



HAL
open science

Prévalence de l'insuffisance surrénale relative chez les patients de réanimation médicale : rôle de l'étomidate (à propos de 62 observations)

Gabriel Malerba

► To cite this version:

Gabriel Malerba. Prévalence de l'insuffisance surrénale relative chez les patients de réanimation médicale : rôle de l'étomidate (à propos de 62 observations). Sciences du Vivant [q-bio]. 2000. hal-01734379

HAL Id: hal-01734379

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734379v1>

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>

148619

Doubt.

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2000

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 169

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

MALERBA Gabriel

le

20 décembre 2000

PRÉVALENCE DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALE RELATIVE CHEZ LES PATIENTS DE RÉANIMATION MÉDICALE : ROLE DE L'ÉTOMIDATE (à propos de 62 observations)

Examineurs de la thèse :

Monsieur P.E. BOLLAERT
Monsieur D. LONGROIS
Monsieur P. GILLET
Madame B. DOUSSET
Madame F. GIRARD

Professeur
Professeur }
Professeur }
Docteur en Médecine }
Docteur en Médecine }

Président

Juges



THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

MALERBA Gabriel

le

20 décembre 2000

**PRÉVALENCE DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALE RELATIVE
CHEZ LES PATIENTS DE RÉANIMATION MÉDICALE :
ROLE DE L'ÉTOMIDATE
(à propos de 62 observations)**

Examineurs de la thèse :

Monsieur P.E. BOLLAERT	Professeur		Président
Monsieur D. LONGROIS	Professeur	}	
Monsieur P. GILLET	Professeur	}	Juges
Madame B. DOUSSET	Docteur en Médecine	}	
Madame F. GIRARD	Docteur en Médecine	}	



UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

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

Asseseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie 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 - Max WEBER - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ - Jean-Claude HUMBERT - Jacques LECLERE - Francine NABET

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

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (Anatomie)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (Histologie, Embryologie, Cytogénétique)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

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

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (Biophysique et traitement de l'image)

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

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

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

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

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

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Jean-Louis GUEANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

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

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

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

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTÉ - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*ue)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

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

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

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

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

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

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

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

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

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JULLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

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

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère 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

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

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

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 et obstétrique*)

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

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

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

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

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

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

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - 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

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

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 Marie-André GELOT - 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 ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Alain LOZNIOWSKI

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

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

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

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

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, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION 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

=====

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 Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON - Professeur Alain GAUCHER - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC - Professeur Michel WAYOFF

=====

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 (VIËTNAM)*

A Notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Pierre Édouard BOLLAERT
Professeur de Réanimation Médicale

Vous avez bien voulu nous inspirer ce sujet auquel vous avez largement participé en apportant de nombreux cas, mais aussi vos précieux conseils.

Vous nous avez toujours accueilli avec bienveillance et gentillesse, tant pour la réalisation de ce travail, que dans votre service de réanimation et au S.A.M.U. de l'hôpital central de Nancy.

Nous avons en mémoire la qualité de votre enseignement, et de votre disponibilité.

Vous trouverez ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur D. LONGROIS

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (option clinique)

Votre discernement scientifique fait que vous demeurerez pour nous une figure d'autorité pour la profession médicale.

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger ce travail et nous vous assurons de notre profonde considération.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur P. GILLET

Professeur de Pharmacologie Fondamentale et Pharmacologie Clinique

Votre investissement et l'étendue de vos connaissances resteront pour nous des exemples.

Votre grande sympathie et votre humour nous permettront de rester humble dans la pratique future de notre profession.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de nos sentiments respectueux.

A Notre Juge,

Madame le Docteur B. DOUSSET

Docteur en Médecine,

Service de biochimie moléculaire de l'hôpital Central de Nancy

Vous avez d'emblée témoigné de l'intérêt pour ce travail et mis votre équipe entière à notre disposition.

Nous avons pu reconnaître en vous une grande gentillesse et une force de caractère inégalable qui soulignent un sens du dévouement remarquable.

Soyez-en vivement remerciée et veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de toute notre estime.

A Notre Juge,

Madame le Docteur F. GIRARD
Docteur en Médecine,
Service d'Epidémiologie et Evaluations Cliniques

Vous avez grandement participé à l'élaboration de ce travail en accordant tout votre temps et toutes vos connaissances.

Votre gentillesse et votre disponibilité nous ont permis de mener ce travail au bout de nos espérances.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de toute notre gratitude.

A Monsieur le Professeur P. CANTON,
Professeur en Maladies Infectieuses et Tropicales

Vous avez su, de part votre art de l'enseignement, vos connaissances théoriques et votre extraordinaire sens pédagogique, nous montrer comment aborder la pratique médicale. Vous avez su nous apprendre à rester objectifs et garder un sens moral dans notre pratique quotidienne. Votre humour décapant, votre bonne humeur ainsi que la qualité des relations humaines avec votre personnel sont à l'image d'une pratique médicale exemplaire.

Vous nous avez accordé une grande confiance en nous accueillant dans votre service des Maladies Infectieuses et Tropicales du C.H.U. de Nancy, soyez-en remercié.

A Madame le Docteur VEDEL,
A Monsieur le Docteur LEVEL et Monsieur le Docteur CREUZAT,
Docteurs en Médecine,
Service de Médecine B de l'hôpital St Nicolas de Verdun

Vous nous avez démontré une totale confiance et un profond respect tout au long de notre séjour dans votre stage.

En mémoire de la qualité de vos précieux conseils et de l'accueil dans votre service, Soyez assurés de notre sincère reconnaissance.

A Frédérique, pour tout ce qu'elle m'apporte chaque jour, sa patience et son aide durant ce travail. **A ses parents**, pour leur soutien avec toute ma sincérité.

A mes parents, avec toute ma tendresse. Vous m'avez donné la chance de pouvoir poursuivre mes études. Vous avez toujours su rester discrets et respecter mes choix. Que ce travail soit un témoignage de mon affection.

A ma sœur Catherine, avec qui j'ai toujours partagé la passion de soigner nos prochains. Tout ça c'est aussi grâce à toi...

A ma sœur Véronique, qui a su me soutenir tout au long de mes études par ses précieux conseils et par son sens de la dérision qui fait d'elle quelqu'un de précieux.

A mon frère Thomas, qui a été mon guide spirituel les 18 premières années de ma vie. Ton intégrité fait toujours de toi quelqu'un d'exceptionnel.

A la mémoire de mes grands-parents paternels.

A la mémoire de mon grand-père maternel.

A toute ma famille.

A tous mes amis. Merci à toi **Hélène**.

Une pensée particulière pour **Monsieur le Docteur Nicolas HUTIN et sa femme Catherine**, pour leur aide si précieuse durant mes premières années d'études supérieures. Soyez remerciés de votre exceptionnelle gentillesse.

A la mémoire de Feu Luciano MALERBA, mon oncle paternel, chirurgien en Italie, et qui aura su nourrir ma passion et mes rêves de réussite professionnelle. *Si degni gradire questo lavoro come una preghiera.*

SERMENT

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

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

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

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

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

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	19
I. ÉTIOLOGIES DES INSUFFISANCES SURRÉNALES D'ORIGINE IATROGÈNE	21
1. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES DE LA FONCTION CORTICOSURRÉNALIENNE.	21
1.1. Rôles physiologiques de la corticosurrénale.....	21
1.2. Les voies de synthèse du cortisol.....	24
1.3. Insuffisance corticosurrénale : diagnostic clinique.	29
1.4. Insuffisance corticosurrénale : diagnostic biologique.....	31
1.4.1. Le cortisol libre matinal.....	31
1.4.2. Dosage plasmatique en ACTH.....	31
1.4.3. Test à l'insuline.....	31
1.4.4. Le test à la métyrapone (ou METOPIRONE®).....	32
1.4.5. Test à l'ACTH synthétique (test au SYNACTHENE®).....	33
1.4.6. Exploration de la fonction minéralocorticoïde.....	36
1.5. Insuffisance surrénale relative : définition.	37
2. L'INSUFFISANCE CORTICOSURRÉNALIENNE MÉDICAMENTEUSE : REVUE DE LA LITTÉRATURE.	39
2.1. Introduction.	39
2.2. Médicaments en cause.....	39
2.2.1. Traitement induisant un rétrocontrôle négatif sur l'axe HHS.....	39
- Les glucocorticoïdes :	39
- L'acétate de mégestrol (MEGACE®) :	41
2.2.2. Augmentation du métabolisme du cortisol.....	41
- La rifampicine :	41
- La phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine :	42
2.2.3. Modification de la synthèse du cortisol.....	43
- L'étomidate (HYPNOMIDATE®) :	43
- Le kétoconazole :	43
- L'itraconazole :	45
- Le métyrapone (METOPIRONE®) :	45

- l'Op' DDD (MITOTANE®) :	45
- L'aminoglutéthimide (ORIMETENE ®) :	46
- Trilostane :	47
2.2.4. Interférence sur l'action de l'ACTH.	47
- Octréotide :	47
- Suramin :	47
2.2.5. Blocage des récepteurs périphériques aux glucocorticoïdes.	48
- Mifepristone :	48
2.2.6. Médications contribuant de façon indirecte au développement d'une insuffisance surrénale.	48
- Les morphiniques :	48
- Les anticoagulants :	49
3. ÉTOMIDATE ET INSUFFISANCE SURRÉNALE : DONNÉES ACTUELLES.	50
3.1. Propriétés pharmacologiques de l'étomidate.	50
3.1.1. Propriétés physico-chimiques.	50
3.1.2. Présentation pharmaceutique.	50
3.1.3. Pharmacocinétique.	51
3.1.4. Pharmacodynamique.	57
- Action sur le système nerveux central :	57
- Effets cardio-vasculaires :	58
- Action sur la ventilation [55] :	59
- Autres actions [55] :	59
- Action sur la surrénale :	60
3.1.5. Contre-indications.	60
3.2. Action de l'étomidate sur la surrénale : revue de la littérature.	60
3.2.1. Historique.	60
3.2.2. Effets des perfusions : étomidate au long cours.	61
3.2.3. Effets des inductions : étomidate en bolus.	62
3.3. Conclusion.	64
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES	66
1. OBJECTIFS.	66
2. CRITÈRES D'INCLUSION.	67
3. CRITÈRES D'EXCLUSION.	68
4. PROTOCOLES DE SÉDATION ET D'INTUBATION ENDOTRACHÉALE.	68
5. DESCRIPTION ET CRITÈRES D'INTERPRÉTATION DU TEST AU SYNACTHENE®.	71
6. PARAMÈTRES D'ÉTUDES.	73
7. MÉTHODOLOGIE STATISTIQUE.	74
III RÉSULTATS	75
1. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE.	75
1.1. Données démographiques.	75
1.2. Les données cliniques.	76
1.3. Données pharmacologiques.	79
1.3.1. Type de sédation et posologie.	79
1.3.2. Utilisation des catécholamines sur les 24 premières heures.	80
1.4. Le relevé des paramètres cliniques.	81
1.4.1. La fréquence cardiaque.	81
1.4.2. La pression artérielle moyenne.	81
1.4.3. La température corporelle.	82
1.5. Le relevé des paramètres biologiques.	83
1.5.1. La natrémie.	83
1.5.2. La kaliémie.	84
1.5.3. La glycémie.	84
1.5.4. Le pH artériel et la clairance rénale.	85
1.6. Résultats des tests au SYNACTHENE® à la 24 ^{ème} heure.	86
1.7. Evolution des patients dans le service.	90

2.	RÉSULTATS DE L'ANALYSE UNIVARIÉE.	91
2.1.	<i>Tableaux de Comparaison des sujets « répondeurs » et « non répondeurs » à un test court au SYNACTHENE®</i>	91
2.1.1.	<i>Seuil de variation de la cortisolémie égale à 70 µg/l.</i>	91
2.1.2.	<i>Seuil de variation de la cortisolémie égale à 90 µg/l.</i>	93
2.2.	<i>Différences observées entre les indices de gravité</i>	95
2.3.	<i>Différences observées entre les pressions artérielles moyennes</i>	96
2.4.	<i>Différences observées entre le pH et entre la clairance rénale</i>	97
2.5.	<i>Influence de l'administration des amines vasopressives</i>	97
2.6.	<i>Influence de l'injection de fentanyl</i>	97
2.7.	<i>Différences entre les valeurs de la cortisolémie à T60</i>	98
2.8.	<i>Influence de l'insuffisance surrénale relative sur la mortalité</i>	99
3.	RÉSULTATS DE L'ANALYSE MULTIVARIÉE (PAR RÉGRESSION LOGISTIQUE).	100
3.1.	<i>Tableaux représentant les variables retenues dans le modèle logistique</i>	100
3.2.	<i>Influence de l'injection d'étomidate sur le diagnostic d'insuffisance surrénale relative</i>	101
3.3.	<i>Différences observées en fonction du sexe</i>	102
IV.	DISCUSSION	104
	CONCLUSIONS	109
	BIBLIOGRAPHIE	111
	ANNEXES	124
	ANNEXE 1 : FICHE DE SAISIE.....	125
	ANNEXE 2 : FICHES D'ÉVALUATION DES SCORES DE GRAVITÉ.....	127



INTRODUCTION

Le cortisol est une hormone indispensable à la vie. Elle est sécrétée par le cortex surrénalien et est libérée de façon régulière dans le milieu interne (le sang) avec toutefois un pic sérique entre 6 et 8 heures du matin [17]. Cette hormone a également la propriété de voir sa concentration sérique augmenter dans les situations dites de stress (hypoglycémie, infections, hypotension, agression physique comme un acte chirurgical, un choc émotionnel...). Elle agit en synergie avec le système sympathique (médullosurrénale) et permet le maintien de l'homéostasie.

L'hypo-fonctionnement corticosurrénalien comprend toutes les situations dans lesquelles la stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) ou axe corticotrope, ne permet plus une sécrétion adéquate des hormones stéroïdes. Ainsi la concentration sérique en corticostéroïdes va tomber en dessous des besoins de l'organisme.

L'insuffisance surrénale peut être divisée en deux grandes catégories:

- L'incapacité primaire de la surrénale à élaborer suffisamment d'hormones. C'est ce cas des patients traités par étomidate ;
- L'impossibilité secondaire par déficit primitif de la production d'ACTH, résultant le plus souvent d'une corticothérapie prolongée.

Dans les deux cas, l'insuffisance de production des glucocorticoïdes est responsable d'une altération de l'état général, d'une carence de réaction au stress, d'une asthénie, de troubles du métabolisme des glucides (hypoglycémies), et si elle perdure, d'involution des tissus musculaire et adipeux.

L'insuffisance en minéralocorticoïdes, quant à elle, provoque une déplétion sodée, une déplétion en eau et une hypotension artérielle.

Beaucoup de médicaments interfèrent avec les fonctions surrénaliennes et peuvent provoquer une insuffisance hormonale iatrogène. Parmi ceux-ci figurent la rifampicine, la phénylhydantoïne, le kétoconazole. Parfois, cet effet est recherché dans un but thérapeutique propre. Ainsi certains hypercorticismes sont traités par l'Op' DDD (ou MITOTANE®).

Il a été démontré que l'étomidate (HYPNOMIDATE®) agit comme «dépresseur» des fonctions surrénaliennes, notamment lorsqu'il est utilisé en perfusion. Ainsi, l'administration en dose continue a été formellement déconseillée. Il est toutefois toujours utilisé en dose unique, éventuellement renouvelable, pour l'induction de l'anesthésie générale. Il n'induirait pas ainsi de véritable insuffisance surrénale, mais une diminution de la réponse surrénalienne au test de stimulation. On parle alors d'insuffisance surrénale relative, associant dans ce cas des taux élevés de cortisol plasmatique, souvent secondaire à l'état de stress intense que subissent les patients en état critique, à une réponse diminuée au test de stimulation de l'axe corticosurrénale.

Le test utilisé dans notre étude, afin d'évaluer les fonctions de la glande surrénale, est un test court de stimulation par une corticotrophine de synthèse correspondant à la séquence peptidique des 24 premiers acides aminés de l'ACTH: le tetracosactide (SYNACTHENE®).

Le but de notre étude a été de calculer la prévalence de l'insuffisance surrénale dite relative à l'aide du test au SYNACTHENE®, chez les patients admis en réanimation 24 heures après l'induction de la sédation complète de leur état de conscience. Nous avons essayé de dégager la responsabilité des traitements administrés et en particulier de l'étomidate, utilisé en bolus lors de l'induction en séquence rapide de la sédation chez certains patients.

I. ÉTIOLOGIES DES INSUFFISANCES SURRÉNALES D'ORIGINE IATROGÈNE

1. Rappels physiologiques de la fonction corticosurrénaliennne.

1.1. Rôles physiologiques de la corticosurrénale.

La corticosurrénale est impliquée dans le fonctionnement de l'axe corticotrope: axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (HHS). Elle est responsable de la production des glucocorticoïdes (cortisol), des minéralocorticoïdes (aldostérone) et des androgènes surrénaliens.

La zone glomérulée produit les minéralocorticoïdes (aldostérone pour 95 %), à partir de corticostérone. Ces hormones ont un rôle prépondérant dans l'homéostasie en stimulant la réabsorption de sodium (Na^+) par le rein (mais aussi par le colon, les glandes salivaires et cutanées), entraînant ainsi une expansion isotonique du volume liquidien extracellulaire. Elles augmentent également l'excrétion des ions K^+ et H^+ , provoquant une tendance à l'hypokaliémie et l'alcalose. La production de l'aldostérone est soumise à un triple contrôle par l'adreno-cortico-trophic-hormone (ACTH), l'angiotensine et la kaliémie.

La zone fasciculée comprend les voies de synthèse des glucocorticoïdes et du cortisol. Il est important de rappeler que ces hormones ne sont pas stockées dans la glande, donc tout besoin aigu en corticostéroïdes et en particulier en cortisol, nécessite une activation de toute la séquence de réaction enzymatique.

La sécrétion du cortisol est sous le contrôle exclusif de l'axe hypothalamo-hypophysaire par l'intermédiaire de l'hormone corticotrope ou ACTH (hormone anté-

hypophysaire) qui exerce son action stimulante sur toutes les étapes de la synthèse et de libération des glucocorticoïdes. Elle est, elle-même, sous la dépendance de l'hypothalamus par l'intermédiaire du corticoreleasing factor (CRF). L'échelon supérieur de contrôle se trouve au niveau du cortex cérébral qui, sous l'influence de différents facteurs (le stress notamment), va agir sur la libération du CRF [50].

Les rôles joués par le cortisol en réponse au stress et dans le maintien de l'équilibre hydrocarboné en font une hormone essentielle à la vie de par ses différentes actions :

- **L'action hyperglycémiant** : il renforce la glycogénolyse et la gluconéogenèse par stimulation enzymatique des différentes réactions chimiques et en fournissant au foie les acides aminés (en particulier l'alanine) grâce au catabolisme protidique musculaire, cutané et osseux. En excès, ceci provoque des atrophies musculaires, cutanées et une ostéoporose.
- **L'action " permissive "** : une interaction complexe de différents systèmes hormonaux permet une action synergique avec le glucagon sur la gluconéogenèse.
- **L'effet diabétogène** : il s'oppose à l'action de l'insuline sur les tissus adipeux. Il accroît la lipolyse en synergie avec l'adrénaline, mais aussi la différenciation des adipocytes et la lipogenèse. Lorsqu'il est en excès, on obtient une modification de la répartition des graisses en obésité tronculaire.

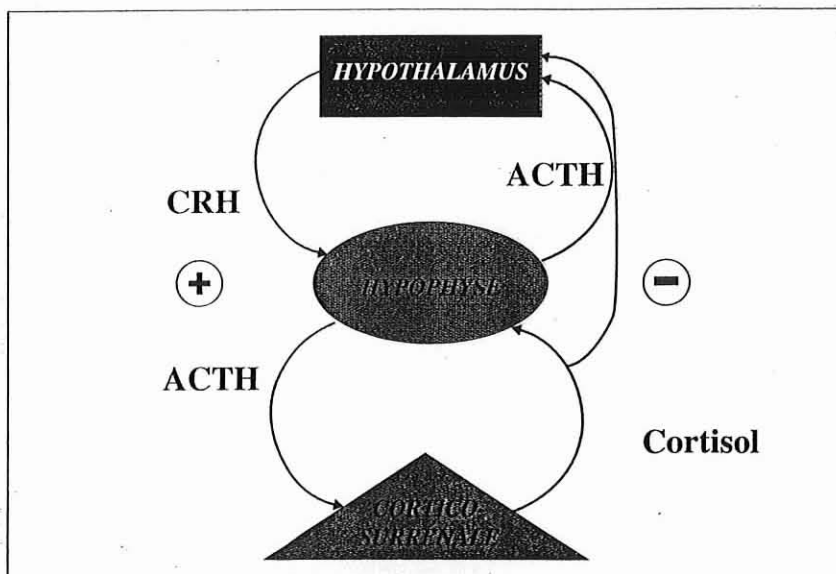


Figure 1 : Régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS) [23].

- **Le rôle anti-inflammatoire** : Il inhibe toutes les réactions inflammatoires par l'intermédiaire de la cyclooxygénase intervenant dans la synthèse des prostaglandines, des leukotriènes et des thromboxanes. Il inhibe la migration des leucocytes vers les sites d'infection et diminue leur capacité phagocytaire. Il diminue également le nombre de lymphocytes T circulants en particulier les T4.
- **Les actions multiples au niveau du système nerveux central (SNC)** : Il augmente la sensation de faim mais garde une action sur le système limbique impliquant une décroissance des acuités visuelle, auditive, olfactive et gustative (vis-à-vis du sel en particulier).
- La propriété de **défense naturelle au stress** (quelle que soit son origine), par un pic de sécrétion. En effet, une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien (HHS) est une composante essentielle de l'adaptation générale au stress et donc à l'homéostasie. Ainsi, un pic de cortisol fait face à l'état physique qu'instaure une maladie grave et sévère, un traumatisme physique, une anesthésie, un acte chirurgical [16] [62] [95].

Il a également :

- Une action stimulante sur l'**hématopoïèse**.
- Un rôle sur la **maturation** du SNC, de la rétine, du tractus digestif et du poumon (synthèse du surfactant notamment) chez le fœtus.
- Une action **minéralocorticoïde** (mineure) : 1 % de l'activité minéralocorticoïde de l'aldostérone, mais il est sécrété en quantité 100 fois plus importante, ce qui le rend beaucoup plus prépondérant dans cette action.

Il exerce enfin un **rétrocontrôle négatif** sur la synthèse de CRH et d'ACTH au niveau hypothalamo-hypophysaire.

Enfin, la plus grande partie du cortisol et de la corticostérone est réduite et conjuguée par le foie, puis excrétée dans les urines sous forme de glucuronides. Une faible fraction du cortisol circulant est éliminée sous forme de cortisol libre urinaire.

La zone réticulée produit les androgènes surrénaliens sous forme de sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEA) pour 80 % environ, mais aussi sous forme de testostérone et de Δ^4 -androstènedione. Ils ont une activité faible mais sont convertis à la périphérie en testostérone, ce qui correspond à la moitié des sources androgènes chez la femme, et aussi en œstradiol (représentant alors la totalité de la production d'œstrogènes après la ménopause). Chez l'homme, ces précurseurs androgéniques ne jouent qu'un rôle physiologique limité.

Il est important de souligner que la 17-hydroxylation est commune aux voies de synthèse du cortisol et des androgènes. Ceux-ci s'accumulent donc si la synthèse du cortisol est inhibée au-delà de cette étape [44] [50].

1.2. Les voies de synthèse du cortisol.

Ces hormones ne sont pas stockées dans la glande, donc tout besoin aigu en corticostéroïdes et en particulier en cortisol, nécessite une activation de toute la séquence de réactions enzymatiques.

Le précurseur de toutes les hormones corticostéroïdes est le cholestérol. Celui-ci provient essentiellement du cholestérol circulant, présent dans les lipoprotéines de basse densité (LDL). Il peut être aussi synthétisé localement à partir de l'acétyl-Co A, mais c'est une voie accessoire.

La plupart des réactions biochimiques d'oxydation et d'hydroxylation conduisant aux hormones corticostéroïdes sont catalysées par des cytochromes P 450 [50] [54].

La première réaction (voir figure 2) est commune aux trois types d'hormones synthétisées par la corticosurrénale : elle réalise, sous l'effet d'une enzyme de coupure (la *20,22-desmolase*), un clivage des 6 carbones de la chaîne latérale du cholestérol le transformant ainsi en α 5-prégnénolone. C'est une des principales étapes de régulation et elle représente donc un site privilégié d'actions inhibitrices de la synthèse des stéroïdes. C'est à ce niveau qu'agit, par exemple, l'aminoglutéthimide (ORIMETENE®) en inhibant cette réaction.

Il s'ensuit une réaction d'hydroxylation sur le carbone 3 β . C'est à ce moment que l'hydroxylation du carbone 17 sépare les voies de synthèse du cortisol et des hormones androgènes.

La formation de cortisol résulte de réactions d'hydroxylation sur les carbones 21 et 11 β . La métyrapone (METOPIRONE®) possède la propriété d'inhiber les enzymes au niveau de la 11-hydroxylation (spécifique au cortisol).

Alors qu'il n'y a pas eu de 17 α hydroxylation, les mêmes réactions d'hydroxylation sur les carbones 21 et 11 β produisent la corticostérone. Une 18-oxydase finit par produire l'aldostérone (voir figure 4).

La production des androgènes (voir figure 3) dérive comme le cortisol de la 17 α hydroxylation. Une desmolase sur les carbones 17 et 20 est essentiellement à l'origine du sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEA).

Le cholestérol agissant par rétroaction négative sur l'axe HHS, régule les taux de sécrétion de toutes les hormones corticostéroïdes, à l'exception de l'aldostérone [50].

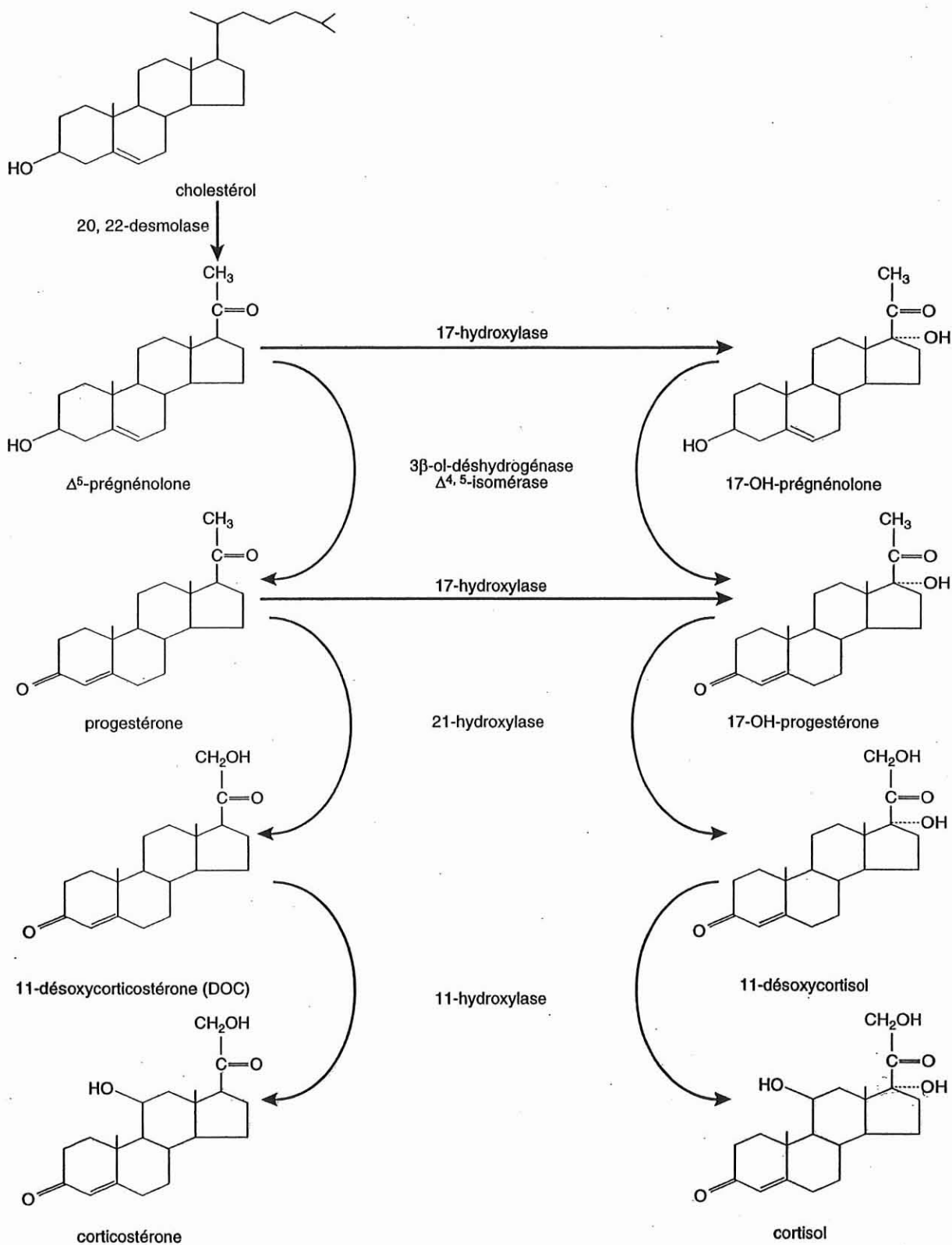


Figure 2 : Voies de synthèse des glucocorticoïdes [50].

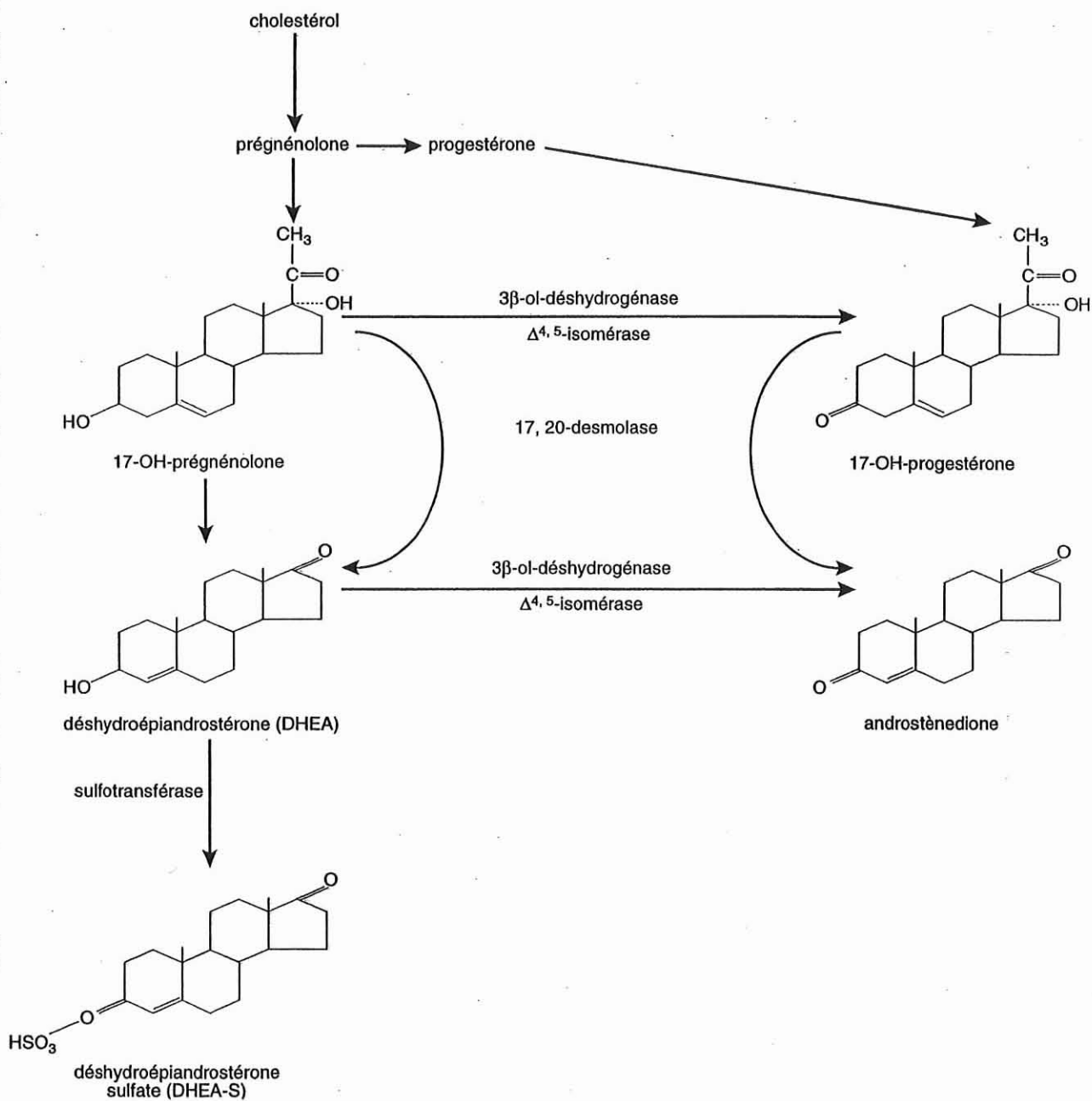


Figure 3 : Voies de synthèse des androgènes [50].

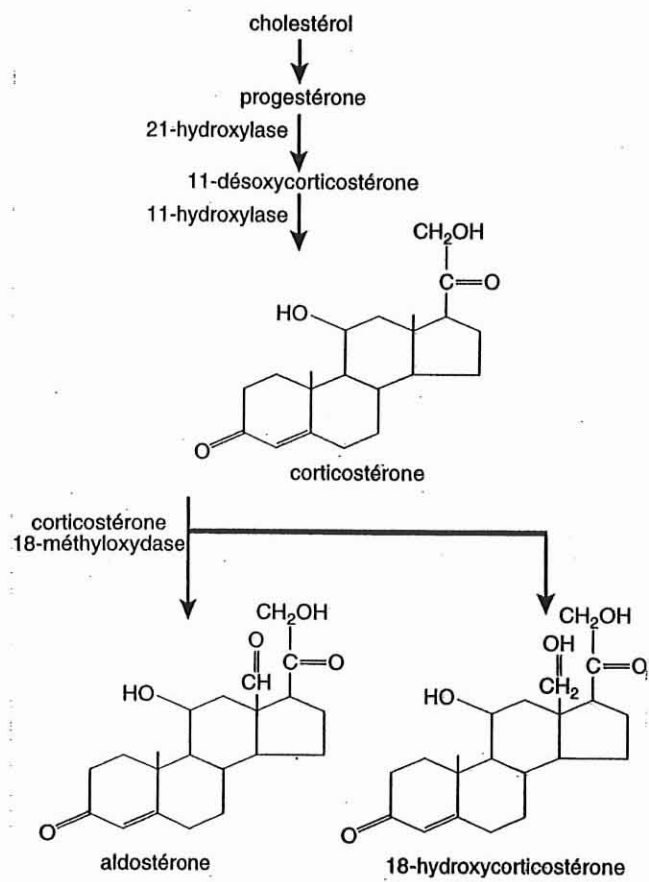
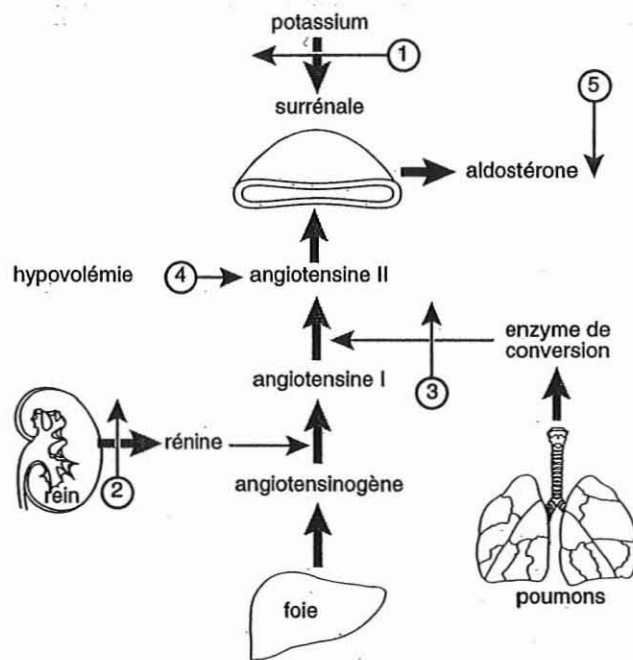


Figure 4 : Voies de synthèse de l'aldostérone [50].



