise publie une étude portant sur une population restreinte de patients polytraumatisés qui développaient une insuffisance surrénalienne après administration d'étomidate pour la sédation. Cette insuffisance surrénalienne était réversible après arrêt de la perfusion du produit ou après supplémentation par corticoïdes [42].

En 1984, De Jong étudie les effets d'un bolus d'étomidate sur les concentrations en cortisol et en ses précurseurs, le 11-desoxycortisol et la 17-hydroxyprogestérone sur un groupe de patients anesthésiés pour une chirurgie mineure. Les mêmes prélèvements seront réalisés sur un groupe de patients anesthésiés par du penthotal. L'équipe réalise également des travaux in vitro sur des cellules hypophysaires et surrénaliennes de rats afin de localiser le niveau d'action de l'étomidate dans la voie de synthèse des glucocorticoïdes. Ainsi, durant la perfusion d'étomidate, les concentration en ACTH augmentent de façon significative, alors que celles du cortisol diminuent. A la fin de la perfusion, les concentrations de cortisol sont toujours diminuées alors

que les concentrations en désoxycortisol (immédiat précurseur du cortisol) et en 17-hydroxyprogestérone sont augmentées. In vitro, l'étomidate n'empêche pas la sécrétion d'ACTH par les cellules hypophysaires par contre il empêche la sécrétion de corticostérone par les surrénales. Ainsi l'étomidate bloque la synthèse du cortisol par inhibition de la 11 β -hydroxylase [6].

Wagner montre également le blocage de la 11 β -hydroxylase dépendante du cytochrome P-450, ce blocage étant résolutif en 24 heures après un bolus unique alors qu'après une perfusion prolongée (20 heures) il peut durer au moins 4 jours [43].

Devant ces résultats, de nombreuses études sont réalisées afin de vérifier les conséquences endocriniennes de l'étomidate utilisé pour l'induction anesthésique.

Ainsi Fragen montre que la réponse normale au stress chirurgical est inhibée par l'utilisation d'étomidate. En effet une induction anesthésique par étomidate entraîne une absence d'augmentation de la cortisolémie et d'aldostéronémie en réponse à une chirurgie (laparotomie gynécologique) que l'on retrouve avec une induction au thiopental. Il conclut donc à une inhibition du stress chirurgical par l'étomidate [44]. Cette étude est cependant uniquement réalisée chez des femmes et avec un collectif de seulement 10 patientes.

Wagner compare également les effets endocriniens d'un bolus ou d'une perfusion d'étomidate à une anesthésie par thiopental chez 23 femmes bénéficiant d'une chirurgie mineure (biopsies cervicales). Il montre alors que les patientes recevant de l'étomidate aussi bien en bolus qu'en perfusion continue ont une réponse affaiblie en postopératoire au test de stimulation par l'ACTH aussi bien pour le cortisol que pour l'aldostérone, alors que les concentrations per-opératoires en cortisol et en aldostérone sont comparables [45].

Crozier réalise une étude cette fois chez des hommes et compare les effets endocriniens de l'étomidate à ceux du midazolam et du methohexital lors de leur utilisation pour une anesthésie d'une chirurgie mineure. Il retrouve également une diminution significative du cortisol en postopératoire, avec une diminution significative de la réponse au test à l'ACTH dans le groupe étomidate. Ces diminutions persistent jusqu'à la 6^{ème} heure et sont accompagnées d'une augmentation de l'ACTH endogène et d'une sécrétion de β endorphines. Cette étude s'intéresse également à l'aldostérone dont la réponse à la stimulation à l'ACTH est affaiblie jusqu'à la 20^{ème} heure sans conséquence clinique cependant, puisqu'il n'apparaît pas de troubles hydro-électrolytiques [46].

Pourtant Duthie trouve des résultats discordants puisqu'en étudiant les hormones surrénaliennes chez 12 patients après induction anesthésique par étomidate ou thiopental pour la réalisation d'une chirurgie mineure, il ne retrouve pas de différence entre les cortisolémies, les corticostéronémies ou les concentrations en ACTH entre les 2 groupes de patients. Seule une

augmentation de la concentration en 11-desoxycorticostérone à la 4^{ème} et 24^{ème} heures est mise en évidence chez les patients traités par étomidate [9]. Or les dosages ont été réalisés à partir de la 4^{ème} heure et pour ce type de chirurgie mineure c'est à cette période que Fragen [44] montrait une différence entre le groupe étomidate et le groupe contrôle. Des dosages plus précoces auraient été plus judicieux.

Toutes ces études ont cependant été réalisées chez des patients en bon état général et aucune conséquence clinique à l'inhibition de la fonction surrénalienne n'est constatée.

Quelques études s'intéressent désormais aux patients de réanimation chez qui il semble nécessaire que la fonction surrénalienne reste parfaitement fonctionnelle.

Absalom réalise une étude cette fois pratiquée chez 35 patients ASA III ayant au moins 2 défaillances d'organe et nécessitant une anesthésie générale puis l'admission en réanimation. Deux groupes sont effectués : un groupe reçoit de l'étomidate pour l'induction, l'autre groupe du thiopental. Les cortisolémies ne diffèrent pas de façon significative dans les 2 groupes, à l'état de base comme après stimulation par l'ACTH 24 heures après l'induction. Cependant dans le groupe étomidate les patients ont significativement une moins bonne réponse au test avec un taux de cortisol stimulé < 200 nmol/l [47].

Plus récemment, Schenarts étudie la fonction surrénalienne de patients intubés en urgence en comparant les effets de l'étomidate à ceux du midazolam. 70% des patients recevant de l'étomidate sont non répondeurs au test au Synacthène à la 4^{ème} heure. A 12 heures, les tests deviennent normaux dans les deux groupes. De plus, les taux de cortisol de base sont plus élevés dans le groupe contrôle même si cette différence n'est pas significative. Cette étude est malheureusement entreprise sur un collectif minime de patients (16 dans le groupe étomidate, 15 dans le groupe midazolam) et de nombreux patients sont exclus, mais elle a le mérite d'être une des premières réalisée chez des patients admis en urgence.[25].

Une étude récente porte cette fois chez 62 patients de réanimation à la recherche de facteurs favorisant une insuffisance surrénale relative. 2 facteurs ressortent de façon significative : le sexe masculin et l'utilisation d'étomidate.[26].

Toutes ces études contribuent à confirmer l'hypothèse que l'utilisation d'étomidate pourrait induire une insuffisance surrénale relative, de courte durée, aussi bien chez des patients sains endormis au bloc opératoire que chez des patients de réanimation. Or si les conséquences cliniques de cette insuffisance surrénale semblent nulles chez des patients sains, ses conséquences chez les patients de réanimation ne sont pas claires et n'ont pas été étudiées.

Notre étude a donc pour but d'étudier les conséquences cliniques et endocriniennes d'un bolus d'étomidate chez des patients de réanimation présentant un choc septique.

PATIENTS ET METHODES

PATIENTS ET METHODES

Méthodologie de l'étude

Cette étude est une étude satellite d'une étude randomisée multicentrique comparant les effets de la supplémentation par Hémissuccinate d'Hydrocortisone à un placebo au cours du choc septique : l'étude GER-INF-05. Sur le collectif total des patients, 72 patients ont reçu de l'étomidate dans les 12 heures précédant l'inclusion. Par le jeu de la randomisation, une proportion égale de ces patients aura reçu le traitement par corticoïdes ou le placebo. Il est donc possible de distinguer deux groupes :

- groupe ayant reçu de l'étomidate dans les 12 heures avant l'inclusion et traité ensuite par le placebo.
- groupe n'ayant pas reçu d'étomidate et également traité par placebo.

Objectif principal de l'étude

Il est formulé l'hypothèse que les patients traités par étomidate ont une hypotension artérielle plus sévère et/ou des doses de vasopresseurs plus importantes pour maintenir une pression artérielle acceptable que les autres patients. L'objectif principal est donc de comparer les profil hémodynamiques des patients des deux groupes, rapportés aux posologies des catécholamines utilisées au cours des 24 heures suivant l'intubation endotrachéale.

Objectifs secondaires

- vérifier si les anomalies hémodynamiques si elles existent se poursuivent à J2 et J3.
- comparer les profils hormonaux surrénaliens par des dosages à J0, J2 et J3 du cortisol plasmatique et de l'aldostérone
- comparer le taux de survenue de complications éventuelles d'origine métaboliques (hypoglycémie, hyponatrémie, hyperkaliémie) dans chacun des 2 groupes.
- évaluer l'incidence et l'évolution du score de défaillances viscérales ainsi que la distribution de la mortalité au cours des 28 premiers jours.

Critères d'inclusion

Groupe étomidate

Patients répondants aux critères d'inclusion de l'étude GER-INF-05 (voir description de cette étude)

et ayant reçu de l'étomidate au cours des 12 heures précédant la randomisation dans l'étude GER-INF-05

Groupe contrôle

Patients répondants aux critères d'inclusion de l'étude GER-INF-05 (voir description de cette étude)

et n'ayant pas reçu d'étomidate au cours des 12 heures précédant la randomisation dans l'étude GER-INF-05

Description de l'étude GER-INF-05

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, en double insu, sur deux groupes parallèles. Le but de cette étude est de déterminer si l'association de doses substitutives d'hémisuccinate d'hydrocortisone et de 9 alpha fludrocortisone diminue le taux de mortalité au cours des 28 premiers jours chez les patients présentant un choc septique et ayant une réponse faible ou nulle au test au SYNACTHENE® immédiat.

Critères d'inclusion

Etaient inclus dans l'étude :

- les patients des 2 sexes, âgés de plus de 18 ans,
- présentant un état de choc septique sévère, défini par :
 - . une forte suspicion clinique de sepsis,
 - . la nécessité de ventilation mécanique,
 - . une température $> 38^{\circ}3$ ou $< 35^{\circ}6$,
 - . une fréquence cardiaque $> 90/mn$,
 - . une pression artérielle systolique < 90 mmHg persistant malgré un remplissage adéquat et un traitement par la dopamine et/ou la dobutamine à la posologie de $5\mu g/kg/mn$,

. la présence d'au moins un des critères suivant :

. PaO₂/FiO₂ < 280

. oligurie < 0,5 ml/kg persistant au moins une heure,

. une hyperlactatémie > 2 mmol/l

- ayant donné leur consentement éclairé et écrit. A défaut, le consentement sera obtenu auprès d'un membre de la famille dans un premier temps. Dans ce cas, l'intéressé sera informé dès que possible et son consentement lui sera demandé pour la poursuite d'éventuelles recherches.

Ce protocole a été soumis au Comité Consultatif de Protection des Personnes en Recherche Biomédicale qui a émis son accord.

Critères de non-inclusion

N'étaient pas inclus dans l'étude, les patients présentant l'un au moins des états ou critères suivants :

- âge < 18 ans

- grossesse,

- suspicion d'une étiologie non infectieuse au choc :

. infarctus du myocarde en cours de constitution,

. forte suspicion d'embolie pulmonaire,

- stade terminal d'un cancer, d'une hémopathie maligne ou d'un SIDA,

- ne pouvant recevoir l'un des traitements de l'étude :

. contre indication formelle aux corticoïdes (décompensation acidocétosique d'un diabète, ulcère gastroduodénal en période évolutive, psychose aiguës, tuberculose en évolution ou infections à virus neurotropes -varicelle, zona, herpès cornéen- non contrôlés par un traitement)

. indication formelle aux corticoïdes,

- impossibilité d'effectuer la totalité du test au SYNACTHENE® immédiat dans un délai de 3 heures après le diagnostic de choc septique,

- inclusion dans tout autre essai thérapeutique

- refus du patient (ou d'un membre de sa famille) de participer ou de signer le consentement éclairé.

Période d'inclusion

Durant cette période d'inclusion, les patients susceptibles d'être inclus bénéficiaient d'un bilan

initial clinique et paraclinique afin de vérifier si tous les critères d'inclusion étaient rassemblés et l'absence de critères de non-inclusion.

Un test au SYNACTENE® était alors réalisé puis les patients étaient randomisés.

Le bilan clinique initial comprenait un examen qui permettait de noter l'âge, le sexe, la température, la fréquence cardiaque, les pressions artérielles systolique et diastolique, la diurèse horaire.

Les scores de gravité étaient calculés : le Mac Cabe [37], l'IGS II [38], le nombre de défaillances viscérales selon Knaus [39], l'état de santé antérieur selon Knaus.

Un bilan paraclinique comprenait :

- une NFS,
- un ionogramme sanguin et urinaire,
- une glycémie,
- une créatininémie et une urémie,
- une calcémie et une phosphorémie,
- un bilan de coagulation (Taux de Prothrombine (TP), TCA, fibrinogène, D-dimère, PDF ; si TP < 50 %, complété par les facteurs de la coagulation – facteurs II, V, VII et X),
- un bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine totale et libre, cholestérol),
- le taux de CPK,
- la gazométrie artérielle,
- le taux artériel de lactates,
- un ECBU,
- au moins 3 hémocultures consécutives,
- un prélèvement de 10 ml de plasma conservé à -80°C après centrifugation pour la constitution d'une sérothèque,
- un test de grossesse pour les patientes en âge de procréer,
- une radiographie pulmonaire de face,
- un ECG.

Les données suivantes étaient obligatoirement recueillies :

- le volume de remplissage vasculaire depuis le début du traitement du choc,
- le type de traitement vasopresseur et/ou inotrope positif utilisé, ainsi que les posologies administrées en µg/kg/min et les durées d'administration,
- le type de traitement antibiotique utilisé, ainsi que les posologies administrées et les durées

d'administration.

Si possible étaient notées :

- les pressions artérielles systoliques et diastoliques avant tout remplissage
- les pressions artérielles systoliques et diastoliques avant remplissage et avant introduction de médicaments vasoactifs
- une courbe dose-réponse de pression artérielle moyenne à la dopamine ou à la noradrénaline

L'utilisation ou non de l'étomidate pour la réalisation de l'intubation endotrachéale des patients ou son administration dans les 12 heures précédant l'étude n'était pas répertoriée dans l'étude GER-IN-05 , cette donnée était donc recueillie par relecture des dossiers.

Réalisation du test au SYNACTHENE® :

Le test de stimulation corticosurrénale était réalisé en injectant par voie intraveineuse 0.25 mg de tétracosactine (SYNACTHENE® immédiat, CIBA). Les prélèvements sanguins pour le dosage des taux de cortisol seront effectués avant , puis à la 30^{ème} minute et à la 60^{ème} minute après l'injection.

Après centrifugation, ils seront congelés à -80°C puis conservés dans la sérothèque centralisée. Les cortisolémies seront mesurées ultérieurement par méthode de radioimmunoassay, de façon centralisée.

Pour la réalisation des dosages de cortisol et d'aldostérone à J0, J2 et J3 de notre étude, les tubes prélevés et stockés dans la sérothèque étaient utilisés.

Après réalisation du bilan initial et du test au SYNACTHENE®, les patients étaient randomisés. Le tirage au sort constituait le J1 de l'étude.

La randomisation était stratifiée par centre et équilibrée selon une table de permutation au hasard.

Dans chaque centre, les enveloppes de décodage seront détenues par l'investigateur et par la pharmacie de l'hôpital.

Suivi des patients

La durée de participation de chaque patient inclus dans l'étude était de 28 jours, correspondant à 7 jours de traitement et 21 jours de suivi.

Le suivi comprenait un examen clinique biquotidien relevant température, fréquence cardiaque,

pressions artérielles systolique et diastolique, nombre de défaillances viscérales selon le score de Knaus, description de tout évènement intercurrent et un bilan paraclinique avec la réalisation d'un bilan comprenant NFS, ionogramme sanguin et urinaire, glycémie et glycosurie des 24 heures, créatinine et urée sanguines et urinaires, bilan phosphocalcique, bilan de la coagulation (Temps de Quick, TCA, Fibrinogène), bilan hépatique (ASAT, ALAT), bilirubinémie (totale et conjuguée), CPK, gazométrie artérielle, taux artérielle de lactates, bilan bactériologique orienté selon l'examen clinique.

Le suivi comprenait également la mesure des paramètres hémodynamiques du patient : index cardiaque, pression capillaire pulmonaire, pressions artérielles systémique et pulmonaire, résistances vasculaires systémiques et pulmonaire.

D'autres examen étaient nécessaires :

- à J1 réévaluation de l'IGS et II
- à J2, J3, J7 et J14 prélèvement de 10 ml de plasma pour la réalisation de la sérothèque

Données à recueillir :

Ces données seront facilement accessibles à partir des données recueillies par l'étude GER-INF-05.

- âge, sexe, poids, taille, étiologie du sepsis
- index de gravité, IGS, IGS II, OSF, Mac Cabe
- paramètres hémodynamiques : pressions artérielles et fréquence cardiaque bi-quotidiennes, complétée par hémodynamique invasive si possible. Posologies maximales quotidiennes des catécholamines de l'inclusion à J3.
- score de défaillance viscérale quotidiens et distribution de la mortalité jusqu'à J28.
- éléments biologiques : sodium, potassium et glycémie plasmatique de l'inclusion à J3, dosages de cortisol non stimulé, ACTH et aldostérone à l'inclusion, J2 et J3. Dosages de cortisol stimulés (T30 et T60) à l'inclusion.

Au total, le bilan biologique à réaliser sur la sérothèque est le suivant :

Inclusion : dosages de cortisol et d'aldostérone à T0 (avant injection de SYNACTHENE®)

J2 : dosages de cortisol et aldostérone.

J3 : dosages de cortisol et aldostérone.

Analyse statistique

Nous avons comparé le groupe des patients recevant de l'étomidate au groupe des patients n'en recevant pas. Les comparaisons entre les caractéristiques des 2 groupes sont réalisées par des tests de comparaison de moyenne T de Student .

Les valeurs sont présentées en moyenne \pm déviation standard

L'ensemble de l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel statistique BMDP®.

RESULTATS

RESULTATS : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION*

*L'ensemble des résultats est à consulter en annexe.

Caractéristiques générales des patients

Il n'y a pas de différence statistiquement décelable entre les deux groupes de patients en ce qui concernait l'âge, la taille, le sexe.

L'état de santé antérieur selon Knaus et Mac Cabe est comparable dans les 2 groupes avec une répartition également comparable.

On retrouve 84 % de radiographies pulmonaires anormales dans le groupe étomidate- et 75 % dans le groupe étomidate +, cette différence n'est pas statistiquement significative.

Par contre on constate un nombre statistiquement plus important d'ECG anormaux dans le groupe recevant de l'étomidate.

En ce qui concerne les antécédents des patients, on remarque qu'il y a plus de patients aux antécédents neurologiques dans le groupe ne recevant pas d'étomidate ; ceci peut être attribué à un effet centre puisque certains centres spécialisés dans les pathologies neurologiques sont connus pour ne jamais utiliser l'étomidate dans leurs protocoles d'anesthésie.

Les scores de gravité IGS II, Glasgow et OSF sont également identiques ce qui réalise deux groupes homogènes comparables.

Paramètres de ventilation

On remarque une différence statistique de ventilation minute et de fréquence ventilatoire entre les deux groupes, le groupe recevant de l'étomidate étant ventilé avec une fréquence ventilatoire inférieure et un volume minute plus petit.

Il n'y a pas de différence en ce qui concerne le niveau de PEEP et la FIO₂.

Remplissage vasculaire, catécholamines reçues et paramètres hémodynamiques

Les patients du groupe étomidate bénéficient d'un remplissage vasculaire statistiquement plus important ; 1925 ml sont administrés depuis le début du choc jusqu'à l'inclusion chez les

patients étomidate -, contre 2484 ml chez les patients étomidate +.

Ceci est corrélé aux bilans hémodynamiques puisque les pressions de remplissage sont plus basses dans ce groupe.

Ces patients reçoivent moins de Dobutamine et de Dopamine.