1. - Inhibiteurs calciques : empêchent la stimulation par le potassium.
2. - Bêtabloquants : freinent la sécrétion de rénine.
3. - Captopril : inhibe l'enzyme de conversion.
4. - Saralazine : inhibe l'action de l'angiotensine II.
5. - Spironolactone : inhibe l'action de l'aldostérone.

Figure 5 : Régulation de la sécrétion d'aldostérone [50].

1.3. Insuffisance corticosurrénale : diagnostic clinique.

L'insuffisance surrénale provient d'un dysfonctionnement d'un ou plusieurs sites de l'axe HHS.

L'hypocorticisme primaire est causé par la destruction de façon bilatérale de la partie corticale des glandes surrénales. L'étiologie la plus connue est la Maladie d'ADDISON, responsable d'un hypocorticisme par rétraction corticale des deux glandes surrénales.

L'hypocorticisme central est induit par la déficience de synthèse en Cortico-Releasing-Hormon (CRH) provenant de l'hypothalamus ou d'une insuffisance en synthèse d'Adreno-Cortico-Trophic-Hormone (ACTH) par l'hypophyse. L'hypocorticisme central est parfois nommé **secondaire** (lésion de l'hypophyse) ou **tertiaire** (lésion de l'hypothalamus) en fonction du niveau de la lésion [57].

Le cortège clinique de l'insuffisance surrénale est large, allant du dysfonctionnement hémodynamique simple jusqu'à la décompensation par état de choc. On peut le résumer dans le tableau 1.

Les symptômes permettant de détecter l'apparition d'une telle insuffisance, même relative, chez un patient dit « médicalement stressé » (polytraumatisé, patient anesthésié ou subissant un acte chirurgical, etc.) figurent dans le tableau 2.

Asthénie	99	Douleurs abdominales	34
Pigmentation de la peau	98	Appétence pour le sel	22
Pigmentation des muqueuses	82	Diarrhée	20
Perte de poids	97	Constipation	19
Anorexie, nausées, vomissements	90	Syncopes	16
Hypotension (< 110/70)	87	Vitiligo	9

Tableau 1 : Fréquence des symptômes dans la maladie d'ADDISON (en pourcentage) [52].

Instabilité circulatoire inexplicée
Discordance entre la préalable sévérité de la maladie et l'état présent du patient incluant nausées, vomissements, hypotension orthostatique, déshydratation, douleurs abdominales et dorsolombaires (pouvant expliquer une hémorragie des surrénales), fatigue et perte de poids.
fièvre de haut niveau sans étiologie apparente (hémoculture négative) et ne répondant pas aux antibiotiques
Changement d'humeur inexplicée : apathie, dépression sans perturbation d'ordre psychiatrique évidente
vitiligo, modification de la pigmentation, dépilation pubienne et axillaire, hypothyroïdie, hypogonadisme
hypoglycémie, hyponatrémie, hyperkaliémie, neutropénie et éosinophilie

Tableau 2 : Symptômes pouvant être présents lors d'une décompensation surrénalienne chez les patients dits « stressés médicalement » [52].

1.4. Insuffisance corticosurrénale : diagnostic biologique.

1.4.1. Le cortisol libre matinal.

Chez l'adulte, la sécrétion cortisolique de base obéit à un rythme nycthéral, soumis aux variations circadiennes de l'ACTH. Ainsi, le simple dosage de la cortisolémie matinale entre 8 et 9 heures devrait suffire pour éliminer une insuffisance surrénale [79].

Comme indiqué dans le tableau 3, la cortisolémie matinale inférieure ou égale à 30 µg/l (83 nmol/l) met en évidence une insuffisance surrénale et nous amène à la réalisation d'autres tests. Par contre, des concentrations supérieures ou égales à 190 µg/l (525 nmol/l) éliminent toute suspicion d'anomalie.

Par contre, cela n'est plus valable chez le patient en état critique et nécessitant des gestes de réanimation. Comme nous le verrons plus loin, en cas de pathologies graves, la sécrétion en cortisol subit d'énormes variations et nécessitent la réalisation de tests dynamiques.

1.4.2. Dosage plasmatique en ACTH.

Les concentrations plasmatiques en ACTH et en cortisol peuvent être déterminées conjointement en cas de suspicion d'une insuffisance surrénale primaire. Dans ce cas, les concentrations plasmatiques d'ACTH sont systématiquement supérieures à 100 pg/ml (22 pmol/l), même si la cortisolémie atteint des valeurs correctes [79]. Des valeurs « normales » d'ACTH éliminent totalement une insuffisance surrénale primaire, mais pas une insuffisance surrénale secondaire.

Le dosage de l'ACTH plasmatique est le complément indispensable à toute évaluation du fonctionnement de l'axe HHS (tests dynamiques). Il est facilement réalisé aujourd'hui par des méthodes immuno-radiométriques sensibles et spécifiques [23]. Toutefois, sa sécrétion soit décrite comme pulsatile selon le nycthéral ce qui rend son interprétation difficile [15].

1.4.3. Test à l'insuline.

Le test par hypoglycémie insulinique [23] [79] est un test dynamique considéré comme une référence pour la détection des insuffisances surrénales [85] [102].

On évalue la glycémie et la cortisolémie avant et toutes les 15 minutes après injection d'insuline retard en intraveineuse (environ 0,1 UI/kg). Le but étant d'obtenir une hypoglycémie atteignant environ 0,4 g/l (2,2 mmol/l) afin de stimuler l'axe HHS.

Une réponse normale (voir tableau 3) est caractérisée par une cortisolémie supérieure ou égale à 200 µg/l (550 nmol/l).

Cependant, ce test dynamique reste coûteux, il est déconseillé chez les patients souffrant d'une ischémie coronaire et n'est pas indispensable chez ceux connus pour avoir de faibles concentrations en cortisol. Il est également préférable de ne pas induire de stress hypoglycémique chez les patients admis en soins intensifs. Nous ne l'avons donc pas réalisé dans le cadre de notre étude.

1.4.4. Le test à la métyrapone (ou METOPIRONE®).

Ce test est plus sensible pour détecter une insuffisance surrénale secondaire mineure [23] [79]. Il explore la réponse hypothalamo-hypophysaire à une stimulation endogène. En effet, la métyrapone est capable de bloquer la synthèse du cortisol en inhibant la 11β-hydroxylase et par rétrocontrôle positif, stimule l'axe HHS [53]. Ainsi, il augmente secondairement les taux plasmatiques du composé S (ou 11-désoxycortisol), précurseur immédiat du cortisol. On peut doser soit le cortisol dans le sang (plus précis), soit les dérivés hydrogénés, issus du catabolisme hépatique, dans les urines par la réaction de PORTER et SILBER [96].

Le test simplifié consiste en l'administration per os de 30 mg/kg de METOPIRONE® à minuit. Seront ensuite dosés le cortisol et le composé S à 8 heures du matin [34] [41].

Les risques de décompensation surrénale aiguë, secondaire à la réalisation de ce test, sont importants et requièrent la présence d'un médecin à proximité en cas de besoin urgent d'injection d'hydrocortisone [79].

Une concentration en composé S supérieure à 70 µg/l est le signe d'une fonction corticosurrénalienne normale quelle que soit la concentration sérique en cortisol. Par contre, si la cortisolémie est supérieure à 50 µg/l (130 nmol/l), cela signifie que le blocage enzymatique par la METOPIRONE® ne s'est pas produit et le test devra être effectué une seconde fois.

Toutefois, ce test n'est pas réalisable chez les patients de réanimation en raison des risques importants d'aggraver une insuffisance surrénale latente ou de majorer l'instabilité hémodynamique déjà présente.

1.4.5. Test à l'ACTH synthétique (test au SYNACTHENE®).

Parmi tous les tests biologiques existants, c'est le plus utilisé pour le diagnostic des insuffisances surrénales primaires [23] [79]. L'injection intraveineuse ou intramusculaire de tétracosactide (corticotrophine de synthèse correspondant à la séquence peptidique des 24 premiers acides aminés de l'ACTH) va stimuler la corticosurrénale et induire un pic de sécrétion en cortisol.

OELKERS et al. [79] énumèrent (voir tableau 3) les différents tests à utiliser en fonction de l'étiologie suspectée. Comme le confirme la plupart des auteurs, le test au SYNACTHENE® tient une place prépondérante pour écarter le diagnostic des insuffisances surrénales primaires.

En pratique c'est le test court qui est le plus souvent utilisé: on dose le cortisol sérique à 0 (T0), 30 (T30) et préférentiellement 60 minutes (T60) après l'administration intraveineuse ou intramusculaire de 250 µg d'un analogue de synthèse de l'ACTH, le tétracosactide (SYNACTHENE®). La valeur du dosage de la cortisolémie à T30 n'est plus indispensable à la pratique de ce test [42].

Le test long n'est que très rarement effectué car il donne des résultats identiques mais, sa réalisation est beaucoup plus astreignante pour le malade et pour la pratique au sein du service hospitalier. Il consiste en une perfusion de tétracosactide sur une durée de 8 heures.

Dans le cas de la réalisation classique du test court, une réponse normale se traduit par une augmentation de 50 à 100 % du taux basal de cortisol. Une augmentation inférieure à 50 % traduit d'un hypofonctionnement corticosurrénalien périphérique sans que l'on puisse dire si celui-ci est organique ou fonctionnel (secondaire à la mise au repos prolongée de la glande surrénalienne par exemple). Un taux basal à T0 inférieur à 100 µg/l (275 nmol/l) et une réponse sub-normale associée à un taux d'ACTH normal ou bas sont en faveur d'une insuffisance corticotrope fruste. Dans ce cas il faut répéter le test ou peut être réaliser un test à la métyrapone [96].

Par contre, dans les insuffisances surrénales secondaires, ce test ne mesure directement que la partie intacte de la fonction surrénale, et ne permet qu'une évaluation indirecte des fonctions de l'hypothalamus et de l'hypophyse. En effet, les glandes corticosurrénales dépendent de la sécrétion endogène d'ACTH et lorsque la production de celle-ci est diminuée par un dysfonctionnement hypothalamique ou hypophysaire, la corticosurrénale perd ses capacités à répondre à une stimulation exogène. Pour certains auteurs, la réponse au test serait modifiée 8 à 12 jours après une privation aiguë en ACTH [21].

Cependant, certains cas illustrent le phénomène connu de court intervalle de temps, c'est-à-dire quelques semaines après les premiers signes de pathologie hypophysaire, au cours desquelles la glande surrénale est toujours capable de répondre à une stimulation exogène d'ACTH [49]. Par exemple, pour éliminer une insuffisance surrénale après un acte chirurgical au niveau de l'antéhypophyse, le test

ne doit pas être immédiatement réalisé, car même si des lésions sur l'axe corticotrope ont pu être causées, la glande surrénale n'est pas encore atrophiée.

Il est également décrit que chez le sujet normal, des doses aussi faibles que 5 µg de tétracosactide ou 10 µg d'ACTH humaine suffirait à stimuler le cortex surrénalien de façon presque maximale [79] [105]. Ainsi, un test de stimulation à l'ACTH avec de telles doses conviendrait pour détecter les insuffisances surrénales secondaires mineures, tout comme il conviendrait aux personnes traitées de façon chronique pour asthme par des corticoïdes en aérosol [18]. La réponse normale à ces tests se traduit par une cortisolémie supérieure ou égale à 180 µg/l (500nmol/l) 30 ou 60 minutes après l'injection de l'ACTH. Si la réponse est modifiée, par exemple lorsque la cortisolémie maximale est de 170 µg/l (470 nmol/l) après stimulation, un test à l'insuline ou un test à la métyrapone doit être envisagé, car avec de telles doses de tétracosactide, l'interprétation du test reste limitée [79].

En résumé, ce test reste une méthode idéale pour évaluer les fonctions de la corticosurrénale dans tous les cas, à l'exception des dysfonctionnements récents et d'origine centrale de l'axe HHS. De plus, il est adapté à l'évaluation des fonctions surrénales chez les patients en état critique.

Pour certains auteurs, une fonction surrénale normale montre, après un test court de stimulation, des valeurs maximales de cortisolémie entre 150 et 250 µg/l (400 à 690 nmol/l). Pour HAZARD et PERLEMUTER [53], une réponse est positive lorsque le taux de base de cortisol plasmatique est entre 150 et 180 µg/l (400 et 500 nmol/l) et lorsque trente minutes après stimulation par un test court, il est multiplié par deux. Donc, la réponse est négative si le taux de cortisol plasmatique initial est bas ou peu élevé après trente minutes.

Pour d'autres auteurs, les critères de normalité sont plus précis et se situent après le test de stimulation à 180 µg/l (500 nmol/l) et au mieux à 200 µg/l (550 nmol/l) [49] [79]. Ils préconisent dans le cas où les valeurs seraient limites ou inférieures à ces taux de renouveler le test. D'après leurs observations, la plupart du temps, l'insuffisance surrénale ne dure pas et la reproduction du test court de stimulation ne retrouve plus de valeur sub-normale. Ils parlent alors d'insuffisance surrénale fruste [49].

Mais l'interprétation du test ne se limite pas à la mesure des plus hautes valeurs de la cortisolémie (avant ou après l'injection). Elle doit également intégrer comme critère de normalité la valeur absolue de l'augmentation de la cortisolémie après injection. En effet, chez les patients en insuffisance surrénale relative ou partielle, l'injection d'ACTH exogène (SYNACTHENE®) ne peut stimuler la production de cortisol car la corticosurrénale est déjà stimulée au maximum par l'ACTH endogène [79]. Ainsi une augmentation relative en cortisol sérique de 70 à 90 µg/l (190 à 250 nmol/l) est nécessaire pour que la variation soit considérée comme une réponse positive au test de stimulation [42] [43].

Motifs de réalisation du test	Nom du test	Valeurs normales	Interprétations des résultats
Éliminer une insuffisance surrénale	Mesure de la valeur de base du cortisol entre 8 et 9 h du matin	Cortisolémie : 60 à 240 µg/l (165 à 660 nmol/l)	Insuffisance surrénale confirmée si cortisolémie inférieure à 30 µg/l (80 nmol/l), Insuffisance surrénale réfutée si supérieure à 190 µg/l (520 nmol/l)
	Test au Synacthène® conventionnel	Cortisolémie de base ou après le test au Synacthène®, supérieure à 200 µg/l (550 nmol/l)	Insuffisance d'accroissement de la cortisolémie dans la plupart des insuffisances surrénales
	Test au Synacthène® avec faible dose	Cortisolémie de base ou après le test au Synacthène®, supérieur à 180 µg/l (500 nmol/l)	Probablement insuffisance d'augmentation de la cortisolémie dans tous les cas d'insuffisance surrénale
Suspicion d'Insuffisance Surrénale Primaire	Test au Synacthène® conventionnel	Cortisolémie de base ou après le test au Synacthène®, supérieure à 200 µg/l (550 nmol/l)	Aucune augmentation de cortisolémie dans l'insuffisance surrénale primaire
	Mesure de la valeur de base du cortisol et de l'ACTH	Cortisolémie : 60 à 240 µg/l (165 à 660 nmol/l) ACTH plasmatique : 50 à 45 pg/ml	Basse cortisolémie ou aux normes inférieures, mais ACTH plasmatique toujours supérieure à 100 pg/ml dans l'insuffisance surrénale primaire.
Suspicion d'Insuffisance Surrénale Secondaire	Test à l'insuline	Glycémie inférieure à 0,40 g/l Cortisolémie supérieure à 200 µg/l (550 nmol/l)	Peu ou pas d'accroissement de la cortisolémie dans l'insuffisance surrénale secondaire
	Test court à la métyrapone	11-déoxycortisol plasmatique à 8h supérieur à 70µg/l (190 nmol/l) ACTH plasmatique supérieure à 150 pg/dl	Insuffisance d'accroissement de l'ACTH (très sensible) et du 11-déoxycortisol dans l'insuffisance surrénale secondaire
	Test à la CRH	Il dépend des doses et du moment où il est réalisé, et spécialement des origines (bovine ou humaine) de la CRH	Faible augmentation de l'ACTH et du cortisol dans les insuffisances surrénales secondaires
	Test au Synacthène® avec faible dose	Cortisolémie de base ou après le test au Synacthène®, supérieure à 180 µg/l (500 nmol/l)	Probablement insuffisance d'augmentation de la cortisolémie dans tous les cas d'insuffisance surrénale
Insuffisance Surrénale Secondaire d'origine hypophysaire	Test à l'insuline	Glycémie inférieure à 0,4 g/l Cortisolémie supérieure à 200 µg/l (550 nmol/l)	Peu ou pas d'accroissement de la cortisolémie dans l'insuffisance surrénale 2aire due à une pathologie hypophysaire
	Test à la CRH fait à un autre jour	Accroissement transitoire de l'ACTH plasmatique et de la cortisolémie	Réponse de l'ACTH exagérée et prolongée et faible réponse de la cortisolémie

Tableau 3 : tests diagnostiques des fonctions hormonales de l'insuffisance surrénale [79].

En conclusion, le test court au SYNACTHENE® semble relativement bien adapté à la pratique courante et reste, d'après la littérature, un des tests les plus utilisés pour évaluer les fonctions surrénaliennes. Il est en réanimation le test de référence car il n'induit pas de diminution des fonctions surrénaliennes (comme le test à la métyrapone) et n'entraîne pas d'hypoglycémie délétère chez les patients en état critique (comme le test par hypoglycémie insulinique). De plus, il parfois couplé au dosage plasmatique de l'ACTH afin d'augmenter sa sensibilité.

1.4.6. Exploration de la fonction minéralocorticoïde.

L'interprétation des concentrations d'aldostérone plasmatique évaluées par radio-immunologie 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 milliéquivalents/24h) [23].

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 [23].

On peut également évaluer le système rénine-angiotensine. Il y a pour cela deux méthodes :

- L'activité protéolytique de la rénine contenue dans le plasma peut être appréciée par la mesure du taux d'angiotensine I obtenu à partir de l'angiotensinogène. Cette méthode mesure la fraction physiologiquement active de la rénine. Elle dépend néanmoins de la quantité d'angiotensinogène présente dans le plasma. Les valeurs dépendent de la position du sujet et du régime sodé.
- Une méthode radio-immunologique permet également la mesure pondérale de la rénine (dite rénine active). Cette méthode ne tient pas compte de la prorénine. Les résultats de ce test dépendent également de la position du sujet et du régime sodé.

Il est également utile de suivre les variations de la natrémie et de la kaliémie afin de détecter un mouvement ionique expliqué par une insuffisance minéralocorticoïde.

La kaliémie doit être dosée par un prélèvement effectué sans garrot. Il faut savoir qu'elle est augmentée par l'acidose, une éventuelle hémolyse, un exercice musculaire (ou souffrance musculaire même mineure et passagère comme la pose d'un garrot), une insuffisance rénale. Le glucose diminue la kaliémie [96].

1.5. Insuffisance surrénale relative : définition.

L'insuffisance surrénalienne aiguë est une situation rare mais, elle met en jeu le pronostic vital à court terme. Sa symptomatologie est souvent trompeuse: après remplissage vasculaire, le profil hémodynamique du collapsus est celui d'un choc septique. La survenue d'une insuffisance surrénale aiguë par hémorragie bilatérale de glandes surrénales antérieurement saines pourrait être responsable d'un certain nombre de décès apparemment inexpliqués, en particulier chez le malade de réanimation [104].

Cependant, lors d'un stress intense et durant les premières heures de prise en charge, l'insuffisance surrénale aiguë absolue est rare chez les patients de réanimation. Le diagnostic suspecté sur un faisceau d'arguments anamnestiques et cliniques sera confirmé par les dosages hormonaux. Ceux-ci sont réalisés dans l'urgence car le diagnostic doit être fait au plus vite. Dans les conditions physiologiques, l'interprétation doit tenir compte du rythme circadien: une cortisolémie inférieure à 50 µg/l (140 nmol/l) est normal autour de minuit. En cas d'insuffisance surrénale aiguë absolue, le rythme circadien est perturbé et le patient est en situation de stress intense. On considère, dans ce cas, qu'une cortisolémie supérieure à 200 µg/l (550 nmol/l) élimine le diagnostic, alors qu'une valeur inférieure à 50 µg/l (140 nmol/l) est très évocatrice [104]. Le dosage de l'ACTH peut être utile afin de différencier les insuffisances surrénales primaires et secondaires. Le test court au SYNACTHENE® confirme le diagnostic par la non-réponse: les valeurs de cortisol stimulé ne dépasse pas 180 à 200 µg/l (500 à 550 nmol/l).

Ces dernières années, la démarche diagnostique s'est compliquée par la mise en évidence dans les situations de stress, et en particulier au cours du choc septique [14], d'une dysfonction de l'axe HHS, conduisant au concept d'insuffisance surrénale aiguë dite « relative ». Pourtant cela fait plus de 30 ans que l'étude de la fonction corticotrope chez les patients de réanimation a fait l'objet de nombreux travaux [104] et en particulier lors de l'administration de perfusion prolongée d'étomidate (voir chapitre 1.3. Etomidate et insuffisance surrénale: données actuelles). Le choc septique, situation où la stimulation de l'axe corticotrope est intense et prolongée, a été également très étudié [7] [35] [14] [6].

Dans ce cas, la cortisolémie est élevée, et alors que dans un autre contexte elle apparaîtrait normale, elle témoigne dans une telle situation d'une réponse insuffisante de l'axe corticotrope. En effet, le taux d'ACTH plasmatique est également élevé et stimule au maximum la synthèse de cortisol: ceci est le reflet de l'adaptation de l'organisme au stress qu'il subit, mais dans le cas de l'insuffisance surrénale relative, l'activation de l'axe corticotrope ne suffit plus au besoin de l'organisme. Ceci peut être mis en évidence par une réponse faible au test au SYNACTHENE®. Telle est la définition d'une insuffisance surrénale relative (ou partielle). Contrairement au cas d'insuffisance surrénale absolue, l'hyponatrémie et l'hyperkaliémie ne sont pratiquement jamais observées ou sont le résultat d'autres perturbations [88].

Chez les patients de réanimation, les critères d'évaluation du test au SYNACTHENE® sont ceux définis par des études réalisées chez des patients

devant subir une anesthésie générale ou une intervention chirurgicale. L'un des critères les plus utilisés est la valeur du cortisol plasmatique après stimulation. Elle doit être mesurée au moins à 180 ou 200 µg/l (500 ou 550 nmol/l). Mais le critère le plus important pour définir une insuffisance surrénale relative est la prise en compte du taux de variation de la cortisolémie lors de la réalisation du test au SYNACTHENE®. Celui-ci doit au moins être égale à 70 µg/l (200 nmol/l) pour éliminer une déficience des fonctions corticotropes. La méthode la plus sûre consiste à combiner ces deux critères afin de confirmer l'interprétation du test court au SYNACTHENE® [42].

2. L'insuffisance corticosurrénaliennne médicamenteuse : revue de la littérature.

2.1. Introduction.

Plusieurs facteurs peuvent contribuer au développement d'une insuffisance surrénale. Par exemple, l'utilisation de la rifampicine, tout comme le kétoconazole, au cours du SIDA, montre que malgré les nombreuses altérations de l'équilibre endocrinien dues aux effets directs des infections opportunistes, les modifications des sécrétions corticosurrénales peuvent être iatrogènes [52] [100]. Parfois, cet effet iatrogène ne fait que révéler une insuffisance surrénale latente [101].

2.2. Médicaments en cause.

2.2.1. Traitement induisant un rétrocontrôle négatif sur l'axe HHS.

- Les glucocorticoïdes :

Depuis leur première utilisation en 1948 [63], les glucocorticoïdes demeurent une arme thérapeutique de premier ordre. Ce sont de puissants anti-inflammatoires avec une activité minéralocorticoïde réduite. Il s'agit de molécules de synthèse, avec des propriétés anti-inflammatoires supérieures à celles du cortisol.

Les dérivés synthétiques partagent avec le cortisol le noyau de base stérane (stéroïdien). Les modifications de structure sont à l'origine d'une augmentation du pouvoir anti-inflammatoire et d'une diminution de l'effet minéralocorticoïde. On utilise également des molécules d'ACTH de synthèse (dépourvues du peptide C terminal) comme le tétracosactide (SYNACTHENE ®) qui entraîne une action anti-inflammatoire similaire.

Les effets indésirables sont liés à l'action hormonale de la corticothérapie. Elle freine l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) essentiellement à l'étage hypothalamo-hypophysaire par un rétrocontrôle négatif. Une dose de glucocorticoïdes supérieure à la production de cortisol par les surrénales met au repos les cellules corticotropes hypophysaires et entraîne secondairement, au long cours, une atrophie surrénaliennne.

Cependant, il est difficile de prévoir et de savoir quel patient va présenter une insuffisance surrénale secondaire à l'utilisation prolongée de corticoïdes mais ces effets indésirables peuvent être nettement atténués ou prévenus par des règles strictes d'utilisation, prenant en compte les propriétés pharmacologiques des substances utilisées.

La durée de la corticothérapie (supérieure à plusieurs semaines), le mode de prescription (la prise matinale mime la sécrétion surrénalienne et évite le freinage de la sécrétion d'ACTH endogène, tout comme une prescription à jours alternés), l'administration de hautes doses, la dose totale cumulative et la durée d'action des corticoïdes, ont longtemps été considérés comme des facteurs prépondérants dans l'apparition de la suppression des fonctions de l'axe HHS [48] [62].

Cependant, la durée du traitement par corticoïdes et l'importance des doses utilisées ne sont pas invariablement corrélées à la durée de la suppression des fonctions de l'axe. L'insuffisance surrénale est souvent masquée pendant le traitement et elle peut apparaître soit lors de son arrêt brutal, soit au décours d'un stress traumatique ou chirurgical ou d'une affection intercurrente en évolution (choc septique par exemple) [63].

Le temps de récupération des fonctions surrénales après la diminution de la corticothérapie est très variable : de 2 à 3 jours jusqu'à 1 an [62]. C'est d'abord l'hypophyse qui retrouve un fonctionnement normal, si bien que le taux basal d'ACTH sera transitoirement augmenté avant que la surrénale ne réponde à cette hyperstimulation. Cette chronologie des faits justifie en cas de doute l'utilisation d'un test au SYNACTHENE® afin de s'assurer de l'intégrité de l'axe HHS [17].

Afin d'éviter ces effets secondaires, il est bien recommandé d'adopter le protocole de sevrage de la corticothérapie si elle dépasse 10 jours de traitement [17]. LABRE et al. [63] préconisent également pour les corticothérapies de brève durée (en deçà de 15 jours) des doses matinales rapidement dégressives en utilisant des paliers de deux à trois jours pour aboutir à un arrêt rapide [20]. Mais, même si l'effet « supprimeur » des bolus (ou « assauts cortisoniques ») est important sur l'axe HHS, les effets indésirables cliniques sont rares car les fonctions surrénales et la cortisolémie redeviennent normales 14 jours après le dernier bolus [13].

Pour les traitements au long cours, la première étape consiste à remplacer un corticoïde d'action prolongée par un corticoïde de courte durée d'action à des doses équivalentes. Puis il faut trouver la posologie minimale efficace en réduisant progressivement les doses, en commençant par la prise du soir jusqu'à sa disparition, puis celle de midi jusqu'à disparition, pour en arriver à une dose unique matinale qui va être à son tour réduite progressivement: on baisse par paliers de 5 mg (ou 10% de la dose antérieure) tous les 10 à 15 jours jusqu'à 15 mg «équivalent-prednisone». Ensuite, les paliers sont de 1 mg tous les 7 jours jusqu'à atteindre 5 mg. Cette dose unique matinale doit atteindre la posologie d'entretien qui se situe autour de 0,1 à 0,3 mg/kg/jour de prednisone. A la moindre suspicion de non reprise des fonctions surrénaliennes avant l'arrêt du traitement, le test au SYNACTHENE® doit être réalisé et confirmé en cas de résultats douteux, par d'autres tests (test à l'insuline par exemple). Il est recommandé de bien surveiller les fonctions surrénales pendant les six mois suivant l'arrêt définitif du traitement [48] [63].

- **L'acétate de mégestrol (MEGACE®) :**

C'est un progestatif de synthèse dérivé de la 17-hydroxyprogésterone, freinant la prolifération des cancers génitaux hormono-dépendants (sein et endomètre) par un effet essentiellement anti-œstrogénique. Il est également utilisé dans le traitement de l'anorexie et de la cachexie.

Il peut être responsable d'hypercorticisme et de diabète par hyperstimulation de l'axe HHS.

Tout comme la corticothérapie prolongée, son arrêt brutal peut induire une insuffisance surrénale pouvant nécessiter un traitement substitutif par hydrocortisone [8] [32] [72] [97].

Pendant le traitement, apparaissent plutôt des signes d'hypercorticisme. La capacité du mégestrol à entraîner des anomalies biologiques surrénaliennes a été mise en évidence dès les années 80. Le mécanisme est mal connu, mais c'est l'hypothèse d'un mode d'action corticoïde-like qui a été retenu [8] [32] [72] [82]. Les patients peuvent développer un véritable diabète disparaissant après arrêt du traitement.

En résumé, lorsque les patients traités par mégestrol développent des signes d'hypocorticisme (voir tableau 2), un traitement par hydrocortisone est alors indiqué. Si les patients développent des signes d'hypercorticisme (faciès cushingoïde, obésité facio-tronculaire, hypertension artérielle, diabète etc.), c'est l'arrêt du médicament qui doit tout simplement être envisagé [8].

2.2.2. Augmentation du métabolisme du cortisol.

- **La rifampicine :**

La rifampicine est un inducteur enzymatique qui peut favoriser une insuffisance surrénale aiguë en stimulant le catabolisme hépatique du cortisol [32] [37] [57].

Isolée en 1966 à partir de la bactérie *Streptomyces mediterranei*, elle est actuellement commercialisée en France sous le nom de RIFADINE®, RIMACTAN® ou en association avec de l'isoniazide: RIFINAH®, avec de l'isoniazide et du pyrazinamide : RIFATER®.

C'est un antibiotique bactéricide inhibant la synthèse de l'acide ribonucléique du bacille de KOCH (BK). Elle est métabolisée par le foie et excrétée principalement par la bile. Elle active le système enzymatique du foie responsable du catabolisme des stéroïdes et des médicaments comme les oestro-progestatifs, les anti-vitamines K (AVK), les sulfamides hypoglycémiant. Par cette induction, elle peut donc augmenter le métabolisme et donc le catabolisme du cortisol endogène. C'est EDWARDS et al. [38] qui ont décrit les premiers ces constatations en 1974.

En 1988, YAMADA et al. [112] mettent en évidence l'activation de la cortisol-6 β -hydroxylase hépatique chez les patients atteints de tuberculose traités par rifampicine et présentant un syndrome addisonien. C'est sur le réticulum endoplasmique lisse des cellules hépatiques que se trouvent ces réactions enzymatiques, catalysées par le cytochrome P450. Il a pu être observé que la rifampicine augmente en nombre ce réticulum lisse au niveau hépatique [101].

Certaines expériences [59] ont pu montrer que l'utilisation de la rifampicine n'entraîne pas de différences significatives entre les valeurs de la cortisolémie, du cortisol libre urinaire et de l'ACTH. Elles n'ont pu montrer qu'une diminution relative des réponses au test au SYNACTHENE® chez certains patients mettant ainsi en évidence des insuffisances surrénales dites relatives liées à l'administration de cet antibiotique. Comme nous le verrons plus loin, ces constatations sont similaires à celles observées au cours du traitement par étomidate.

En pratique, le traitement antituberculeux est souvent prescrit avec une corticothérapie au long cours. Ainsi, au cours du traitement par la rifampicine, il faut augmenter de 50% la dose de corticoïdes pour obtenir une activité anti-inflammatoire identique [20].

- La phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine :

Tous les médicaments anti-comitiaux, sauf le valproate de sodium (DEPAKINE®), sont des inducteurs enzymatiques, et sont donc susceptibles de modifier la biodisponibilité des corticoïdes pris conjointement [20]. Ils stimulent le système enzymatique catalysé par le cytochrome P450 au niveau hépatique et augmentent la clairance des stéroïdes tout comme ils augmentent le taux de corticostéroïd-binding-globulin réduisant ainsi la fraction libre (ou fraction active) des corticoïdes circulants [87]. Par conséquent, les doses de la corticothérapie substitutive des patients en insuffisance surrénale chronique doivent être augmentées de façon systématique [87].

La prise concomitante de benzodiazépines et des anti-comitiaux peut également altérer la réponse du cortisol au test au SYNACTHENE®, probablement par le biais des voies de synthèse de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) [87].

Toutefois, il n'y a, à notre connaissance, aucune donnée décrivant les effets des anti-comitiaux sur le métabolisme de la médullosurrénale et de la corticosurrénale chez l'homme [87].

LEVY et al. [69] font référence dans leur ouvrage aux effets de la phénytoïne sur l'axe HHS. Il apparaît que l'administration de fortes doses de cette molécule a pour premier effet d'augmenter les concentrations plasmatiques d'ACTH et donc de cortisol ; mais son administration chronique a pour effet d'augmenter l'excrétion urinaire du 6-hydroxycortisol. De plus, des expériences faites sur l'utilisation de la phénytoïne chez des rats ont permis de mettre en évidence une altération de la

sécrétion des hormones antéhypophysaires. Mais ces conclusions sont douteuses et rarement observées sur la totalité des patients traités.