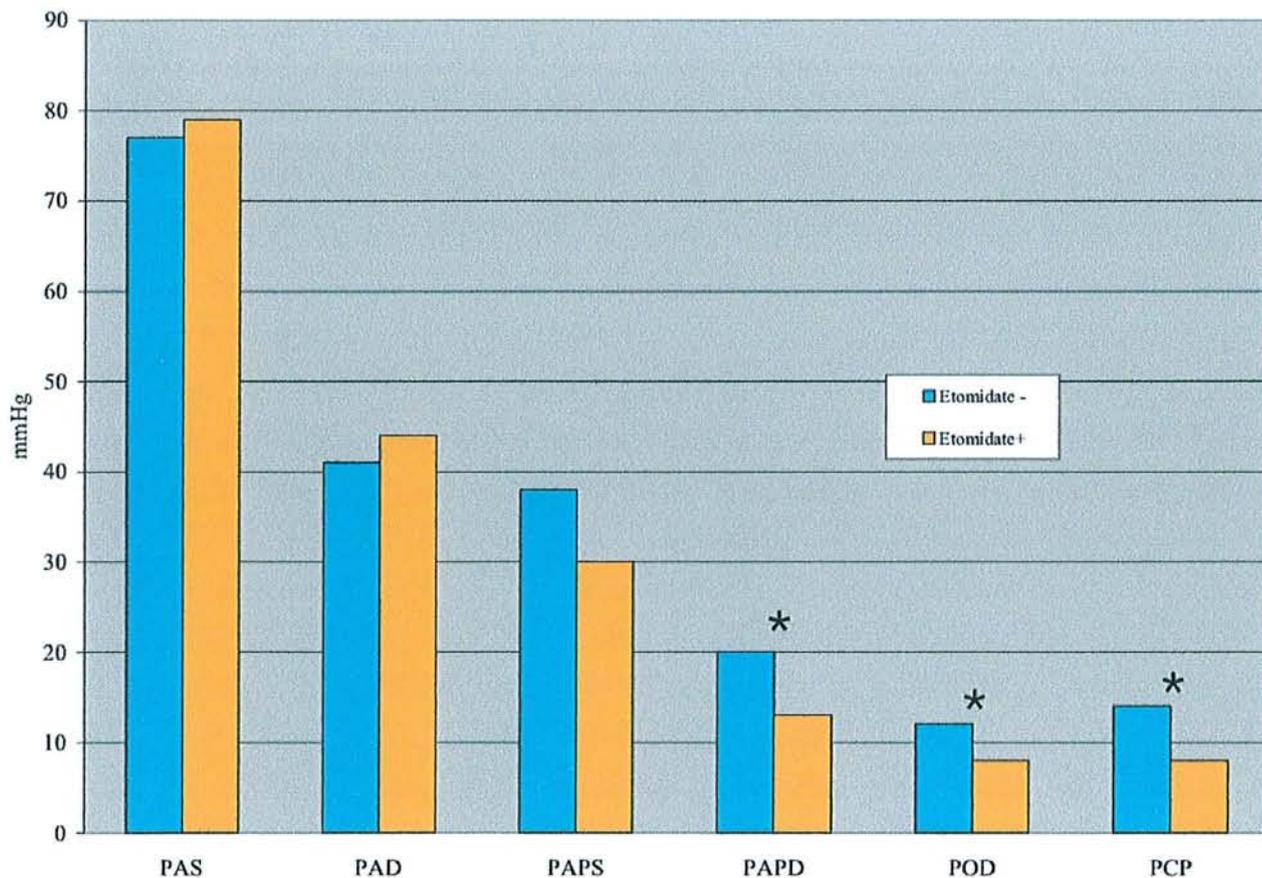


Figure 2 : hémodynamique systémique cardiaque et pulmonaire à l'inclusion

*différences statistiquement significatives

Bilan biologique sanguin

On remarque une leucocytose et une thrombocytose plus importantes dans le groupe ne récepteur d'étomidate – ainsi qu'un taux de cholestérol plus élevé.

Tous les autres paramètres biologiques sont identiques dans les 2 groupes.

Test au synacthène

La cortisolémie basale comme la cortisolémie à 30 minutes et à 60 minutes est statistiquement plus basse dans le groupe recevant de l'étomidate.

Ainsi la réponse maximale au test (Δ max) est également diminuée dans le groupe étomidate.

Les différences sont également statistiquement significatives.

	Groupe étomidate -	Groupe étomidate +	p
Cortisolémie basale (nmol/l)			0.0002
	738 ± 1055 (n=177)	413 ± 270 (n=72)	
Cortisolémie basale (µg/dl)			0.0002
	26.7 ± 38.2 (n=177)	15.0 ± 9.8 (n=72)	
Cortisolémie à 30 minutes (µg/dl)			0.0001
	30.0 ± 33.1 (n=177)	15.5 ± 9.1 (n=72)	
Cortisolémie à 60 minutes (µg/dl)			0.0001
	32.8 ± 36.1 (n=177)	16.1 ± 10.4 (n=72)	
Réponse maximale au test (Δmax)			0.011
	7.5 ± 28.2 (n=177)	1.9 ± 3.8 (n=72)	
Taux de réponse au test			
Répondeurs	53 (29.1)	4 (5.6)	0.001
Non répondeurs	124 (70.1)	68 (94.4)	

Tableau 1 : résultats du test au synacthène

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

70 % des patients ne recevant pas d'étomidate sont non répondeurs au test au synactène contre 94.4 % des patients recevant de l'étomidate, cette différence est significative.

Sites infectieux initiaux

Les patients du groupe étomidate- ont une infection pulmonaire dans 66% des cas contre 36 % des cas dans le groupe étomidate+ ; cette différence est significative.

Par contre les péritonites ou les infections d'un organe intra-abdominal sont plus fréquentes chez les patients recevant de l'étomidate.

RESULTATS : ANALYSE DU SUIVI J1-J3

Poids, OSF, température

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

Remplissage vasculaire, catécholamines reçues et paramètres hémodynamiques

Il n'y a plus de différence entre les 2 groupes concernant le remplissage vasculaire à partir de J1. Concernant les catécholamines, les patients du groupes étomidate+ reçoivent toujours des doses de dobutamine inférieures durant les 3 jours. Il n'y a pas de différence pour les autres catécholamines.

Pour les paramètres hémodynamiques cardiaques et pulmonaires, seul le débit cardiaque à J1 au matin est inférieur de façon statistiquement significative dans le groupe étomidate +.

Concernant les paramètres ventilatoires, la FIO2 est plus élevée à J1 le matin dans le groupe étomidate +(85% contre 75% dans le groupe étomidate-); les autres paramètres ne diffèrent plus à J1, J2 et J3.

Hémodynamique systémique, cardiaque et pulmonaire

La diurèse est comparable dans les 2 groupes à J1, J2 et J3.

Les fréquences cardiaques, les pressions artérielles systoliques et diastoliques sont également comparables soir et matin durant les 3 jours de suivi.

Les pressions données par le cathétérisme cardiaque sont comparables durant les 3 jours dans les 2 groupes, par contre on constate un débit cardiaque diminué dans le groupe étomidate + à J1 uniquement sur les résultats du matin. Les patients recevant de l'étomidate ont un débit cardiaque à 6.9 l/min contre 8.7 chez les patients ne recevant pas d'étomidate. Cette différence n'est pas retrouvée sur les bilans suivants.

Cortisolémie

Il n'y a plus de différence entre les 2 groupes à J2 et J3.

	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
Cortisolémie basale (µg/dl)	26.7 ± 38.2 (n=177)	15.0 ± 9.8 (n=72)	0.0002
Cortisolémie à J2 (µg/dl)	19.8 ± 15.9 (n=86)	16.0 ± 18.6 (n=43)	0.233
Cortisolémie à J3 (µg/dl)	16.9 ± 13.8 (n=86)	16.4 ± 15.0 (n=39)	0.853

Tableau 2 : cortisolémies basales, à J2 et J3.

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

Aldostéronémie

Il existe une différence significative entre les 2 groupes à J0 et J1, cette différence disparaît à J3, le groupe recevant de l'étomidate ayant des taux d'aldostérone plus bas que le groupe ne recevant pas d'étomidate.

	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
Aldostéronémie J0 (pg/ml)	183.66 ± 446.11 (n=87)	36.11 ± 51.00 (n=44)	0.0030
Aldostéronémie J2 (pg/ml)	77.42 ± 111.35 (n=78)	35.47 ± 60.68 (n=42)	0.0086
Aldostéronémie J3 (pg/ml)	83.76 ± 163.51 (n=72)	58.41 ± 112.42 (n=39)	0.3386

Tableau 3 : aldostéronémies basales, à J2 et J3.

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

Score de catécholamines

Ce score totalise le nombre de catécholamines administrées en même temps chez un même patient, en excluant la dobutamine qui n'a pas les mêmes propriétés vasopressives que la dopamine, l'adrénaline ou la noradrénaline.

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Score à l'inclusion</i>			
Pas de catécholamines	4 (2.3)	3 (4.2)	0.010
1 catécholamine	113 (63.8)	31 (43.1)	
2 catécholamines	58 (32.8)	35 (48.5)	
3 catécholamines	2 (1.1)	3 (4.2)	
<i>Score à J1</i>			
Pas de catécholamines	5 (2.8)	1 (1.4)	0.006
1 catécholamine	104 (58.8)	27 (37.5)	
2 catécholamines	61 (34.4)	42 (58.3)	
3 catécholamines	7 (4.0)	2 (2.8)	
<i>Score à J2</i>			
Pas de catécholamines	25 (14.1)	5 (6.9)	0.082
1 catécholamine	110 (62.2)	41 (56.9)	
2 catécholamines	39 (22.0)	22 (30.6)	
3 catécholamines	3 (1.7)	4 (5.6)	
<i>Score à J3</i>			
Pas de catécholamines	49 (27.7)	18 (25.0)	0.817
1 catécholamine	106 (59.9)	43 (59.7)	
2 catécholamines	21 (11.9)	11 (15.3)	
3 catécholamines	1 (0.5)	0 (0.0)	

Tableau 4 : scores de catécholamines à l'inclusion, J1, J2 et J3.

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

Ainsi on constate que les patients du groupe étomidate + reçoivent un nombre plus important de catécholamine à J0 et J1. Cette différence n'existe plus à J2 et J3.

Taux de décès à J2,J3,J7,J14 et J28 et délai de sevrage en catécholamines

Les taux de décès aux temps étudiés ne diffèrent pas entre les 2 groupes ;

	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
Taux de décès à J2			
Vivant	141 (79.7)	61 (84.7)	0.355
Décédé	36 (20.3)	11 (15.3)	
Taux de décès à J3			
Vivant	134 (75.7)	56 (77.8)	0.727
Décédé	43 (24.3)	16 (22.2)	
Taux de décès à J7			
Vivant	112 (63.3)	49 (68.1)	0.475
Décédé	65 (36.7)	23 (31.9)	
Taux de décès à J14			
Vivant	93 (52.5)	38 (52.8)	0.973
Décédé	84 (47.5)	34 (47.2)	
Taux de décès à J28			
Vivant	75 (42.4)	34 (47.2)	0.484
Décédé	102 (57.6)	38 (52.8)	
Délai de sevrage en catécholamines (jours)	6.8 ± 5.7 (n=177)	6.4 ± 4.4 (n=72)	0.580

Tableau 5 : Taux de décès à J2,J3,J7,J14 et J28 et délai de sevrage en catécholamines

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

Analyse du sous groupe placebo

Nous avons étudié le groupe de patients qui n'étaient pas traités par corticoïdes et donc qui recevaient le placebo. Ce groupe comprend 40 malades qui recevaient de l'étomidate avant inclusion et 83 malades qui n'en recevaient pas.

Les résultats de l'analyse de ce sous groupe vont dans le même sens que ceux de la population générale, les taux de cortisol de base et après stimulation sont significativement inférieurs dans le groupe de patients recevant de l'étomidate ; cette différence disparaît à J2 et à J3.

Le taux d'aldostérone est significativement inférieur dans le groupe étomidate + à J0 puis il n'y a plus de différence à J2 et J3.

Le remplissage vasculaire est identique dans les 2 groupes.

Les 2 groupes reçoivent des catécholamines de façon identique avant traitement, par contre le groupe étomidate + reçoit moins de dobutamine à J1.

Le score de catécholamines est également étudié dans ce sous-groupe, les patients étomidate + sont traités par un plus grand nombre de catécholamines que les patients étomidate -, uniquement à J1.

Les paramètres de ventilations sont comparables.

La diurèse est significativement inférieure dans le groupe étomidate +.

Concernant les paramètres hémodynamiques, les PAP systoliques et diastoliques, les POD et les PCP sont significativement plus basses chez les malades recevant de l'étomidate.

DISCUSSION

DISCUSSION

Limites méthodologiques de l'étude

L'interprétation des résultats doit être discutée à la lumière de deux limites méthodologiques potentielles: l'absence de randomisation de la prescription d'étomidate chez les patients et l'absence d'analyse multivariée.

L'absence de randomisation pourrait théoriquement conduire à un biais important. En effet, l'utilisation d'étomidate étant en particulier intéressante chez des patients hémodynamiquement les plus critiques, les patients du groupe étomidate+ pourraient être de ce fait les plus graves justifiant ainsi la prescription d'Etomidate. Cependant les deux groupes de patients sont très semblables en particulier en ce qui concerne les scores d'évaluation de l'état de santé antérieur, les scores de gravité, le nombre de défaillances viscérales. En ce qui concerne le nombre de défaillances viscérales, les patients n'ayant pas reçu d'étomidate semblent plutôt légèrement plus graves que les patients en ayant reçu. De plus, la prescription d'étomidate n'a pas été effectuée dans tous les centres, certains n'utilisant jamais ce produit. Parmi les centres utilisateurs, il s'agit d'une démarche de protocole souvent préhospitalière d'intubation systématique avec cette méthode. Enfin, on imagine mal devant le nombre important de patients que seuls les patients les plus graves soient inclus dans les centres utilisateurs d'étomidate et qu'à l'inverse les centres qui n'utilisent jamais d'étomidate ne traitent que les patients pouvant tolérer un autre protocole anesthésique car plus stables sur le plan hémodynamique. Enfin, la nature des anomalies observées est parfaitement compatible avec des effets potentiels de l'étomidate, qu'il s'agisse des besoins plus importants en remplissage vasculaire, pressions de remplissage plus faibles et de la nécessité de recourir à un traitement catécholaminergique plus puissant.

L'absence de l'analyse multivariée ne semble pas véritablement limiter les conclusions de cette étude dans la mesure où les différences significatives concernent essentiellement des paramètres cohérents entre eux, expliqués par une logique physiopathologique réelle.

Conséquences endocriniennes du bolus d'étomidate

L'étomidate interfère avec la fonction surrénalienne en inhibant de façon réversible la 11 β -hydroxylase et les enzymes de clivage de la chaîne latérale du cholestérol [6]. Chez des patients sains, un bolus unique d'étomidate entraîne une courte inhibition de la synthèse du cortisol, en

général sans conséquences cliniques [45] [46]. Or à ce jour seul Absalom a étudié les effets de l'étomidate chez des patients de réanimation mais il ne s'est intéressé qu'aux variations de cortisol chez 35 malades dont les scores de gravité n'étaient pas très élevés. Il ne retrouve pas de diminution significative du cortisol à 24 heures chez les patients ayant reçu un bolus d'étomidate, cependant ces patients ont une moins bonne réponse au test au Synacthène [47].

Cette étude est donc la première à étudier les effets endocriniens et les conséquences cliniques d'un bolus d'étomidate en état de choc septique grave, sur un collectif de malades important (249 patients).

Les résultats concernant les bilans endocriniens confirment les données de la littérature, puisqu'on retrouve un effondrement des hormones surrénaliennes chez les patients ayant reçus de l'étomidate. Ceci concernant aussi bien le cortisol que l'aldostérone. Ainsi chez les patients recevant de l'étomidate, seul 5.6 % sont encore répondeurs au test au synacthène contre 29.1% chez les patients ne recevant pas d'étomidate. Ces chiffres déterminent un taux relativement élevé de patients ayant une insuffisance surrénale relative. Ces données sont compatibles avec la littérature puisque dans une population en choc septique l'incidence de l'insuffisance surrénale relative varie de 6.25 à 75% selon les critères employés [48]. De plus, on sait désormais qu'une non réponse au test au synacthène est un facteur pronostic péjoratif chez les patients critiques, l'étomidate pourrait être considéré ici comme un facteur aggravant[24] [49], même s'il n'existe pas dans cette étude de différence de mortalité dans les 2 groupes.

Les différences concernant l'aldostérone persistent jusqu'à J1. Cette dépression plus tardive concernant l'aldostérone avait déjà été décrite [46] jusqu'à H20 chez des sujets sains. Cet hypoaldostéronisme ne semble pas entraîner de conséquences cliniques puisqu'il n'existe pas de perturbations hydroélectrolytiques. Ceci pourrait être en rapport avec une augmentation des précurseurs du cortisol et de l'aldostérone (le 11-deoxycortisol et la 11-deoxycorticosterone) après injection d'étomidate. En effet ceux-ci ont des propriétés minéralocorticoïdes qui pourraient compenser le déficit en aldostérone [9] [43] [50] Cependant, les valeurs de l'aldostéronémie restent difficile à interpréter chez des malades de réanimation .

Conséquences hémodynamiques d'un bolus d'étomidate

Concernant les paramètres hémodynamiques, les résultats de l'étude sont en rapport avec les profil endocriniens des patients puisque l'on retrouve chez les patients du groupe étomidate + un profil de défaillance circulatoire avec un débit cardiaque augmenté et avec des pressions de remplissage basses. Ce profil est décrit par la littérature chez les patients présentant une insuffisance surrénale aiguë [14].

Ce profil hémodynamique chez les patients du groupe étomidate + explique également l'utilisation plus importante de catécholamines dans ce groupe, associée à un remplissage vasculaire supérieure les premières 24 heures.

A noter que les différences observées au niveau des paramètres ventilatoires peuvent être aussi rattachées au tableau hémodynamique puisque ces patients possédant une hémodynamique moins bonne seront ventilés de façon moins agressive.

Evolution

Toutes ces différences existent à J0 mais ne sont pas retrouvées plus tard. Ceci est en accord avec les effets de l'étomidate qui en général sont observés durant 4 à 6 heures [6]. Aucune donnée n'existe chez les patients en état de choc septique concernant la durée d'action potentielle de la dépression surrénalienne due à l'injection d'étomidate. Or la méthodologie de cette étude ne pouvait pas permettre d'observer une dépression surrénalienne tardive puisque 50% des patients reçoivent de l'hémisuccinate d'hydrocortisone à des doses supra-physiologiques, traitant ainsi une éventuelle insuffisance surrénale sous jacente. C'est pourquoi il était important de s'intéresser aux patients qui n'étaient pas substitués par les corticoïdes : le sous groupe placebo. Les résultats de ce sous groupe suivent ceux de la population générale avec une dépression surrénalienne importante mais qui n'est significative que les 24 premières heures. Ce résultat obtenu avec un plus petit nombre de malades peut être le reflet d'une durée effectivement courte des effets endocriniens de l'étomidate ou était peut être influencé par la méthodologie de l'étude.

En effet il existait un laps de temps parfois long entre l'injection d'étomidate, la réalisation du test au synacthène et l'inclusion du patient dans la protocole. Cet intervalle entre le bolus d'étomidate et le test au synacthène était en moyenne de 10 heures et 20 minutes. Il apparaît donc que les prélèvements obtenus à J2 correspondaient à des dosages finalement très tardifs puisque dépassant 48 heures par rapport au bolus d'étomidate.

CONCLUSION

CONCLUSION

Cette étude est une des premières ayant évalué les effets cliniques et endocriniens d'une injection unique d'étomidate chez des patients en état de choc septique.

Jusqu'alors, l'effet surrénalien de l'étomidate bien évalué chez les patients au bloc opératoire et dans de brèves séries de patients de réanimation, ne semblait donner lieu à aucune manifestation clinique particulière, en dépit de sa durée parfois prolongée pendant au moins 24 heures.

L'étude présente confirme les effets endocriniens très importants de l'étomidate sur ce type de patients. Ces effets s'associent à des perturbations hémodynamiques plus marquées, caractérisées par des besoins en remplissage vasculaire plus élevés et une utilisation plus importante des catécholamines. La durée de ces effets cliniques semble relativement brève, en tout cas certainement inférieure à 48 heures.

L'étude ne permet pas de répondre à la question d'un éventuel préjudice clinique de l'étomidate en termes de morbidité ou de mortalité chez les patients les plus graves de réanimation. Néanmoins, les résultats que nous avons observés sont suffisamment tangibles pour envisager une étude contrôlée visant à mieux préciser si celui-ci, en dépit de sa bonne tolérance hémodynamique au moment de l'intubation, n'entraîne pas de conséquences nettement plus délétères à moyen terme. En d'autres termes, plus que jamais, la question reste posée de savoir si l'étomidate doit être utilisée ou non dans les services de réanimation, notamment chez les malades pour lesquels son indication à dose unique semble la plus justifiée.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Lefering R, Neugebauer EAM. Steroid controversy in sepsis and septic shock : A meta-analysis. Crit Care Med 1995 ; 23 : 1294-1303.
2. Cronin L, Cook DJ, Carlet J et al. Corticosteroid treatment for sepsis : A critical appraisal and meta-analysis of the literature. Crit Care Med 1995 ; 23 : 1430-1439.
3. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. Crit Care Med 98 ; 26 : 445-450.
4. Briegel J, Forst H, Haller M et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock : a prospective, randomized, double blind, single center study. Crit Care Med 1999 ; 27 : 723-732.
5. Lamberts SWJ., Buining HA, De Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. N Engl J Med 1997 ; 337 : 1285-1292.
6. De Jong FH, Mallios C, Jansen C et al. Etomidate suppresses adrenocortical function by inhibition of 11 β -hydroxylation. J Clin Endocrinol 1984 ; 59 : 1143-1147.
7. Ledingham I, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. Lancet 1983 ; 4 : 1270.
8. Fellows IW, Bastow MD, Byrne AJ et al. Adrenocortical suppression in multiply injured patients : a complication of etomidate treatment. Br Med J 1983 ; 287 : 1835-1837.
9. Duthie DJR, Fraser R, Nimmo WS et al. Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. Br J Anaesth 1985 ; 57 : 156-159.
10. Mehta MP, Dillman JB, Sherman BM et al. Etomidate anesthesia inhibits the cortisol response to surgical stress. Acta Anaesthesiol Scand 1985 ; 29 : 486-489.
11. Libson A, Fink MP. Adrenal function and ruptured abdominal aortic aneurysm : keeping the

hormones in check. *Int Care Med* 1998 ; 24 : 100-101.