2.2.3. Modification de la synthèse du cortisol.

- **L'étomidate (HYPNOMIDATE®) :**

C'est un composé imidazolé utilisé comme hypnotique de demi-vie courte dans les protocoles de sédation des patients nécessitant une ventilation assistée. Il inhibe la synthèse du cortisol en bloquant certaines enzymes de la corticosurrénale. Ses propriétés seront envisagées dans le chapitre suivant (voir chapitre I.3. «Etomidate et insuffisance surrénale : données actuelles).

- **Le kétoconazole :**

L'étomidate n'est pas le seul médicament qui a pour effet de diminuer la biosynthèse des stéroïdes. D'autres composés imidazolés utilisés comme fongicides sont connus pour inhiber les fonctions corticosurréaliennes et les fonctions endocrines du testicule. Ainsi, le kétoconazole (NIZORAL®) peut favoriser l'apparition d'une insuffisance surrénale périphérique parfois durable à la dose de 400 mg par jour chez des patients à fonction surrénale précaire [12] [32] [57] [83].

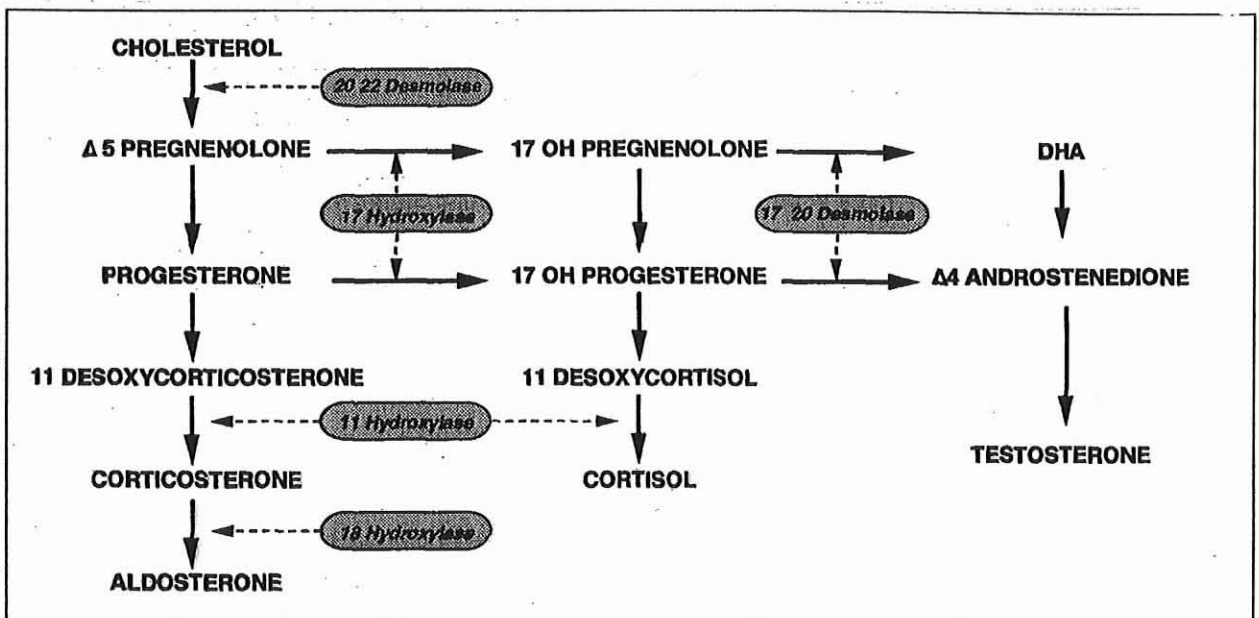
Des études effectuées sur les testicules de souris ont montré que c'est habituellement la chaîne latérale phényl de ces fongicides imidazolés qui inhibe la biosynthèse dans les cellules de LEYDIG [98]. Son action inhibitrice sur la stéroïdogénèse surrénalienne et gonadique intervient par l'intermédiaire de plusieurs enzymes dépendantes du cytochrome P450: la 11 β -hydroxylase, la 20-22-desmolase, la 17 β -hydroxylase et la 17-20-lyase (ou desmolase) [83]. Le kétoconazole diminue donc la réponse du cortisol à l'ACTH.

Il garde un effet dose-dépendant qui est réversible à l'arrêt du traitement. Son effet constaté sur des malades souffrant d'hypercorticisme se manifeste au bout de quelques semaines sur le plan clinique, et au bout de 3 à 7 jours sur le plan biologique [83].

Depuis 1983, il est utilisé chez l'homme afin d'inhiber la sécrétion en cortisol dans les syndromes de CUSHING [83] [92], mais aussi dans les adénomes surrénaliens [86], les corticosurréaliomes malins [9] [103], et il peut être proposé dans les cas d'hypercorticisme d'origine néoplasique ou paranéoplasique [51]. Par son action sur la synthèse des androgènes, il a également été proposé dans le traitement du cancer de la prostate et du sein, de la puberté précoce et de l'hirsutisme [83] [92]. Toutefois, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) n'a toujours pas été accordée pour toutes les pathologies des fonctions endocrines.

Si un traitement préventif par glucocorticoïdes ne paraît pas préconisé d'après la littérature, il existe tout de même dans la pratique, des cas d'insuffisance surrénale documentés qui sont parfois sans relation avec le traitement lui-même, mais secondaires à l'hypersécrétion cortisolique de la pathologie (tumeur sécrétante par exemple) et s'apparentent à l'insuffisance surrénale fonctionnelle observée dans les corticothérapies prolongées [92]. La surveillance clinique et biologique mensuelle reste toutefois d'actualité afin d'envisager la diminution de la dose prescrite ou l'arrêt simple et définitif du traitement [83].

Le kétoconazole constitue un progrès thérapeutique incontestable par sa rapidité d'action et sa tolérance, mais une surveillance hépatique régulière s'avère indispensable. Ce médicament, à la base antifongique azolée, est devenu aujourd'hui un anticortisolique de premier plan [92].



 Enzyme dont l'action est inhibée.

Figure 6 : schéma des voies de synthèse du cortisol et enzymes inhibées par l'action du kétoconazole [92].

- **L'itraconazole :**

Il existe également dans la littérature quelques travaux faisant mention de l'itraconazole (SPORANOX®), composé azolé, agissant à hautes doses, de façon similaire sur la fonction surrénale à celle du kétoconazole [82].

- **Le métyrapone (METOPIRONE®) :**

Il bloque la synthèse de cortisol en inhibant la 11 β -hydroxylase. Ce blocage provoque la chute du taux de la cortisolémie et entraîne normalement une sécrétion accrue d'ACTH et une élévation du 11-désoxycortisol (composé S), précurseur immédiat situé en amont du blocage enzymatique [53].

Il est utilisé pour tester les fonctions surrénales (test à la métyrapone) en étudiant les variations plasmatiques du désoxycortisol, du cortisol et éventuellement de l'ACTH avant et après l'administration de 30 mg/kg de METOPIRONE® per os en une seule prise à minuit [53]. Les dosages de cortisol, 11-désoxycortisol et d'ACTH sont pratiqués la veille et le lendemain de la prise vers 8 heures, chez le sujet à jeun [37] [96].

Il est très utile dans le cas où l'on douterait d'une interruption des connections fonctionnelles hypothalamo-hypophysaires après un test au SYNACTHENE® [61]. Toutefois, il est à utiliser avec prudence car il peut être dangereux en raison des risques d'insuffisance surrénale aiguë. Ce test doit donc être réalisé en milieu hospitalier afin de surveiller le rythme cardiaque et la tension artérielle. S'il survient un signe évoquant une décompensation surrénale (voir tableau 2), l'épreuve doit être abandonnée et il convient de traiter l'insuffisance surrénale [21].

Il est également utilisé dans le traitement des hypercorticismes induits par des tumeurs corticosurrénales, mais seulement après échec de l'utilisation des autres molécules thérapeutiques de première intention. Il agit en bloquant les voies directes de synthèse des glucocorticoïdes et cela nécessite la mise en place d'un traitement substitutif car il met la totalité de la glande corticosurrénale au repos [5] [51].

- **l'Op' DDD (MITOTANE®) :**

Le 1.1.dichloro-2(o-chlorophenyl)-2(p-chlorophenyl)éthane ou Op'DDD est l'une des molécules de référence dans le traitement du corticosurréalisme malin ou de ses rechutes métastatiques. En raison du mauvais pronostic de ces tumeurs, il a été utilisé de manière empirique comme traitement adjuvant à la chirurgie [5]. Par son effet antimitotique agissant contre les cellules de la corticosurrénale, il entraîne une atrophie définitive de la glande surrénale. Il bloque également la stéroïdogénèse

surrénale et est utilisé (tout comme le kétoconazole) comme anticortisolique dans les syndromes de CUSHING [57].

Il est administré per os en 2 ou 3 prises, à la posologie initiale de 3 à 6 g/jour, jusqu'à une dose maximale tolérée de 8 à 12 g/jour. Les doses sont régulées en fonction du taux plasmatique obtenu et de l'apparition d'effets indésirables [5].

Toutefois, comme la plupart des auteurs le précisent [5] [83] [92], il induit en comparaison au kétoconazole plus d'inconvénients :

- Son action est relativement lente (6 semaines) et l'échec thérapeutique n'est constaté qu'après 3 mois de traitement.
- Il induit une insuffisance surrénale non réversible dans la plupart des cas et ceci nécessite d'administrer un traitement substitutif associant glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes.
- Enfin, il a beaucoup d'effets secondaires dose dépendante, comme la survenue de fréquents troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements et diarrhées), de manifestations neurologiques (sommolence, confusion, céphalées, difficultés d'élocution, tremblements et vertiges), d'hypercholestérolémie et de cytolysse hépatique.

- **L'aminoglutéthimide (ORIMETENE ®) :**

Utilisé dans les cancers du sein hormono-dépendants métastasés post ménopausiques, il est également prescrit pour traiter les hypercorticismes dans les maladies de CUSHING avant un traitement chirurgical, lors des rechutes ou de contre-indication aux autres thérapeutiques, dans les adénomes et carcinomes surrénaliens [80]. Sa posologie varie de 500 à 1000 mg par jour. Il doit toujours être associé à 30 mg d'hydrocortisone, en déterminant régulièrement le taux de cortisol libre urinaire ou la cortisolémie afin d'adapter les doses car il engendre dans certains cas de véritables insuffisances surrénales [80].

On le classe donc dans la catégorie des anticancéreux, des immuno-modulateurs et des anti-hormones. Il inhibe la synthèse des stéroïdes par blocage de plusieurs réactions d'hydroxylation reposant sur une liaison compétitive avec le cytochrome P450, notamment, la conversion enzymatique du cholestérol en prégnénolone (voir figure 2). Ainsi, il entraîne une véritable « surrénalectomie médicale » [93].

Contrairement à la métyrapone, les sites d'inhibition préférentiels ne concernent pas la 11 β -hydroxylase mais les réactions d'hydroxylation des carbones C19, C20 de la chaîne latérale et le carbone C18 [93].

Il inhibe également l'aromatase présente dans divers tissus (ovaires, tissu adipeux, muscles, foie et tissus tumoraux du sein), bloquant ainsi la transformation des androgènes en œstrogènes.

- **Trilostane :**

Il est utilisé comme « supprimeur » des fonctions corticosurrénales dans les syndromes de CUSHING et les hyperaldostéronismes primaires [82]. Il a été également utilisé dans les traitements substitutifs de la femme ménopausée ayant eu un cancer du sein.

Il est recommandé de l'associer, en cas de stress sévère, à une supplémentation en glucocorticoïdes [82].

Disponible sous le nom de MODRENAL® en Angleterre et MODRASTANE® aux Etats Unis, il n'est pas commercialisé en France [82].

2.2.4. Interférence sur l'action de l'ACTH.

- **Octréotide :**

Commercialisé en France sous le nom de SANDOSTATINE®, l'acétate d'octréotide est un analogue de la somatostatine. Il possède les mêmes propriétés physico-chimiques mais une durée d'action moindre [82]. Il inhibe donc la sécrétion de la Growth Hormone (GH) et de l'insuline et est utilisé, entre autres, dans le traitement des syndromes carcinoïdes, de l'acromégalie et des tumeurs sécrétantes du pancréas [52].

Il a été proposé dans le traitement des syndromes de CUSHING [82], du fait de son effet « freinateur » de l'axe HHS par inhibition de la synthèse en ACTH. Il a donc un effet direct sur la production du cortisol [111].

- **Suramin :**

Encore disponible en 1993 en Afrique, cette molécule n'est désormais plus fabriquée. Elle était utilisée en Afrique du sud dans le traitement des infections à trypanosomes, des micro filarioses comme l'onchocercose [91]. Commercialisée en France sous le nom de MORANYL®, mais n'est plus disponible depuis 1990 car elle est considérée comme dangereuse (très néphrotoxique) et peu efficace [10].

Elle a été utilisée pour le traitement de certains carcinomes surrénaux [91].

2.2.5. Blocage des récepteurs périphériques aux glucocorticoïdes.

- **Mifepristone :**

C'est un stéroïde dérivé de la norethistérone ayant une action anti-progestative.

En France, elle est plus connue sous le nom de RU 486 (pilule abortive) et commercialisée sous le nom de MIFEGYNE®.

Elle peut être citée en raison quelques résultats positifs obtenus dans le traitement des hypercorticismes d'origine tumorale ou les syndromes de CUSHING, car elle agit comme un antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes [5] [82].

2.2.6. Médications contribuant de façon indirecte au développement d'une insuffisance surrénale.

- **Les morphiniques :**

L'acte chirurgical s'accompagne en général d'une réponse endocrinienne entraînant la mobilisation de substrats entre les différents des compartiments liquidiens de l'organisme. Il en résulte une rétention sodée et l'intensité de cette réponse est corrélée avec la sévérité du traumatisme chirurgical [76]. Il en est de même pour tout autre stress médicalement provoqué comme chez les patients polytraumatisés ou en état de choc. Il est également vrai qu'une anesthésie générale s'accompagne d'une augmentation des taux plasmatiques de cortisol [76].

Comme cela a été démontré par MURAT et al. lors d'anesthésies locales par voie péridurale [77] [76], les anesthésiques responsables d'un blocage du stimulus nociceptif afférent, réduisent l'intensité de l'élévation des taux de cortisol plasmatique en réponse au stress chirurgical.

Ainsi, d'importantes doses de morphiniques ont pour effet de supprimer la réponse de la corticosurrénale au stress chirurgical [36]. Cela est mis en évidence par une baisse des concentrations plasmatiques en cortisol et une altération de la réponse au SYNACTHENE® en cas d'administration prolongée d'opiacées [26] [32]. Toutefois, la décroissance transitoire en cortisol plasmatique n'est pas considérée comme nocive et PALM et al. [81] vont même à l'encontre de ces conclusions. Ils précisent que si les concentrations plasmatiques en cortisol baissent chez les patients traités depuis douze semaines par des morphiniques, les réponses au test au SYNACTHENE® ne s'en trouvent pas émoussées et les fonctions de l'axe HHS reste intactes.

Lorsqu'on utilise des opiacés seuls pour l'anesthésie, on n'observe pas toujours une véritable baisse de la cortisolémie mais essentiellement une absence de réponse de

la cortisolémie au stress chirurgical, et ceci avec une relation effet dose [73]. MEHTA et al. ont pu mettre en évidence ce même mécanisme lors des anesthésies par injection péridurale de morphiniques: la réponse était d'autant plus inhibée que l'anesthésie par réalisation d'un bloc segmentaire était haute située au niveau du rachis, et ceci par simple blocage des stimuli du système nerveux central [73].

En conclusion, les morphiniques sont peut être responsables d'une baisse de la réponse de la cortisolémie au stress clinique mais rares sont les cas de véritables syndromes addisoniens induits [81].

- **Les anticoagulants :**

L'administration de traitement anticoagulant comprenant des héparines de bas poids moléculaire ou des anti-vitamines K, peut se compliquer dans certains cas, d'une destruction au moins partielle des glandes surrénales et entraîner une insuffisance surrénale aiguë [82].

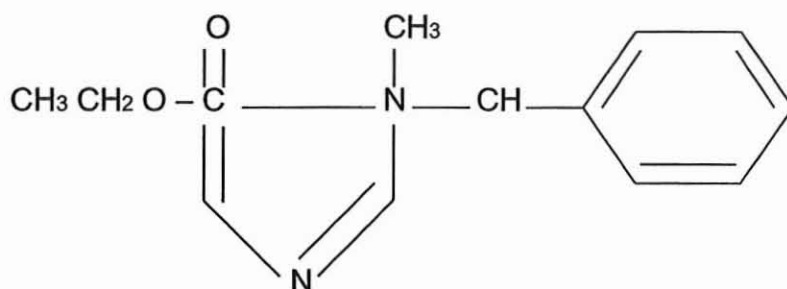
3. Étomidate et insuffisance surrénale : données actuelles.

3.1. Propriétés pharmacologiques de l'étomidate.

Découverte par les laboratoires pharmaceutiques JANSSEN, cette molécule a été commercialisée pour la première fois en 1973.

3.1.1. Propriétés physico-chimiques.

L'étomidate est un dérivé imidazolé, le sulfate de (R)-(+)-éthyl-1-(1-phényléthyl)-1H-imidazole-5-carboxylate, qui répond à la formule chimique développée ci-dessous :



Il se présente sous forme de poudre blanche, micro cristalline, inodore.

La molécule est très lipophile. Sa liaison aux protéines est modérée et s'effectue essentiellement avec l'albumine. Seule une faible quantité se lie aux gammaglobulines [55].

C'est une base faible dont le pKa de 4,24 explique qu'au pH physiologique de 7,40 elle ne sera pratiquement pas ionisée (1%).

3.1.2. Présentation pharmaceutique.

L'étomidate est commercialisé en France sous le nom d'HYPNOMIDATE® et est présenté sous deux formes [55] :

- Une forme d'induction qui contient 20 mg d'étomidate base, 3,5 ml de propylène glycol et 10 ml d'eau pour préparation injectable. Ce dosage correspond aux posologies standards préconisées pour l'induction d'un effet hypnotique rapide et suffisant d'environ 4 à 6 minutes : soit 0,2 à 0,3 mg/kg. En cas de signe d'allègement de l'effet hypnotique ou de prolongation de l'intervention, on peut maintenir l'anesthésie par des doses supplémentaires de 0,1 à 0,3 ml/kg.

- Une forme de perfusion contenant 143 mg de chlorhydrate d'étomidate (ce qui correspond à 125 mg d'étomidate base), et 1 ml d'éthanol.

Cette présentation permet son administration sous forme de perfusion réservée à l'entretien de l'anesthésie. L'ampoule sera diluée soit dans du sérum glucosé 5% ou 10%, soit dans du sérum salé à 0,9%. La posologie calculée à partir des doses administrées en perfusion lors des essais cliniques est très proche de celle établie sur la base des études pharmaceutiques, soit environ 60 à 80 mg/h (ou 0,01 mg/kg/min), dose d'induction exclue. Ainsi le conditionnement sous forme de 1 ml d'étomidate à 125 mg/ml permet le maintien de l'effet narcotique pendant environ 2 heures. Il est également recommandé après la dose d'induction de 0,3 mg/kg, de prendre le relais par une perfusion initiale rapide permettant une dose de charge relativement élevée, afin de prévenir une chute du taux plasmatique, soit : 0,1 mg/kg/min pendant 5 à 10 minutes.

Lorsque la durée de perfusion dépasse 2 heures, il est préférable de diviser la dose d'entretien par deux (soit 0,005 mg/kg/min).

3.1.3. Pharmacocinétique.

Après injection intraveineuse d'une dose unique, la cinétique plasmatique de l'étomidate est très rapide :

En 2 à 3 minutes, la distribution initiale se fait dans un compartiment central incluant le cerveau.

Rapidement, une redistribution s'organise vers un compartiment périphérique. L'obtention d'une concentration de 500 µg/l traduit le passage du sommeil profond au sommeil léger.

Un équilibre plus lent s'établit ensuite entre le compartiment central et un compartiment profond. Cette dernière phase dure 4 à 5 heures et correspond à l'élimination du produit; le taux sanguin devient inférieur à 200 µg/l, ce qui correspond à l'éveil.

Dans le plasma, l'étomidate est fixé pour 76,5 % aux protéines plasmatiques. L'importance de la fraction libre (environ 25 %), associée à une partie non ionisée en raison du faible pKa et de son caractère lipophile, explique la rapidité d'action de la molécule [55].

La vitesse de la traversée des barrières hémato-encéphalique et placentaire est relativement élevée. Cependant, son passage n'est pas total et il est montré que chez le fœtus, sa concentration reste modérée [68].

HYPNOMIDATE® 2 mg/ml et 125 mg/ml

étomidate

FORMES et PRÉSENTATIONS : Solution injectable à 2 mg/ml : Ampoules de 10 ml, boîte de 5. Solution alcoolique injectable pour perfusion à 125 mg/ml : Ampoule de 1 ml, boîte unitaire. **COMPOSITION :** Hypnomidate 2 mg/ml : 20 mg p. amp. p. boîte Etomidate (DCI) 100 mg. Excipients : propylène glycol, eau pour préparations injectables. Hypnomidate 125 mg/ml : Etomidate (DCI) p. amp. 125 mg (sous forme de chlorhydrate : 143 mg/amp.) Excipient : alcool déshydraté. **INDICATIONS :** Hypnomidate 2 mg/ml : Hypnotique pur à brève durée d'action, Hypnomidate 2 mg/ml peut être utilisé comme : - agent inducteur de l'anesthésie générale ; - potentialisateur d'agents anesthésiques gazeux ou volatils ; - agent hypnotique unique pour des interventions peu douloureuses de courte durée nécessitant un réveil rapide. Hypnomidate 125 mg/ml : Administration en perfusion, sans risque d'accumulation tant que l'intervention dure moins de 2 heures, comme : - agent hypnotique unique pour les interventions de moyenne ou longue durée ; - potentialisateur d'agents anesthésiques gazeux ou volatils. **POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION :** Les ampoules d'Hypnomidate 125 mg/ml pour perfusion sont réservées à l'entretien du sommeil, l'induction étant assurée par Hypnomidate 2 mg/ml solution injectable. Hypnomidate 2 mg/ml : - induction : 0,25 à 0,40 mg/kg ; - entretien : 0,25 à 1,80 mg/kg/h suivant le type de chirurgie et d'anesthésie. Hypnomidate 125 mg/ml : à administrer immédiatement après induction, - une dose de charge (perfusion rapide) : - 0,1 mg/kg/min, soit en moyenne pour un adulte : - 1/4 d'ampoule (31,25 mg) pendant 5 mn pour une intervention de 1 heure ; - 1/2 ampoule (62,50 mg) pendant 10 mn pour une intervention de 2 heures. - une dose d'entretien (perfusion lente) jusqu'à la fin de l'intervention : - 0,01 mg/kg/mn soit en moyenne pour un adulte : - 1/4 d'ampoule (31,25 mg) pour 60 mn ; - 1/2 ampoule (62,50 mg) pour 100 mn. **CONTRE-INDICATIONS :** Enfant de moins de deux ans. **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :** Mises en garde : Lorsqu'il est utilisé seul, l'étomidate peut entraîner l'apparition de mouvements anormaux parfois violents (dans 10 à 38 % des cas suivant les études). Ces myoclonies peuvent survenir pendant les phases d'endormissement et de réveil, en particulier en cas de stimulation somesthésique intense du malade, telle une cardioversion. La fréquence et l'intensité de ces mouvements diminuent si l'on injecte avant l'étomidate, une benzodiazépine ou un morphinique. Ils sont prévenus par l'injection concomitante d'un curare d'action rapide comme la succinylcholine. **Précautions d'emploi :** - Injection IV d'un morphinique puisant ou d'un myorelaxant, 1 à 2 minutes avant l'administration d'étomidate pour prévenir l'apparition de manifestations motrices indésirables et pallier l'absence de propriétés analgésiques du produit ; - Une assistance ventilatoire est à prévoir du fait de l'utilisation concomitante de morphinique puisant ; - L'utilisation concomitante de dépresseurs du système nerveux central retarde le réveil ; - Une diminution des taux de cortisol plasmatique ne répondant pas à l'injection d'ACTH est observée pendant l'entretien de l'anesthésie à l'étomidate. Cet effet devra être pris en compte chez les patients recevant de l'étomidate et plus particulièrement ceux soumis à un stress important. **Précautions particulières à Hypnomidate 2 mg/ml :** - Hypnomidate 2 mg/ml contenant du propylène glycol, il est nécessaire de s'assurer de sa compatibilité avec le matériel d'injection ; - Prémédication vagolytique avant l'induction ; - Pour éviter des douleurs à l'injection, il est recommandé d'injecter lentement Hypnomidate 2 mg/ml (30 à 60 secondes) dans une veine de gros calibre. La douleur à l'injection est beaucoup moins fréquente si l'administration d'Hypnomidate 2 mg/ml est précédée de celle de morphinique. **Précautions particulières à Hypnomidate 125 mg/ml :** - Les ampoules ne doivent jamais être utilisées sans dilution préalable dans une solution saline ou glucosée ; - Compte tenu d'une clairance intrinsèque élevée, les doses devront être diminuées chez l'insuffisant hépatique et chez le malade susceptible d'avoir un débit cardiaque abaissé en cas d'intervention de longue durée. **GROSSESSE et ALLAITEMENT :** Grossesse : Aucun

effet tératogène ou embryotoxique n'a été constaté chez l'animal. Cependant, Hypnomidate 2 mg/ml n'ayant pas fait l'objet d'administration chez la femme enceinte au cours des études cliniques, on évaluera les risques éventuels et les avantages thérapeutiques escomptés avant d'administrer le produit pendant la grossesse. A noter, toutefois, qu'aucun effet néfaste n'a été constaté après l'administration d'Hypnomidate 125 mg/ml au cours de césariennes. **EFFETS INDÉSIRABLES :** - En l'absence de prémédication, survenue éventuelle de mouvements anormaux, parfois violents, affectant un ou plusieurs groupes musculaires, durant les phases d'endormissement et de réveil : - Nausées, vomissements ; - Agitation au réveil ; - Rash cutané à l'induction ; - Hypersialorhée. - Une douleur à l'injection peut être observée, principalement si l'injection est effectuée dans une veine de petit calibre. **SURDOSAGE :** Bien que l'étomidate possède une marge de sécurité large, un surdosage peut entraîner une dépression respiratoire nécessitant une ventilation assistée. **PHARMACODYNAMIE :** Hypnotique intraveineux à brève durée d'action, dénué de propriétés analgésiques. L'effet hypnotique dépend de la dose administrée : chez un adulte moyen, 0,2 à 0,3 mg/kg d'étomidate procure un sommeil de 4 à 6 minutes. La durée du sommeil peut être entretenue soit par des injections répétées d'Hypnomidate 2 mg/ml, soit par une perfusion continue d'Hypnomidate 125 mg/ml. **L'étomidate se caractérise par :** - une bonne tolérance cardio-vasculaire ; - une dépression respiratoire minime ; - un effet protecteur cérébral accompagné d'une réduction de la pression intracrânienne ; - une action dépressive sur la tension intraoculaire ; - l'absence de libération d'histamine ; - une inactivation rapide par métabolisation dans l'organisme, de sorte qu'il n'a pas d'effet différé. Il n'exerce aucune influence sur la fonction hépatique : il n'a pas été observé d'induction ou d'inhibition enzymatique avec ce produit. **PHARMACOCINÉTIQUE :** L'étomidate est une molécule lipophile (log P = 3) faiblement basique (pKa = 4,2) non ionisée dans le plasma. Après injection IV, la cinétique de l'étomidate évolue selon un système tricompartmental. La première distribution vers les organes les mieux perfusés est rapide, expliquant l'effet quasi instantané du produit. Ses propriétés psychochimiques ainsi que sa fraction libre plasmatique (non liée aux protéines) relativement importante (25 %), lui permettent une pénétration cérébrale intense et très rapide. La brièveté de ses effets est due à sa redistribution vers le reste de l'organisme. Son élimination est conditionnée par sa redistribution lente depuis le compartiment profond et s'effectue avec une demi-vie terminale d'environ 4 heures. La concentration plasmatique permettant le réveil du patient à la fin de l'effet hypnotique est en moyenne de 0,2 à 0,3 µg/ml. Son volume total de distribution (Vdss) est environ égal à 4,5 l/kg. Sa clairance sanguine est élevée (1 200 ml par minute), proche du débit sanguin hépatique ; elle représente pratiquement son métabolisme hépatique. En effet, l'étomidate est entièrement métabolisé par les estérases hépatiques (hydrolyse de sa fonction ester), sous forme de métabolites acides pharmacologiquement inactifs, éliminés par voie urinaire (75 % en 24 heures). Une élévation de la demi-vie a été observée chez les cirrhotiques. Chez les sujets âgés, il a été montré une diminution du volume initial de distribution et de la clairance, toutes deux corrélées avec l'âge, entraînant un allongement de la demi-vie d'élimination. Ces éléments doivent être pris en compte lors de l'utilisation de l'étomidate, notamment lorsqu'il est utilisé en perfusion continue chez des patients insuffisants hépatiques ou âgés. LISTE I. A.M.M. 325 392.5 (1982) 2 mg/ml. 554 553.7 (1983) 125 mg/ml. Réservé à l'usage hospitalier. Agréé aux collectivités et divers services publics. AP de Paris. JANSSEN-CILAG S.A. 17, rue de l'Ancienne-Mairie - 92513 BOULOGNE-BILLANCOURT Cedex. Tél. : 01-49-09-62-63.

Du Bon Usage de...

Pr J.F. BERGMANN
Hôpital Lariboisière - Paris

Dr O. TIBOURTINE
Service d'Anesthésie-Réanimation
Hôpital Lariboisière - Paris

Hypnomidate®
étomidate



JANSSEN-CILAG



JANSSEN-CILAG

Figure 7a : Plaque de présentation de l'HYPNOMIDATE® par le laboratoire JANSSEN-CILAG (feuille 1/4).

Identification

Forme et présentations

HYPNOMIDATE® (étomidate) : solution injectable pour usage intraveineux.

L'étomidate est un ester imidazolé, se présentant sous deux formes :

- ampoule de 10 ml, contenant 20 mg d'étomidate associés à 3,5 ml de propylène-glycol, utilisée pour l'induction anesthésique en « bolus » ;
- ampoule de 1 ml dosée à 125 mg d'étomidate base dans l'éthanol utilisée en perfusion.

Indications

Hypnomidate® 2 mg/ml : hypnotique pur à brève durée d'action, Hypnomidate® 2 mg/ml peut être utilisé comme : agent inducteur de l'anesthésie générale ; potentialisateur d'agents anesthésiques gazeux ou volatils ; agent hypnotique unique pour des interventions peu douloureuses de courte durée nécessitant un réveil rapide.

Hypnomidate® 125 mg/ml : administration en perfusion, sans risque d'accumulation tant que l'intervention dure moins de 2 heures, comme : agent hypnotique unique pour les interventions de moyenne ou longue durée ; potentialisateur d'agents anesthésiques gazeux ou volatils.

Avant de Prescrire

Les règles élémentaires du bon usage d'un agent anesthésique et le respect des contre-indications doivent guider le recours à cet hypnotique

Il convient ainsi de savoir que faute de travaux chez l'enfant de moins de deux ans, l'utilisation de l'étomidate est contre-indiquée au-dessous de cette tranche d'âge.

L'étomidate peut induire une suppression de la fonction du cortex surrénalien, suivie d'une augmentation réflexe de l'ACTH. La baisse de la cortisolémie peut se voir même après une injection unique d'étomidate. Il nous paraît ainsi illogique voire dangereux d'utiliser cet agent chez les patients atteints d'une insuffisance surrénalienne et surtout en l'absence d'un traitement substitutif.

Ne pas l'administrer en perfusion de plus de deux heures, comme il est aujourd'hui contre-indiqué de l'utiliser comme moyen sédatif prolongé en réanimation.

Enfin, dans les affections rares, telle la porphyrie aiguë intermittente et chez les patients sensibles ou prédisposés à l'hyperthermie maligne, l'étomidate, bien que non contre-indiqué, ne semble pas recommandé.

Pourquoi Prescrire

Dans les situations à haut risque

L'étomidate est une drogue à usage anesthésique exclusif sans effet délétère majeur. C'est un hypnotique pur lipophile d'action rapide et brève. Son choix comme agent d'induction anesthésique est motivé par ses propriétés pharmacologiques qui lui sont reconnues, en particulier dans les situations à haut risque :

États hémodynamiques précaires

Lors des états de choc de diverses étiologies, exceptée d'insuffisance surrénalienne aiguë, et notamment chez le polytraumatisé, l'étomidate est utilisé pour l'induction anesthésique car ses effets hémodynamiques sont discrets (1).

Chez les traumatisés crâniens, l'étomidate préserve la circulation cérébrale et coronaire, et n'a pas d'action dépressive sur le système nerveux sympathique, ni sur le baroréflexe. Par ailleurs, l'étomidate entraîne une baisse de consommation cérébrale d'oxygène, du débit sanguin cérébral, de la pression intracrânienne, tout en préservant l'état hémodynamique périphérique. De plus l'étomidate préserve l'autorégulation cérébrale (2, 3).

Lors des séquences d'intubation rapide, en particulier chez des sujets fragiles. Lorsque l'on est contraint d'avoir recours à une séquence d'intubation rapide, le choix d'un agent d'induction peut porter sur l'étomidate car il agit rapidement, n'entraîne pas de disparition du réflexe pharyngolaryngé et n'augmente pas la pression intragastrique.

Affections cardiaques

Au regard de plusieurs études, l'usage de l'étomidate a une place de choix dans les atteintes cardiovasculaires sévères (4).

Sous Hypnomidate®, on note une grande stabilité du débit cardiaque, de la fréquence cardiaque et une très discrète chute tensionnelle. Par ailleurs, l'étomidate n'entraîne ni trouble du rythme, ni trouble de la conduction intracardiaque.

Enfin, la consommation d'oxygène du myocarde ne subit qu'une discrète modification, témoignant d'une stabilité de la balance demande-consommation d'oxygène du myocarde, ce qui confère à Hypnomidate® une bonne tolérance par les patients atteints de coronaropathie.

Maladies allergiques

Les accidents anaphylactiques sont très rarement décrits avec Hypnomidate®. Des auteurs ont même montré l'absence d'histaminolibération et préconisent l'usage de l'étomidate pour l'anesthésie des sujets allergiques et/ou asthmatiques (5).

Sujets âgés

L'utilisation de Hypnomidate® chez le sujet âgé s'explique par la modicité de ses effets délétères.

Les sujets âgés sont de plus en plus opérés dans un contexte d'urgence et sont par ailleurs dans des situations cardiocirculatoires souvent altérées. L'étomidate préserve l'état hémodynamique périphérique, cérébral, coronaire et n'altère pas le baroréflexe. Il nous appartient cependant de respecter les variations pharmacocinétiques observées chez le sujet âgé. Il est largement admis que la dose d'étomidate doit être réduite de moitié chez le sujet âgé.

Dans les autres indications

Hypnomidate® est indiqué pour toutes formes d'anesthésie générale.

De plus, dans la pratique anesthésique courante, on est souvent amené à effectuer une anesthésie générale chez des patients nécessitant des examens ou des gestes thérapeutiques en ambulatoire. Hypnomidate® trouve une place privilégiée au regard de sa brève durée d'action.