12. Braams R, Koppeschaar HPF, Van de Pavoordt HDWM et al. Adrenocortical function in patients with ruptured aneurysm of the abdominal aorta. *Intensive Care Med* 1998 ; 24 : 124-127.
13. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1206-1212.
14. Bouachour G, Tirot P, Varache N et al. Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Int Care Med* 1994 ; 20 : 138-141.
15. Clauser E, Bertagna X. Physiologie et exploration fonctionnelles des glandes surrénales. *Revue du Praticien* 1998 ; 48 : 712-717.
16. Chrousos GP. The hypothalamic pituitary adrenal axis and immune mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332 : 1351-1362.
17. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE et al. The hypothalamo-pituitary axis in septic shock. *Int care Med* 1996 ; 6 : 260-268.
18. Annane D, Bellissant E. Mécanismes d'action et effets des corticoïdes dans le choc septique. *Medecine thérapeutique* 2001 ; 7 : 285-289.
19. Annane D. Corticosteroids for septic shock. *Crit Care Med* 2001 ; 29 : S117-S120.
20. Hinshaw LB, Beller BK, Change ACK. Corticosteroid/antibiotic treatment adrenalectomized dogs challenged with lethal E.Coli. *Circulatory Shock* 1990 ; 18 : 259-263.
21. Materson GR. Adrenocortical function in critical illness. *Br J Anaest* 1998 ; 81 : 308-310.
22. Drucker D, Shandling M. Variable adrenocortical function in acute medical illness. *Crit Care Med* 1985 ; 13 : 477-479.
23. Span FR, Hermus ARMM, Bartelink AKM et al. Adrenocartical function. *Intensive Care Med* 1992 ; 18 : 93-96.

24. Annane D, Sebille V, Troche G et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol level and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000 ; 283, 1038-1045.
25. Schenarts C, Burton HJ, Riker RR. Adrenocortical dysfunction following etomidate induction in emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2001 ; 8 : 1-7.
26. Malerba G. Prévalence de l'insuffisance surrénale relative chez les patients de réanimation médicale : rôle de l'étomidate. Thèse docteur en médecine, Nancy : 2000 ; N° 169.
27. Barber AE et al. Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man. *J Immunol* 1993 ; 150 : 1999-2006.
28. Barber AE et al. Influence of hypercortisolemia on soluble tumor necrosis factor receptor II and interleukin-1 receptor agonist responses to endotoxin in human beings. *Surgery* 1995 ; 118 : 406-410.
29. Van Der Poll J, Barber AE, Coyle SM, Lowry SF. Hypercortisolemia increases plasma interleukin-10 concentration during human endotoxemia, a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 3604-3606.
30. Briegel J et al. Low dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The phospholipase A2 study group. *Clin Investig* 1994 ; 72 : 782-787.
31. Key D. Effects of hydrocortisone on the immune response in patients with septic shock-result from a double-blind cross-over study. *J Anästhes Intens* 1999 ; 1 : S195-S196.
32. Coriat P, Benameur M, Lebreff F. Utilisation clinique de l'étomidate : 6^{ème} journée de mise au point en anesthésie-réanimation. Paris, MAPAR. Ed., 1989 : 145-151
33. Leger P, Rouby JJ, Andreev A. Peripheral vascular effects of etomidate. *Anesthesiology* 1988 ; 69 : 592.
34. Kettler D, Sonntag H, Donath O. Hemodynamics, myocardial mechanics, oxygen requirements and oxygen consumption of the human heart during etomidate induction into anaesthesia.

Anaesthetist 1974 ; 23 : 116-121.

35. Scardin A, Lefevre P, Lagouyete JF. Effets cardio-vasculaires de l'induction par étomidate versus thiopental chez les patients hypertendus. *Ann Fr Anest Réanim* 1987 ; 6 (suppl) : R47.
36. Hypnomidate ®(etomidate), solution injectable. Brochure d'informations scientifiques. Edition interne. Laboratoire Jansen ; 1991 ; 64 pages.
37. Cabe Mc, Jackson GG. Gram negative bacteremia. I : Etiology and ecology. *Arch Intern med* 1962 ; 110 : 847-855.
38. Le Gall JR, Iremonger S, Saulnier F et al. A new simplified score (SAPS 2) based on a European/north American multicenter study. *JAMA* 1993 ; 270 : 2957-2963.
39. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 1995 ; 202 : 685-693.
40. Guenard H, Hanoune J. *Physiologie humaine*. Paris, Edition Pradel : 2^{ème} édition.
41. Criado A, Maseda J, Navarro E et al. Induction of anesthesia with etomidate : hemodynamic study of 36 patients. *Br J Anaest* 1980 ; 52 : 803-805.
42. Ledingham IM, Finlay WE, Watt I et al. Etomidate and adrenocortical function. *Lancet* 1983 ; 1 :1434.
43. Wagner RL, White PF, Kan PB et al. Inhibition of adrenal steroidogenesis by anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 1415-1421.
44. Fragen RJ, Shanks CA, Molteni A. Effect of etomidate on hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology* 1984 ; 61 : 652-656.
45. Wagner RL, White PF. Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients. *Anesthesiology* 1984 ; 61 : 647-651.
46. Crozier TA, Beck D, Schlaeger M et al. Endocrinal changes following etomidate, midazolam or

methohexital for minor surgery. *Anesthesiology* 1987 ; 66 : 628-635.

47. Absalom A, Pledger D, Kong A. Adrenocortical function in critically ill patients 24h after a single dose of etomidate.
48. Bouachour G, Triot P, Gouello JP et al. Adrenocortical function during septic shock. *Int Care Med* 1995 ; 21 :57-62.
49. Soni A, Pepper G, Wyrwinski P et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock : incidence, outcome, relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995 ; 98 : 266-271.
50. DeCoster R, Helmers JHJH, Noorhuin H : effect of etomidate on cortisol biosynthesis : site of action after induction of anaesthesia. *Acta Endocrinol* 1985 ; 110 :526-531.

ANNEXES

ANALYSE STATISTIQUE DE L'ETUDE ETOMIDATE DANS LE CHOC SEPTIQUE

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'INCLUSION

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Caractéristiques générales</i>			
Age (ans)	60 ± 16 (n=177)	62 ± 16 (n=72)	0.318
Poids (kg)	72 ± 19 (n=176)	75 ± 21 (n=72)	0.353
Taille (cm)	170 ± 9 (n=167)	169 ± 9 (n=69)	0.865
Sexe			
Homme	122 (68.9)	47 (65.3)	0.576
Femme	55 (31.1)	25 (34.7)	
Knaus			
A	48 (27.1)	20 (27.8)	0.635
B	72 (40.7)	33 (45.8)	
C	32 (18.1)	13 (18.1)	
D	25 (14.1)	6 (8.3)	
Mac CABE			
0	123 (69.5)	48 (66.7)	0.345
1	54 (30.5)	23 (31.9)	
2	0 (0.0)	1 (1.4)	
Radiographie pulmonaire			
Normale	28 (16.0)	18 (25.0)	0.099
Anormale	147 (84.0)	54 (75.0)	
ECG			
Normale	62 (40.8)	15 (25.9)	0.045
Anormale	90 (59.2)	43 (74.1)	
<i>Antécédents</i>			
ATCD Cardio-vasculaires			
Oui	78 (44.1)	30 (41.7)	0.729
Non	99 (55.9)	42 (58.3)	
ATCD Pulmonaires			
Oui	50 (28.4)	14 (19.4)	0.143
Non	126 (71.6)	58 (80.6)	
ATCD Hépto-digestifs			
Oui	67 (37.9)	25 (34.7)	0.643
Non	110 (62.1)	47 (65.3)	
ATCD Neurologiques			
Oui	57 (32.2)	11 (15.3)	0.007
Non	120 (67.8)	61 (84.7)	
ATCD Psychiatriques			
Oui	23 (13.0)	7 (9.7)	0.473
Non	154 (87.0)	65 (90.3)	
ATCD Hématologiques			
Oui	12 (6.8)	2 (2.8)	0.362
Non	165 (93.2)	70 (97.2)	
ATCD Allergiques			
Oui	15 (8.5)	3 (4.2)	0.235
Non	162 (91.5)	69 (95.8)	
ATCD Ostéo-articulaires			
Oui	33 (18.6)	17 (23.6)	0.375
Non	144 (81.4)	55 (76.4)	

Antécédents (suite)

ATCD Uro-génital			
Oui	37 (20.9)	15 (20.8)	0.990
Non	140 (79.1)	57 (79.2)	
ATCD ORL			
Oui	23 (13.0)	6 (8.3)	0.299
Non	154 (87.0)	66 (91.7)	
ATCD Autres			
Oui	69 (39.0)	40 (55.6)	0.017
Non	108 (61.0)	32 (44.4)	

Corticothérapie

Corticothérapie avant l'étude			
Oui	14 (7.9)	3 (4.2)	0.409
Non	163 (92.1)	69 (95.8)	
Traitement pendant l'étude			
Corticoïde	94 (53.1)	32 (44.4)	
Placebo	83 (46.9)	40 (55.6)	0.215

Scores de gravité

IGS II	59 ± 19 (n=177)	55 ± 17 (n=72)	0.129
Glasgow	11 ± 4 (n=177)	12 ± 4 (n=72)	0.175
OSF à l'inclusion			
1	46 (26.0)	25 (34.7)	
2	62 (35.0)	24 (33.3)	
3	45 (25.4)	19 (26.4)	0.359
4	17 (9.6)	3 (4.2)	
5	7 (4.0)	1 (1.4)	

Paramètres de ventilation

Ventilation (l/min)	11.6 ± 3.1 (n=175)	10.5 ± 2.8 (n=70)	0.009
Volume courant (ml)	618 ± 121 (n=174)	598 ± 105 (n=70)	0.232
Fréquence respiratoire (cycles par min)	19 ± 3 (n=174)	17 ± 3 (n=70)	0.001
FiO₂ (%)	79 ± 23 (n=177)	81 ± 24 (n=72)	0.520
PEEP	7.2 ± 3.1 (n=95)	6.2 ± 2.5 (n=38)	0.084

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type
 Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
Température (°C)	38.2 ± 1.8 (n=177)	37.8 ± 2.0 (n=72)	0.148
Remplissage depuis le début du choc (ml)	1925 ± 1366 (n=166)	2484 ± 2156 (n=69)	0.049
<i>Catécholamines reçues avant traitement</i>			
Dobutamine			
Oui	59 (33.3)	26 (36.1)	0.675
Non	118 (66.7)	46 (63.9)	
Dose de dobutamine (µg/kg/min)	9.2 ± 5.7 (n=59)	7.1 ± 2.3 (n=26)	0.019
Dopamine			
Oui	158 (89.3)	70 (97.2)	0.041
Non	19 (10.7)	2 (2.8)	
Dose de dopamine (µg/kg/min)	11.1 ± 5.7 (n=158)	11.3 ± 6.2 (n=70)	0.826
Adrénaline			
Oui	42 (23.7)	22 (30.6)	0.264
Non	135 (76.3)	50 (69.4)	
Dose d'adrénaline (µg/kg/min)	0.97 ± 0.95 (n=42)	0.79 ± 0.42 (n=22)	0.309
Noradrénaline			
Oui	49 (27.7)	27 (37.5)	0.127
Non	128 (72.3)	45 (62.5)	
Dose de noradrénaline (µg/kg/min)	0.98 ± 1.17 (n=49)	0.96 ± 0.68 (n=27)	0.927
<i>Hémodynamique systémique, cardiaque et pulmonaire</i>			
Diurèse (ml/heure)	38 ± 49 (n=170)	40 ± 51 (n=66)	0.859
Fréquence cardiaque (bpm)	119 ± 21 (n=177)	119 ± 21 (n=72)	0.881
PAS (mmHg)	77 ± 12 (n=177)	79 ± 9 (n=72)	0.147
PAD (mmHg)	41 ± 12 (n=177)	44 ± 10 (n=72)	0.110
PAPS (mmHg)	38 ± 16 (n=32)	30 ± 10 (n=13)	0.101
PAPD (mmHg)	20 ± 6 (n=32)	13 ± 6 (n=13)	0.001
POD (mmHg)	12 ± 5 (n=45)	8 ± 6 (n=15)	0.017
PCP (mmHg)	14 ± 5 (n=29)	8 ± 7 (n=12)	0.007
Débit cardiaque (l/min)	7.9 ± 3.8 (n=30)	9.1 ± 5.3 (n=12)	0.405

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type
Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Bilan biologique sanguin</i>			
Hémoglobine (g/dl)	10.0 ± 2.2 (n=176)	10.5 ± 2.2 (n=72)	0.126
Hématocrite (%)	30 ± 7 (n=176)	31 ± 7 (n=72)	0.196
Globules rouges (10 ⁶ /mm ³)	3.24 ± 0.79 (n=176)	3.34 ± 0.79 (n=72)	0.362
Leucocytes (/mm ³)	14465 ± 10003 (n=176)	10815 ± 7827 (n=72)	0.003
Plaquettes (/mm ³)	181371 ± 136533 (n=175)	143333 ± 101408 (n=72)	0.017
Urée (mmol/l)	14.3 ± 9.7 (n=174)	13.6 ± 7.9 (n=72)	0.584
Créatinine (µmol/l)	186 ± 130 (n=175)	183 ± 108 (n=72)	0.890
Sodium (mmol/l)	138 ± 8 (n=176)	137 ± 6 (n=72)	0.530
Potassium (mmol/l)	4.1 ± 0.9 (n=175)	4.0 ± 0.9 (n=72)	0.426
Chlore (mmol/l)	103 ± 9 (n=175)	103 ± 6 (n=72)	0.531
ASAT (UI/l)	160 ± 428 (n=171)	91 ± 144 (n=70)	0.064
ALAT (UI/l)	91 ± 208 (n=165)	55 ± 90 (n=57)	0.069
Bilirubine totale (µmol/l)	36 ± 58 (n=167)	28 ± 36 (n=67)	0.176
Bilirubine libre (µmol/l)	24 ± 57 (n=92)	16 ± 32 (n=50)	0.272
Cholestérol (mmol/l)	2.20 ± 1.23 (n=132)	1.77 ± 0.95 (n=39)	0.046
Calcium (mmol/l)	1.77 ± 0.25 (n=146)	1.71 ± 0.19 (n=60)	0.052
Phosphore (mmol/l)	1.31 ± 0.88 (n=135)	1.35 ± 0.84 (n=47)	0.802
Glycémie (mmol/l)	9.7 ± 5.8 (n=175)	9.1 ± 5.5 (n=72)	0.390

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type
Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Bilan biologique sanguin (suite)</i>			
CPK (UI/l)	873 ± 2068 (n=158)	1558 ± 5329 (n=61)	0.333
TP (%)	54 ± 19 (n=171)	52 ± 17 (n=70)	0.467
TCA (sec)	52 ± 26 (n=172)	59 ± 34 (n=69)	0.130
pH	7.32 ± 0.14 (n=175)	7.31 ± 0.12 (n=72)	0.720
PaO ₂ (mmHg)	124 ± 86 (n=175)	112 ± 48 (n=72)	0.162
PaCO ₂ (mmHg)	44 ± 17 (n=175)	42 ± 10 (n=72)	0.224
SaO ₂ (%)	92 ± 12 (n=175)	95 ± 5 (n=72)	0.002
CO ₂ Total (mmHg)	23 ± 6 (n=173)	21 ± 6 (n=72)	0.139
Lactates (mmol/l)	4.45 ± 4.49 (n=177)	4.12 ± 3.47 (n=72)	0.534

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type
Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Test au synacthène</i>			
Cortisolémie basale (nmol/l)	738 ± 1055 (n=177)	413 ± 270 (n=72)	0.0002
Cortisolémie basale (µg/dl)	26.7 ± 38.2 (n=177)	15.0 ± 9.8 (n=72)	0.0002
Cortisolémie à 30 minutes (µg/dl)	30.0 ± 33.1 (n=177)	15.5 ± 9.1 (n=72)	0.0001
Cortisolémie à 60 minutes (µg/dl)	32.8 ± 36.1 (n=177)	16.1 ± 10.4 (n=72)	0.0001
Réponse maximale au test (Δmax)	7.5 ± 28.2 (n=177)	1.9 ± 3.8 (n=72)	0.011
Taux de réponse au test			
Répondeurs	53 (29.1)	4 (5.6)	0.001
Non répondeurs	124 (70.1)	68 (94.4)	

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Sites infectieux initiaux</i>			
	Pulmonaire		
Oui	117 (66.1)	36 (50.0)	0.018
Non	60 (33.9)	36 (50.0)	
	Pleural		
Oui	7 (3.9)	0 (0.0)	0.198
Non	170 (96.1)	72 (100.0)	
	Neuroméningé		
Oui	8 (4.5)	2 (2.8)	0.728
Non	169 (95.5)	70 (97.2)	
	Médiastinal		
Oui	2 (1.1)	0 (0.0)	1.000
Non	175 (98.9)	72 (100.0)	
	Endocardique		
Oui	5 (2.8)	2 (2.8)	1.000
Non	172 (97.2)	70 (97.2)	
	Péritonéal		
Oui	17 (9.6)	21 (29.2)	0.001
Non	160 (90.4)	51 (70.8)	
	Organe intra-abdominal		
Oui	16 (9.0)	13 (18.1)	0.044
Non	161 (91.0)	59 (81.9)	
	Ostéo-articulaire		
Oui	5 (2.8)	4 (5.6)	0.286
Non	172 (97.2)	68 (94.4)	
	Cellulitique		
Oui	19 (10.7)	8 (11.1)	0.931
Non	158 (89.3)	64 (88.9)	
	ORL-Stomatologique		
Oui	1 (0.6)	0 (0.0)	1.000
Non	176 (99.4)	72 (100.0)	
	Génital		
Oui	1 (0.6)	2 (2.8)	0.201
Non	176 (99.4)	70 (97.2)	
	Urinaire		
Oui	18 (10.2)	8 (11.1)	0.826
Non	159 (89.8)	64 (88.9)	
	Infection sur cathéter		
Oui	5 (2.8)	2 (2.8)	1.000
Non	172 (97.2)	70 (97.2)	
	Septicémie		
Oui	48 (27.1)	23 (31.9)	0.444
Non	129 (72.9)	49 (68.1)	
	Autre		
Oui	3 (1.7)	7 (9.7)	0.0007
Non	174 (98.3)	65 (90.3)	

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type
Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

ANALYSE DU SUIVI J1 –J3

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
Poids à J1 (kg)	71 ± 19 (n=129)	78 ± 23 (n=53)	0.056
Poids à J2 (kg)	75 ± 20 (n=110)	75 ± 18 (n=45)	0.930
Poids à J3 (kg)	75 ± 19 (n=97)	76 ± 18 (n=33)	0.762
<i>OSF</i>			
OSF à J1			
1	64 (36.8)	24 (33.3)	0.168
2	55 (31.6)	25 (34.7)	
3	32 (18.4)	20 (27.8)	
4	13 (7.4)	2 (2.8)	
5	10 (5.8)	1 (1.4)	
OSF à J2			
1	72 (45.6)	33 (48.5)	0.762
2	46 (29.1)	16 (23.5)	
3	28 (17.7)	16 (23.5)	
4	8 (5.1)	2 (3.0)	
5	4 (2.5)	1 (1.5)	
OSF à J3			
1	1 (0.7)	0 (0.0)	0.888
2	75 (53.2)	29 (48.3)	
3	43 (30.5)	19 (31.7)	
4	16 (11.3)	9 (15.0)	
5	6 (4.3)	3 (5.0)	
<i>Température</i>			
Température à J1 matin (°C)	37.7 ± 1.7 (n=60)	37.8 ± 2.0 (n=25)	0.713
Température à J1 soir (°C)	37.5 ± 1.7 (n=152)	37.7 ± 1.6 (n=64)	0.535
Température à J2 matin (°C)	37.5 ± 1.4 (n=157)	37.6 ± 1.4 (n=68)	0.592
Température à J2 soir (°C)	37.7 ± 1.2 (n=145)	37.6 ± 1.2 (n=63)	0.862
Température à J3 matin (°C)	37.5 ± 1.1 (n=139)	37.3 ± 1.3 (n=60)	0.221
Température à J3 soir (°C)	37.5 ± 1.2 (n=133)	37.3 ± 1.5 (n=56)	0.315

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type
 Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