Il est également utilisé en chirurgie ophtalmologique rétrobulbaire et en sismothérapie.

Comment Prescrire

Hypnomidate® est un hypnotique lipophile, dont la liaison protéique modérée permet un passage quasi immédiat à travers la barrière hémato-encéphalique. Il est dénué de toute action analgésique et nécessite donc l'adjonction d'un morphinomimétique lors d'une procédure chirurgicale ou d'un acte douloureux. Pour faciliter une intubation éventuelle et permettre une myo-relaxation efficace, il importera d'associer un curare.

L'usage d'Hypnomidate® impose donc la présence sur les lieux de prescription de toute la logistique nécessaire pour la conduite d'actes anesthésiques.

Posologie et modalités d'emploi

L'induction est assurée par Hypnomidate® 2 mg/ml en solution injectable.

Hypnomidate® 2 mg/ml contenant du propylène-glycol, il est nécessaire de s'assurer de sa compatibilité avec le matériel d'injection.

Les ampoules d'Hypnomidate® 125 mg/ml pour perfusion sont réservées à l'entretien du sommeil. Une dilution préalable des ampoules est indispensable.

Hypnomidate® 2 mg/ml :

- Induction : 0,25 à 0,40 mg/kg ;
- Entretien : 0,25 à 1,80 mg/kg/heure suivant le type de chirurgie et d'anesthésie.

Hypnomidate® 125 mg/ml : à administrer immédiatement après induction

- Une dose de charge (perfusion rapide) : 0,1 mg/kg/mn soit en moyenne pour un adulte : 1/4 d'ampoule (31,25 mg) pendant 5 mn, pour une intervention d'une heure ; 1/2 ampoule (62,50 mg) pendant 10 mn, pour une intervention de 2 heures.

- Une dose d'entretien (perfusion lente) jusqu'à la fin de l'intervention : 0,01 mg/kg/mn, soit en moyenne pour un adulte : 1/4 d'ampoule (31,65 mg) pour 60 mn ; 1/2 ampoule (62,50 mg) pour 100 mn.

L'étomidate est une drogue n'entraînant aucune perturbation biologique hépatique chez l'insuffisant hépatique, mais sa métabolisation peut être diminuée, augmentant ainsi sa durée d'action.

L'étomidate ne diminue pas la perfusion rénale contrairement à d'autres hypnotiques. Sa posologie n'a pas à être modifiée en cas d'insuffisance rénale.

Chez le sujet âgé, on peut observer une diminution du volume initial de distribution et de la clairance, corrélée avec l'âge, entraînant un allongement de la demi-vie d'élimination.

Effets indésirables - Précautions d'emploi

Des mouvements anormaux et involontaires sont observés chez de nombreux patients lors de l'induction par l'étomidate. Ces mouvements sont de fréquence moindre quand l'étomidate est précédé d'une injection de morphinique ou de benzodiazépine voire de myo-relaxant.

Bien que l'étomidate ait un effet anticonvulsivant reconnu, il a été rapporté une hyperactivité paroxystique chez les sujets ayant des antécédents de comitialité et recevant ce produit.

Nausées et vomissements ont été relevés lors de la période de réveil chez plus de 30 % des patients ayant reçu de l'étomidate. Ceci représente un écueil pour son usage en anesthésie ambulatoire.

On relève souvent des douleurs à l'injection de l'étomidate. Ceci a été relié au propylène-glycol contenu

Figure 7c : Plaquette de présentation de l'HYPNOMIDATE® par le laboratoire JANSSEN-CILAG (feuille 3/4).

dans les ampoules de 10 ml. Cet effet est atténué par l'injection lente du produit dans une veine de gros calibre et par l'injection préalable d'un morphinique.

D'autres désagréments ont été rapportés par différents auteurs : de très rares rashes cutanés, des hypersialorrhées, des accès de toux et de hoquet sans conséquences significatives.

Surveillance et Suivi du Patient Traité

Avant l'injection d'Hypnomidate®

Administrer un morphinique ou un myorelaxant I.V. une à deux minutes avant l'injection d'Hypnomidate®.

Lors de l'induction et en peropératoire

Une prémédication vagolytique est justifiée avant l'induction.

Comme pour tout acte anesthésique, la surveillance de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de l'oxymétrie cutanée est impérative.

Il importe, bien sûr, de surveiller par ailleurs les effets et les conséquences de toutes les drogues associées, citées plus haut.

Une assistance ventilatoire est à prévoir en cas d'utilisation d'un morphinique puissant.

Lors de la phase de réveil

Comme pour tout réveil postanesthésique, il est primordial d'apprécier et de détecter le moment où le patient recouvre son autonomie ventilatoire pour procéder à son extubation, si besoin.

Le réveil est retardé en cas d'utilisation concomitante de dépresseurs du système nerveux central.

Si votre Patient(e)...

- est âgé...

Diminuer la dose du fait d'un allongement de la demi-vie d'élimination.

- est insuffisant hépatique...

La demi-vie d'élimination d'Hypnomidate® est allongée, les posologies doivent être diminuées.

- est insuffisant rénal...

Hypnomidate® n'altère pas l'hémodynamique rénale ; il n'y a pas d'adaptation posologique à envisager car Hypnomidate® n'a pas de métabolisme rénal.

- est une femme enceinte...

Hypnomidate® passe la barrière placentaire. Aucun effet néfaste n'a été constaté après l'administration d'Hypnomidate® 125 mg/ml au cours des césariennes.

- est glaucomeux...

Hypnomidate® entraîne une baisse de la pression intraoculaire ; il peut être utilisé dans le glaucome.

BIBLIOGRAPHIE

1. CARLI P., ORLIAGUET G. : médicaments anesthésiques et chocs hémorragiques. In : Anesthésie en urgence. JEPU 1991 Arnette, Paris 1991.
2. RENOU A.M., VERNHIET J., MACREZ P., CONSTANT P., BILLEREY J., DHADOROO M.Y., CAILLE J.M. : cerebral blood flow and metabolism during etomidate anesthesia in man. Br. Anaesthesiol., 1978 ; 50 : 1047-51.
3. DEARDEN M.M., MAC DOWALL D.G. : comparison of etomidate and althesin in the reduction of intracranial pressure after head injury. Br. J. Anaesth., 1985 ; 57 : 361-8.
4. REYES J.G., BERKOWITZ D.E. : pharmacology of intravenous anesthetic induction drugs (pp 512-34) In : Cardiac Anesthesia Third Edition. JA KAPLAN, ed ; WB, Saunders company, Philadelphia, 1993.
5. GULDAGER H., SONDERGAARD I., MOLKE JENSEN F. COLD G. : basophil histamine release in asthma patients after in vitro provocation with althesin and etomidate. Acta Anaesth. Scand, 1985 ; 29 : 352-63.

Figure 7d : Plaquette de présentation de l'HYPNOMIDATE® par le laboratoire JANSSEN-CILAG (feuille 4/4).

Les constantes pharmacocinétiques de l'étomidate sont les suivantes[55] :

<p>Volume de distribution : Total de l'équilibre $V_{dss} = 4,5 \pm 2,2$ l/kg. Compartiment central $V_c = 0,315$ (7 % du V_{dss}).</p> <p>Demi-vies de distribution : $T_{1/2} \pi = 2,6 \pm 1,3$ min. $T_{1/2} \alpha = 28,7 \pm 3$ min.</p> <p>Demi-vie d'élimination : $T_{1/2} \beta = 4,6 \pm 2,6$ heures.</p> <p>Clairance corporelle totale (plasma) : $Cl_t = 905 \pm 202$ ml/min.</p> <p>Clairance corporelle totale (sang) : $Cl_b = 1190 \pm 266$ ml/min.</p>
--

Plus le sujet est jeune, plus le volume de distribution total est relativement grand et plus la clairance plasmatique est élevée (du fait de l'augmentation de la vitesse du métabolisme hépatique et du débit sanguin hépatique). Ainsi, chez l'enfant les doses nécessaires sont supérieures à celles de l'adulte et inversement, chez le vieillard les doses nécessaires sont moindres (cette différence a été mise en évidence à partir de 65 ans) [55].

L'étomidate est rapidement hydrolysé par le foie et sa clairance plasmatique peut être assimilée à sa clairance hépatique. Cela le classe parmi les molécules à coefficient d'extraction hépatique élevé, et lui permet une élimination rapide: 90 % en 24 heures par les voies urinaires. Seuls 2 % de son élimination se font sous forme inchangée. Le reste est représenté par des métabolites inactifs, l'acide carboxylique essentiellement [55]. L'insuffisance hépatique augmente la durée de son métabolisme et donc son élimination.

Il semble que l'étomidate inhibe le métabolisme hépatique de certaines molécules à clairance hépatique lente, retardant ainsi leur élimination comme le diazépam (VALIUM®, DIAZEPAM®, NOVAZAM®). Par contre, les molécules ayant une clairance hépatique élevée ne voient pas leur élimination retardée (comme par exemple la morphine), mais elles provoquent une diminution du volume de distribution plasmatique de l'étomidate. On peut les utiliser en association, diminuant ainsi de 34 % les doses d'étomidate [55].

Il semble également que l'inhalation de protoxyde d'azote entraîne un allongement du temps de sommeil en diminuant la clairance hépatique de l'étomidate et en augmentant ainsi sa demi-vie d'élimination [99].

3.1.4. Pharmacodynamique.

- Action sur le système nerveux central :

Comme tous les hypnotiques, l'étomidate déprime la substance réticulée. C'est une action GABA-mimétique par stimulation des récepteurs GABA-ergiques, couplée à une action désinhibitrice au niveau médullaire [11].

Il induit le sommeil dès le premier passage cérébral. Ainsi une dose de 0,3 mg/kg injectée en bolus fait apparaître un sommeil en 30 secondes à 1 minute et qui dure 4 à 6 minutes (sommeil profond) [64]. Le délai d'apparition est plus long si on l'utilise en perfusion à 0,1 mg/kg/min : 136 secondes environ [55].

Le réveil est rapide et de bonne qualité. L'ouverture des yeux survient de façon spontanée après une dizaine de minutes. En fonction des doses injectées, il demande 20 à 40 minutes pour être complet.

Des phénomènes de myoclonies sont souvent observés après injection (30 à 40 % des cas), mais sans activité épileptiforme sur l'électroencéphalogramme [84]. Ces myoclonies peuvent être évitées en effectuant l'injection dans une veine de gros calibre et en prémédiquant le patient par de légères doses de morphinique ou de benzodiazépine. En effet, elles seraient expliquées par une hyperexcitabilité neuromusculaire secondaire à l'action désinhibitrice de la moelle épinière. Cependant contrairement aux anesthésiques gazeux halogénés, l'étomidate est sans action sur le tronc cérébral. Ainsi, les réflexes pharyngo-laryngés et les réflexes photomoteurs ne sont pas modifiés. Par contre, le réflexe oculo-palpébral est aboli en début de narcose [55].

Il semble avoir une action légère sur le système nerveux autonome en diminuant les résistances vasculaires périphériques (effet sympatholytique), en provoquant une hypersialorrhée à l'induction de l'anesthésie et en ralentissant le transit intestinal. On peut observer en début d'anesthésie une mydriase, suivie d'un myosis lors de l'administration d'une dose d'entretien, mais cela reste très modéré [55].

Il possède une action anticonvulsivante prouvée chez l'animal et qui dure plus longtemps que l'effet hypnotique [110]. Cette action a été utilisée chez l'homme pour traiter des états de mal épileptique résistant aux traitements habituels [109] [113]. Une exception est faite pour les patients présentant une hyper excitabilité corticale responsable d'une épilepsie focale chez qui on a pu observer des décharges épileptogènes après injection d'étomidate [55] [84].

Chez les sujets normaux traités par étomidate, le débit sanguin diminue de 34 % et la consommation en oxygène de 46,7 %. La vasoréactivité au CO₂, témoin de l'autorégulation de perfusion cérébrale, est également conservée chez tous les patients. RENOUE et al. ont montré que ce phénomène existe même chez les sujets présentant une tumeur cérébrale, mais qu'il existe une vasoplégie sur tout le pourtour de la zone tumorale : zone de non-adaptation du débit sanguin cérébral [74] [90].

La diminution du débit sanguin cérébral est à l'origine d'une réduction de la pression intracrânienne. Ceci évite l'aggravation de lésions ischémiques chez les patients présentant une hypertension intracrânienne, la stabilité de la pression artérielle systémique préservant la pression de perfusion cérébrale [55].

Il n'a aucun pouvoir analgésique et a même plutôt une action anti-analgésique comme le thiopental sodique (NESDONAL®)[55].

- Effets cardio-vasculaires :

Tous les auteurs s'accordent à pour dire que l'étomidate n'entraîne que peu d'action sur l'hémodynamique. En effet, les études effectuées chez l'animal (porc, lapin, rat et chien), comme chez l'homme, semblent montrer que l'étomidate a des propriétés qui sont intéressantes pour son utilisation en chirurgie cardiaque ou chez les patients souffrant d'insuffisance coronarienne [55].

Il a été comparé à plusieurs anesthésiques intraveineux comme le thiopental sodique, le méthohexital et le propanidide. Dans tous les cas, il est mieux toléré au niveau cardio-vasculaire [55].

La fréquence cardiaque est accélérée au début de l'anesthésie, de façon modérée et transitoire. Il n'entraîne pas de trouble du rythme [55].

L'augmentation de la dose a pour seul effet de diminuer le volume d'éjection systolique (V.E.S.) et la pression artérielle. Cependant il ne prévient pas l'effet sympathique (élévation de la pression artérielle) survenant lors de l'intubation intratrachéale. De ce fait, il est souvent associé au fentanyl pour l'induction de l'anesthésie, ce qui entraîne par synergie une diminution de la pression artérielle et des résistances vasculaires systémiques [70].

Contrairement à ce qui est observé chez l'animal, il n'a pas été mis en évidence chez l'homme, de modification de l'inotropisme cardiaque et du retour veineux [24].

Il n'a aucun effet sur le tonus vasculaire périphérique [67].

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 observer également 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 [58] [94].

Pour ces raisons, il est très utilisé en médecine d'urgence et en réanimation, là où les situations de défaillance hémodynamique sont fréquentes.

- **Action sur la ventilation [55] :**

Il a une faible action dépressive respiratoire qui semble être dose dépendante.

Il n'a pas d'action sur les muscles bronchiques.

Utilisé en induction, le bolus d'étomidate (0,3 mg/kg) entraîne une accélération de la fréquence respiratoire qui compenserait la diminution du volume courant (V_T).

En continu, à une dose thérapeutique (0,3 mg/kg en bolus puis en continu à raison de 0,06 mg/kg/min), son administration entraîne une faible, mais significative, diminution de la PO_2 et du volume courant (V_T), accompagnée d'une faible augmentation toujours significative de la PCO_2 . Ceci peut s'expliquer par une diminution de réponse de la fréquence respiratoire face aux taux de CO_2 et à la valeur des résistances inspiratoires.

Le fait que le débit inspiratoire moyen soit constant montre que ces modifications ne sont pas d'origine centrale.

On peut observer au début de l'induction des apnées de courte durée (10 à 35 secondes).

- **Autres actions [55] :**

A dose thérapeutique, il ne modifie pas la consommation en oxygène dans le foie, ni la néoglucogenèse. Il n'y a pas de variation significative des valeurs des enzymes hépatiques.

Il diminue de façon importante la pression intraoculaire.

Aucun effet n'a été mis en évidence sur la circulation sanguine rénale et utérine.

Il a été noté une diminution du péristaltisme intestinal et au niveau gastrique, des épisodes de nausées et de vomissements, même si la sécrétion gastrique n'est pas stimulée et qu'aucune augmentation de pression gastrique n'a été retrouvée.

Une action directe sur le tonus musculaire a été observée : relâchement bref du tonus des muscles masséters, entraînant une chute de langue vers l'arrière.

L'observation de rashes cutanés a fait rechercher une histamino-libération. Elle n'a été mise en évidence ni chez l'homme, ni chez l'animal. Pourtant des accidents anaphylactiques ont été rapportés [55].

Son utilisation, même à des doses élevées, ne montre pas de toxicité à court terme comme à long terme. Il ne montre pas d'effet tératogène ni d'effet mutagène. Une douleur au point d'injection a été souvent notée, particulièrement lors de l'injection de

bolus. En ralentissant la vitesse d'injection, on semble diminuer ce phénomène. Le propylène glycol, solvant présent dans les ampoules de 10 ml, est le responsable de ces douleurs. La douleur elle-même peut être le point de départ de myoclonies [55].

- Action sur la surrénale :

L'observation de nombreux cas d'insuffisances surrénales secondaires à l'utilisation d'étomidate en perfusion prolongée ont permis de mettre en évidence les mécanismes d'action et leurs conséquences sur les fonctions surrénaliennes [107]. Nous les détaillons dans le paragraphe I.3.2.

3.1.5. Contre-indications.

Il n'existe pas réellement de contre-indication, mais son utilisation reste toutefois déconseillée par le fabricant en cas d'insuffisance rénale non traitée et chez l'enfant de moins de 2 ans (en raison de l'absence d'étude effectuée).

Il est préférable d'éviter son utilisation chez le patient épileptique.

3.2. Action de l'étomidate sur la surrénale : revue de la littérature.

3.2.1. Historique.

1971 : L'étomidate (HYPNOMIDATE®) n'est pas un médicament de découverte récente. La première publication écrite par JANSSEN et al. [56] le décrit comme un nouvel agent hypnotique d'action rapide n'ayant pas eu d'effet toxique sur les rats. Sa synthèse a toujours été faite sous la tutelle des laboratoires JANSSEN.

1973 : Les travaux de DOENICKE et al. [31] s'intéressent pour la première fois à l'effet de l'étomidate chez l'homme. Les rapports d'études qui auront lieu les années suivantes confirmeront son excellente tolérance hémodynamique et étudieront ses nombreuses propriétés sur le système nerveux central.

1983 : WATT et LEDINGHAM [66] mettent pour la première fois en évidence un effet sur la surrénale par blocage des réactions d'hydroxylation des enzymes mitochondriales dépendantes du cytochrome P450 et des enzymes de clivage de la chaîne latérale du cholestérol. La traduction de ces effets indésirables s'exprime par une baisse de la cortisolémie et de la concentration sanguine en aldostérone, ainsi qu'une perturbation de la réponse au test au SYNACTHENE®.

1987 : L'autorisation de mise sur le marché français survient quatorze ans après les premières études effectuées chez l'homme. En 1989, Du CAILAR [33] tente

d'expliquer ce retard de délai par des raisons non commerciales et indépendantes de la volonté du fabricant : alors que l'étomidate est déjà utilisé depuis au moins 10 ans dans d'autres pays, la traduction clinique de ces modifications endocriniennes sera longuement discutée et l'agence du médicament demandera à ce que des études soient réalisées afin d'évaluer les bénéfices et les risques de cet anesthésique. Toutefois, bien que les résultats des études sur ces effets indésirables soient décrits dans le rapport « HYPNOMIDATE® » édité par les laboratoires JANNSEN [55], ils ne sont évoqués ni dans les contre-indications ni dans les précautions d'emploi des plaquettes présentées lors de sa commercialisation (conférer les figures 7a, b, c et d).

3.2.2. Effets des perfusions : étomidate au long cours.

Initialement, l'étomidate a été utilisé pour l'induction des anesthésies. Plus tard, en raison de son excellente tolérance cardiovasculaire, il a été utilisé en perfusion continue dans les unités de soins intensifs pour poursuivre la sédation des patients ventilés mécaniquement. Mais de nombreuses publications ont rapporté une baisse de la cortisolémie chez les patients ayant reçu de l'étomidate en continu [28].

Ainsi, WATT et LEDINGHAM [62] [66] [108] font mention à la seconde conférence du « European Meeting On Intensive Care » d'un accroissement de la mortalité parmi les patients en soins intensifs et recevant des perfusions de sédatifs au long cours. Après enquête, ils suggèrent d'incriminer une inhibition des fonctions surrénaliennes par l'étomidate, l'injection de corticostéroïdes ayant réussi à améliorer la symptomatologie de ses patients.

L'utilisation de l'étomidate en continu a donc été discutée au « Committee On Safety Of Médecine » en 1983 [36] : en l'absence d'argument contraire, le maintien de son utilisation en dose unique a été conseillé pour l'induction d'anesthésie chez les patients souffrant d'asthme ou de décompensation cardio-vasculaire par exemple.

Des observations faites sur des périodes plus longues permettent de décrire une diminution des taux plasmatiques de cortisol et une élévation des taux d'ACTH [27] [28]. Elles démontrent que les taux de cortisolémie restent les premiers jours dans les normes mais n'augmentent pas comme ils le devraient pendant et après les interventions chirurgicales. De la même façon, les taux de cortisol plasmatique ne répondent pas au test au SYNACTHENE®. De plus, les patients présentant une insuffisance surrénale latente après plusieurs jours de perfusion, développent une véritable insuffisance surrénale aiguë avec des symptômes d'hypotension artérielle, d'hyponatrémie et d'hyperkaliémie [40].

FELLOWS et al. [40] tentent de démontrer l'effet de l'étomidate chez 6 patients dont 3 présentaient des signes cliniques évidents d'insuffisance surrénale au préalable. Ils montrent que les perfusions d'étomidate chez ces trois patients induisent une forte diminution des taux plasmatiques de cortisol et une forte élévation des taux d'ACTH plasmatique. L'administration immédiate de corticostéroïdes chez l'un des patients entraîne une amélioration immédiate des symptômes. Chez le second, l'arrêt des perfusions permet une restauration des fonctions surrénaliennes en 24 heures. Enfin

le troisième a reçu des doses prophylactiques d'hydrocortisone et ne présentera aucun signe en faveur d'une décompensation surrénale.

Plusieurs expériences effectuées sur des rats, des chiens ou des bovins [17] [28] [56] [66] ont mis en évidence une inhibition de la 11 β -hydroxylation. Plus tard, d'autres études ont confirmé à plusieurs reprises ces conclusions [27] [30]. DE JONG et al. [28] montrent qui plus est, que l'effet se produit seulement sur la 11 β -hydroxylation.

Pourtant, il a été évoqué une action concomitante par clivage de la chaîne latérale du cholestérol, mais cela n'a pu être mis en évidence in vivo [17]. D'autres études [55] montrent que lorsque des doses importantes d'étomidate sont administrées pendant plus de 24 heures, il se produit une inhibition de la 18-hydroxylase servant au clivage de la chaîne latérale du cholestérol.

FRY et GRIFFITHS [46] ont étudié chez l'homme son effet-dose sur les concentrations plasmatiques de cortisol, du 11 déoxycortisol et de la 17 α hydroxy-progestérone chez 10 patients. Leurs résultats ont permis de mettre en évidence un effet anti-stéroïde direct sur la surrénale par inhibition de la 11 β -hydroxylation. Son utilisation chez l'enfant provoque les mêmes effets [76].

MOORE et al. [75] montrent dans leur étude que les effets inhibiteurs de l'étomidate sur le cortisol et l'aldostérone continuent 8 à 22 heures après l'arrêt des perfusions.

Enfin, son utilisation provoque une accumulation de précurseurs du cortisol qui ont un effet minéralocorticoïde compensant le déficit partiel en aldostérone et permettant la normalisation rapide de l'aldostéronémie et de la cortisolémie dans les 24 heures qui suivent l'arrêt de la perfusion d'étomidate [55]. De plus, l'intervention du système rénine-angiotensine entre également dans le mécanisme de compensation de la baisse en concentration plasmatique d'aldostérone [76].

3.2.3. Effets des inductions : étomidate en bolus.

Par analogie, ont été discutées les conséquences sur la fonction surrénale lorsque l'étomidate est utilisé en bolus [4] [45].

FRY et GRIFFITHS [46] montrent chez des patients subissant des interventions chirurgicales mineures, qu'après une dose unique d'étomidate les concentrations de cortisol dans le sang sont basses et continuent à descendre jusqu'à 30 minutes après le bolus d'induction de la sédation. Toutefois, ces différences sont assez faibles et nécessitent un test au SYNACTHENE® pour être distinguées. Ils estiment que des différences plus marquées, c'est-à-dire des taux de cortisol anormalement bas, sont nécessaires pour envisager d'autres causes d'insuffisance surrénale.

Plusieurs autres études tirent les mêmes conclusions tant du point de vue clinique que biologique [73]. DE JONG et al. [28] confirment par une expérience effectuée sur des rats qu'une dose unique d'étomidate suffit pour entraîner une diminution de la

production du cortisol. Ils démontrent également *in vitro* que l'étomidate agit sur la surrénale par inhibition de la 11 β -hydroxylation, tout comme le fait la métopyrone.

DE COSTER, HELMERS et NOORDUIN [27] et d'autres équipes médicales [36] en aboutissent à des conclusions similaires chez l'homme, même si les concentrations en cortisol plasmatique ne sont pas significativement différentes du groupe témoin et qu'elles restent dans les limites de la normale. Ces auteurs ont mis en évidence une légère élévation des taux d'ACTH plasmatique qui atteint un pic 6 heures après la sédation par un bolus d'étomidate. Ils ont également dosé les taux plasmatiques d'aldostérone, de 17 α hydroxyprogestérone et de 11 déoxycortisol afin de confirmer le site d'inhibition de synthèse et de s'assurer qu'il n'en existe pas plusieurs. Tous ces dosages montrent une élévation marquée des précurseurs du cortisol en même temps qu'un effondrement de la réponse de la corticosurrénale aux hautes concentrations plasmatiques en ACTH. Ils confirment ainsi le blocage isolé de la 11 β -hydroxylation six heures après l'injection d'une dose unique d'étomidate.

De plus, les relativement basses concentrations plasmatiques d'aldostérone observées après l'administration d'étomidate, suggèrent que ce dernier interfère sur les mêmes réactions enzymatiques mitochondriales dépendantes du cytochrome P 450 au niveau de la zone glomérulée du rein qu'au niveau de la surrénale. Ces réactions permettent de convertir la 11 β -déoxycorticostérone en corticostérone, deux précurseurs de l'aldostérone. En fait, le cytochrome P 450 mitochondriale est inhibé de façon transitoire tout comme la 11 β -hydroxylation [27].

MURAT et al. [76] rappellent que les études *in vivo* ont bien démontré l'inhibition de la 11 β hydroxylation, mais aussi de la 18 β -hydroxylation en agissant de façon sélective sur le cytochrome P450 du cortex surrénalien. Cet effet dépend de la concentration cellulaire de la corticosurrénale en étomidate, et l'hydroxylation en 11 est plus sensible qu'en 18. Ceci expliquerait pourquoi l'injection unique en étomidate provoque une diminution des taux plasmatiques de cortisol, une augmentation du 11 β -déoxycortisol et de la 11 β -déoxycorticostérone, mais ne modifie pas sensiblement les taux plasmatiques en aldostérone.

Des constatations de DIAGO et al. [29] vont à l'encontre de ces résultats. Ces auteurs démontrent dans une étude chez 20 patients devant subir une intervention chirurgicale, que l'induction de l'anesthésie par une dose d'étomidate infra anesthésiante (0,04 mg/kg) provoquant une légère sédation sans perte de connaissance, est capable de diminuer de façon significative la réponse du cortisol au stress chirurgical, mais aussi celle de l'aldostérone. Toutefois, ils tentent d'expliquer cette différence par la présence d'un hypoaldostéronisme secondaire chez les patients de cette étude qui présentent tous une pathologie cardiaque.

MOORE et al. [75] signalent également le fait que l'étomidate, même utilisé en dose unique, soit capable d'induire son effet sur la corticosurrénale à des doses infra anesthésiantes.

D'une part, la durée du blocage enzymatique contraste avec la durée d'élimination du produit. En effet, la pharmacocinétique de l'étomidate après l'injection d'une dose unique de 0,2 à 0,3 mg/kg, a montré que les concentrations plasmatiques diminuent progressivement de 500 à 100 μ g/l de 1 à 6 heures. Ceci peut s'expliquer par la

nature lipophile de la molécule, ce qui lui permet un meilleur stockage dans les organes lipoïdes comme la surrénale. D'autre part, le rétablissement de la biosynthèse du cortisol commence 150 minutes seulement après l'injection du principe actif et se fait de manière progressive. Ce n'est qu'au bout de 24 heures seulement après l'arrêt d'une perfusion d'étomidate, que les fonctions de synthèse du cortisol sont totalement rétablies [27].

Toutefois, DE COSTER, HELMERS et NOORDUIN [27] soulignent les faibles répercussions qu'a cette découverte sur la santé des patients étudiés, et précisent qu'aucune différence clinique n'a été observée dans leurs groupes d'études. Par contre, elle risque fortement de potentialiser une insuffisance surrénale latente non connue.

D'autres études [30] [36] [66] insistent sur ce point. Il n'est pas significativement démontré que les taux plasmatiques de cortisol diminuent après injection unique d'étomidate. Seuls ses précurseurs semblent s'accumuler de façon significative. Ainsi, cela semble indiquer que les quelques cas de suppression des fonctions surrénaliennes rapportés par certains auteurs sont des cas d'insuffisance surrénale latente non connus et décompensés par les effets indésirables de l'étomidate.

D'autres auteurs [25] montrent que le stress induit par l'anesthésie suffit à compenser l'inhibition de la synthèse en cortisol induite par de fortes doses d'étomidate. Ainsi les concentrations plasmatiques en cortisol restent normales mais le taux en ACTH est quelque peu augmenté, mettant seul en évidence l'action du composé imidazolé.

De là apparaît la notion d'insuffisance surrénale cachée ou dite relative induite par des maladies préexistantes, des facteurs prédisposants ou des complications ne réduisant que partiellement les capacités de la surrénale à produire du cortisol. Cette insuffisance surrénale relative peut donc contribuer à une décompensation fatale, surtout chez les patients atteints de défaillances organiques. Les symptômes pouvant augmenter les chances de détecter l'existence d'une telle insuffisance sont rappelés dans le tableau 2.

On peut donc suspecter la présence d'une telle insuffisance surrénale si la cortisolémie est inappropriée (trop basse ou anormalement haute) ou si la réponse au test au SYNACTHENE® est faible. L'administration de doses préventives de corticoïdes est requise mais toutefois discutée en fonction des circonstances et des pathologies présentes chez le patients stressé.

3.3. Conclusion.

L'étomidate est un hypnotique de courte durée, utilisé comme agent inducteur d'anesthésie par voie intraveineuse. Il a comme avantage une action rapide, assurant une stabilité cardiovasculaire, une dépression respiratoire minimale et transitoire, un effet histamino-libérateur nul, et un rôle protecteur sur l'hypoxémie cérébrale.

Même si les effets sur la corticosurrénale sont transitoires, son utilisation en perfusion est à présent formellement déconseillée. En effet, elle provoque, de la 3^{me} à la 6^{me} heure, une véritable insuffisance surrénale d'origine basse, et cela même chez les sujets ne présentant pas de pathologie de l'axe HHS.

En dose unique et chez les patients peu stressés, il semble que du point de vue clinique, l'étomidate ne soit pas responsable d'une véritable insuffisance surrénale même relative. Cependant, la réalisation de tests dynamiques spécifiques comme le test au SYNACTHENE® couplés au dosage des taux plasmatiques d'ACTH, permet la mise en évidence d'une diminution de la synthèse en cortisol.

BRAAMS et al. soulignent toutefois dans leur étude concernant des patients souffrant d'une rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale [15], qu'après étomidate, la cortisolémie en réponse au stress est similaire à celle des sujets considérés comme témoins. Ils précisent que l'insuffisance surrénale absolue est rare et d'autres études comparables viennent appuyer ces conclusions [30]. Toutefois les scores de gravité des patients étudiés ne sont pas très importants dans ces études par rapport à ceux des patients admis en réanimation.

Cependant, il paraît indubitable que l'injection unique d'étomidate diminue la sécrétion en cortisol et que cette diminution nécessite parfois un test de stimulation pour être détectable. Cette action a pu être démontrée chez des patients de réanimation, entraînant une diminution de la réponse au test au SYNACTHENE® entre la troisième et la sixième heure suivant l'injection du bolus. Ces patients en état critiques ne montraient pas de signes cliniques d'insuffisance surrénale absolue mais ils ont été considérés en insuffisance surrénale dite relative (ou partielle).

On commence de plus en plus à s'intéresser aux effets plus tardifs des bolus d'étomidate sur la surrénale chez les patients en état critique. En effet, il a été démontré qu'après injection de ce dernier, il faut attendre 24 heures pour que la synthèse de cortisol soit rétablie au niveau de la glande surrénale [27]. Dans ces conditions, la persistance d'une instabilité hémodynamique chez les patients en état critique laisse à supposer que l'insuffisance relative en cortisol peut se prolonger jusqu'à la 24^{me} heure après la sédation. ABSALOM et al. [1] le démontrent dans une étude publiée récemment grâce à la réalisation de test au SYNACTHENE®. Ils comparent chez des patients de réanimation, la fonction corticosurrénalienne 24 heures après l'anesthésie par étomidate ou thiopental sodique; l'étomidate apparaît comme un des facteurs prépondérant à la présence d'une insuffisance surrénale relative. Ils concluent que le taux de mortalité est augmenté chez les patients répondant de façon insuffisante au test au SYNACTHENE®.

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Objectifs.

La persistance de défaillances hémodynamiques 24 heures après la sédation des patients de réanimation nous ont conduit à dépister une décompensation des fonctions surrénaliennes. La présence d'une insuffisance surrénale relative représente un véritable challenge diagnostique et thérapeutique: le patient meurt si le diagnostic n'est pas fait à temps.

Le but principal de notre étude était de déterminer si l'étomidate peut être tenu pour responsable de la décompensation des fonctions surrénaliennes chez les patients en état critique, 24 heures après son injection en bolus. Nous avons donc tenté de ressortir les différents facteurs influençant l'apparition d'une insuffisance surrénale relative en réanimation. Pour cela, nous avons recherché l'existence d'une chute significative des taux de cortisol plasmatique par un test au SYNACTHENE® à la 24^{ème} heure de la sédation sur une cohorte de patients traités dans le service de réanimation médicale de l'hôpital central de Nancy. L'étude a été réalisée de façon prospective chez des patients hospitalisés du 1^{er} janvier au 30 août 1998 et du 15 décembre 1999 au 30 août 2000.

Tous les tests effectués et les résultats inclus dans cette étude ont fait partie d'une prise en charge médicale spécialisée au sein du service de réanimation médicale. Nous n'avons pas établi de nouveau protocole expérimental servant à évaluer les bénéfices et les risques d'une technique de sédation par rapport à une autre. Tous les protocoles de sédation sont utilisés de façon courante dans le service et ont été réalisés selon les propriétés pharmacologiques des produits utilisés. Tous les gestes techniques de réanimation réalisés au cours de cette étude n'ont pas été modifiés par rapport à la pratique courante. Le fait de réaliser cette étude prospective n'a pas

influencé le choix d'une sédation par rapport à une autre chez les médecins réanimateurs du service.

En conclusion, l'objectif de notre travail était d'estimer 24 heures après sédation, la prévalence des insuffisances surrénales relatives chez les patients inclus dans l'étude. Nous avons effectué une analyse univariée puis multivariée afin d'en dégager les facteurs susceptibles d'avoir une influence sur les résultats. Nous avons cherché à savoir s'il existe une différence significative entre les différentes techniques de sédation utilisées au sein de cette étude et notamment, si l'utilisation de l'étomidate en bolus, déjà connu pour induire une insuffisance surrénale relative entre la 3^{ème} et 6^{ème} heure, peut influencer le pronostic à la 24^{ème} heure de sédation et accroître la mortalité des patients.

2. Critères d'inclusion.

Parmi tous les patients, majeurs civilement (18 ans au moins), admis au service de réanimation médicale de l'hôpital central de Nancy du 1^{er} janvier au 30 août 1998 et du 15 décembre 1999 au 30 août 2000, ont été considérés tous les sujets ayant bénéficié d'une ventilation assistée.

N'ont été inclus dans notre étude que les patients répondant aux critères suivants: avoir bénéficié d'une ventilation mécanique et d'une évaluation de leur fonction surrénale par un test au SYNACTHENE® 24 heures après la mise en route de leur sédation.

Nous avons mis au point une fiche de saisie pouvant servir à tous ces patients afin de faciliter le recueil de toutes les données utiles et nécessaires à notre étude. Y figurent tous les critères considérés comme pertinents afin de décrire la population étudiée, de son évolution et de juger de la présence d'une insuffisance surrénale. Le fait de n'avoir pas randomisé nos patients est un obstacle à une interprétation objective du point de vue statistique, mais notre étude se voulait le plus proche de la réalité pratique au sein même du service de réanimation médicale de Nancy.

3. Critères d'exclusion.

Ont été exclus tous les patients :

- Recevant un traitement par des drogues ayant un effet sur les fonctions antéhypophysaires [46] ou tous les médicaments contenant des corticostéroïdes par exemple. En effet, l'activation de l'axe HHS lors d'un stress, d'une cure chirurgicale, d'une anesthésie ou de pathologies sévères est souvent plus compliquée chez les patients recevant une corticothérapie, que chez les autres patients [62]. Ceci comprend donc tous les patients recevant des traitements à base de cortisone en raison de maladies auto-immunes ou de pathologies inflammatoires chroniques (asthme, recto-colite hémorragique, polyarthrite rhumatoïde ou dermatite chronique etc.).

De plus, les molécules telles que l'hydrocortisone, la méthylprednisolone et la prednisone, sont susceptibles d'être à l'origine d'interférences plus ou moins importantes, survenant lors du dosage du cortisol et contribuant à surévaluer ou sous-évaluer les concentrations de cette hormone. Seul le dexaméthasone n'entraînerait pas d'interaction à ce niveau.

- Ayant des antécédents de pathologie de la glande surrénale (incidentalôme etc.) ou de maladies hypophysaires et tous les patients venant de subir une chirurgie hypothalamo-hypophysaire.
- Présentant un ictère grave car les taux élevés de bilirubine augmentent le signal de dosage par chimiluminescence du cortisol et peuvent conduire à des valeurs anormalement élevées.
- Ayant bénéficié d'un test au SYNACTHENE® avant ou après la 24^{ème} heure de la sédation. Cela comprend essentiellement les patients décédés avant la 24^{ème} heure.

4. Protocoles de sédation et d'intubation endotrachéale.

Le choix du type de sédation pour l'intubation endotrachéale n'est pas clairement défini dans la pratique médicale française [2] et l'absence de consensus engendre des pratiques diverses tant au niveau de la prise en charge pré-hospitalière que dans les services de réanimation et de soins intensifs. Ce sont souvent les effets indésirables qui interdisent l'utilisation de tel ou tel produit. ADNET et al. [2] décrivent une séquence d'induction rapide pour l'intubation en milieu extrahospitalier et les intérêts du choix de l'utilisation de l'étomidate associé au midazolam avec plus ou moins l'aide des curarisants (suxaméthonium - CELOCURINE®).

1. Equipement prêt à l'emploi et vérifié :

- matériel de ventilation manuelle de taille appropriée, relié à une source d'O₂.
- aspiration fixe ou portable, avec sonde de gros calibre connectée.
- sondes d'intubation prêtes et vérifiées (ballonnet), deux tailles au moins.
- laryngoscope avec jeu de lames (ampoule fonctionnelle et piles rechargées).
- kit de crico-thyroïdotomie à portée de main.
- oxygénomètre et capnographe (éventuellement) prêt à l'emploi.

2. Vérification par l'opérateur :

- bonne position de la voie intraveineuse.
- aspiration fonctionnelle.
- source de lumière du laryngoscope.

3. Monitoring :

- scope trois brins.
- pression non invasive en continue (toutes les trois minutes environ).
- SpO₂, avec courbe de pléthysmographie.

4. Préoxygénation (durée 3 minutes) :

- faire ventiler le patient dans le masque relié à une source d'O₂ à haut débit.
- assister le patient le moins possible.
- surveiller la SpO₂ qui doit rapidement augmenter.
- contrôler l'absence de fuite.

5. Induction :

- étomidate (HYPNOMIDATE®) : 0,2 à 0,3 mg/kg en IV lente, immédiatement suivie par le suxaméthonium (CELOCURINE®) : 1 mg/kg en IV direct.

6. Manœuvre de SELICK :

- appliquer la pression cricoïdienne dès la perte de conscience, la maintenir jusqu'à ce que le ballonnet de la sonde d'intubation soit gonflé (la pression doit être interrompue en cas d'effort de vomissement).

7. Repérer les fasciculations :

- elles apparaissent chez 60% des patients environ 60 secondes après l'injection du suxaméthonium et durent 30 à 45 secondes (elles sont bien visibles au niveau de la région supérieure du thorax et des paupières).

8. Intubation endotrachéale :

- juste à la fin des fasciculations. Vérifier la bonne position de la sonde par l'inspection, l'auscultation pulmonaire et le capnogramme. Surveiller la SpO₂. Ventiler au ballon relié à la sonde d'intubation avec un haut débit d'oxygène.

9. Intubation difficile :

- en cas de difficulté (manœuvre > 30 secondes), oxygéner le patient par application du masque et ventiler au masque en cas de désaturation en O₂. La ventilation au masque s'effectue en maintenant la pression cricoïdienne. Passer rapidement la main et demander de l'aide en l'absence de menace vitale immédiate. Répéter la séquence ou attendre la reprise de la ventilation du patient.

10. Entretien de la sédation :

- la sédation en entretien repose sur l'administration de midazolam par seringue électrique sur une base de 0,1 mg/kg/h.

Tableau 5 : Induction en séquence rapide pour intubation [2].

En effet, en perfusion continue, l'étomidate donne lieu à de mauvaises conditions d'intubation autant dans la pratique extrahospitalière, qu'en salle d'urgence ou au bloc opératoire. Dans la littérature, les auteurs semblent être en accord pour dire qu'aucun travail n'a montré de façon formelle un effet clinique endocrinien délétère en cas d'injection unique pour une induction [2]. Par contre, comme nous l'avons déjà vu, il se caractérise par sa parfaite tolérance hémodynamique.

Son utilisation en association avec certains curarisants (rocuronium) reste discutée dans la littérature [47] [101] et fait sujet de plusieurs études dont les résultats se contredisent.

Le dosage des bolus d'étomidate préconisé est de 0,2 à 0,3 mg/kg pour chaque patient.

Le tableau 5 résume les étapes de l'induction en séquence rapide pour l'intubation d'un patient.

D'autres agents hypnotiques ont été proposés pour l'induction en séquence rapide et ils peuvent avoir leur place dans des indications spécifiques, comme la kétamine (KETALAR®) pour l'asthme ou le thiopental sodique (NESDONAL®) pour un état de mal convulsif. Le propofol (DIPRIVAN®), quant à lui, a une pharmacocinétique intéressante, mais son action cardiovasculaire le rend potentiellement dangereux en cas d'instabilité hémodynamique [2]. Ainsi, Il existe d'autres techniques de sédation qui sont utilisées en réanimation médicale et chirurgicale, en anesthésie au bloc opératoire mais aussi, lors des interventions en urgence à l'extérieur du milieu hospitalier [22].

Nous pouvons décrire cinq protocoles de sédation différents dans notre étude :

- Le premier répond aux critères précités. Il est décrit dans le tableau 5. Il utilise une induction en séquence rapide en utilisant l'**étomidate** en sédatif de courte durée d'action, associé à un curarisant de courte durée d'action. Une fois le malade intubé, c'est le **midazolam** et le **fentanyl** qui prennent le relais de l'anesthésie.
- Le second protocole est souvent utilisé en cas de réanimation cardio-respiratoire ou lors de perte de connaissance nécessitant une ventilation assistée (certains comas). L'induction en séquence rapide n'a plus lieu d'être car le malade sera intubé sans connaissance. L'anesthésie réalisée sera directement une sédation d'entretien par association de **midazolam** et de **fentanyl**.
- Induction et entretien de la sédation par administration de **kétamine** d'action rapide et qui est surtout utilisée lors des bronchospasmes ou en cas de nécessité d'analgésie de surface comme chez les grands brûlés.
- Induction et entretien d'anesthésie générale par administration de **thiopental sodique**. Elle est très utile dans les états de mal convulsif résistants aux benzodiazépines ou dans les traumatismes crâniens, d'hypertension intra crânienne.

- L'utilisation du **propofol** est requise dans les cas de nécessité d'anesthésie générale de courte durée et/ou avec besoin de réveil rapide. Il est utilisé tant pour l'induction que pour l'entretien de la sédation mais il est déconseillé de l'utiliser chez les sujets hypovolémiques, en instabilité hémodynamique, chez le sujet âgé ou lors d'épilepsie mal équilibrée.

5. Description et critères d'interprétation du test au SYNACTHENE®.

En pratique quotidienne, le test court au SYNACTHENE® est effectué sur des patients à jeun depuis 12 heures, couchés depuis minuit, les médications doivent être arrêtées si possible l'avant veille du test et les prélèvements commencés à 8 heures du matin car c'est le moment du nyctémère où la cortisolémie est la plus élevée.

Cependant, l'intérêt de notre étude est de dépister une insuffisance surrénale 24 heures après l'intubation endotrachéale. Les heures de prélèvement n'ont donc pas été identiques pour chaque patient mais le test a toujours été effectué de la manière suivante :

- A la 24^{ème} heure de l'intubation : un prélèvement de 10 ml de sang sur tube hépariné est effectué afin de doser le cortisol plasmatique (T0).
- Injection immédiate en intraveineux de 250µg de SYNACTHENE® ordinaire.
- 60 minutes après l'injection, un deuxième prélèvement est effectué pour le dosage de la cortisolémie stimulée (T60).
- Au laboratoire, les tubes sont centrifugés afin de séparer le sérum. Les échantillons de sérum seront ensuite lus grâce à un automate: le système IMMULITE® (Diagnostic Products Corporation_DPC/USA), qui imprime directement les résultats des dosages (voir figure 8).

Le dosage du cortisol repose sur des techniques d'immuno-analyse. Il existe des méthodes radio-immunologiques et immuno-radiométriques qui sont fréquemment utilisées. Cependant, elles présentent un inconvénient car elles ne permettent pas de rendre un résultat très rapide : un délai minimum de 3 à 4 heures est nécessaire entre l'heure de prélèvement et l'obtention de la valeur du cortisol. Depuis plusieurs années, ont été développées des méthodes utilisant la chimiluminescence qui est adaptées à des automates, ce qui permet d'obtenir les résultats dans des délais plus courts (1 à 1 heure et demie).

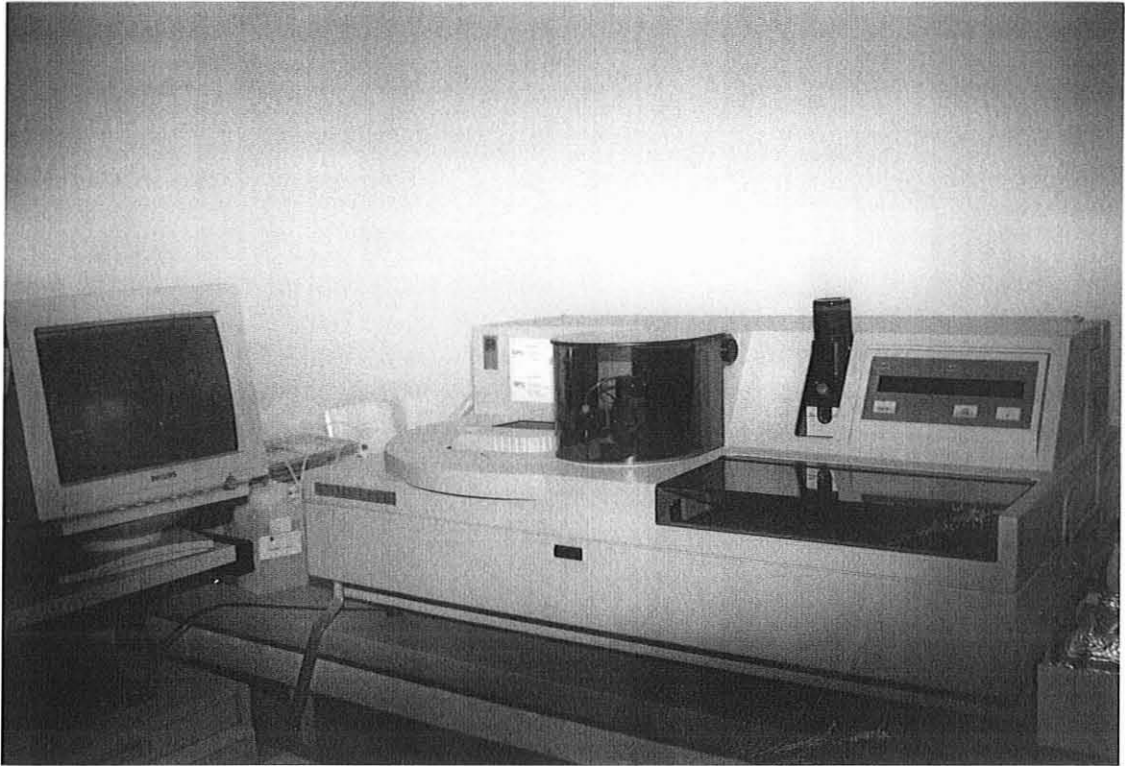


Figure 8 : automate servant au dosage de la cortisolémie à T0 et T60 (système IMMULITE®).

Malgré les nombreuses discussions à propos de l'évaluation des critères de positivité du test au SYNACTHENE® [1] [42] [49] [79] [96], nous avons dans un souci de clarté, utilisé comme critères :

- Les taux de la cortisolémie stimulée (T60)
- Le taux de variation de la cortisolémie entre T0 et T60
- Les deux réunis [42] [43].

Nous avons testé deux valeurs seuil :

- Celle où l'augmentation du cortisol plasmatique évaluée entre T0 et T60 était inférieure à 70 $\mu\text{g/l}$ (delta inférieur à 70 $\mu\text{g/l}$)
- Celle où l'augmentation du cortisol plasmatique évaluée entre T0 et T60 était inférieure à 90 $\mu\text{g/l}$ (delta inférieur à 90 $\mu\text{g/l}$).

Les patients ont été considérés comme « non répondeurs » lorsqu'ils ne dépassaient pas cette valeur seuil.

Comme cela a été décrit dans le chapitre I.1.4.5., nous avons considéré comme ayant une insuffisance surrénalienne absolue tous les patients ayant une cortisolémie avant et après le test de stimulation inférieure à 200 µg/l (550 nmol/l) [42] [43]. Ils ont été inclus à fortiori, dans le groupe des sujets « non répondeur ».

6. Paramètres d'études.

Pour chaque patient inclus dans l'étude et pendant les 24 heures suivant l'intubation endotrachéale, ont été pris en considération (voir annexe 1 et 2) :

Les données démographiques :

- sexe,
- âge
- poids

Les données cliniques :

- Les antécédents médicaux et chirurgicaux
- Le motif d'admission et le diagnostic final
- Le motif de la mise en route de la sédation et de la ventilation mécanique
- Les indices de gravité à l'entrée dans le service : Indice de gravité simplifié II (IGS 2) [65], La classification de KNAUS (détermination de l'état de santé antérieur) [60], La classification de Mc CABE (maladie chronique préalable) [19] et l'indice de défaillances d'organes d'ODIN [39].
- L'indice de défaillances d'organes d'ODIN à la 24^{ème} heure de la sédation

Des données pharmacologiques :

- Type de sédation et posologie
- La nécessité ou non de l'administration de catécholamines avant et durant les 24 heures suivant la sédation et la ventilation mécanique ainsi que leurs dosages
- La nécessité ou non d'une supplémentation en corticoïdes

Le relevé des paramètres cliniques et biologiques envisagés sur une période de 24 heures :

- La fréquence cardiaque
- La pression artérielle systolique, diastolique et moyenne
- La température corporelle
- La natrémie, la kaliémie et la glycémie
- La créatininémie ainsi que le calcul de la clairance rénale

Les concentrations de cortisol plasmatique: avant et après le test au SYNACTHENE® 24 heures après l'intubation endotrachéale.

L'évolution était caractérisée par :

- Le pronostic vital dans le service
- La nécessité d'effectuer ou non un nouveau test au SYNACTHENE®
- La survenue d'une corticodépendance

7. Méthodologie statistique.

Nous avons analysé le groupe de patients inclus dans notre étude en fonction des deux valeurs seuil (70 et 90 µg/l) utilisées lors de l'interprétation des résultats du test au SYNACTHENE®.

Pour chacune de ces deux valeurs, les comparaisons entre les caractéristiques des deux groupes de patients classés par le test comme «non répondeurs» ou «répondeurs» (Témoins) sont réalisées par des tests de comparaison de moyennes de KRUSKAL-WALLIS pour les variables quantitatives et par des tests du CHI2 avec correction de YATES lorsque cela était nécessaire, pour les variables qualitatives.

Les valeurs sont présentées en moyenne (\pm déviation standard).

Le seuil de signification considéré est $p = 0.05$.

Dans un second temps, les principales variables significatives (avec $p < 0,10$) d'après les résultats de l'étude univariée sont analysées dans un modèle logistique à variables multiples.

L'ensemble de l'analyse statistique a été réalisé avec les logiciels Epi Info et SAS.

III RÉSULTATS

1. Épidémiologie descriptive.

1.1. Données démographiques.

Initialement, 74 patients ont été réunis. Ils ont tous nécessité d'une intubation endotrachéale avec ou sans sédation.

12 patients ont été exclus pour les motifs suivants :

- Utilisation prolongée de corticoïdes par voie inhalée ou per os (traitement chronique de l'asthme) ou injectable (traitement d'un bronchospasme sur surinfection bronchique) chez cinq patients ; Utilisation de corticoïdes à visée antalgique lors de complications métastatiques chez trois patients.
- Injection préalable de SYNACTHENE® pour traiter une sciatique hyperalgique (une patiente).
- Antécédent d'insuffisance surrénale déjà connue et substituée (un patient).
- Administration de SANDOSTATINE® pour complication de fistule pancréatique (un patient).
- Test au SYNACTHENE® ayant été réalisé 48 heures après l'induction de la sédation (un patient).

Le groupe de 62 patients inclus comprend 24 femmes (38,7%) et 38 hommes (61,3%) âgés de 19 à 93 ans (moyenne de 62 ans, déviation standard de 17 ans).

1.2. Les données cliniques.

La gravité de l'état clinique de tous les patients a été évaluée à l'entrée dans le service à l'aide de quatre échelles d'indices. Ils ont été pris en charge pour des pathologies assez diverses :

- Choc cardiogénique: 15 patients (24,2 %)
 - 7 en complication d'un infarctus du myocarde
 - 5 en complication de troubles du rythme ou de la conduction
 - 2 en complication d'une embolie pulmonaire
 - 1 en complication d'un œdème aigu du poumon sans étiologie retrouvée
- Complications infectieuses sévères: 26 patients (41,9 %)
 - 13 avaient une broncho-pneumopathie avec détresse respiratoire aiguë évoluant pour la plupart en choc septique
 - 13 avaient un choc septique sur diverses pathologies infectieuses
- Pathologie neurologique grave: 11 patients (17,7 %)
 - 3 présentaient un accident vasculaire cérébral (hémorragie intracérébrale et hémorragie méningée)
 - 2, suite à un traumatisme crânien
 - 2, avaient une encéphalopathie hépatique
 - 3, étaient en état de mal épileptique avec syndrome d'inhalation bronchique ou encéphalopathie respiratoire ou encéphalopathie de GAYET-WERNICKE
- Intoxication médicamenteuse volontaire: 4 patients (6,5 %)
- Sevrage post chirurgical de la ventilation mécanique: 6 patients (9,7 %)
 - chirurgie thoraco-abdominale pour cure d'anévrisme aortique
 - chirurgie cardiaque et remplacement valvulaire prothétique
 - pontage coronarien

Ils ont été inclus dans l'étude en raison d'un échec de sevrage et d'une nécessité de renouveler l'assistance ventilatoire pour 5 d'entre eux, le dernier ayant nécessité une réanimation médicale lourde en raison de l'apparition d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et de complications hémorragiques diverses.

L'indice de gravité simplifié 2 (**IGS 2**) [65] évalué à l'entrée des patients dans le service varie de 21 à 98 (moyenne = 53 avec une déviation standard = 20).

Selon la classification des maladies chroniques préalables de **Mc CABE** [19] :

- 17 patients (27,4 %) n'avaient pas de maladie sous-jacente pouvant affecter le pronostic vital,
- 36 (58,1 %) présentaient au moins une maladie sous-jacente mettant en jeu le pronostic vital sur un délai approximatif de 5 ans,
- 9 (17,5 %) présentaient au moins une pathologie sous-jacente estimée fatale en un an.

Ces critères sont approximatifs car laissés à une appréciation toute relative et manquant de recul dans le temps.

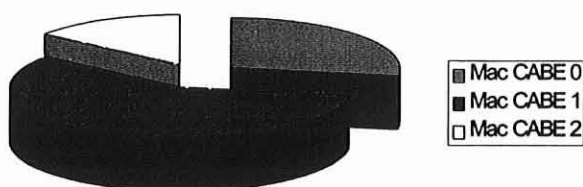


Figure 10 : Classification des patients de l'étude selon Mc CABE.

La détermination de l'état de santé antérieur à la pathologie prise en charge dans le service (**classification de KNAUS**) [60] a montré que :

- 8 patients (12,9 %) étaient considérés en bonne santé et sans limitation d'activité (stade A)
- 21 patients (33,9 %) avaient une limitation modérée de l'activité du fait de pathologies antérieures (stade B)
- 24 (38,7 %) souffraient de pathologies chroniques induisant une importante restriction de leur activité physique et professionnelle (stade C)
- 9 (14,5 %) se voyaient restreints de façon majeure dans leurs activités journalières du fait de leurs pathologies chroniques (stade D).

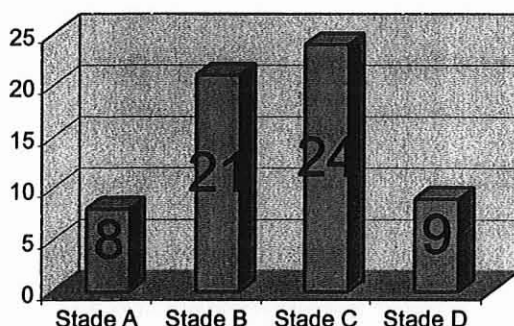


Figure 11 : Classification des patients de l'étude selon KNAUS.

L'évaluation des défaillances organiques (ODIN) [39] a été réalisée au moment de la prise en charge médicale des patients, de façon à caractériser l'état clinique de ceux-ci avant l'intubation endotrachéale. Elle a été renouvelée à la 24^{ème} heure de la sédation afin de juger la progression de l'état clinique de chacun et de la cohorte dans son ensemble.

A l'heure de l'intubation endotrachéale :

- Aucun des patients n'avait zéro item au score d'ODIN. En effet, tous les patients avaient besoin d'une ventilation artificielle par définition puisque tous ont été inclus dans notre étude
- 5 patients (8,1 %) n'avaient qu'un item valable, à savoir: la défaillance respiratoire
- 17 patients (27,4 %) présentaient deux items valables
- 26 (41,9 %) présentaient trois items
- 10 patients (16,1 %) souffraient, entre autre, de quatre items dont deux au moins étaient la défaillance respiratoire et cardio-vasculaire
- 4 patients (6,5 %) souffraient de cinq items: défaillances respiratoire, cardio-vasculaire, rénale, neurologique et hématologique
- Aucun patient ne souffrait, à la prise en charge, de défaillance hépatique selon les critères d'ODIN. Il n'y avait donc aucun patient qui remplissait les conditions des six items de défaillances multiviscérales

A la 24^{ème} heure de l'intubation endotrachéale:

- 4 patients (6,5 %) se retrouvaient indemnes de toutes défaillances d'organes
- 9 (14,5 %) avaient un item valable
- 14 (22,6 %) avaient deux items
- 15 patients (24,2 %) avaient trois items
- 12 patients (19,3 %) avaient quatre items
- 6 (9,7 %) avaient cinq items
- 2 patients (3,2 %) évoluaient vers un tableau complet de défaillances multiviscérales avec six items

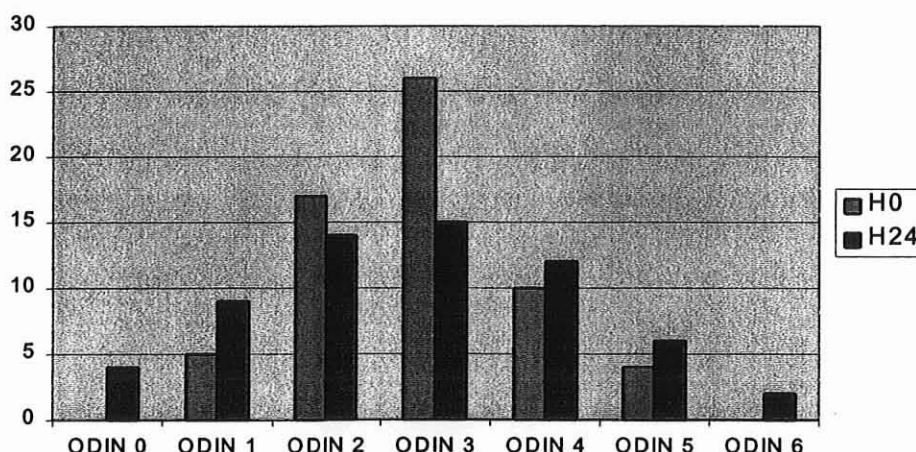


Figure 12 : Classification des patients de l'étude selon ODIN à H0 et H24.

Les motifs de ventilation mécanique sont classés en 4 principaux groupes différents:

- 39 patients (69,2 %) avaient un syndrome hypoxique sévère dont 11 (28 %) ont évolué vers un véritable syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)
- 17 patients (27,4 %) avaient un score de GLASGOW inférieur à 8
- 5 (6,4 %) en raison d'un arrêt cardio-respiratoire (ACR)
- 1 patient a bénéficié d'une anesthésie générale dans un but antalgique et évoluera cliniquement vers un état de choc cardiogénique.

1.3. Données pharmacologiques.

1.3.1. Type de sédation et posologie.

Parmi les 62 patients observés :

- 28 (45,2 %) ont reçu, pour faciliter l'intubation endotrachéale, 0,3 ml/kg d'étomidate en voie intraveineuse directe et immédiatement après (selon le protocole de sédation), du midazolam associé à du fentanyl, afin d'entretenir leur sédation.
- Les 34 autres patients (54,8 %) ont été anesthésiés par un autre protocole sédation (voir chapitre 2.3.: Protocoles de sédation et d'intubation endotrachéale):
 - 19 patients ont reçu une sédation directe par midazolam et fentanyl
 - 5 patients ont été anesthésiés par du propofol
 - 1 patient a reçu de la kétamine
 - 1 a reçu du thiopental sodique
 - 8 patients n'ont eu aucune sédation

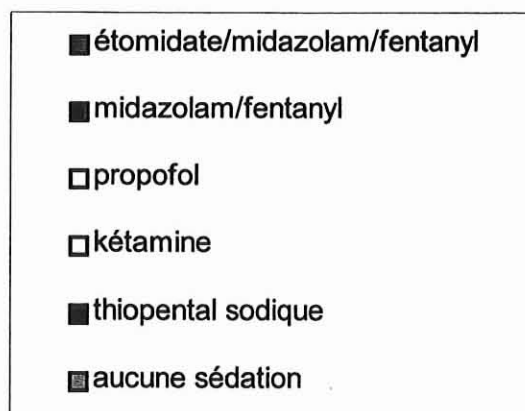
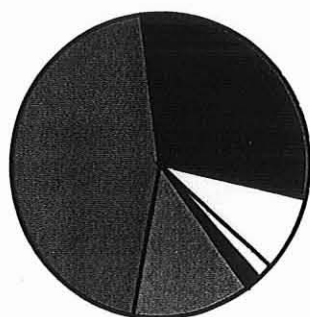


Figure 13 : Répartition du type de sédation chez les patients inclus dans l'étude.

1.3.2. Utilisation des catécholamines sur les 24 premières heures.

Nous avons pu évaluer l'état hémodynamique des patients grâce à l'utilisation des amines vasopressives avant la sédation, témoin de la gravité de leur état clinique et aussi l'évolution de cet état à la 24^{ème} heure :

- 39 patients (62,9 %) n'ont eu besoin d'aucune catécholamine dans l'heure précédant l'intubation endotrachéale :
 - Chez 17 patients (43,6 %) l'état hémodynamique est resté stable. Ils n'ont donc pas reçu de catécholamines au cours des 24 heures suivantes
 - 22 patients (56,4 %) ont de la dopamine, de la dobutamine, les deux associées ou encore une association avec de l'adrénaline ou de la noradrénaline.
- 23 patients (37,1 %) recevaient des catécholamines avant l'intubation endotrachéale (H0) :
 - 5 d'entre eux (21,7 %) ont pu être « sevrés » durant les 24 premières heures
 - Chez 18 patients (78,3 %) il a fallu poursuivre le traitement par catécholamines, soit seules, soit en association ou en relais les unes des autres.

Donc, à la 24^{ème} heure, fin de la période d'observation de notre étude, 22 patients (35,5 %) ne recevaient pas ou plus de catécholamines et 40 patients (64,5 %) avaient un état hémodynamique jugé instable, nécessitant des catécholamines.

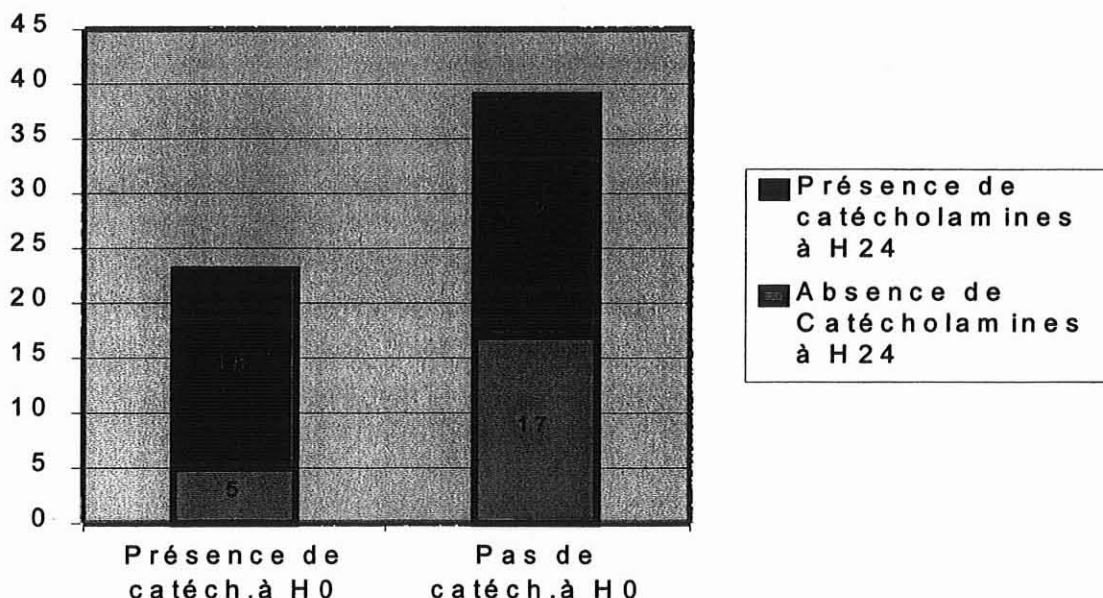


Figure 14 : Répartition de l'utilisation des catécholamines sur les 24 heures.

1.4. Le relevé des paramètres cliniques.

1.4.1. La fréquence cardiaque.

La fréquence cardiaque (FC) a été mesurée chez chaque patient durant les 24 heures de notre étude. Le tableau 6 résume les principales valeurs qui nous serviront à établir des comparaisons entre les patients. Nous avons considéré les valeurs obtenues à H0 (heure de l'intubation endotrachéale), de H3, H6 (période durant laquelle l'influence de l'étoomidate est la plus importante) et H24.

Les valeurs les plus basses de la fréquence cardiaque pour chaque individu durant les 24 heures d'observation, en dehors de celles observées à H0, sont destinées à améliorer la sensibilité de l'étude statistique.

Il est important de préciser que pour les 5 patients ayant été pris en charge pour arrêt cardio-respiratoire, les valeurs H0 correspondent à la première prise de fréquence cardiaque et de pression artérielle après récupération d'un rythme cardiaque spontané.

	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart type</i>	<i>FC minimum</i>	<i>FC maximum</i>
<i>H0</i>	105	23	56	148
<i>H3</i>	99	25	57	173
<i>H6</i>	101	25	37	153
<i>H24</i>	102	25	43	167
<i>FC la plus faible au cours des 24 heures.</i>	84	19	37	131

Tableau 6. : Fréquence cardiaque au cours des 24 heures.

1.4.2. La pression artérielle moyenne.

Chez tous les patients, la mesure de pression artérielle a été réalisée par cathétérisme artériel de H0 à H24. Les pressions artérielles moyennes (PAM) ont été calculées à partir des pressions artérielles systoliques (PAS) et diastoliques (PAD), selon la formule :

$$PAM = PAD + (PAS - PAD)/3$$

Dans notre étude la PAM H0 servira de valeur de référence avant l'intubation endotrachéale pour comparer les valeurs de la PAM H3, la PAM H6 et la PAM H24, afin de comparer ces valeurs aux valeurs témoins.

La valeur la plus basse des PAM pour chaque individu durant les 24 heures observées sera considérée afin d'augmenter la sensibilité de l'analyse des résultats.

	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart type</i>	<i>PAM minimum</i>	<i>PAM maximum</i>
<i>H0</i>	78	20	44	119
<i>H3</i>	72	18	42	133
<i>H6</i>	73	14	40	109
<i>H24</i>	78	22	27	139
<i>PAM la plus faible au cours des 24 heures.</i>	59	14	27	108

Tableau 7. : PAM (mmHg) au cours des 24 heures.

1.4.3. La température corporelle.

Les résultats sont présentés dans le tableau 8.

Il nous a paru intéressant de comparer la température corporelle moyenne sur les 24 heures entre chaque patient.

	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart type</i>	<i>T°C minimum</i>	<i>T°C maximum</i>
<i>H0</i>	37,5	1,53	33	40,5
<i>H3</i>	37,6	1,37	34,5	40,5
<i>H6</i>	39,2	11,7	34,3	40,6
<i>H24</i>	37,9	0,90	36,1	39,5
<i>T°C moyenne au cours des 24 heures.</i>	37,7	0,88	35,1	40

Tableau 8. : température corporelle (degré Celsius).

1.5. Le relevé des paramètres biologiques.

Dans tous les cas, un bilan biologique comprenant un ionogramme sanguin et l'évaluation de la fonction rénale, a été réalisé à l'entrée du patient dans le service. Lorsque les patients ont été pris en charge en dehors du service de réanimation médicale, tous ont pu bénéficier d'un bilan sanguin initial que nous avons considéré comme étant celui de H0.

En ce qui concerne le pH artériel, il n'a pu être réalisé qu'en milieu hospitalier et après oxygénothérapie dans les cas nécessaires. Nous avons par défaut, considéré le pH le plus près de la prise en charge comme étant celui de H0.

Les résultats figurent dans les tableaux 9, 10 et 11.

1.5.1. La natrémie.

Les prélèvements sanguins, pour des raisons bien compréhensibles, n'ont pas été répétés au même rythme que les mesures des paramètres cliniques. Nous avons donc considéré les valeurs de natrémie [Na⁺] les plus faibles durant les 24 heures ainsi que celle obtenue à H0, dans le but de mettre en évidence du mieux possible une éventuelle insuffisance en minéralocorticoïde présente lors de l'insuffisance surrénale. Il en est de même pour la kaliémie [K⁺] et la glycémie [Glc].

	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart type</i>	<i>[Na⁺] minimum</i>	<i>[Na⁺] maximum</i>
<i>H0</i>	137	6	115	147
<i>[Na⁺] la plus faible sur les 24 heures.</i>	136	6	116	149

Tableau 9 : Natrémie (mEq/l).

1.5.2. La kaliémie.

Nous avons pris en considération la kaliémie [K+] la plus élevée au cours des 24 heures sans intégrer dans le calcul la valeur de la kaliémie de départ à H0.

	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart type</i>	<i>[K+] minimum</i>	<i>[K+] maximum</i>
<i>HO</i>	4,2	0,98	2,1	7,1
<i>[K+] la plus élevée au cours des 24 heures.</i>	4,5	0,90	2,3	7,5

Tableau 10 : kaliémie (mEq/l).

1.5.3. La glycémie.

Comme pour la natrémie et la kaliémie, la glycémie [Glc] la plus basse au cours des 24 heures, ne tient pas compte de la glycémie de départ à H0, afin de mettre en évidence l'existence d'une éventuelle insuffisance corticotrope.

	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart type</i>	<i>[Glc] minimum</i>	<i>[Glc] maximum</i>
<i>HO</i>	1,75	1,05	0,26	5,35
<i>[Glc] la plus faible au cours des 24 heures.</i>	1,28	0,66	0,27	4,25

Tableau 11 : Glycémie (g/l).

1.5.4. Le pH artériel et la clairance rénale.

Nous avons voulu suivre l'évolution du pH artériel et de la clairance rénale au cours des 24 heures afin de corriger l'influence de ces chiffres sur les valeurs de la kaliémie.

La clairance rénale a été calculée grâce à la formule de COCKROFT:

- Pour l'homme :

$$\text{Clairance} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids}] / \text{créatininémie en } \mu\text{mol/l} \times 0,72$$

- Pour la femme :

$$\text{Clairance} = \text{Clairance de l'homme} \times 0,85$$

Les résultats sont les suivants :

	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart type</i>	<i>pH minimum</i>	<i>pH maximum</i>
<i>HO</i>	7,34	0,14	7,05	7,87
<i>pH de la [K+] la plus élevée au cours des 24 heures.</i>	7,34	0,13	6,94	7,52

Tableau 12 : pH artériel.

	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart type</i>	<i>Clairance minimum</i>	<i>Clairance maximum</i>
<i>HO</i>	64,8	41,5	6	164,9
Clairance rénale la moins élevée au cours des 24 h.	59,2	37,3	7,4	164,9

Tableau 13 : Clairance rénale (ml/min).

1.6. Résultats des tests au SYNACTHENE® à la 24^{ème} heure.

Tous les tests ont été évalués à T60 sauf pour un patient chez lequel le prélèvement a été réalisé à T30.

	<i>Moyenne</i>	<i>Ecart type</i>	<i>minimum</i>	<i>maximum</i>
Cortisolémie T0 (µg/l)	262	148	100	928
Cortisolémie après stimulation (µg/l)	409	188	128	1084
Delta Cortisol (µg/l)	146	132	- 27	605

Tableau 14 : Résultats des tests courts au SYNACTHENE®.

Parmi les 62 patients étudiés, 8 (12,9 %) étaient considérés comme présentant une insuffisance surrénale absolue, c'est à dire qu'ils avaient une cortisolémie basale et/ou une cortisolémie à T60 inférieure à 200 µg/l. Pour chacun d'entre eux, la variation de la cortisolémie après le test de stimulation n'a jamais excédé 70 µg/l (200 nmol/l). Tous ont été inclus dans le groupe des patients « non répondeurs ».

En considérant la valeur seuil à 70 µg/l, on obtient la répartition suivante:

- 21 patients (33,9 %) sont « non répondeurs » et parmi ceux-ci figurent donc les 8 patients en insuffisance surrénale absolue,
- 41 patients (66,1 %) sont « répondeurs »

En considérant la valeur seuil à 90 µg/l, on obtient:

- 27 (43,5 %) sujets « non répondeurs »
- 35 (56,5 %) sujets « répondeurs »

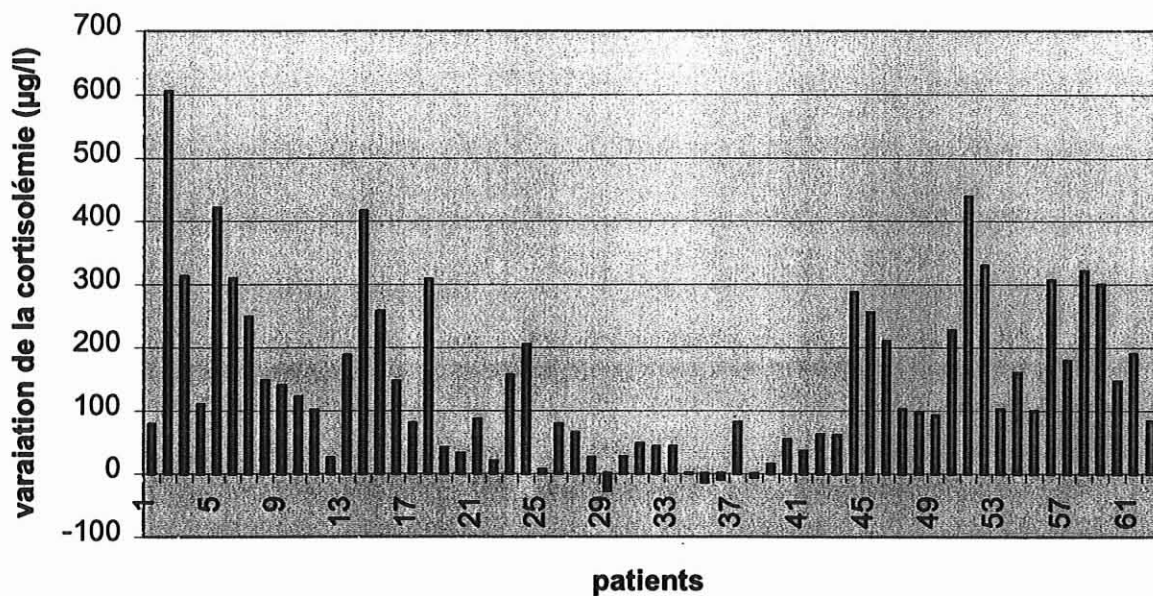


Figure 15 : Résultats des tests au SYNACTHENE®.

	<i>Non Répondeurs</i>	<i>Répondeurs</i>
Delta 70 µg/l	21 (33,9 %)	41 (66,1 %)
Delta 90 µg/l	27 (43,5 %)	35 (56,5 %)

Tableau 15 : répartition des patients en fonction de la réponse au test au SYNACTHENE®.

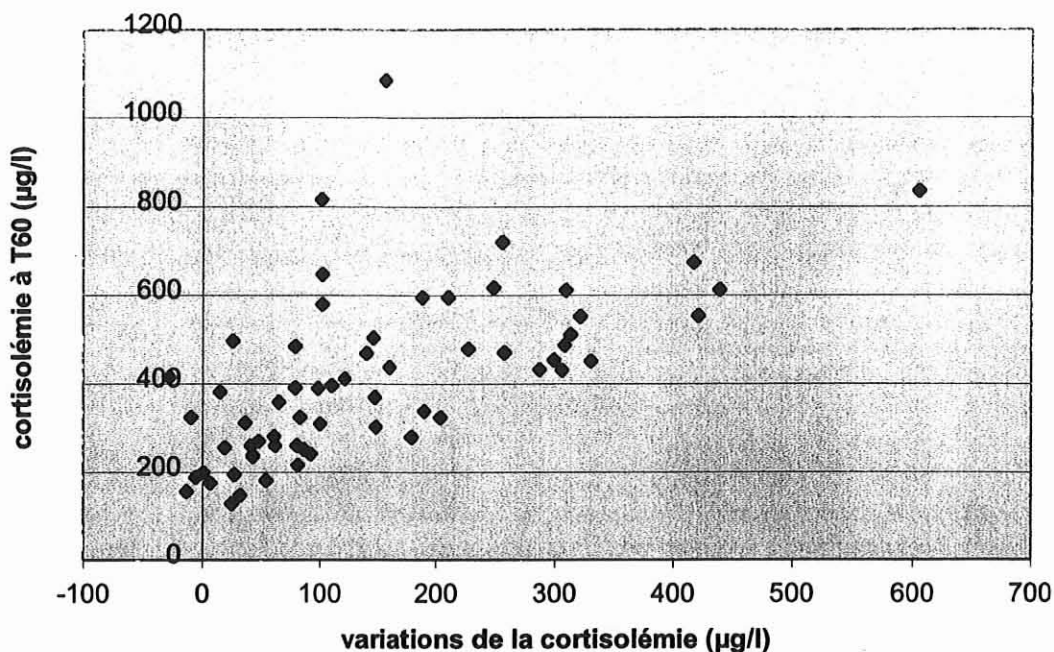


Figure 16 : Répartition de la population selon les critères d'évaluation du test au SYNACTHENE®.

En fonction des valeurs de base de cortisol plasmatique (T0), les patients peuvent être répartis en deux catégories :

- Cortisolémie inférieure ou égale à 450 µg/l: 55 patients inclus dans notre étude ont des taux de cortisol plasmatique basal de 100 à 441 µg/l (moyenne de 222 avec une déviation standard de 12 µg/l).
- Cortisolémie supérieure à 450 µg/l: 7 patients ont un taux de cortisol plasmatique basal de 452 à 928 µg/l (moyenne de 577 avec une déviation standard de 180µg/l).

Nous obtenons la répartition suivante après stimulation par le SYNACTHENE® :

	<i>Non Répondeurs</i>	<i>Répondeurs</i>	<i>Delta</i>	<i>Total</i>
<i>Cortisolémie inférieure ou égale à 450 µg/l à T0</i>	19	36	152 ± 138 (de -13 à 605)	55
<i>Cortisolémie supérieure à 450 µg/l à T0</i>	2	5	102 ± 90 (de -27 à 255)	7
	21	41		62

Tableau 16 : Répartition des patients en fonction de leur réponse au test court au SYNACTHENE® et de la cortisolémie de base (delta 70 µg/l).

	<i>Non Répondeurs</i>	<i>Répondeurs</i>	<i>Delta</i>	<i>Total</i>
<i>Cortisolémie inférieure ou égale à 450 µg/l à T0</i>	25	30	152 ± 138 (de -13 à 605)	55
<i>Cortisolémie supérieure à 450 µg/l à T0</i>	2	5	102 ± 90 (de -27 à 255)	7
	27	35		62

Tableau 17 : Répartition des patients en fonction de leur réponse au test court au SYNACTHENE® et de la cortisolémie de base (delta 90 µg/l).

Le test au SYNACTHENE® n'a été reproduit que chez 6 patients (9,7 %) :

- Un sujet était « répondeur » au premier test et au second. Le test a été reproduit en raison de la persistance d'une dépendance aux amines vasopressives.
- Un sujet était « répondeur » pour un delta à 70 µg/l mais « non répondeur » pour un delta à 90 µg/l. Le second test a permis d'infirmer une insuffisance surrénale persistante. Ce patient n'a pas reçu de corticoïdes en traitement substitutif.
- Les quatre autres sujets, étaient « non répondeurs » pour un delta à 70 µg/l. Deux d'entre eux étaient encore « non répondeurs » au second test et ont reçu une supplémentation en hémisuccinate d'hydrocortisone.

L'un d'entre eux est resté corticodépendant a été considéré en insuffisance surrénale absolue. Ce patient, âgé de 62 ans, a présenté un choc septique dans les suites d'une cure chirurgicale d'escarre de la région sacrée. Son état a très vite nécessité un traitement par amines vasopressives et une ventilation assistée devant un tableau de détresse respiratoire sur pneumopathie sévère de la base droite, compliquée d'une atélectasie. L'anesthésie a été effectuée par injection d'une dose unique d'étomidate et relayée par une perfusion continue de midazolam et de fentanyl. La supplémentation par hémisuccinate d'hydrocortisone a contribué à l'amélioration hémodynamique permettant le sevrage des amines en quelques jours. La récurrence d'une atélectasie pulmonaire a nécessité une nouvelle ventilation assistée sous sédation. L'instabilité de l'état hémodynamique du patient fera confirmer par un nouveau test au SYNACTHENE® la persistance de l'insuffisance surrénale.

1.7. Evolution des patients dans le service.

La mortalité globale est de 48,4 %.

Parmi les 30 patients décédés :

- 14 patients (environ 1/2) ont une insuffisance surrénale partielle pour un seuil de variation de 70 µg/l
- 20 patients (2/3) ont une insuffisance surrénale partielle pour un seuil de variation de 90 µg/l

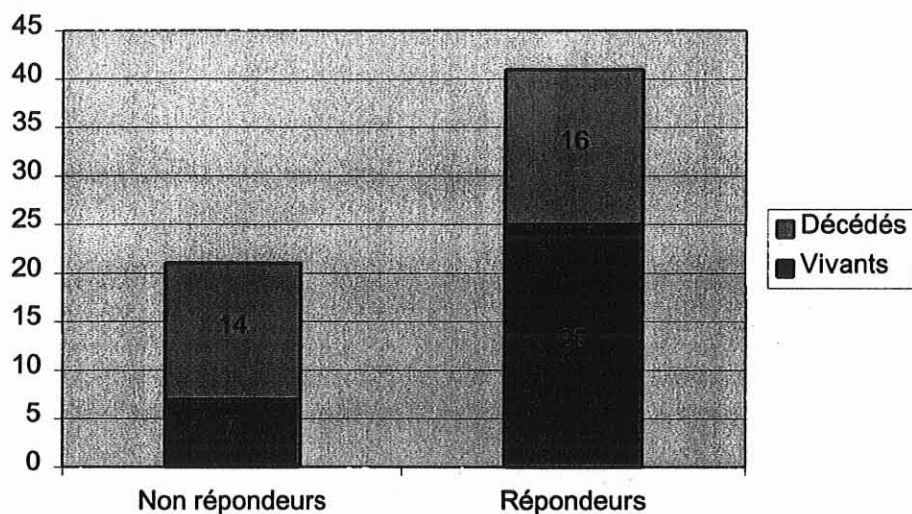


Figure 17 : Représentation de la mortalité (delta 70µg/l).

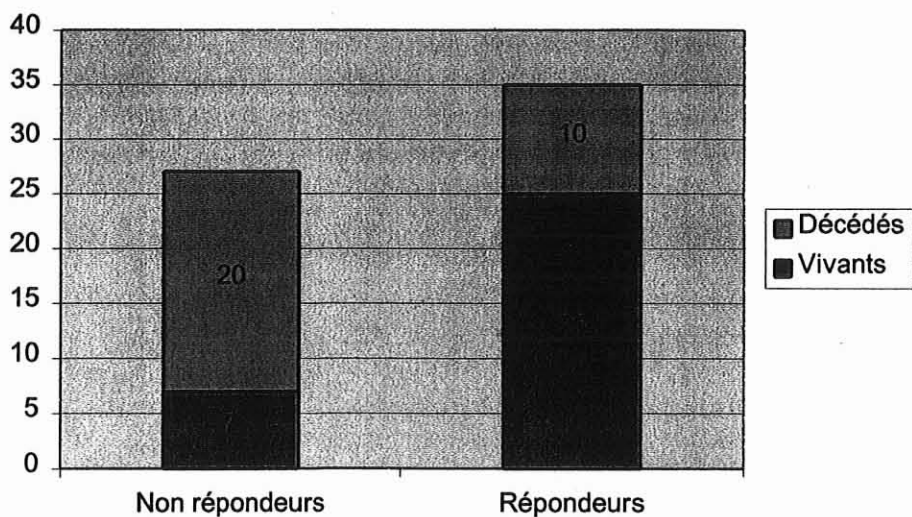


Figure 18 : Représentation de la mortalité (delta 90µg/l).

2. Résultats de l'analyse univariée.

2.1. Tableaux de Comparaison des sujets « répondeurs » et « non répondeurs » à un test court au SYNACTHENE®.

2.1.1. Seuil de variation de la cortisolémie égale à 70 µg/l.

	Non répondeurs	Répondeurs	p	Résultat
Critères démographiques :				
Nombre de patients	21	41		
Sexe :			0,02 (0,05 avec Yates)	S
Homme	17 (80,9 %)	21 (51,2 %)		
Femme	4 (19,1%)	20 (48,8 %)		
Age	64,3 ± 17,3	61,3 ± 16,9	0,49	NS
Poids	80,5 ± 20,9	71,1 ± 12,4	0,066	NS
Données cliniques :				
Diagnostic :			0,89	NS
Choc septique	4 (19 %)	9 (21,9 %)		
AVC et IMV	5 (23,8 %)	10 (24,4 %)		
Pneumopathie	6 (28,6 %)	13 (31,7 %)		
Pathologies cardiaques	6 (28,6 %)	9 (21,9%)		
IGS 2	61,8 ± 18,2	49,3 ± 19,6	0,0088	S
Mc CABA :			0,11	NS
Mc CABA 0	3 (14,3 %)	14 (34,1 %)		
Mc CABA 1	16 (76,2 %)	20 (48,8 %)		
Mc CABA 2	2 (9,5 %)	7 (17,1 %)		
KNAUS :			0,38	NS
Stade A	1 (4,8 %)	7 (17,1 %)		
Stade B	9 (42,9 %)	12 (29,3 %)		
Stade C	7 (33,3 %)	17 (41,5 %)		
Stade D	4 (19 %)	5 (12,2 %)		
ODIN avant sédation :			0,34	NS
ODIN 0	0	0		
ODIN 1	0	6 (14,6 %)		
ODIN 2	7 (33,35 %)	10 (24,4 %)		
ODIN 3	7 (33,35 %)	18 (43,9 %)		
ODIN 4	4 (19 %)	6 (14,6 %)		
ODIN 5	3 (14,3 %)	1 (2,4 %)		
ODIN 6	0	0		
ODIN à H24 :			0,08	NS
ODIN 0	1 (4,8 %)	3 (7,3 %)		
ODIN 1	2 (9,5 %)	7 (17,1 %)		
ODIN 2	2 (9,5 %)	12 (29,3 %)		
ODIN 3	7 (33,3 %)	8 (38,1 %)		
ODIN 4	5 (23,8 %)	7 (33,3 %)		
ODIN 5	3 (14,3 %)	3 (7,3 %)		
ODIN 6	1 (4,8 %)	1 (2,4 %)		

Fréquence cardiaque :				
FC H0	108 ± 25	102 ± 22	0,36	NS
FC H3	107 ± 32	95 ± 19	0,18	NS
FC H6	108 ± 29	97 ± 23	0,12	NS
FC H24	105 ± 31	100 ± 22	0,26	NS
FC la plus faible	90 ± 25	81 ± 15	0,08	NS
Pression artérielle moyenne :				
PAM H0	71 ± 21	82 ± 19	0,05	S
PAM H3	65 ± 13	76 ± 20	0,04	S
PAM H6	70 ± 14	75 ± 14	0,29	NS
PAM H24	73 ± 26	80 ± 19	0,08	NS
PAM la plus faible	52 ± 12	62 ± 13	0,0088	S
Température corporelle :				
T°C H0	37,5 ± 1,8	37,4 ± 1,4	0,96	NS
T°C H3	37,7 ± 1,4	37,6 ± 1,3	0,81	NS
T°C H6	37,8 ± 1,4	37,7 ± 1,1	0,80	NS
T°C H24	37,7 ± 0,8	38,0 ± 0,9	0,24	NS
T°C moyenne	37,6 ± 1,0	37,7 ± 0,8	0,83	NS
Données pharmacologiques :				
Type de sédation :			0,002	S
Etomidate	15 (71,4 %)	13 (31,7 %)	(0,007 avec Yates)	
Autres sédations	6 (28,6 %)	28 (68,3 %)		
Fentanyl :			0,01	S
Sans fentanyl	3 (14,3 %)	19 (46,3 %)	(0,03 avec Yates)	
Avec fentanyl	18 (85,7 %)	22 (53,6 %)		
Catécholamines avant H0 :			0,22	NS
Catéch. - H0	11 (52,4 %)	28 (68,3 %)		
Catéch. + H0	10 (47,6 %)	13 (31,7 %)		
Catécholamines pendant les 24 heures suivantes :			0,05	S
Catéch. - H24	4 (19,05 %)	18 (43,9 %)	(0,098 avec Yates)	
Catéch. + H24	17 (80,95 %)	23 (56,1 %)		
Données Biologiques :				
[Na ⁺] H0	134,8 ± 6,8	137,8 ± 5,7	0,10	NS
[Na ⁺] la plus basse	135,1 ± 6,4	137,1 ± 5,1	0,28	NS
[K ⁺] H0	4,3 ± 1,2	4,2 ± 0,9	0,81	NS
[K ⁺] la plus élevée	4,7 ± 1,1	4,3 ± 0,77	0,15	NS
[Glc] H0	1,83 ± 0,91	1,71 ± 1,14	0,29	NS
[Glc] la plus basse	1,33 ± 0,89	1,26 ± 0,52	0,40	NS
pH H0	7,29 ± 0,11	7,37 ± 0,15	0,05	S
pH de la [K ⁺] la plus élevée	7,30 ± 0,17	7,37 ± 0,11	0,15	NS
Clairance rénale H0	50,2 ± 36,7	72,2 ± 42,2	0,04	S
Clairance de la [K ⁺] la plus élevée	43,4 ± 30,3	67,2 ± 38,2	0,02	S
Test au SYNACTHENE® :				
Cortisolémie à T0	233,6 ± 99,3	277,3 ± 167,3	0,47	NS
Cortisolémie à T60	259,4 ± 95,2	485,2 ± 178,3	0,000001	S
Évolution				
Hydrocortisone :			0,10	NS
Pas de supplémentation	14 (66,7 %)	35 (85,4 %)		
Supplémentation	7 (33,3 %)	6 (14,6 %)		
Pronostic :			0,03	S
Décédés	14 (66,7 %)	16 (39 %)	(0,07 avec Yates)	
Survivants	7 (33,3 %)	25 (61 %)		

Tableau 18 : Comparaison entre les sujets « répondeurs » et « non répondeurs » au test au SYNACTHENE® (Delta 70 µg/l).

Les résultats sont présentés en valeur absolue et en pourcentage pour les valeurs qualitatives et en moyenne (\pm déviation standard) pour les valeurs quantitatives.

Nous trouvons une différence significative au niveau des critères suivants:

- Le sexe des patients
- L'indice de gravité simplifié 2
- La pression artérielle moyenne à H0
- La pression artérielle moyenne à H3
- La pression artérielle moyenne la plus faible sur les 24 heures (exceptée celle de départ à H0)
- Le type de sédation : en particulier l'utilisation d'étomidate et de fentanyl
- La nécessité d'amines vasopressives après la sédation
- Le pH à H0 et la clairance rénale
- La cortisolémie à T60
- Le pronostic vital dans le service de réanimation médical

2.1.2. Seuil de variation de la cortisolémie égale à 90 $\mu\text{g/l}$.

	Non répondeurs	Répondeurs	p	Résultat
Critères démographiques :				
Nombre de patients	27	35		
Sexe :			0,02	S
Homme	21 (77,8 %)	17 (48,6 %)	(0,04 avec Yates)	
Femme	6 (22,2 %)	18 (51,4 %)		
Age :	62,4 \pm 17,2	62,2 \pm 17,1	0,98	NS
Poids	77,8 \pm 19,1	71,5 \pm 13,3	0,195	NS
Données cliniques :				
Diagnostic :			0,80	NS
Choc septique	4 (14,8 %)	9 (25,7 %)		
AVC et IMV	6 (22,2 %)	9 (25,7 %)		
Pneumopathie	10 (37,0 %)	9 (25,7 %)		
Pathologies cardiaques	7 (26 %)	8 (22,9 %)		
IGS 2	60,0 \pm 17,1	48,6 \pm 20,7	0,0077	S
Mc CABE :			0,22	NS
Mc CABE 0	5 (18,5 %)	12 (34,3 %)		
Mc CABE 1	19 (70,4 %)	17 (48,6 %)		
Mc CABE 2	3 (11,1 %)	6 (17,1 %)		
KNAUS			0,61	NS
Stade A	2 (7,45 %)	6 (17,15 %)		
Stade B	10 (37 %)	11 (31,4 %)		
Stade C	10 (37 %)	14 (40 %)		
Stade D	5 (18,55 %)	4 (11,45 %)		

ODIN avant sédation :			0,15	NS
ODIN 0	0	0		
ODIN 1	2 (7,45 %)	4 (11,4 %)		
ODIN 2	8 (29,6 %)	9 (25,7 %)		
ODIN 3	8 (29,6 %)	17 (48,6 %)		
ODIN 4	5 (18,55 %)	5 (14,3 %)		
ODIN 5	4 (14,8 %)	0		
ODIN 6	0	0		
ODIN à H24 :			0,009	S
ODIN 0	2 (7,45 %)	2 (5,7 %)		
ODIN 1	2 (7,45 %)	7 (20 %)		
ODIN 2	2 (7,45 %)	12 (34,3 %)		
ODIN 3	8 (29,6 %)	7 (20 %)		
ODIN 4	7 (25,9 %)	5 (14,3 %)		
ODIN 5	4 (14,8 %)	2 (5,7 %)		
ODIN 6	2 (7,45 %)	0		
Fréquence cardiaque :				
FC H0	108 ± 24	102 ± 23	0,27	NS
FC H3	103 ± 31	96 ± 18,1	0,54	NS
FC H6	106 ± 28	97 ± 23	0,26	NS
FC H24	105 ± 31	99 ± 20	0,27	NS
FC la plus faible	87 ± 25	82 ± 14	0,42	NS
Pression artérielle moyenne :				
PAM H0	72 ± 19	82 ± 21	0,05	S
PAM H3	65 ± 12	78 ± 21	0,009	S
PAM H6	71 ± 14	76 ± 13	0,22	NS
PAM H24	73 ± 24	82 ± 19	0,04	S
PAM la plus faible	53 ± 12	63 ± 14	0,004	S
Température corporelle :				
T°C H0	37,5 ± 1,7	37,4 ± 1,4	0,85	NS
T°C H3	37,6 ± 1,3	37,6 ± 1,4	0,99	NS
T°C H6	37,6 ± 1,3	37,8 ± 1,1	0,69	NS
T°C H24	37,6 ± 0,8	38,1 ± 0,9	0,02	S
T°C moyenne	37,6 ± 0,9	37,8 ± 0,8	0,43	NS
Données pharmacologiques :				
Type de sédation :			0,0004	S
Etomidate	19 (70,4 %)	9 (25,7%)	(0,001 avec	
Autres sédations	8 (29,6 %)	26 (74,3 %)	Yates)	
Utilisation de fentanyl :			0,05 (0,09	S
Sans fentanyl	6 (22,2 %)	16 (45,7 %)	avec Yates)	
Avec fentanyl	21 (77,8 %)	19 (54,3 %)		
Catécholamines avant H0 :			0,29	NS
Catéch. - H0	15 (55,6 %)	24 (68,6 %)		
Catéch. + H0	12 (44,4 %)	11 (31,4 %)		
Catécholamines pendant les 24 heures suivantes :			0,29	NS
Catéch. - H24	5 (18,5 %)	17 (48,6 %)		
Catéch. + H24	22 (81,5 %)	18 (51,4 %)		
Données Biologiques :				
[Na+] H0	136,1 ± 6,8	137,3 ± 5,8	0,74	NS
[Na+] la plus basse	136,3 ± 6,3	136,6 ± 5,2	0,77	NS
[K+] H0	4,3 ± 1,2	4,1 ± 0,8	0,45	NS
[K+] la plus élevée	4,8 ± 1,0	4,2 ± 0,7	0,62	NS
[Glc] H0	1,88 ± 1,12	1,65 ± 1,02	0,25	NS
[Glc] la plus basse	1,23 ± 0,83	1,33 ± 0,26	0,06	NS
pH H0	7,32 ± 0,12	7,37 ± 0,14	0,10	NS
pH de la [K+] la plus élevée	7,31 ± 0,15	7,37 ± 0,11	0,12	NS
Clairance rénale H0	51,3 ± 34,1	75,2 ± 44,1	0,04	S
Clairance de la [K+] la plus élevée	44,8 ± 29	70,2 ± 39,5	0,011	S

Test au SYNACTHENE® :				
Cortisolémie à T0	257,7 ± 165,3	266,1 ± 136,3	0,57	NS
Cortisolémie à T60	298,7 ± 183,6	493,5 ± 144,1	0,000001	S
Évolution				
Hydrocortisone :			0,001	S
Pas de supplémentation	11 (40,7 %)	31 (88,6 %)		
Supplémentation	16 (59,3 %)	4 (11,4 %)		
Pronostic :			0,002 (0,005 avec Yates)	S
Décédés	19 (70,4 %)	11 (31,4 %)		
Survivants	8 (29,6 %)	24 (68,6 %)		

Tableau 19 : Comparaison entre les sujets « répondeurs » et « non répondeurs » au test au SYNACTHENE® (Delta 90 µg/l).

Les résultats sont présentés en valeur absolue et en pourcentage pour les valeurs qualitatives et en moyenne ± déviation standard pour les valeurs quantitatives.

Nous observons une différence significative entre les deux groupes au niveau des critères suivants :

- Le sexe
- L'IGS 2
- L'ODIN évalué à H24
- La PAM H0
- La PAM à H3
- La PAM à H24
- La PAM la plus faible sur les 24 heures
- La température corporelle à H24
- Le type de sédation : présence d'étomidate et de fentanyl
- La clairance rénale à H0 et durant les 24 heures suivantes
- La cortisolémie à T60

2.2. Différences observées entre les indices de gravité.

Il apparaît que les patients n'ayant pas répondu positivement au test au SYNACTHENE® avaient, à l'heure de leur prise en charge, un IGS 2 [65] plus élevé que les patients ayant eu une réponse normale. Cependant, nous ne retrouvons pas cette notion sur les autres indices de gravité que sont la classification des maladies chroniques préalables de Mc CABE [19], la détermination de l'état de santé antérieur de KNAUS [60] ou la classification des défaillances d'organes (ODIN) [39]. Il est vrai que les indices de Mc CABE et de KNAUS ne préjugent pas de la survenue brutale d'une maladie n'ayant aucun rapport avec les pathologies préexistantes.

Par contre, le score d'ODIN définit la défaillance des principales fonctions vitales au moment où l'on évalue l'état clinique du patient et aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes (« répondeurs » et « non répondeurs ») au moment

de l'intubation endotrachéale (H0). En fait, cela pourrait signifier qu'à ce moment, la présence d'une ou de plusieurs défaillances organiques n'influencerait pas la survenue plus tardive d'un hypo-fonctionnement des glandes surrénales.

L'évaluation du score d'ODIN à la 24^{ème} heure, quant à lui, montre qu'il existe une différence significative entre les deux groupes (seuil de variation de cortisolémie égale à 90 µg/l). Il y a, en pourcentage, plus de patients ayant un score d'ODIN entre 3 à 6 items dans le groupe des « non répondeurs » que dans l'autre (respectivement 77,5 % pour 40 %). Cette différence peut être expliquée par le fait que les signes cliniques de gravité peuvent être majorés lors de l'apparition d'une insuffisance surrénale absolue ou même relative.

Il reste toutefois au moment de l'intubation endotrachéale, une différence significative entre l'IGS 2 des sujets « répondeurs » et « non répondeurs ». Les sujets « non répondeurs » ont un IGS 2 d'environ 20 % plus élevé que celui des sujets « répondeurs ». On peut donc penser qu'au moment de la prise en charge, l'état de santé des patients « non répondeurs » était plus instable que celui des sujets « répondeurs ».

2.3. Différences observées entre les pressions artérielles moyennes.

Comme pour l'évaluation des IGS 2, il existe une différence significative entre les pressions artérielles moyennes (PAM) à H0, H3, H24 et entre les PAM les plus basses sur les 24 heures (delta 90 µg/l).

Il est vrai que la PAM à H0 est intégrée, par l'intermédiaire de la pression artérielle systolique (PAS), dans le calcul de l'IGS 2. Cela contribue à expliquer la prépondérance du nombre des sujets « non répondeurs » à avoir des PAM plus faibles que les sujets « répondeurs ».

Les différences significatives observées entre les PAM mesurées à H3 et H24 (et d'autant plus celles prenant en compte, chez chaque patient, les pressions artérielles les plus faibles observées sur les 24 heures de notre étude), laissent à penser que l'état hémodynamique des patients « non répondeurs » est considéré comme plus instable que celui des patients « répondeurs ». Les PAM restent significativement plus faibles durant les 24 heures dans le groupe des sujets « non répondeurs » comme le montre la comparaison des PAM les plus faibles pour chaque patient. Il est vrai que parmi les signes annonciateurs d'une insuffisance surrénale, l'hypotension artérielle ainsi que l'instabilité hémodynamique font partie des signes prédominants les plus fréquents [52].

Cela confirme les données de la littérature et laisse à penser que, dans le groupe des sujets « non répondeurs », la persistance de PAM plus faibles peut en partie être due à l'apparition d'une insuffisance surrénale relative, conduisant à abaisser les valeurs tensionnelles mais aussi à augmenter le score d'ODIN chez les patients « non répondeurs ».

2.4. Différences observées entre le pH et entre la clairance rénale.

Nous avons pu observer dans les deux études univariées, une différence significative de clairance rénale entre les deux groupes. Elle a été calculée à partir de la créatininémie selon la formule de COCKROFT. La clairance rénale est plus faible chez les patients « non répondeurs », au moment de la prise en charge des patients (H0) mais aussi au cours des 24 heures de notre étude.

Cette différence est également mise en évidence entre les valeurs de pH des deux groupes à H0 (seuil de variation de le cortisolémie égale à 70 µg/l). Les valeurs de pH sont plus basses chez les sujets « non répondeurs ».

Si nous considérons les critères d'évaluation de l'IGS 2, nous pouvons voir qu'ils incluent l'évaluation de la fonction rénale par la diurèse, le taux d'urée sanguine (voir annexe 2) et qu'ils intègrent également la concentration artérielle en bicarbonate. Les différences significatives observées tant au niveau de l'IGS 2 qu'au niveau de ces critères ne sont pas étonnantes puisque d'une part le pH artériel dépend du taux plasmatique en bicarbonate et que d'autre part, la clairance rénale et le taux plasmatique d'urée sont étroitement liés.

2.5. Influence de l'administration des amines vasopressives.

Contrairement aux conclusions portées sur les différences constatées entre les indices de gravité et les mesures des PAM, il n'y a pas de différence significative concernant la répartition des catécholamines entre les sujets « répondeurs » et « non répondeurs » au moment de l'intubation endotrachéale (H0).

Toutefois, durant les 24 heures de l'étude, on observe une différence relative (delta 70 µg/l) : les sujets « non répondeurs » auraient plus tendance à nécessiter des catécholamines après intubation endotrachéale. Cette conclusion n'est plus valable si nous utilisons une correction de YATES. Mais en analysant les pourcentages, il est vrai qu'on pourrait valider cette hypothèse (voir tableau 18). Ceci ne ferait que conforter les conclusions précitées : dans l'insuffisance surrénale même relative, l'instabilité hémodynamique est souvent observée. De plus, il existe dans la littérature des études décrivant des états hémodynamiques résistant de façon anormale aux amines vasopressives, laissant supposer en fait, l'apparition d'une insuffisance surrénale [1].

2.6. Influence de l'injection de fentanyl.

Comme pour l'étomidate, il semble que le pourcentage de sujets « non répondeurs » soit plus important chez les patients ayant reçu du fentanyl. Mais cette notion bien que significative après l'analyse univariée, ne semble pas ressortir après analyse multivariée par régression logistique.

Dans la littérature, ont été décrits les effets des morphiniques dans la réponse aux tests de stimulation de la corticosurrénale. Le blocage du message nociceptif afférent permettrait une diminution du stress chez les patients et par conséquent la réponse surrénalienne en réduisant l'hypersécrétion en cortisol [77] [76]. D'autres auteurs [73] émettent une hypothèse différente selon laquelle, par une action centrale directe, les morphiniques diminueraient la réponse de la corticosurrénale au stress.

Dans leur étude, ABSALOM et al. [1] mettent en garde les anesthésistes réanimateurs sur les effets de l'utilisation du midazolam (HYPNOVEL®) car celui-ci interférerait sur la réponse de la corticosurrénale au stress. Il est important de noter que pratiquement tous les patients (97,5 %) ayant reçu du fentanyl dans notre étude ont reçu conjointement du midazolam. Inversement, parmi les 42 patients ayant reçu du midazolam, 36 (85,7 %) ont reçu conjointement du fentanyl et 28 patients (66,7 %), ont reçu de l'étomidate en induction rapide.

AITKENHEAD et al. [3] ont comparé en 1989, les effets du midazolam avec le propofol, en association avec des doses de morphinique mais, leurs résultats n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable sur l'axe HHS. RATTAN et al. [89] ont rapporté que le midazolam possédait la faculté de diminuer la tolérance et la dépendance des morphiniques chez le rat. Enfin, plus concrètement, MIZUTANI et al. [74] ont démontré que l'injection épidurale de midazolam seul, lors d'interventions chirurgicales pour hystérectomie sous anesthésie locale, entraîne comme le propofol (DIPRIVAN®) en comparaison à l'utilisation du sévofurane, une diminution significative des taux plasmatiques en ACTH et en cortisol, 60 minutes après l'induction de l'anesthésie. Leur étude décrit également une diminution significative des β endorphines et de la concentration plasmatique en aldostérone une heure après induction de l'anesthésie.

Sans préjuger de l'action respective du fentanyl et du midazolam, il semble que l'association de ces deux produits, ait un rôle prépondérant dans la réponse du cortex surrénalien aux tests de stimulation. Cependant, la plupart des patients ayant reçu du fentanyl ont également été anesthésiés par un bolus d'étomidate. Nous ne pouvons donc pas conclure à l'effet du fentanyl seul, du midazolam ou des deux associés.

2.7. Différences entre les valeurs de la cortisolémie à T60

Il semble évident que des différences significatives sont observées entre les cortisolémies dosées après stimulation par injection de SYNACTHENE® (T60) et qu'elles montrent que, les valeurs de cortisol plasmatique à T60 sont plus élevées chez les patients « répondeurs » que chez les patients « non répondeurs ».

Dans la plupart des études antérieures [16] [62] [88] [95], la cortisolémie de base chez les patients dits « médicalement stressés », était généralement plus élevée que celle des sujets non malades. Il y aurait plusieurs raisons à cela: la perte du rythme circadien mais aussi, l'activation accrue de l'axe HHS, la diminution de liaison avec la transcortine et l'augmentation de la demi-vie du cortisol circulant. Il semble également que l'endothéline, augmentée de façon prépondérante lors de l'état

critique, joue également un rôle. Il a été montré qu'elle stimulait l'axe HHS chez le rat et l'humain. D'autres chercheurs ont pu démontrer qu'elle stimule directement la sécrétion du cortisol par le cortex surrénalien et qu'elle potentialise les effets de l'ACTH [1].

Ainsi, chez les patients en état critique, plus la cortisolémie de base est élevée, plus les valeurs de cortisol plasmatique en réponse au test au SYNACTHENE® vont être faibles. En effet il n'y a pas de réserve de cortisol dans le corps humain et l'axe HHS ne peut plus être stimulé car il l'est déjà au maximum de ses capacités.

Nos résultats à ce sujet sont cependant peu comparables à ceux de la littérature car seuls 7 patients ont des taux de cortisol plasmatique de base supérieurs à 450 µg/l (> 1000 nmol/l) et 2 seulement sont « non répondeurs » (tableaux 16 et 17).

La supplémentation en hydrocortisone (100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone trois fois par jour) a été plus importante chez les patients « non répondeurs » que les patients « répondeurs ». Cela paraît inéluctable mais, il ne faut pas oublier que le diagnostic biologique d'insuffisance surrénale est posé quelque temps après la démarche du diagnostic clinique. En effet, même si dans notre étude, les patients ayant reçu de l'hémisuccinate d'hydrocortisone ont eu ce traitement après la réalisation du test au SYNACTHENE®, ils ont été supplémentés avant l'obtention des résultats.

La supplémentation a été prescrite en fonction de critères essentiellement cliniques, comme par exemple la résistance inhabituelle aux catécholamines face à un état hémodynamique instable. Cela souligne d'autant plus le fait que les patients « non répondeurs » aient certainement présenté des signes cliniques significativement plus évidents que les patients « répondeurs ». Ainsi, les différences entre les mesures des PAM et celles entre les score d'ODIN mises en évidence par l'analyse univariée, seraient probablement le reflet des différences cliniques constatées dans le service lors de la période d'observation pour l'étude.

2.8. Influence de l'insuffisance surrénale relative sur la mortalité

Dans notre étude, il semble que le taux de mortalité soit plus élevé chez les sujets « non répondeurs ». Nous pouvons émettre plusieurs hypothèses à ce sujet.

Il est naturel de penser que la survenue d'une insuffisance surrénale relative chez les patients de réanimation augmente la mortalité.

Toutefois, la différence significative observée entre les IGS 2 constatée dès le début de la prise en charge (H0), montre que les patients « non répondeurs » ont un état clinique jugé plus grave, une PAM plus faible et des fonctions rénales plus détériorées. Cela laisse à penser qu'ils étaient plus malades et qu'ils avaient une probabilité à décéder plus importante.

Les patients de réanimation subissent un « stress médical » important. Les sujets « non répondeurs » ont une probabilité accrue d'avoir une cortisolémie plasmatique

élevée. Bien que nos résultats ne le montrent pas, il est décrit dans la littérature que les patients nécessitant des soins intensifs ont une cortisolémie de base positivement corrélée avec l'intensité des pathologies mais négativement avec le pronostic [1]. Les risques de mortalité chez les patients «non répondeurs » sont donc plus importants.

3. Résultats de l'analyse multivariée (par régression logistique).

3.1. Tableaux représentant les variables retenues dans le modèle logistique.

Les variables proposées pour le modèle compte tenu des résultats de l'analyse univariée et des données de la littérature sont: le sexe, le poids, l'injection d'étomidate ou d'un autre sédatif, l'injection de fentanyl, l'IGS 2, le critère de gravité selon Mc CABE, le score d'ODIN, le diagnostic (en quatre grands groupes: choc septique, AVC et IMV, étiologies pulmonaires, étiologies cardiaques) et la PAM au temps H0.

Les variables retenues dans le modèle logistique sont présentées dans les tableaux suivants :

- Lorsque le seuil de variation de la cortisolémie est égal à 70 µg/l:

	<i>Odds Ratio</i>	<i>Intervalle de confiance de l'Odds Ratio à 95%</i>
Prise d'étomidate	7.98	[2.15 - 29.55]
Sexe :		
Homme	1	
Femme	0.15	[0.036 - 0.64]

Tableau 20 : Variables retenues comme significatives selon l'analyse par régression logistique (Delta 70 µg/l).

Dans ce cas deux variables (le poids et l'IGS2) étaient à la limite de la significativité (avec des OR de l'ordre de 1.04 par unité de mesure mais avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 0.99).

- Lorsque le seuil de variation de la cortisolémie est égal à 90 µg/l:

	<i>Odds Ratio</i>	<i>Intervalle de confiance de l'Odds Ratio à 95%</i>
Prise d'étomidate	12.21	[2.99 - 49.74]
Sexe :		
Homme	1	
Femme	0.13	[0.030 - 0.57]

Tableau 21 : Variables retenues comme significatives selon l'analyse par régression logistique (Delta 90 µg/l).

3.2. Influence de l'injection d'étomidate sur le diagnostic d'insuffisance surrénale relative.

Nous pouvons constater, dans les tableaux 18 et 19, que si un bolus d'étomidate est injecté, l'analyse univariée met en évidence une différence significative entre les sujets « répondeurs » et les « non répondeurs ».

Il est vrai que les propriétés pharmacodynamiques de cet anesthésique peut induire une diminution des fonctions corticosurrénale. Or, ces propriétés lui confèrent également de larges indications en cas de pathologies et d'instabilité des fonctions cardio-circulatoires. Il peut être injecté, sans crainte d'une aggravation de l'état hémodynamique, à des patients en état critique. Ses propriétés au niveau de la fonction cérébrale permettent également une utilisation facile en cas de traumatisme crânien ou d'accident vasculaire cérébral.

Les différences significatives observées entre les mesures des pressions artérielles, des calculs des IGS 2 et de l'évaluation des fonctions rénales au moment de l'intubation endotrachéale, ont montré que les patients « non répondeurs » étaient considérés dans un état clinique plus grave et plus instable du point de vue hémodynamique. Cela laisse à penser que l'étomidate a pu être administré plus facilement chez les sujets « non répondeurs » que chez les sujets « répondeurs ».

Cependant l'analyse multivariée permet de démontrer que, à la 24^{me} heure de l'intubation endotrachéale, l'étomidate est l'un des principaux facteurs influençant l'apparition d'une insuffisance surrénale partielle. Cette analyse comprenait également dans ses variables le calcul de l'IGS 2 qui est à la limite d'être significatif. Toutefois, l'étomidate ressort comme étant prépondérant avec un odds ratio important (de 8 à 12 en fonction du seuil de variation choisi pour le test au SYNACTHENE®) et un grand intervalle de confiance. Il est donc à considérer comme étant ici le facteur principal influençant l'apparition d'une insuffisance surrénale relative.

3.3. Différences observées en fonction du sexe.

Le facteur sexe est aussi un facteur prépondérant de l'apparition d'une insuffisance surrénale relative à la 24^{ème} heure de l'intubation endotrachéale. Cette différence entre les sexes montre que dans les cas de pathologies graves nécessitant une réanimation médicale, les femmes auraient moins tendance à développer une insuffisance surrénale même relative que les hommes.

Les heures de prélèvement n'ont pas été identiques pour chacun de nos patients et nous ne pouvons pas dire si elles sont plus en accord avec celles décrites pour la réalisation du test de stimulation, chez les femmes que chez les hommes. Toutefois, il apparaît que le rythme circadien caractérisant la production du cortisol plasmatique disparaît complètement chez les patients en état critique [1]. Cela diminue, donc, les différences entre les horaires de prélèvement de chaque patient inclus dans notre étude et rétabli ainsi, vis à vis du sexe, l'homogénéité des groupes comparés.

Cette différence pourrait être expliquée par celles observées au niveau de la synthèse et de la sécrétion hormonale caractérisant les deux sexes. En effet, les concentrations plasmatiques en œstrogènes sont plus importantes chez la femme que chez l'homme et il a été démontré qu'un traitement par œstrogènes entraîne un accroissement de la synthèse de la corticostéroïde-binding-globuline (et par conséquent une hypercortisolémie sans variation de la fraction libre) [82]. Par analogie, il n'est pas exclu que ce phénomène persiste chez des femmes en état critique, subissant un « stress médical » et soit en partie à l'origine de la réponse positive plus fréquemment observée au cours des tests court au SYNACTHENE®.

Toutefois, cette différence entre les sexes apparaît peu dans la littérature et la plupart des études cherchant à évaluer les critères d'une insuffisance surrénale relative par un test court de stimulation par le SYNACTHENE®, ne l'évoquent jamais. Cependant, la plupart des auteurs qui étudient la réponse surrénalienne chez les patients souffrant de choc septique, montrent qu'en pourcentage, il y a plus d'hommes que de femmes [42] [28] [23].

Dans notre étude, la répartition des facteurs étomidate et choc septique en fonction du sexe est la suivante :

	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>
<i>Etomidate</i>	22 (57,9 %)	12 (50 %)
<i>Autres Sédation</i>	16 (42,1 %)	12(50 %)

Tableau 22 : Répartition des sexes en fonction de la sédation.

	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>
<i>Chocs septiques</i>	15 (39,5 %)	7 (29,2 %)
<i>Diagnostics autres</i>	23 (60,5 %)	17(70,8 %)

Tableau 23 : Répartition des sexes en fonction de l'apparition d'un choc septique au cours des 24 heures.

Nous retrouvons, comme dans littérature, un pourcentage de chocs septiques plus élevé chez les hommes, mais ils n'ont pas reçu significativement plus d'étomidate que les femmes.

IV. DISCUSSION

La dépression des fonctions corticosurréaliennes chez les patients en état critique est un problème de plus en plus souligné dans la littérature, notamment chez les patients présentant un choc septique et résistant de façon inquiétante à des doses adéquates de catécholamines [71]. En réanimation, malgré des traitements lourds et adaptés, le taux de mortalité dépasse encore 50 % [6].

Il est donc important de mettre en évidence tous les facteurs qui favorisent l'apparition d'une insuffisance surrénale relative au sein du service de réanimation, car même si ces insuffisances sont frustes, elles participent à l'accroissement du taux de mortalité chez les patients en état critique [62]. En effet, nous pouvons observer dans notre étude que les patients « non répondeurs » ont un taux de mortalité plus élevé. Comme le montre le calcul de l'IGS 2, leur état de santé est jugé plus grave à l'heure de leur prise en charge médicale, et d'après le calcul des scores d'ODIN, il apparaît qu'à la 24^{ème} heure de l'intubation endotrachéale leur état clinique ne tend pas à s'améliorer par rapport aux patients « répondeurs ».

Le premier facteur apparaissant comme favorisant l'apparition d'une insuffisance surrénale relative est le sexe. Il semble que les hommes soit plus « fragiles » face au développement de pathologie grave, et dans notre population, au développement d'une insuffisance surrénale relative. Toutefois, cela est rarement discuté dans la littérature et il est difficile de savoir pourquoi ce facteur ressort comme prépondérant. Plusieurs raisons peuvent être mises en évidence, mais la différence de physiologie hormonale entre les hommes et les femmes pourrait être la plus importante. Les femmes ont un taux en œstrogènes plus élevé et on peut supposer que le taux en cortico-binding globuline l'est également, permettant ainsi une meilleure adaptation au stress [83]. L'interprétation de ces données n'est pas simple, principalement lorsqu'il existe une perturbation du fonctionnement de l'axe HHS.

Mais la différence entre les sexes dépend d'autres facteurs favorisants. Nous observons dans la plupart des études chez les patients en état critique, une majorité d'hommes notamment lorsque l'on considère le choc septique et les pathologies

cardio-vasculaires [15] [23] [28] [42]. Nous retrouvons ces données dans la littérature en ce qui concerne les cardiopathies ischémiques, la dissection aortique et les complications qui en découlent (choc cardiogénique). De la même façon, les hommes et les femmes n'ont pas le même risque de faire un arrêt cardio-vasculaire. Aux États unis, les hommes sont touchés, en moyenne, 4 fois plus que les femmes et 7 fois plus si on s'intéresse aux patients entre 55 et 64 ans. Cette différence est parallèle aux risques des autres complications de l'atteinte coronaire. L'incidence des facteurs de risque de la maladie coronaire est également toujours plus faible chez les femmes (tabac, diabète, hyperlipidémie et hypertension) [52].

Comme nous avons pu le mettre en évidence, l'étomidate apparaît comme étant un deuxième facteur favorisant une insuffisance surrénale relative chez les patients de réanimation. C'est un anesthésique imidazolé fréquemment utilisé pour l'induction de la sédation chez les patients présentant un état hémodynamique instable et sa responsabilité dans le développement d'une insuffisance surrénale relative lorsqu'il est injecté en bolus a longtemps été discutée.

Pourtant, les effets secondaires de ce dernier sur la surrénale ont été retrouvés de façon indubitable tant in vitro que sur des expérimentations animales [17] [28] [56] [66]. Il interfère avec la production du cortisol en inhibant la 11 β hydroxylase et par un effet dose-dépendant, les enzymes de clivage de la chaîne latérale du cholestérol [28] [55]. Chez l'homme, l'inhibition des voies de synthèse du cortisol a été d'abord mise en évidence lors de perfusions continues d'étomidate [46] [55]. Il est vrai qu'en ce qui concerne son utilisation en dose unique, DUTHIE et al. [36] n'ont décrit qu'une accumulation de précurseurs du cortisol sans décompensation cliniquement décelable. Ils en concluent que les cas d'insuffisance surrénale aiguë observés sont le résultat des manifestations de pathologies antérieures du cortex surrénalien, latentes et décompensées par les effets indésirables de l'étomidate. D'autres études suggèrent que le stress développé par l'anesthésie et l'acte chirurgical suffit à compenser le manque en cortisol que l'injection unique d'étomidate induit [25].

L'insuffisance surrénale relative secondaire à l'injection d'étomidate ne serait donc constatée qu'après réalisation de tests biologiques mais n'entraînerait pas de véritable décompensation cliniquement décelable. En conclusion, nous pouvons dire que l'étomidate est un inhibiteur des voies de synthèse du cortisol et il diminue la réponse aux tests de stimulation de l'axe HHS.

Nous retrouvons ces conclusions dans notre étude: l'étomidate favorise de façon significative l'apparition d'une insuffisance surrénale relative jusqu'à 24 heures après son injection en bolus, mais nos constatations nous mènent plus loin. Nous avons pu observer les effets cliniques de cette insuffisance surrénale aiguë. En effet, il existe une différence significative au niveau des pressions artérielles et des scores d'ODIN à H24 et les pressions artérielles moyennes étaient plus faibles chez les patients « non répondeurs » tout au long des 24 heures d'observation.

Les fonctions surrénaliennes après administration d'étomidate sont rarement étudiées chez des sujets en détresse vitale. La plupart des études réalisées concernent des patients devant subir des gestes chirurgicaux (mineurs ou plus importants), et toujours considérés comme stables du point de vue des fonctions circulatoires. Il est constaté que la cortisolémie est élevée jusqu'à 24 heures après une intervention chirurgicale « lourde », mais pas en cas de petit acte chirurgical [71]. De plus, même si ces patients subissent un stress secondaire à l'anesthésie et à l'intervention, ils ne sont pas considérés en état critique comme ceux de

réanimation. MEHTA et al. [73] examinent, dans leur étude, des femmes devant subir un examen gynécologique mineur sous anesthésie générale. Ils constatent une diminution de la variation de la cortisolémie lors du test au SYNACTHENE®, mais aucun signe clinique accompagnant ces modifications. En réanimation et lors de pathologies graves (choc septique par exemple), on retrouve une réponse au test au SYNACTHENE® insuffisante mais également une cortisolémie de base (avant stimulation) plus élevée, tout comme les taux plasmatiques d'ACTH chez les « non survivants » qui présentent des signes cliniques évident de détresse vitale [71].

Lorsque l'état clinique des patients est considéré comme critique, l'axe HHS est stimulé de façon intense afin de répondre aux besoins de l'organisme, ce qui entraîne une augmentation maximale de la production en cortisol qui ne sera plus possible de stimuler [7]. L'interprétation des résultats du test court au SYNACTHENE® est donc plus compliquée chez les patients en détresse vitale que chez les patients dans un état clinique peu inquiétant. Dans leur étude, ABSALOM et al. [1] définissent l'insuffisance surrénale absolue (tout patient présentant une cortisolémie inférieure à 60 µg/l ou 160 nmol/l) mais n'en constatent aucune. Leur définition de l'insuffisance surrénale relative se rapproche de celle que nous avons utilisée pour notre étude : les critères d'évaluation du test au SYNACTHENE® sont, soit la cortisolémie stimulée à T60 (qui doit être supérieure à 200 µg/l, soit 550 nmol/l), soit le taux d'accroissement en cortisol plasmatique entre T0 et T60 (qui doit être supérieur à 70 µg/l, ou 200 nmol/l). Cependant, ils ne combinent pas les deux comme nous l'avons fait pour notre étude. Il n'existe actuellement aucun consensus sur les critères d'interprétation du test au SYNACTHENE® chez les patients de réanimation. Toutefois, le 42^{ème} congrès d'anesthésie et de réanimation a tenté d'y remédier et propose plusieurs définitions [104]. Ce sont celles que nous avons utilisé pour notre étude :

- Insuffisance surrénale absolue : on peut éliminer ce diagnostic si la cortisolémie à T0 ou T60 est supérieure à 200 µg/l (550 nmol/l)
- Insuffisance surrénale relative : taux de variation de la cortisolémie lors de la réalisation du test au SYNACTHENE®. Inférieur à 70 µg/l (200nmol/l)

En reprenant les résultats de ABSALOM et al. [1] nous pouvons constater 7 insuffisances surrénales absolues : 5 dans le groupe étomidate et 2 dans le groupe thiopenthal sodique. Toutefois, lorsque l'on se replace dans un contexte clinique, ces critères restent flous et n'évaluent pas correctement la fonction de la corticosurrénale. En effet, parmi ces 7 insuffisances surrénales absolues, aucune ne développera de décompensation clinique.

Dans la plupart des cas, les travaux réalisés sur les effets surrénaliens de l'étomidate, s'intéressent principalement à l'inhibition enzymatique précoce sur les voies de synthèse du cortisol (action prépondérante entre la 3^{ème} et la 6^{ème} heure après l'injection [40]). A notre connaissance, peu d'études s'intéressent aux effets à plus long terme des injections uniques d'étomidate, peut être parce que ses propriétés pharmacocinétiques lui confèrent une demi-vie courte, donc une action hypnotique de faible durée. Sa vitesse de métabolisation hépatique et d'élimination rénale est rapide : la presque totalité de la dose injectée est éliminée en 24 heures [55]. Toutefois, la notion d'effet à plus long terme existe depuis longtemps: MOORE et al. [75] précisent dans leur publication de 1985, que lorsque l'étomidate est

administré en perfusion, il existe une inhibition de la sécrétion du cortisol et de l'aldostérone jusqu'à 22 heures après la fin des injections. DUTHIE et al. [15] [36] n'ont pas retrouvé l'effet de l'étomidate à 24 heures de la sédation, mais ils ont uniquement interprété les dosages de la cortisolémie et de l'ACTH plasmatique. Néanmoins, LISBON et FINK [71] ont suggéré que l'élévation des taux d'ACTH pouvaient être un critère d'évaluation important des fonctions corticosurréaliennes chez les patients en état critique, mais seul, son dosage ne suffit pas à évaluer les besoins réels de l'organisme en cortisol. En 1984, WAGNER et al. [107] ont pu mettre en évidence l'influence de l'étomidate sur le cortexurrénalien à la 4^{ème} heure de sédation en utilisant des tests de stimulation au SYNACTHENE®. Ils n'ont cependant pas pu démontrer qu'il existe un effet à la 24^{ème} heure. Ces résultats, comme nous l'avons vu précédemment, restent discutables en raison des multiples critères d'évaluation du test court au SYNACTHENE®. Enfin, une étude réalisée sur les effets à court terme de l'étomidate chez des patients pendant une chirurgie cardiaque, laisse à penser qu'il existe un effet « supprimeur » de l'étomidate sur les fonctions surréaliennes 24 heures après sédation [114].

BRAAMS et al. [15] se sont intéressés à analyser les fonctions corticosurréaliennes chez 54 patients en état critique opérés pour rupture d'anévrisme aortique. Ils constatent que les patients ayant survécu après l'intervention chirurgicale présentent souvent une évolution fatale dans un tableau de choc et de défaillances multiviscérales très difficile à traiter. Ils observent que les taux de cortisolémie avant et après stimulation par le SYNACTHENE® sont plus élevés chez les patients « non survivants ». Cela est également vrai pour le dosage plasmatique de l'ACTH. Les tests courts au SYNACTHENE® ont été réalisés 15 heures en moyenne après l'induction de l'anesthésie et ne mettent en évidence aucune insuffisance surrénale (même chez les 32 patients ayant reçu de l'étomidate). Seul un patient a présenté, 10 heures après l'injection d'un bolus d'étomidate une insuffisance surrénale relative.

Dernièrement, ABSALOM et al. [1] ont observé un effet tardif de l'inhibition des fonctions surréaliennes chez des patients de réanimation 24 heures après leur sédation par étomidate. Leur étude comprend 35 patients en état critique, nécessitant une intervention chirurgicale. Elle a été randomisée dans le but de comparer deux groupes : l'un étant anesthésié par un bolus d'étomidate, l'autre par du thiopental sodique. Ils ont préféré éviter l'utilisation de midazolam afin de limiter les interférences au niveau de la réponse au stress de l'axe corticotrope. Il en résulte que les patients anesthésiés par un bolus d'étomidate répondent de façon insuffisante au test court au SYNACTHENE® par rapport au groupe témoin. La différence de réponse entre les deux groupes est incontestable. De plus, les différences de cortisolémie à T60 entre les deux groupes sont faiblement significatives : les taux de cortisol plasmatique (T60) sont plus élevés dans le groupe thiopental sodique, alors qu'ils tendaient à l'être à T0 dans le groupe étomidate (mais sans différence significative). Il semble donc que l'axe HHS était plus stimulé chez les patients du groupe étomidate, mais aucune insuffisance surrénale n'a été suspectée cliniquement dans les deux groupes. Toutefois, l'étude ne porte que sur un nombre restreint de patients dont les scores de gravité ne sont pas très élevés. Les auteurs en concluent, qu'il existe une réponse diminuée au test au SYNACTHENE®, 24 heures après l'injection de bolus d'étomidate, et qu'il persiste certainement une inhibition de la synthèse du cortisol bien après l'arrêt des effets de l'étomidate sur l'état de conscience. Ils décrivent, tout comme nous avons pu le voir

dans notre étude, une mortalité plus élevée chez les patients «non répondeurs» mais la responsabilité propre de l'étomidate n'est pas discutée.

Nous avons également pu démontrer qu'à la 24^{me} heure de l'injection, l'étomidate continue d'inhiber les voies de synthèse de cortisol au niveau de la surrénale. Nous n'avons pas de données suffisantes pour interpréter les conséquences de ces résultats, mais tout comme ABSALOM et al. [1], nous avons observé que la mortalité était plus élevée chez les patients «non répondeurs». L'influence des injections en bolus d'étomidate est difficilement interprétable à ce niveau. Nous ne savons pas si ces injections augmentent le nombre de complications, d'examen complémentaires et ainsi la durée d'hospitalisation.

De plus, le dépistage d'une insuffisance surrénale relative est intéressant lorsque celle-ci peut bénéficier d'un traitement adéquat et ainsi réduire le taux de mortalité. WAGNER et WHITE ont été les premiers à suggérer que les patients qui reçoivent de l'étomidate et développant une insuffisance surrénale relative doivent recevoir un traitement substitutif [107]. Notre travail permet seulement de conclure que nous avons plus supplémenté en hémisuccinate d'hydrocortisone les patients «non répondeurs», mais ne permet pas de savoir si cette supplémentation a eu une influence sur la mortalité. L'administration de corticoïdes dans les situations d'insuffisance surrénale relative chez les patients en état critique est très discutée [1] [6]. De nombreux travaux ont essayé de façon prospective d'évaluer l'intérêt potentiel de ce traitement. Les conclusions sont controversées, surtout chez les patients en choc septique. En 1995, deux méta analyses ont conclu à l'absence d'intérêt de l'utilisation de glucocorticoïdes à fortes doses à la phase précoce du choc septique [14] [104]. Il en ressort que les fortes doses utilisées dans ces études ont pu entraîner une morbidité propre et que la durée des traitements était trop courte pour permettre une substitution correcte [104]. D'autres études prospectives ultérieures ont montré que la corticothérapie à des doses moindres (300 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone par jour) pendant cinq jours au minimum permettait une amélioration de l'instabilité hémodynamique chez les patients en état de choc septique hyperkinétique évoluant depuis 12 à 48 heures [104] [14] [16]. La mortalité à plus long terme n'est pas connue mais doit faire l'objet d'études actuelles [104].

L'étomidate semble donc être un facteur de mauvais pronostic. Il reste, néanmoins, plusieurs points à éclaircir et il serait utile de réaliser ultérieurement une étude randomisée entre des patients qui ont des scores de gravité semblables. En effet, comme WATT et LEDINGHAM en 1983 [66] (qui mettaient en évidence un accroissement de la mortalité après des perfusions continues d'étomidate), il est légitime de se demander si l'injection unique de cet anesthésique n'est pas directement responsable du mauvais pronostic des patients de réanimation. En effet, nous pouvons supposer que la présence concomitante d'injection d'étomidate en bolus et d'un choc septique augmente fortement les risques de développer une insuffisance surrénale relative [42]. La prise en charge thérapeutique est toujours discutée et fait encore l'objet d'études [104]. Mais, lorsque le patient de réanimation présente une pathologie autre qu'un choc septique, il serait intéressant de connaître les bénéfices et les risques d'une supplémentation en glucocorticoïdes après une dose unique d'étomidate, lorsque survient une insuffisance surrénale relative.

CONCLUSIONS

L'axe HHS a un important rôle physiologique dans la prise en charge du stress présent lors des pathologies infectieuses, des états hémodynamiques faibles, des actes chirurgicaux et des anesthésies. L'hypothalamus est le siège de multiples régulations de l'axe HHS, et il est intimement lié aux fonctions du système limbique. La CRH et la vasopressine sont de puissants stimulants de la sécrétion d'ACTH qui va, quant à elle, stimuler la production de cortisol [79]. Celui-ci est d'une importance vitale pour le maintien de l'homéostasie. Les maladies sévères, les traumatismes, les anesthésies et les gestes chirurgicaux s'accompagnent tous d'une stimulation de l'axe HHS. Cette activation est une des composantes essentielles de l'adaptation générale au stress et contribue ainsi au maintien de l'homéostasie [62].

Il est important d'évoquer le diagnostic d'insuffisance surrénale devant des modifications hémodynamiques faisant suspecter un état de choc hypovolémique ou septique. Le cortisol a un rôle vital dans le maintien du tonus vasculaire et de la perméabilité capillaire. Il régule également la répartition de l'eau intravasculaire dans l'organisme. Il a été démontré que l'importance de l'élévation du cortisol plasmatique est corrélée à la durée du stress des patients en état critique [62]. D'ailleurs, la cortisolémie est particulièrement élevée avant le décès d'un patient [109].

Nous avons évalué, à 24 heures de la prise en charge initiale, les fonctions surrénaliennes chez un groupe de 62 patients en état critique et nécessitant une réanimation médicale. Il apparaît que les patients ayant eu une anesthésie avec une dose unique d'étomidate, présentent significativement plus d'insuffisance surrénale relative que les patients ayant reçu d'autres types de sédation. Il existerait donc bien une persistance de l'inhibition de synthèse du cortisol par l'étomidate à la 24^{ème} heure de la sédation. Cet effet pourrait être délétère et augmenter le taux de mortalité chez les patients en état critique mais, notre étude ne permet pas de le démontrer. Toutefois, comme nous avons pu le retrouver dans la littérature, elle met en évidence une morbidité accrue chez les patients de sexe masculin.

Il conviendrait de réaliser de nouvelles études chez des patients en état critique mais comparant deux groupes répartis selon le hasard en fonction de leur type de sédation (celui étant anesthésié avec de l'étomidate et un groupe témoin), afin d'appuyer nos conclusions et de déterminer si l'administration d'étomidate a une influence sur le taux de mortalité.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ABSALOM A., PLEDGER D., KONG A.**
Adrenocortical function in critically ill patients 24 h after a single dose of etomidate.
Anaesthesia, 1999 ; 54 : 861-867.
- 2 ADNET F., HENNEQUIN B., LAPANDRY C.**
Induction anesthésique en séquence rapide pour l'intubation trachéale préhospitalière.
Ann. Fr. Anaesth. Réanim., 1998 ; 17 : 688-698.
- 3 AITKENHEAD A.R., PEPPERMAN M.L., WILLATTS S.M., COATES P.D., PARK G.R., BODENHAM A.R., COLLINS C.H., SMITH M.B., LEDINGHAM I.M., WALLACE P.G.**
Comparison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients.
Lancet, 1989 ; 2 (8665) : 704-709.
- 4 ALLOLIO B., STUTTMANN R., LEONHARD U., FISCHER H., WINKELMANN W.**
Adrenocortical suppression by a single induction dose of etomidate.
Klin. Wochenschr., 1984 ; 62 : 1014-1017.
- 5 ANDRES E., GRUNENBERGER F., KURTZ J.E., GOICHOT B., DUFOUR P., SCHLIENGER J.L.**
Le traitement du cortico-surréalome malin.
Presse Médicale, 1997 ; 26 (18) : 880-884.

- 6 **ANNANE D., BELLISSANT E., SEBILLE V., LESIEUR O., MATHIEU B., RAPHAEL J.C., GAJDOS P.**
Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve.
Br. J. Clin. Pharmacol., 1998 ;46 : 589-597.
- 7 **ANNANE D., SEBILLE V., TROCHE G., RAPHAEL J.C., GAJDOS P., BELLISSANT E.**
A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin.
JAMA, 2000 ;283 (8) : 1038-45.
- 8 **Anonyme.**
Insuffisance surrénale et hypercorticisme dus au mégestrol.
Revue Prescrire, 1998 ;18 : 282-283.
- 9 **ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX F., MIOSSEC P., TEISSIER M.P., VIEIRA J.C., DESCOTTES B;**
Corticosurréalome malin et kétokonazole.
Rev. Med. Int., 1993 ;14 (7) : 740.
- 10 **Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale.**
E. PILLY, Maladies Infectieuses ;12ème édition.
Montmorency, 1992 : 548-584.
- 11 **BAIKER-HEBERLIN M., KENINS P., KIKILLUS H., MEINK H.M., SCHOBURG E.D.**
Investigations on the site of the central nervous action of the short acting etomidate in cats.
Anaesthesist, 1979 ;28 : 78-84.
- 12 **BEST T.R., JENKINS J.K., MURPHY F.Y., NICKS S.A., BUSSELL K.L., VESELY D.L.**
Persistent adrenal insufficiency secondary to low-dose ketoconazole therapy.
Am. J. Med., 1987 ;82 : 676-680.
- 13 **BLEVINS L.S. Jr, SHANKROFF J., MOSER H.W., LADENSON P.W.**
Elevated plasma adrenocorticotropin concentration as evidence of limited adrenocortical reserve in patients with adrenomyeloneuropathy.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1994 ;78 : 261-5.
- 14 **BOLLAERT P.E., CHARPENTIER C., LEVY B., DEBOUVERIE., AUDIBERT G., LARCAN A.**
Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone.
Crit. Care Med., 1998 ;26 (4) : 645-650.

- 15 **BRAAMS R., KOPPESCHAAR H.P., VAN DE PAVOORDT H.D., VAN VROONHOVEN T.J.**
Adrenocortical function in patients with ruptured aneurysm of the abdominal aorta.
Intensive Care Med., 1998 ; 24 : 124-127.
- 16 **BRIEGEL J.**
Cortisol in critically ill patients with sepsis: physiologic functions and therapeutic implications.
Wien Klin Wochenschr., 2000 ; 112 (8) : 341-352.
- 17 **BRION N.**
Les corticoïdes et la corticothérapie : cure courte, urgence, cure prolongée et cas particuliers.
Support de formation interne à la faculté de médecine de Nancy I, 1995-1996 ; 2ème Ed.
- 18 **BROIDE J, SOFERMAN R, KIVITY S et al.**
Low-dose adreocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids.
J. Clin.Endocrinol Metab., 1995 ; 80 : 1243-6.
- 19 **CABE Mc., JACKSON G.G.**
Gram negative bacteremia. I : Etiology and ecology.
Arch. Intern. Med., 1962 ; 110 : 847-855.
- 20 **CACOUB P., DELACROIX I., GATEL A., WECHSLER B., PIETTE J.C., GODEAU P.**
Les complications de la corticothérapie.
Concours Médical, 1996 ; 118 (36-37) : 2588-2593.
- 21 **CHAIEB L., VIDAL-TRECAN G., LAUDAT M.H., GUILHAUME B., BERTAGNA X., BRICAIRE H., LUTON J.P.**
Le test rapide à la β 1-24 corticotrophine dans l'exploration de l'axe corticotrope. Soixante et onze observations.
Presse Médicale, 1984 ; 13 : 2183-2187.
- 22 **CHARLES F., PLAISANCE P.**
Guide pratique des médicaments et de leurs indications thérapeutiques en SAMU, SMUR, urgences et réanimation.
Paris, Editions Scientifiques et Techniques Médicales (ESTEM), 1998.
- 23 **CLAUSER E., BERTAGNA X.**
Physiologie et exploration fonctionnelle des glandes surrénales.
Revue du Praticien, 1998 ; 48 : 712-717.

- 24 CORIAT P., BENAMEUR M., LEBRET F.**
Utilisation clinique de l'étomidate : 6ème journée de mises au point en anesthésie-réanimation.
Paris, MAPAR. Éd., 1989 : 145-151.
- 25 CROZIER T.A., SCHLAEGER M., WUTTKE W., KETTLER D.**
TIVA with etomidate-fentanyl versus midazolam-fentanyl. The perioperative stress of coronary surgery overcomes the inhibition of cortisol synthesis caused by etomidate-fentanyl anaesthesia.
Anaesthesist, 1994 ; 43 (9) : 605-613,
- 26 DACKIS C.A., GURPEGUI M., POTTASH A.L.C., GOLD M.S.**
Methadone induced hypoadrenalism.
Lancet, 1982 : ii : 1167.
- 27 DE COSTER R., HELMERS J.H.J.H., NOORDUIN H.**
Effect of etomidate on cortisol biosynthesis : site of action after induction of anaesthesia.
Acta Endocrinologica, 1985 ; 110 : 526-531.
- 28 DE JONG F.H., MALLIOS C., JANSEN C., SCHECK P.A.E., LAMBERTS S.W.**
Etomidate suppresses adrenocortical function by inhibition of 11 β -hydroxylation.
J. of Clin. Endocrin. And Metabol., 1984 ; 59 (6) : 1143-1147.
- 29 DIAGO M.C., AMADO J.A., OTERO M., LOPEZ-CORDOVILLA J.J.**
Anti-adrenal action of a subanaesthetic dose of etomidate.
Anaesthesia, 1988 ; 43 : 644-645.
- 30 DODAM J.R., KRUSE-ELLIOTT K.T., AUCOIN D.P., SWANSON C.R.**
Duration of etomidate-induced adrenocortical suppression during surgery in dogs.
Am J Vet Res, 1990 ; 51 (5) : 786-788.
- 31 DOENICKE A., KUGLER J., PENZEL G., LAUB M., KALMAR L., KILLIAN I., BEZECNY H.**
Cerebral function under etomidate, a new non-barbiturate i.v. hypnotic.
Anaesthesist. 1973 Aug ; 22 (8) : 357-66.
- 32 DORE M.X., De La BLANCHARDIERE A., LESPRIT P., DAVID F., BERESSI J.P., FIET J. SICARD D., DECAZES J.M.**
Insuffisance surrénale périphérique au cours du SIDA.
Revue de Médecine Interne, 1998 ; 19 : 23-28.
- 33 DU CAILAR J.**
L'étomidate : pourquoi ne pas tout dire ?
Ann. Fr. Anesth. Reanim., 1989 ; 8 : 83-84.

- 34 DUCASSOU D., RASHEDI M., BRENDEL A., GASPAROUX S.**
Test à la métopirone et dosages hormonaux plasmatiques.
Path. Biol., 1977 ; 25 (10) : 729-733.
- 35 DUGGAN M., BROWNE I., FLYNN.**
Adrenal failure in the critically ill.
British Journal of Anaesthesia, 1998 : 81 : 468-470.
- 36 DUTHIE D.Jr., FRASER R., NIMMO W.S.**
Effect of induction of anesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man.
Br. J. Anaesth., 1985 ; 57 : 156-159.
- 37 EDIGER S.K., ISLEY W.L.**
Rifampicin-induced adrenal insufficiency in the acquired immunodeficiency syndrome : difficulties in diagnosis and treatment.
Postgrad. Med. J., 1988 ; 64 : 405-406.
- 38 EDWARDS O.M., COURTENAY-EVANS R.J., GALLEY J.M., HUNTER J., TAIT A.D.**
Changes in cortisol metabolism following rifampicin therapy.
Lancet, 1974 ; 2 : 549-551.
- 39 FAGON J.Y., CHASTRE J., NOVARA A., MEDIONI P., GIBERT C.**
Characterization of intensive care unit patients using a model based on the presence or absence of organ dysfunctions and/or infection : the ODIN model.
Intensive Care Medicine, 1993 ; 19 : 137-144.
- 40 FELLOWS I.W., BASTOW M.D., BYRNE A.J., ALLISON S.P.**
Adrenocortical suppression in multiply injured patients : a complication of etomidate treatment.
British Medical J., 1983 ; 287 : 1835-1837.
- 41 FIAD T.M., KIRBY J.M., CUNNINGHAM S.K., McKENNA T.J.**
The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.
Clin. Endocrinol. (Oxf.), 1994 ; 40 : 603-9.
- 42 FIEUX F.**
Test au SYNACTHENE : Valeur pronostique et signification au cours du choc septique. - 142 pages
Thèse : Docteur en Médecine, Nancy : 1998 ; N°136.

- 43 **FIEUX F., BOLLAERT P.E., CHARPENTIER C., LEVY B., NACE L., BOCQUET J., DOUSSET B.**
Valeur pronostique et signification du test au SYNACTHENE à la phase tardive du choc septique.
Réan. Urg. 1997 ; 6 (6) : 819.
- 44 **FOREST M.G.**
Déficits enzymatiques surréniaux.
Revue du Praticien, 1998 ; 48 : 731-737.
- 45 **FRAGEN R.J., SHANKS C.A., MOLTENI A., AVRAM M.J.**
Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress.
Anesthesiology, 1984 ; 61 : 652-656.
- 46 **FRY D.E., GRIFFITHS H.**
The inhibition by etomidate of the 11 β -hydroxylation of cortisol.
Clinical Endocrinology, 1984 ; 20 : 625-629.
- 47 **FUCHS-BUDER T., SPARR H.J., ZIEGENFUSS T.**
Thiopental or etomidate for rapid sequence induction with rocuronium.
Br. J. Anaesth., 1998 ; 80 (4) : 504-506.
- 48 **GOURRIER E., LERAILLEZ J., WOOD C., MOUCHNINO G., MERBOUCHE S.**
Corticothérapie anté ou néonatale : quelles conséquences à long terme ?
Anarch. Pédiatr., 1994 ; 1 : 591-595.
- 49 **GRINSPOON S.K., BILLER B.M.K.**
Laboratory assessment of adrenal insufficiency.
Jour. Of Clinical Endocrinology and Metabolism., 1994 ; 79 (4) : 923-931.
- 50 **GUENARD H., HANOUNE J.**
Physiologie humaine.
Paris, Edition Pradel ; 2ème édition.
- 51 **HADJADJ S., WEBER B., WERYHA G., FAYS J., LUPORSI E., LECLERE J., PARACHE R.M.**
Efficacité de la métopirone sur un syndrome de Cushing paranéoplasique.
Annales médicales de Nancy et de l'Est, 1995 ; 34 (1) : 33-34.
- 52 **HARRISSON T.R.**
Principes de médecine interne. 5ème édition française.
Paris, Médecine-Science Flammarion, 1992.
- 53 **HAZARD J., PERLEMUTER L.**
Abrégé de médecine : Endocrinologie ; 3ème édition.
Paris, MASSON, 1989 ; 515-553.

- 54 **HOEFFEL C., TENENBAUM F., BONNIN A., RICHARD B.**
Imagerie des glandes surrénales.
Revue du Pratitien, 1998 ;48 (7) : 718-723.
- 55 **HYPNOMIDATE ® (étomidate), solution injectable.**
Brochure d'informations scientifiques ;édition interne.
Laboratoire JANSSEN, 1991 ; 64 pages.
- 56 **JANSSEN P.A., NIEMEGERES C.J., SCHELLEKENS K.H., LENAERTS F.M.**
Etomidate, R-(+)-ethyl-1-(-methyl-benzyl)imidazole-5-carboxylate (R 16659), a potent, short-acting and relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats.
Arzneimittelforschung. 1971 Aug ;21 (8) : 1234-43.
- 57 **JOLY M., LEFEBVRE H., KUHN J.M.**
Insuffisances surrénales.
Revue du Praticien, 1998 ;48 : 724-730.
- 58 **KETTLER D., SONNTAG H., DONATH O.**
Hemodynamics, myocadial mechanics, oxygen requirements and oxygen consumption of the human heart during etomidate induction into anaesthesia.
Anaesthesist, 1974 ;23 : 116-121.
- 59 **KEVEN K., UYSAL A.R., ERDOGAN G.**
Adrenal function during tuberculous infection and effects of antituberculosis treatment on endogenous and exogenous steroids.
International journal of tuberculosis and lung disease, 1998 ;2 (5) : 419-424.
- 60 **KNAUS W.A., DRAPER E.A., WAGNER D.P. et al.**
Prognosis in acute organ-system failure.
Ann. Surg., 1995 ;202 : 685-693.
- 61 **KUHN J.M., BALACHEFF-CARRARA O., LAUDAT M.H., LEGRAND A., HOUDENT C., LUTON J.P., WOLF L.M.**
Exploration de la fonction corticotrope : valeurs respectives des tests courts à la métopirone et l'ACTH exogène quelle que soit l'heure de sa réalisation.
Annales d'Endocrinologie, 1983 ;44 : 361-365.
- 62 **LAMBERTS S.W., BRUINING H.A., DE JONG F.H.**
Corticosteroid therapy in severe illness.
The New England Journ. Of Med., 1997 ;337 (18) : 1285-1292.
- 63 **LARBRE J.P., LLORCA G.**
Corticostéroïdes : principes et règles d'utilisation.
Rev.Prat., 1999 ;49 (8) : 893-899.

- 64 LAUGHLIN P.L., NEWBERG L.A.**
Prolonged myoclonus after etomidate anesthesia.
Anesth. Analg., 1985 ; 64 : 80-82.
- 65 Le GALL J.R., LEMESHOW S., SAULNIER F. et al.**
A new simplified acute physiology score (SAPS 2) based on a European/north American multicenter study.
JAMA, 1993 ; 270 : 2957-2963.
- 66 LEDINGHAM I.Mc.A., WATT I.**
Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients.
The Lancet, 1983 ; June 4 : 1270.
- 67 LEGER P., ROUBY J.J., ANDREEV A.**
Peripheral vascular effects of etomidate.
Anaesthesiology, 1988 ; 69 : 592
- 68 LEVRON J.C., ASSOUNE P.**
Pharmacocinétique de l'étomidate.
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1990 ; 9 : 123-126.
- 69 LEVY R.H., MATTSON R.H., MELDRUM B.S.**
Antiepileptic drugs ; 4ème ed.
New York, RAVEN PRESS, 1995 : 345-347.
- 70 LINDEBURG T., SPOTOFT H., BREDGAARD-SORENSEN M., SKOVSTED P;**
Cardio-vascular effects of etomidate used for induction and in combination with fentanyl-pancuronium for maintenance of anaesthesia in patient with vascular heart disease.
Acta Anaesthesiol. Scand., 1982 ; 26 (ou 25) : 205-208.
- 71 LISBON A., FINK M.P.**
Adrenal function and ruptured abdominal aortic aneurysm : keeping the hormones in check.
Intensive Care Med., 1988 ; 24 : 100-101.
- 72 LOPRINZI C.L., JENSEN M.D., JIANG N., SCHAID D.J.**
Effects of megestrol acetate on the human pituitary-adrenal axis.
Mayo. Clin. Proc., 1992 ; 67 : 1160-1162.
- 73 MEHTA M. P., DILLMAN J.B., SHERMAN B.M., GHONEIM M.M., LEMKE J.H.**
Etomidate anesthesia inhibits the cortisol response to surgical stress.
Acta Anaesthesiol Scand., 1985 ; 29 : 486-489.

- 74 MIZUTANI A., HATTORI S., YOSHITAKE S., KITANO T., NOGUCHI T.**
Effect of additional general anesthesia with propofol, midazolam or sevoflurane on stress hormone levels in hysterectomy patients, receiving epidural anesthesia.
Acta Anaesthesiol. Belg., 1998 ;49 (2) : 133-139.
- 75 MOORE R.A., ALLEN M.C., WOOD P.J., REES L.H., SEAR J.W.**
Peri-operative endocrine effects of etomidate.
Anaesthesia, 1985 ;40 : 124-130.
- 76 MURAT I., ESTEVE C., DELLEUR M.M., BOUGNERES P., SAINT-MAURICE C.**
Modifications hormonales induites par l'étomidate chez l'enfant pendant les 24 premières heures postopératoires.
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1989 ;8 : 102-108.
- 77 MURAT I., WALKER J., ESTEVE C., NAHOUL K., SAINT-MAURICE C.**
Effects of lumbar epidural anaesthesia on plasma cortisol levels in children.
Can. J. Anaesth., 1988 ;35 : 20-24.
- 78 MURIE N., GARAUDE B., JAVALET A., HUGUENIN A.**
Intérêt du test à la métopirone intraveineux (MP, IV) avec dosage de l'ACTH plasmatique chez le sujet normal et en pathologie hypophysaire.
Annales d'Endocrinologie, 1976 ;37 : 477-478.
- 79 OELKERS W.**
Adrenal insufficiency.
New England Journal of Medicine , 1996 ;335 (16) : 1206-1212.
- 80 ORIMETENE ® (aminoglutéthimide), comprimés sécables.**
Mentions légales à maxima ; édition interne
Laboratoire NOVARTIS, 2000 ; 7 pages.
- 81 PALM S., MOENIG H., MAIER C.**
Effects of oral treatment with sustained release morphine tablets on hypothalamic-pituitary-adrenal axis.
Clin. Pharmacol., 1997 ;19 (4) : 269-273.
- 82 PARFITT K.**
Martindale, The Complete Drug reference ;32ème édition.
London, The Pharmaceutical Press, 1999.
- 83 PASCAL V., DENET S., WERYHA G., KAMINSKI P., LECLERE J., HARTEMANN P.**
Intérêt du kétoconazole dans le traitement de la maladie du CUSHING.
Revue de Médecine Interne, 1993 ;14 (1) : 58-61.

- 84 PATY J., MACREZ P., RENOU A.M., BRENOT P., GROSS C., FAURE J.M.A.**
Aspects électrophysiologiques de l'action de l'étomidate chez l'homme.
Ann. Anesth. Franç., 1978 ; 19 (3) : 191-200.
- 85 PAVORD S.R., GIRACH A., PRICE D.E., ABSALOM S.R., FALCONER-SMITH J., HOWLETT T.A.**
A retrospective audit of the combined pituitary function test, using the insulin stress test, TRH and GnRH in a district laboratory.
Clin. Endocrinol. (Oxf.), 1992 ; 36 : 135-9.
- 86 PONT A., WILLIAMS P.L., LOOSE D.S., FELDMANN D., REITZ R.E., BOCHRA C., STEVENS D.A.**
Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis.
Annals of Internal Medicine, 1982 ; 97 : 370-2.
- 87 PUTIGNANO P., KALTSAS G.A., SATTI M.A., GROSSMAN A.B.**
The effects of anti-convulsant drugs on adrenal function.
Horm. Metab. Res., 1998 ; 30 (6-7) : 389-397.
- 88 QUINEY N.F., DURKIN M.A.**
Lesson of the week : Adrenocortical failure in intensive care.
British Medical J., 1995 ; 310 : 1253-1254.
- 89 RATTAN A.K., TEJWANI G.A.**
Effect of chronic treatment with morphine, midazolam and both together on dynorphin(1-13) levels in the rat.
Brain Res., 1997 ; 754 (1-2) : 239-244.
- 90 RENOU A.M., MACREZ P., VERNHIER J., CONSTANT P., BILLEREY J., CAILLE J.M.**
Effets de l'étomidate sur le débit sanguin cérébral et le métabolisme de l'oxygène chez l'homme.
Ann. Anesth. Fr., 1978 ; 19 : 201-206.
- 91 REYNOLDS J.E.F., PARFITT K., PARSONS A.V., SWEETMAN S.C.**
Martindale, The Complete Drug reference ; 30ème édition.
London, The Pharmaceutical Press, 1993.
- 92 RIVELINE J.P., MAYAUDON H., ANDRE J., HELIE C., DUCORPS M., EULRY F., BAUDUCEAU B.**
Une observation de syndrome de CUSHING par adénome surrénalien. Place thérapeutique respective du kétoconazole et de l'hormonothérapie substitutive.
Semaine des hôpitaux Paris, 1995 ; 71 (5-6) : 148-153.

- 93 SANTEN R.J., MISBIN R.I.**
Aminoglutethimide : review of pharmacology and clinical use.
Pharmacotherapy, 1981 ; 1 (2) : 95-120.
- 94 SCARDIN A., LEFEVRE P., LAGOUYETE J.F.**
Effets cario-vasculaires de l'induction par étomidate versus thiopental chez les patients hypertendus.
Ann. Fr. Anesth. Réanim., 1987 ; 6 (suppl.) : R47.
- 95 SCHELLING G., STOLL C., KAPFFHAMMER H.P., ROTHENHAUSLER H.B., KRAUSENECK T., DURST K., HALLER M., BRIEGEL J.**
The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder and health-related quality of life survivors.
Crit. Care Med., 1999 ; 27 (12) : 2678-2683.
- 96 SCHIENGER J.L., ANDRE G., CHABRIER G., REISS D., SIMON C.**
Explorations fonctionnelles en endocrinologie et métabolisme ; 2ème éd.
Revue et corrigée.
Paris, Expansion scientifique française, 1993 : 17-73.
- 97 SCHLAGHECKE R., KORNELY E., SANTEN R.T., RIDDESKAMP P.**
The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone.
New England Journal of Medicine, 1992 ; 326 : 226-30.
- 98 SCHURMEYER T.H., NIESCHLAG E.**
Effects of ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis.
Acta Endocrinologica, 1984 ; 105 : 275-80.
- 99 SEAR J.W., WALTERS F.J., WILKINS D.G., WILLATTS S.M.**
Etomidate by infusion for neuro anesthesia. Kinetic and dynamic interactions with nitrous oxides.
Anesthesia, 1984 ; 39 : 12-18.
- 100 SELLMAYER D.E., GRUNFELD C.**
Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome.
Endocrine Revue, 1996 ; 17 : 518-532.
- 101 SOULIE J., SAFAR M., PERLES C., TUAL J.L., TOURNIER B., MOUCHET T.**
Insuffisance surrénale aiguë induite par la rifampicine au cours d'une tuberculose rénale.
Semaine des hôpitaux Paris, 1996 ; 72 (39-30) : 916-918.

- 102 STEINER H., BAHR V., EXNER P., OELKERS P.W.**
Pituitary function tests : comparison of ACTH and 11-deoxy-cortisol response in the metyrapone test and with the insulin hypoglycemia test.
Exp. Clin. Endocrinol., 1994 ; 102 : 33-8.
- 103 TABARIN A., GILLES C., NAVARRANNE A., PARNEIX M., ROGER P.**
Utilisation du kétoconazole dans un cas de corticosurréalome malin sécrétant.
Presse Médicale, 1991 ; 20 : 266.
- 104 TAVERNIER B.**
Insuffisance surrénale aiguë et fonction surrénalienne chez les patients en réanimation.
Conférences d'actualisation 2000. 42ème congrès national d'anesthésie et de réanimation.
2000 Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS et Sfar, 703-714.
- 105 TORDJMAN K., JAFFE A., GRAZAS N., APTER C., STERN N.**
The role of the low dose (1 µg) adrenocorticotropin test in the evaluation of patients with pituitary disease.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995 ; 80 : 1301-5.
- 106 TRAINER P.J., FARIA M., NEWELL-PRICE J. et al.**
A comparison of the effects of human and ovine corticotropin-releasing hormone on the pituitary-adrenal axis.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1995 ; 80 : 412-7.
- 107 WAGNER R.L., WHITE P.F.**
Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients.
Anesthesiology, 1984 ; 61 : 647-651.
- 108 WATT I., LEDINGHAM McA.**
Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit.
Anesthesia, 1984 ; 39 : 973-981.
- 109 WAUQUIER A.**
Profile of etomidate. A hypnotic anticonvulsant and vrain protective compound.
Anesthesia, 1983 ; 38 suppl. : 26-33.
- 110 WAUQUIER A., ASHTON D., VAN DER STARRE P.**
Anticonvulsant profile of etomidate, a non-barbiturate hypnotic.
Firenze-Italy, 11th epilepsy international symposium, 1979.
- 111 WOODHOUSE N.J.Y. and al.**
Acute and long-term effects of octreotide in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome.
Am. J. Med., 1993 ; 95 : 305-308.

- 112 YAMADA S., IWAI K.**
Induction of hepatic cortisol-6-hydroxylase by rifampicin.
Lancet, 1976 ; 2 : 366-367.
- 113 YEOMAN P., HUTCHINSON A., BYRNE A., SMITH J. DURHAM S.**
Etomidate infusion for the control of refractory status epilepticus.
Intensive Care of Medecine, 1989 ; 15 : 255-259.
- 114 ZURICK A.M., SIGURDSSON H., KOEHLER L.S.**
Magnitude and time course of perioperative adrenal suppression with single dose etomidate in male adulte cardiac surgical.
Anesthesiology, 1986 ; 65 : A248.

ANNEXES

ANNEXE 1 : FICHE DE SAISIE

N° de Dossier

Date et heure de la sédation

Nom :
Prénom :
Sexe (M =1 F = 2)

Age :
Poids :

ATCD principaux :

Critères d'exclusion :

Motif d'admission :

Diagnostic final :

Motif de la sédation :

Sédation :

Posologie :

Autres Sédations :

Posologie :

Autres anesthésiants utilisés :

Posologie :

Utilisation de Catécholamines :

1 heure avant sédation :		Posologie la plus haute :	
24 heures après sédation :		24 heures après sédation :	

Critères de gravité du patient à l'entrée dans le service :

IGS 2 :	
Classification de Mc CABE :	
Classification de KNAUS	
Score d'Odin avant sédation :	

Critères de gravité du patient 24 heures après sédation :

Score d'Odin 24 heures après sédation :	
--	--

Données cliniques :

	Heure de la sédation (H0)	H+3	H+6	H+9	H+12	H+15	H+18	H+24
Fréquence cardiaque								
Pression artérielle systolique								
Pression artérielle diastolique								
Pression artérielle moyenne								
Température corporelle								

Données biologiques :

	Heure de la sédation (H0)	H+3	H+6	H+9	H+12	H+15	H+18	H+24
Natrémie [Na+]								
Kaliémie [K+]								
PH artériel								
Glycémie								
Créatininémie								
Clairance rénale								
Bilirubinémie								
Phosphatase alcaline								

Test spécifique : Test au SYNACTHENE®

	H + 24	Tests ultérieurs		
Cortisolémie T0				
Cortisolémie à 60 minutes (T60)				

Evolution du patient dans le service de réanimation médicale :

Pronostic vital :	
Supplémentation en cortisol (HSHC) :	
Le patient est-il devenu corticodépendant ?	

ANNEXE 2 : FICHES D'ÉVALUATION DES SCORES DE GRAVITÉ

DÉFINITION DES DÉFAILLANCES D'ORGANES (ODIN)

[39]

*** Défaillance respiratoire (au moins un des critères suivants) :**

- PaO₂ < 60 mmHg avec FiO₂=0,21
- ventilation artificielle

*** Défaillance cardio-vasculaire (au moins un des critères suivants en l'absence d'hypovolémie) :**

- pression artérielle systolique <90 mmHg avec signes d'hypoperfusion périphérique
- utilisation de drogues inotropes ou vasopressives pour maintenir une pression artérielle systolique >90 mmHg

*** Défaillance rénale (au moins un des critères suivants en l'absence d'insuffisance rénale chronique) :**

- créatininémie > 300 μmol/l
- diurèse <500ml/24h ou 180ml/8h
- nécessité d'une épuration extra-rénale

*** Défaillance neurologique (au moins un des critères suivants) :**

- score de Galsgow < ou = 6 (en l'absence de sédation)
- apparition brutale d'un syndrome confusionnel

*** Défaillance hépatique (au moins un des critères suivants) :**

- bilirubine > 100 μmol/l
- phosphatases alcalines > x3 taux normal

*** Défaillance hématologique (au moins un des critères suivants) :**

- hématoците < ou = 20%
- leucose <2 000/mm³
- plaquettes <40 000/mm³

**CLASSIFICATION DE MacCABE : MALADIE CHRONIQUE PRÉALABLE
[19]**

0 Absence de maladie sous-jacente ou maladies sous-jacentes n'affectant pas le pronostic vital

1 Maladies sous-jacentes mettant en jeu le pronostic vital sur un délai apprécié de 5 ans

2 Maladies sous-jacentes estimées fatales en 1 an

→ INDICE de MacCABE (reporter 0, 1 ou 2): _____

CLASSIFICATION DE KNAUS : DÉTERMINATION DE L'ÉTAT DE SANTÉ ANTERIEUR [60]

STADE D

Restriction majeure d'activité due à une maladie, y compris les patients grabataires ou hospitalisés au long cours :

- le patient voit-il chaque semaine son médecin ?
- le patient est-il incapable d'avoir une activité professionnelle du fait de sa maladie ?
- le patient est-il grabataire ou hospitalisé au long cours à cause de sa maladie ?
- le patient a-t-il présenté une rechute après une chimiothérapie anticancéreuse ?

STADE C

Maladie chronique provoquant une restriction d'activité importante mais non totale :

- le patient est-il limité dans son activité journalière ?
- les symptômes apparaissent-ils lors d'un effort anodin ?
- le patient a-t-il déjà reçu un traitement anticancéreux ?
- le patient est-il sous hémodialyse périodique ?

STADE B

Limitation modérée ou moyenne de l'activité du fait de la maladie (activités professionnelles limitées) :

- le patient voit-il son médecin chaque année ?
- le patient prend-il un traitement de façon permanente ?
- le patient a-t-il une limitation modérée de ses activités du fait de la maladie ?
- le patient est-il atteint d'un diabète sucré, d'une insuffisance rénale chronique, d'une maladie hémorragique ou d'une anémie chronique ?

STADE A

Bonne santé, pas de limitation d'activité :

- réponses négatives à toutes les questions citées ci-dessus

→ STADE selon KNAUS (reporter A, B, C ou D) : _____

INDICE DE GRAVITE SIMPLIFIE 2 : IGS 2 [65]

IGS 2 MALADE

VARIABLES	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Age (ans)												<40															
Fréquence cardiaque (bpm)				<40							40-69	70-119				120-159		>160				60-69	70-74	75-79		>80	
Pression art. syst. (mmHg)		<70						70-99				100-199		>200													
Température corporelle (C°)												≤39				>39											
PaO2/FiO2 si VM ou CPAP				<100	100-199		≥200																				
Diurèse (l/24 h)				<0,5					0,5-0,9			>1,000															
Urée sanguine (g/l)												<0,6					0,6-1,79									≥1,80	
Leucocytes (10 ⁹ /mm ³)			<1,0									1,0-19,9			≥20												
Kaliémie (mEq/l)										<3,0		3,0-4,9			≥5,0												
Natrémie (mEq/l)								<125				125-144	≥145														
HCO3- sérique (mEq/l)							<15			15-19		≥20															
Bilirubine (mg/l) si ictère												<40,0				40-59,9				≥60							
Score de Glasgow (points)	<6	6-8				9-10			11-13			14-15															
Pathologie chronique																											
Type d'admission												Chirurgie programmée					Médecine			Urgence chir.		Cancer métastaté		Hémopathie maligne		SIDA	
Total par colonne																											

Précisions :																												
---------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

*PaO2/FiO2 : si ventilé ou CPAP (VS-PEP, VNI) prendre la valeur la plus basse du rapport. Compter 0 point si non ventilé ni CPAP

*Patient intubé : modifier le score de Glasgow en fonction de la réponse verbale supposée.

*Patient sédaté : score estimé avant sédation par interrogatoire ou analyse de l'observation

*Arrêt cardiaque (24 premières h) : fréquence cardiaque < 40, PAS < 70 et Glasgow < 6 (11+13+26 points).

Décès lors des 24 premières heures : points de l'arrêt cardiaque + valeurs des autres items.

Type d'admission : - **chirurgical** : opéré dans la semaine qui précède ou qui suit l'admission en réanimation

- **chirurgie programmée** : intervention prévue au moins 24 h à l'avance

- **chirurgie non programmée** : prévue dans les 24 h précédant l'intervention

- **médical** : non opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation, traumatologie non opérée = médical

* Pathologie chronique :

- SIDA : HIV positif avec complications cliniques (Kaposi, toxoplasmose, BK, pneumocystose...)

- Hémopathie maligne : lymphome, leucémie aiguë, myélome multiple

- Cancer métastatique : cancer prouvé par chirurgie, scanner ou autre méthode d'imagerie



VU

NANCY, le 23 NOVEMBRE 2000

Le Président de Thèse

Professeur **P.E. BOLLAERT**

NANCY, le 23 NOVEMBRE 2000

Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Professeur **Ph. HARTEMANN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 27 NOVEMBRE 2000

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**



RÉSUMÉ DE LA THESE :

Le cortisol est sécrété par le cortex surrénalien et est libéré de façon régulière dans le milieu intérieur avec toutefois un pic sérique entre 6 et 8 heures du matin. L'hypo-fonctionnement corticosurrénalien comprend toutes les situations dans lesquelles la stimulation de l'axe corticotrope ne permet plus une sécrétion des hormones stéroïdes adéquate aux besoins de l'organisme.

L'étomidate est un hypnotique de courte durée, utilisé comme agent inducteur d'anesthésie par voie intraveineuse. Son utilisation en perfusion est à présent formellement déconseillée car elle provoque une véritable insuffisance surrénale d'origine basse. En dose unique, il entraîne une diminution de la réponse au test au SYNACTHENE® entre la troisième et la sixième heure suivant l'injection du bolus. On parle alors d'insuffisance surrénale dite relative (ou partielle). Toutefois peu de données sont disponibles chez le patient de réanimation, notamment après la 12^{ème} heure de la mise en route de la sédation

Nous avons cherché à déterminer, grâce à une étude prospective non randomisée chez 62 patients consécutifs de réanimation médicale, les facteurs associés à une non-réponse au test court au SYNACTHENE® effectué 24 heures après l'administration d'étomidate ou d'un autre médicament pour faciliter l'intubation endotrachéale.

Nous avons procédé à une analyse univariée comparant les données par des tests de comparaison de moyennes de KRUSKAL-WALLIS pour les variables quantitatives et par des tests du CHI 2 pour les variables qualitatives (avec $p=0,05$). Dans un second temps, les principales variables significatives sont analysées par un modèle logistique multivarié.

Il en ressort que l'étomidate est le facteur le plus important associé à la non-réponse au test au SYNACTHENE® chez les patients de réanimation, 24 heures après leur intubation endotrachéale. Le facteur sexe ressort également comme significatif. Ainsi, les femmes présentent moins d'insuffisance surrénale partielle chez les patients de réanimation.

Ces données sont peu retrouvées dans la littérature et il serait intéressant, afin d'appuyer ces conclusions, de proposer une autre étude sur des groupes de patients de réanimation randomisés.

TITRE EN ANGLAIS : Etomidate is a potential cause of relative adrenocortical deficiency in the intensive care unit.

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE – ANNÉE 2000

MOTS CLÉS :

- Insuffisance surrénale
 - Etomidate
 - Cortisol
 - Anesthésique
-

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 – VANDŒUVRE LES NANCY Cédex