ANALYSE DU SUIVI J1 -J3

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Remplissage vasculaire</i>			
Remplissage à J1 (ml)	1894 ± 1961 (n=127)	2549 ± 2417 (n=49)	0.065
Remplissage à J2 (ml)	1633 ± 1822 (n=97)	1504 ± 1270 (n=46)	0.626
Remplissage à J3 (ml)	1462 ± 1934 (n=76)	1631 ± 2015 (n=31)	0.686
<i>Doses de Catécholamines</i>			
Dobutamine à J1 (µg/kg/min)	11.6 ± 8.9 (n=67)	7.6 ± 2.9 (n=35)	0.001
Dobutamine à J2 (µg/kg/min)	12.2 ± 9.4 (n=68)	9.0 ± 5.5 (n=42)	0.025
Dobutamine à J3 (µg/kg/min)	13.1 ± 13.6 (n=58)	8.4 ± 4.4 (n=34)	0.016
Dopamine à J1 (µg/kg/min)	11.9 ± 5.7 (n=144)	12.1 ± 7.0 (n=61)	0.839
Dopamine à J2 (µg/kg/min)	9.7 ± 6.1 (n=119)	8.3 ± 5.9 (n=43)	0.193
Dopamine à J3 (µg/kg/min)	8.0 ± 5.0 (n=91)	7.6 ± 6.1 (n=26)	0.724
Adrénaline à J1 (µg/kg/min)	1.52 ± 1.45 (n=52)	1.20 ± 1.09 (n=30)	0.302
Adrénaline à J2 (µg/kg/min)	1.40 ± 1.31 (n=46)	2.04 ± 1.99 (n=33)	0.112
Adrénaline à J3 (µg/kg/min)	1.36 ± 1.84 (n=36)	1.29 ± 1.49 (n=24)	0.882
Noradrénaline à J1 (µg/kg/min)	1.02 ± 1.26 (n=66)	1.27 ± 1.28 (n=37)	0.334
Noradrénaline à J2 (µg/kg/min)	1.31 ± 1.38 (n=64)	1.75 ± 1.80 (n=37)	0.177
Noradrénaline à J3 (µg/kg/min)	1.47 ± 1.86 (n=55)	0.92 ± 1.30 (n=29)	0.123

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type
 Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

ANALYSE DU SUIVI J1 –J3

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Paramètres de ventilation</i>			
FiO ₂ à J1 matin (%)	75 ± 23 (n=63)	85 ± 22 (n=28)	0.046
FiO ₂ à J1 soir (%)	75 ± 23 (n=157)	80 ± 24 (n=63)	0.165
FiO ₂ à J2 matin (%)	71 ± 22 (n=157)	75 ± 22 (n=68)	0.188
FiO ₂ à J2 soir (%)	66 ± 22 (n=145)	68 ± 21 (n=63)	0.577
FiO ₂ à J3 matin (%)	64 ± 21 (n=139)	63 ± 21 (n=59)	0.806
FiO ₂ à J3 soir (%)	61 ± 20 (n=132)	56 ± 19 (n=57)	0.121
PEEP à J1 matin	4.2 ± 4.2 (n=63)	4.4 ± 4.2 (n=28)	0.808
PEEP à J1 soir	4.3 ± 4.5 (n=157)	4.6 ± 4.1 (n=63)	0.691
PEEP à J2 matin	4.5 ± 4.4 (n=157)	5.0 ± 4.3 (n=68)	0.400
PEEP à J2 soir	4.8 ± 4.4 (n=145)	5.3 ± 4.4 (n=63)	0.384
PEEP à J3 matin	4.7 ± 4.3 (n=139)	5.4 ± 4.5 (n=59)	0.263
PEEP à J3 soir	4.5 ± 4.3 (n=132)	5.3 ± 4.4 (n=57)	0.255
<i>Hémodynamique systémique, cardiaque et pulmonaire</i>			
Diurèse J1 (ml/heure)	73 ± 98 (n=171)	64 ± 83 (n=72)	0.476
Diurèse J2 (ml/heure)	70 ± 66 (n=157)	67 ± 70 (n=67)	0.750
Diurèse J3 (ml/heure)	83 ± 74 (n=141)	77 ± 86 (n=60)	0.622

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type
 Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

ANALYSE DU SUIVI J1 –J3

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Hémodynamique systémique, cardiaque et pulmonaire (suite)</i>			
Fréquence cardiaque à J1 matin (bpm)	111 ± 22 (n=59)	114 ± 29 (n=25)	0.691
Fréquence cardiaque à J1 soir (bpm)	112 ± 22 (n=153)	117 ± 22 (n=64)	0.095
Fréquence cardiaque à J2 matin (bpm)	108 ± 23 (n=157)	111 ± 23 (n=68)	0.419
Fréquence cardiaque à J2 soir (bpm)	108 ± 24 (n=145)	110 ± 21 (n=63)	0.577
Fréquence cardiaque à J3 matin (bpm)	105 ± 24 (n=139)	101 ± 20 (n=60)	0.259
Fréquence cardiaque à J3 soir (bpm)	102 ± 23 (n=132)	102 ± 18 (n=56)	0.991
PAS à J1 matin (mmHg)	114 ± 28 (n=59)	114 ± 29 (n=25)	0.956
PAS à J1 soir (mmHg)	110 ± 27 (n=153)	108 ± 23 (n=64)	0.482
PAS à J2 matin (mmHg)	115 ± 29 (n=157)	114 ± 27 (n=68)	0.760
PAS à J2 soir (mmHg)	116 ± 27 (n=145)	116 ± 28 (n=63)	0.989
PAS à J3 matin (mmHg)	123 ± 28 (n=139)	118 ± 27 (n=60)	0.227
PAS à J3 soir (mmHg)	123 ± 24 (n=132)	125 ± 27 (n=56)	0.565
PAD à J1 matin (mmHg)	56 ± 16 (n=59)	55 ± 12 (n=25)	0.887
PAD à J1 soir (mmHg)	56 ± 16 (n=153)	54 ± 13 (n=64)	0.371
PAD à J2 matin (mmHg)	59 ± 15 (n=157)	57 ± 16 (n=68)	0.384
PAD à J2 soir (mmHg)	58 ± 15 (n=145)	58 ± 16 (n=63)	0.825
PAD à J3 matin (mmHg)	62 ± 15 (n=139)	59 ± 15 (n=60)	0.223
PAD à J3 soir (mmHg)	62 ± 15 (n=132)	61 ± 15 (n=56)	0.541

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type
 Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

ANALYSE DU SUIVI J1 -J3

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Hémodynamique systémique, cardiaque et pulmonaire (suite)</i>			
PAPS à J1 matin (mmHg)	41 ± 15 (n=42)	42 ± 19 (n=14)	0.799
PAPS à J1 soir (mmHg)	41 ± 13 (n=100)	41 ± 11 (n=48)	0.894
PAPS à J2 matin (mmHg)	41 ± 14 (n=106)	41 ± 12 (n=54)	0.939
PAPS à J2 soir (mmHg)	42 ± 14 (n=94)	41 ± 11 (n=46)	0.599
PAPS à J3 matin (mmHg)	41 ± 15 (n=94)	39 ± 11 (n=44)	0.338
PAPS à J3 soir (mmHg)	42 ± 14 (n=79)	40 ± 10 (n=38)	0.307
PAPD à J1 matin (mmHg)	20 ± 9 (n=42)	22 ± 12 (n=14)	0.578
PAPD à J1 soir (mmHg)	21 ± 8 (n=99)	20 ± 7 (n=48)	0.451
PAPD à J2 matin (mmHg)	20 ± 7 (n=106)	20 ± 6 (n=54)	0.952
PAPD à J2 soir (mmHg)	21 ± 8 (n=94)	20 ± 6 (n=46)	0.377
PAPD à J3 matin (mmHg)	21 ± 8 (n=94)	20 ± 8 (n=44)	0.556
PAPD à J3 soir (mmHg)	20 ± 8 (n=79)	19 ± 6 (n=38)	0.413
POD à J1 matin (mmHg)	10 ± 6 (n=43)	10 ± 7 (n=15)	0.620
POD à J1 soir (mmHg)	12 ± 5 (n=110)	11 ± 5 (n=53)	0.457
POD à J2 matin (mmHg)	10 ± 5 (n=113)	11 ± 5 (n=59)	0.188
POD à J2 soir (mmHg)	11 ± 5 (n=101)	10 ± 4 (n=51)	0.214
POD à J3 matin (mmHg)	10 ± 6 (n=101)	10 ± 5 (n=48)	0.852
POD à J3 soir (mmHg)	11 ± 5 (n=88)	11 ± 6 (n=41)	0.881

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type
 Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

ANALYSE DU SUIVI J1 -J3

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Hémodynamique systémique, cardiaque et pulmonaire (suite)</i>			
PCP à J1 matin (mmHg)	12 ± 5 (n=42)	12 ± 7 (n=13)	0.884
PCP à J1 soir (mmHg)	13 ± 5 (n=98)	13 ± 7 (n=47)	0.951
PCP à J2 matin (mmHg)	13 ± 6 (n=107)	13 ± 5 (n=53)	0.891
PCP à J2 soir (mmHg)	13 ± 6 (n=93)	12 ± 5 (n=45)	0.178
PCP à J3 matin (mmHg)	13 ± 6 (n=94)	13 ± 6 (n=42)	0.532
PCP à J3 soir (mmHg)	13 ± 6 (n=75)	13 ± 6 (n=36)	0.880
Débit cardiaque à J1 matin (l/min)	8.7 ± 3.8 (n=42)	6.9 ± 2.1 (n=13)	0.037
Débit cardiaque à J1 soir (l/min)	7.4 ± 3.3 (n=97)	7.4 ± 3.1 (n=48)	0.936
Débit cardiaque à J2 matin (l/min)	7.0 ± 3.1 (n=107)	6.8 ± 3.0 (n=54)	0.574
Débit cardiaque à J2 soir (l/min)	7.4 ± 3.0 (n=94)	7.3 ± 2.8 (n=46)	0.925
Débit cardiaque à J3 matin (l/min)	7.3 ± 2.8 (n=92)	7.1 ± 3.1 (n=43)	0.750
Débit cardiaque à J3 soir (l/min)	7.1 ± 3.1 (n=76)	6.9 ± 2.5 (n=36)	0.669

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type
 Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

ANALYSE DU SUIVI J1 -J3

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Cortisolémie</i>			
Cortisolémie basale (µg/dl)	26.7 ± 38.2 (n=177)	15.0 ± 9.8 (n=72)	0.0002
Cortisolémie à J2 (µg/dl)	19.8 ± 15.9 (n=86)	16.0 ± 18.6 (n=43)	0.233
Cortisolémie à J3 (µg/dl)	16.9 ± 13.8 (n=86)	16.4 ± 15.0 (n=39)	0.853

TAUX DE DECES A J2, J3, J7, J14 ET J28 ET DELAI DE SEVRAGE EN CATECHOLAMINES

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
Taux de décès à J2			
Vivant	141 (79.7)	61 (84.7)	0.355
Décédé	36 (20.3)	11 (15.3)	
Taux de décès à J3			
Vivant	134 (75.7)	56 (77.8)	0.727
Décédé	43 (24.3)	16 (22.2)	
Taux de décès à J7			
Vivant	112 (63.3)	49 (68.1)	0.475
Décédé	65 (36.7)	23 (31.9)	
Taux de décès à J14			
Vivant	93 (52.5)	38 (52.8)	0.973
Décédé	84 (47.5)	34 (47.2)	
Taux de décès à J28			
Vivant	75 (42.4)	34 (47.2)	0.484
Décédé	102 (57.6)	38 (52.8)	
Délai de sevrage en catécholamines (jours)	6.8 ± 5.7 (n=177)	6.4 ± 4.4 (n=72)	0.580

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type
 Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

SCORE DE CATECHOLAMINES
(nombre de catécholamines reçues)

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Score à l'inclusion</i>			
Pas de catécholamines	4 (2.3)	3 (4.2)	0.010
1 catécholamine	113 (63.8)	31 (43.1)	
2 catécholamines	58 (32.8)	35 (48.5)	
3 catécholamines	2 (1.1)	3 (4.2)	
<i>Score à J1</i>			
Pas de catécholamines	5 (2.8)	1 (1.4)	0.006
1 catécholamine	104 (58.8)	27 (37.5)	
2 catécholamines	61 (34.4)	42 (58.3)	
3 catécholamines	7 (4.0)	2 (2.8)	
<i>Score à J2</i>			
Pas de catécholamines	25 (14.1)	5 (6.9)	0.082
1 catécholamine	110 (62.2)	41 (56.9)	
2 catécholamines	39 (22.0)	22 (30.6)	
3 catécholamines	3 (1.7)	4 (5.6)	
<i>Score à J3</i>			
Pas de catécholamines	49 (27.7)	18 (25.0)	0.817
1 catécholamine	106 (59.9)	43 (59.7)	
2 catécholamines	21 (11.9)	11 (15.3)	
3 catécholamines	1 (0.5)	0 (0.0)	

SOUS-GROUPE PLACEBO

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Paramètres de ventilation</i>			
Ventilation (l/min)	11.1 ± 3.0 (n=82)	10.4 ± 2.8 (n=39)	0.203
PEEP	7.5 ± 3.4 (n=42)	6.1 ± 2.5 (n=20)	0.091
<i>Catécholamines reçues avant traitement</i>			
Dobutamine			
Oui	26 (31.3)	16 (40.0)	0.342
Non	57 (68.7)	24 (60.0)	
Dose de dobutamine (µg/kg/min)	8.5 ± 3.5 (n=26)	6.8 ± 2.4 (n=16)	0.097
Dopamine			
Oui	75 (90.4)	39 (97.5)	0.269
Non	8 (9.6)	1 (2.5)	
Adrénaline			
Oui	18 (21.7)	10 (25.0)	0.681
Non	65 (78.3)	30 (75.0)	
Noradrénaline			
Oui	23 (27.7)	17 (42.5)	0.101
Non	60 (72.3)	23 (57.5)	

SOUS GROUPE PLACEBO

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Hémodynamique systémique, cardiaque et pulmonaire</i>			
Diurèse (ml/heure)	46 ± 55 (n=81)	30 ± 34 (n=39)	0.046
Fréquence cardiaque (bpm)	119 ± 22 (n=83)	120 ± 21 (n=40)	0.827
PAS (mmHg)	78 ± 12 (n=83)	78 ± 9 (n=40)	0.900
PAD (mmHg)	42 ± 12 (n=83)	43 ± 8 (n=40)	0.858
PAPS (mmHg)	40 ± 14 (n=14)	27 ± 5 (n=8)	0.007
PAPD (mmHg)	21 ± 6 (n=14)	13 ± 2 (n=8)	0.0002
POD (mmHg)	12 ± 5 (n=20)	7 ± 3 (n=7)	0.011
PCP (mmHg)	15 ± 5 (n=12)	8 ± 6 (n=7)	0.021
Débit cardiaque (l/min)	8.2 ± 4.3 (n=13)	9.4 ± 6.4 (n=7)	0.621

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type
Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

SOUS-GROUPE PLACEBO

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Test au synacthène</i>			
Cortisolémie basale (nmol/l)	881 ± 1451 (n=83)	458 ± 303 (n=40)	0.013
Cortisolémie basale (µg/dl)	31.9 ± 52.6 (n=83)	16.6 ± 11.0 (n=40)	0.013
Cortisolémie à 30 minutes (µg/dl)	32.6 ± 41.5 (n=83)	17.1 ± 10.1 (n=40)	0.002
Cortisolémie à 60 minutes (µg/dl)	34.2 ± 40.2 (n=83)	17.8 ± 11.9 (n=40)	0.0009
Réponse maximale au test (Δmax)	3.7 ± 31.4 (n=83)	2.1 ± 4.3 (n=40)	0.636
Taux de réponse au test			
Répondeurs	26 (31.3)	3 (7.5)	0.004
Non répondeurs	57 (68.7)	37 (92.5)	

Aldostérone

Aldostéronémie J0 (pg/ml)	121.43 ± 145.10 (n=37)	42.88 ± 63.84 (n=25)	0.0054
Aldostéronémie J2 (pg/ml)	64.45 ± 81.18 (n=35)	47.87 ± 78.23 (n=24)	0.4244
Aldostéronémie J3 (pg/ml)	100.78 ± 189.82 (n=33)	79.36 ± 137.062 (n=22)	0.6292

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type
 Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

SOUS GROUPE PLACEBO

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Remplissage vasculaire</i>			
Remplissage depuis le début du choc (ml)	2041 ± 1520 (n=76)	2455 ± 2176 (n=38)	0.297
Remplissage à J1 (ml)	2016 ± 2208 (n=59)	2662 ± 2019 (n=28)	0.194
<i>Doses de Catécholamines</i>			
Dobutamine à J1 (µg/kg/min)	11.9 ± 10.0 (n=32)	7.4 ± 2.9 (n=21)	0.023
Dobutamine à J2 (µg/kg/min)	12.5 ± 10.3 (n=32)	9.7 ± 6.4 (n=27)	0.213
Dobutamine à J3 (µg/kg/min)	11.5 ± 5.8 (n=25)	8.9 ± 4.9 (n=20)	0.121

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne ± écart-type
 Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)

SOUS GROUPE PLACEBO

SCORE DE CATECHOLAMINES (nombre de catécholamines reçues)

VARIABLES	ETOMIDATE -	ETOMIDATE +	p
<i>Score à l'inclusion</i>			
Pas de catécholamines	3 (3.6)	2 (5.0)	0.058
1 catécholamine	55 (66.3)	17 (42.5)	
2 catécholamines	23 (27.7)	19 (47.5)	
3 catécholamines	2 (2.4)	2 (5.0)	
<i>Score à J1</i>			
Pas de catécholamines	2 (2.4)	0 (0.0)	0.053
1 catécholamine	47 (56.6)	15 (37.5)	
2 catécholamines	27 (32.5)	23 (57.5)	
3 catécholamines	7 (8.5)	2 (5.0)	
<i>Score à J2</i>			
Pas de catécholamines	10 (12.1)	0 (0.0)	0.004
1 catécholamine	51 (61.4)	22 (55.0)	
2 catécholamines	22 (26.5)	15 (37.5)	
3 catécholamines	0 (0.0)	3 (7.5)	
<i>Score à J3</i>			
Pas de catécholamines	23 (27.7)	9 (22.5)	0.776
1 catécholamine	47 (56.6)	23 (57.5)	
2 catécholamines	12 (14.5)	8 (20.0)	
3 catécholamines	1 (1.2)	0 (0.0)	

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne \pm écart-type
Les variables qualitatives sont exprimées en nombre (%)





VU

NANCY, le **4 SEPTEMBRE 2001**

Le Président de Thèse

Professeur **P.E. BOLLAERT**

NANCY, le **5 OCTOBRE 2001**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **15 OCTOBRE 2001**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME

L'étomidate est un agent anesthésique fréquemment utilisé chez les patients à l'état hémodynamique précaire. Il est cependant connu pour entraîner une diminution de la synthèse du cortisol notamment par inhibition de la 11- β hydroxylase, ceci diminuant la réponse cortico-surrénalienne à la stimulation par l'ACTH durant 6 à 24 heures. Cet effet retrouvé jusqu'à présent chez des patients anesthésiés au bloc opératoire ou en urgence n'entraîne pas de conséquences cliniques au long cours.

Nous avons voulu étudier les effets de ce produit chez des patients en choc septique car ces patients ont besoin d'une réponse cortico-surrénalienne optimale pour répondre à l'agression d'origine infectieuse et il est déjà reconnu qu'une insuffisance surrénale surajoutée entraîne une aggravation du pronostic.

Notre travail est une étude satellite d'une étude randomisée multicentrique prospective comparant les effets de la supplémentation par hémisuccinate d'hydrocortisone à un placebo au cours du choc septique. Nous avons comparé les patients recevant de l'étomidate à ceux qui n'en recevaient pas au stade initial du choc septique afin d'étudier les effets cliniques et endocriniens (en particulier sur le cortisol et l'aldostérone) d'un bolus d'étomidate utilisé pour faciliter l'intubation orotrachéale. 249 patients sont inclus dans l'étude.

Nous avons ainsi pu montrer qu'un bolus d'étomidate chez des patients en choc septique entraînait de façon significative une dépression cortico-surrénalienne avec effondrement du cortisol (basal et stimulé) et de l'aldostérone. D'un point de vue clinique, les patients recevant de l'étomidate ont besoin d'un remplissage vasculaire plus important, les besoins en catécholamines sont également supérieurs durant les 24 premières heures. Après 24 heures il n'y a plus de différence entre les patients traités et non traités par étomidate.

Cette étude est une des premières montrant les effets d'un bolus d'étomidate chez des patients de réanimation en choc septique grave. Elle ouvre le débat sur la poursuite de l'utilisation de l'étomidate chez ces patients sachant que l'aggravation hémodynamique paraît réelle est que l'on ne connaît pas encore les conséquences à long terme de cette dépression surrénalienne initiale.

Clinical and endocrinological changes after a single dose of etomidate in patients with septic shock.

Thèse de Médecine Spécialisée. Année 2001

Mots clefs : étomidate ; choc septique ; insuffisance surrénale ; corticoïdes.

Faculté de Médecine de Nancy

9 avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex