



HAL
open science

Opothérapie par hydrocortisone après injection unique d'étomidate chez le patient de réanimation

Clément Dupuis

► **To cite this version:**

Clément Dupuis. Opothérapie par hydrocortisone après injection unique d'étomidate chez le patient de réanimation. Médecine humaine et pathologie. 2010. dumas-00624747

HAL Id: dumas-00624747

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00624747>

Submitted on 17 May 2012

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.

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE**

Année : 2010

N°

**Opothérapie par Hydrocortisone après injection unique d'Etomidate
chez le patient de réanimation**

**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ÉTAT**

Par : M. DUPUIS Clément

Né le 21 août 1981 à Annecy (74)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE*

Le : 01 Octobre 2010

Devant le Jury composé de :

Président du Jury : M. le Professeur Jean-François PAYEN

Membres : M. le Professeur Pierre ALBALADEJO

M. le Professeur Olivier CHABRE

Mme le Docteur Claude JACQUOT

M. le Docteur Denis MONNERET

M. le Docteur Marc VINCLAIR

** La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

SOMMAIRE

<u>SOMMAIRE</u>	2
<u>REMERCIEMENTS</u>	10
<u>LISTE DES ABREVIATIONS</u>	11
<u>RESUME</u>	12
<u>ABSTRACT</u>	13
<u>INTRODUCTION</u>	14
<u>MATERIEL ET METHODES</u>	17
<u>Type d'Etude</u>	17
<u>Population étudiée</u>	17
<u>Aspects Règlementaires</u>	17
<u>Variables mesurées et Méthodes de mesure</u>	18
• <u>Données cliniques</u>	18
• <u>Données biologiques</u>	18
• <u>Définition des tests</u>	19
<u>Préparation et administration du médicament</u>	20
<u>Critères de Jugement</u>	20
<u>Calcul du nombre de sujets nécessaires</u>	21
<u>Stratégie d'analyses statistiques</u>	21
<u>RESULTATS</u>	22
<u>DISCUSSION</u>	28
<u>CONCLUSION</u>	31
<u>ANNEXES</u>	33
<u>REFERENCES</u>	43

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

NOM	PRENOM	ADRESSE
ALBALADEJO	Pierre	CLINIQUE D'ANESTHESIE PÔLE 2 ANESTHESIE - REANIMATIONS
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
BACONNIER	Pierre	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE PAVILLON D POLE 17 SANTE PUBLIQUE
BAGUET	Jean-Philippe	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE / HYPERTENSION ARTERIELLE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BALOSSO	Jacques	RADIODIAGNOSTIC PÔLE 5 CANCEROLOGIE
BARRET	Luc	CLINIQUE MEDECINE LEGALE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
BAUDAIN	Philippe	CLINIQUE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE POLE 13 IMAGERIE
BEANI	Jean-Claude	CLINIQUE DERMATOLOGIE-VENERELOGIE- PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
BENHAMOU	Pierre Yves	CLINIQUE ENDOCRINO DIABETO NUTRITION EDUCATION THERAPEUTIQUE/ DIABETOLOGIE - POLE 6 DIGIDUNE
BERGER	François	ONCOLOGIE MEDICALE POLE 5 CANCEROLOGIE
BLIN	Dominique	CLINIQUE CHIRURGIE CARDIAQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BOLLA	Michel	CENTRE COORD. CANCEROLOGIE POLE 5 CANCEROLOGIE
BONAZ	Bruno	CLINIQUE HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
BOSSON	Jean-Luc	DPT DE METHODOLOGIE DE L'INFORMATION DE SANTE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
BOUGEROL	Thierry	PSYCHIATRIE D'ADULTES - PAVILLON D. VILLARS POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
BRAMBILLA	Elisabeth	DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES POLE 14 BIOLOGIE
BRAMBILLA	Christian	CLINIQUE DE PNEUMOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
BRICHON	Pierre-Yves	CLINIQUE DE CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BRIX	Muriel	CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CAHN	Jean-Yves	CANCEROLOGIE POLE 5 CANCEROLOGIE
CARPENTIER	Patrick	CLINIQUE MEDECINE VASCULAIRE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
CARPENTIER	Françoise	CLINIQUE URGENCE POLE 1 SAMU SMUR
CESBRON	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE - BATIMENT J. ROGET FAC MEDECINE POLE 14 BIOLOGIE

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CHABARDES	Stephan	Clinique de Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	CLINIQUE ENDOCRINO DIABETO NUTRITION EDUCATION THERAPEUTIQUE / ENDOCRINOLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
CHAFFANJON	Philippe	CLINIQUE CHIRURGIE THORACIQUE, VASCULAIRE ET ENDOCRINIENNE
CHAVANON	Olivier	CLINIQUE DE CHIRURGIE CARDIAQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
CHIQUET	Christophe	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CHIROSEL	Jean-Paul	ANATOMIE - FACULTE DE MEDECINE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CINQUIN	Philippe	DPT D'INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES- POLE 17 SANTE PUBLIQUE
COHEN	Olivier	DELEGATION - HC FORUM
COUTURIER	Pascal	CLINIQUE MEDECINE GERIATRIQUE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
CRACOWSKI	Jean-Luc	Laboratoire de Pharmacologie
DE GAUDEMARIS	Régis	DPT MEDECINE & SANTE DU TRAVAIL POLE 17 SANTE PUBLIQUE
DEBILLON	Thierry	CLINIQUE REA. & MEDECINE NEONATALE POLE 9 COUPLE/ENFANT
DEMONGEOT	Jacques	BIOSTATISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
DESCOTES	Jean-Luc	CLINIQUE UROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
DYON	J.François	
ESTEVE	François	Dir. Equipe 6 U836 - ID17 /ESRF Grenoble Institut des Neurosciences
FAGRET	Daniel	CLINIQUE DE MEDECINE NUCLEAIRE POLE 13 IMAGERIE
FAUCHERON	Jean-Luc	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE ET DE L'URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
FAVROT	Marie Christine	DPT DE BIOLOGIE INTEGREE / CANCEROLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
FERRETTI	Gilbert	CLINIQUE RADIOLOGIE & IMAGERIE MEDICALE POLE 13 IMAGERIE
FEUERSTEIN	Claude	GIN
FONTAINE	Eric	CLINIQUE NUTRITION ARTIFICIELLE POLE 7 MED. AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
FRANCO	Alain	CLINIQUE VIEILLISSEMENT ET HANDICAP POLE 7 MED. AIGUE & COMMUNAUTAIRE

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

FRANCO	Alain	CLINIQUE VIEILLISSEMENT ET HANDICAP POLE 7 MED. AIGUE & COMMUNAUTAIRE
FRANCOIS	Patrice	DPT DE VEILLE SANITAIRE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
GARNIER	Philippe	
GAUDIN	Philippe	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR GERIATRIE CHISSE
GAY	Emmanuel	CLINIQUE NEUROCHIRURGIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
GIRARDET	Pierre	
GUIDICELLI	Henri	
HALIMI	Serge	CLINIQUE ENDOCRINO-DIABETO- NUTRITION POLE 6 DIGIDUNE
HOMMEL	Marc	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
JOUK	Pierre-Simon	DEPARTEMENT GENETIQUE ET PROCREATION POLE 9 COUPLE/ENFANT
JUVIN	Robert	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE - HOPITAL SUD POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
KAHANE	Philippe	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
KRACK	Paul	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
KRAINIK	Alexandre	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM POLE 13 IMAGERIE
LANTUEJOUL	Sylvie	DEPARTEMENT D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES PÔLE 14 BIOLOGIE
LE BAS	Jean-François	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM POLE 13 IMAGERIE
LEBEAU	Jacques	CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
LECCIA	Marie-Thérèse	CLINIQUE DERMATOLOGIE- VENEREOLOGIE- PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
LEROUX	Dominique	DEPARTEMENT BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE POLE 14 BIOLOGIE
LEROY	Vincent	CLINIQUE D'HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
LETOUBLON	Christian	CLINIQUE CHIRURGIE DIGESTIVE & URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
LEVERVE	Xavier	LABORATOIRE THERAPEUTIQUE UFR BIOLOGIE BAT 72 UJF BP 53X
LEVY	Patrick	PHYSIOLOGIE POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

LUNARDI	Joël	BIOCHIMIE ADN- POLE 9 COUPLE/ENFANT
MACHECOURT	Jacques	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
MAGNE	Jean-Luc	CLINIQUE CHIRURGIE VASCULAIRE & THORACIQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
MAITRE	Anne	Médecine du travail EPSP/DPT DE BIOLOGIE INTEGREE - POLE 14 BIOLOGIE - J.ROGET 4e ETAGE
MALLION	J. Michel	
MASSOT	Christian	CLINIQUE MEDECINE INTERNE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
MAURIN	Max	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX / BACTERIOLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
MERLOZ	Philippe	CLINIQUE CHIR. ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
MORAND	Patrice	DPT DES AGENTS INFECTIEUX / VIROLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
MOREL	Françoise	
MORO-SIBILOT	Denis	
MOUSSEAU	Mireille	ONCOLOGIE MEDICALE POLE 5 CANCEROLOGIE
MOUTET	François	CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
PASQUIER	Basile	
PASSAGIA	Jean-Guy	ANATOMIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	CLINIQUE REANIMATION POLE 2 ANESTHESIE-REANIMATION
PELLOUX	Hervé	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
PEPIN	Jean-Louis	CLINIQUE PHYSIOLOGIE SOMMEIL & EXERCICE - POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
PERENNOU	Dominique	SERVICE DE REEDUCATION POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
PERNOD	Gilles	CLINIQUE DE MEDECINE VASCULAIRE- POLE PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE - POLE 8
PIOLAT	Christian	Clinique de chirurgie infantile
PISON	Christophe	CLINIQUE PNEUMOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

PLANTAZ	Dominique	CLINIQUE MEDICALE PEDIATRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
POLACK	Benoît	DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE POLE 14 BIOLOGIE
POLLAK	Pierre	NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
PONS	Jean-Claude	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
RAMBEAUD	J Jacques	CLINIQUE UROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
REYT	Emile	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
ROMANET	J. Paul	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
SARAGAGLIA	Dominique	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE HOPITAL SUD
SCHAAL	Jean-Patrick	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
SCHMERBER	Sébastien	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
SEIGNEURIN	Daniel	DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES POLE 14 BIOLOGIE
SEIGNEURIN	Jean- Marie	DPT AGENTS INFECTIEUX POLE 14 BIOLOGIE
SELE	Bernard	DPT GENETIQUE & PROCREATION POLE 9 COUPLE/ENFANT
SESSA	Carmine	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
SOTTO	Jean-Jacques	
STAHL	Jean-Paul	CLINIQUE INFECTIOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
TIMSIT	Jean-François	CLINIQUE REANIMATION MEDICALE POLE 7 MED. AIGUE & COMMUNAUTAIRE
TONETTI	Jérôme	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
TOUSSAINT	Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE POLE 14 BIOLOGIE
VANZETTO	Gérald	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
VUILLEZ	Jean-Philippe	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
ZAOUI	Philippe	CLINIQUE NEPHROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
ZARSKI	Jean-Pierre	CLINIQUE HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE

LISTE DES MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

NOM	PRENOM	ADRESSE
BOTTARI	Serge	Département de Biologie Intégrée Pôle 14: Biologie
BOUTONNAT	Jean	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule Pôle 14: Biologie
BRENIER-PINCHART	M.Pierre	Département des agents infectieux Parasitologie Mycologie Pôle 14: Biologie
BRICAULT	Ivan	Clinique de radiologie et imagerie médicale Pôle 13: Imagerie
BRIOT	Raphaël	Pôle Urgence SAMU
CALLANAN-WILSON	Mary	Génétique IAB
CARAVEL	Jean-Pierre	Clinique de médecine Nucléaire Pôle 13: Imagerie
CRACOWSKI	Jean Luc	Laboratoire de Pharmacologie
CROIZE	Jacques	Département des agents infectieux Microbiovigilance Pôle 14: Biologie
DEMATTEIS	Maurice	Clinique de physiologie sommeil et exercice Pôle 12: Rééducation et physiologie
DERANSART	Colin	GIN - BATIMENT E. SAFRA Equipe 9
DETANTE	Olivier	Clinique de Neurologie
DROUET	Christian	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule Centre angiodème - Pôle 14: Biologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie - BATIMENT J. ROGET.
EYSSERIC	Hélène	Clinique de Médecine Légale Pôle 8: Pôle Pluridisciplinaire de Médecine
FAURE	Anne-Karen	Biologie de la procréation / CECOS Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
FAURE	Julien	Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
GARBAN	Frédéric	Unité clinique thérapie cellulaire Pôle 5 : Cancerologie
GAVAZZI	Gaëtan	Clinique médecine interne gériatrique Pôle 8 : Pôle pluridisciplinaire de Médecine
GRAND	Sylvie	Clinique de Radiologie et Imagerie Médicale Pôle 13 : Imagerie
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie de la procréation / CECOS Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
HOFFMANN	Pascale	Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique Pôle 9: Couple/enfant
JACQUOT	Claude	Clinique d'Anesthésie Pôle 2 : Anesthésie - Réanimations
LABARERE	José	Département de veille sanitaire Pôle 17 : Santé Publique
LAPORTE	François	Département de biologie intégrée Pôle 14: Biologie
LARDY	Bernard	Département de biologie et pathologie de la cellule - Laboratoire d'Enzymologie Pôle 14: Biologie
LARRAT	Sylvie	Département des agents infectieux Pôle 14: Biologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires

LISTE DES MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MALLARET	Marie-Reine	Unité d'Hygiène Hospitalière Pavillon E
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Département d'innovations technologiques Pôle 17 Santé Publique
MOUCHET	Patrick	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires Pôle 12 : Rééducation et physiologie
PACLET	Marie-Hélène	Département de biologie et pathologie de la cellule - Laboratoire d'Enzymologie Pôle 14: Biologie
PALOMBI	Olivier	Clinique de neurochirurgie Pôle 3 : Tête et cou et chirurgie réparatrice
PASQUIER	Dominique	Département d'anatomie et cytologie pathologiques Pôle 14 : Biologie
PELLETIER	Laurent	Centre d'innovation biologique
PAYSANT	François	Clinique de Médecine Légale Pôle 8: Pôle Pluridisciplinaire de Médecine
RAY	Pierre	Biologie de la reproduction Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
RENVERSEZ	J.Charles	Département de biologie intégrée Biochimie et Biologie Moléculaire Pôle 14 : Biologie
RIALLE	Vincent	Laboratoire TIMC LA TRONCHE
SATRE	Véronique	Génétique chromosomique Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
STANKE-LABESQUE	Françoise	Laboratoire de Pharmacologie
STASIA	Marie-Josée	Département de biologie et pathologie de la cellule Pôle 14: Biologie
TAMISIER	Renaud	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires Pôle 12 : Rééducation et physiologie
WEIL	Georges	Biostatistiques et Informatique Médicale Pôle 17 Santé Publique

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-François Payen, pour me faire l'honneur de présider cette thèse, pour votre disponibilité, votre investissement, et votre dynamisme.

A Monsieur le Professeur Pierre Albaladejo, pour me faire l'honneur d'accepter de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Olivier Chabre, pour me faire l'honneur de juger mon travail.

A Mme le Docteur Claude Jacquot, pour m'avoir permis de réaliser ce travail dans votre service et me faire l'honneur de juger mon travail.

A Monsieur le Docteur Denis Monneret, pour ton investissement passionné, ta sympathie, ta patience pendant de longues après-midi excel et pour me faire l'honneur de juger mon travail.

A Monsieur le Docteur Marc Vinclair, pour ton aide constante, ta patience légendaire, ta bonne humeur. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur Christophe Broux, merci de m'avoir fait confiance pour ce travail, de ta disponibilité. Merci de ton soutien.

Merci à l'ensemble des personnes ayant participé à ce travail : notamment l'ensemble des personnels de réanimation (infirmiers, aide soignant, ...) et des blocs opératoires, ceux du CIC (merci Adeline pour tes conseils). Jocelyne, Virginie, merci pour votre enthousiasme constant. Merci aux médecins et internes qui m'ont aidé à inclure les patients et mention très spéciale à Thibault dont l'investissement a été indispensable à l'aboutissement du travail.

Merci aux anesthésistes qui m'ont communiqué leur passion, et qui me servent d'exemples quotidiennement : aux Grenoblois sans oublier les « Sudiens » dont je garde toujours un agréable souvenir, aux Voironnais pour leur confiance, leur sympathie, aux « Mutualiens » pour leur enseignement et leur confiance, aux Chambériens pour leur sympathie, à ceux que j'ai pu côtoyer dans les diverses cliniques, aux co-internes qui m'ont permis de passer des bons moments en réa.

Merci aux Anneciens de m'accorder leur confiance,

Merci du soutien de mes amis

A mes parents soutiens permanents,

A Lulu

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

ACTH : Adreno CorticoTropic Hormone

CBG: Cortisol Binding Globuline

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CNIL: Commission Nationale Informatique et Liberté

CV : Coefficient de Variation

DS : Déviation Standard

HSHC : Hemisuccinate d'Hydrocortisone

HTA : Hypertension artérielle

IL : Interleukine

ICU: Intensive Care Unit

IGS2: Indice de Gravité Simplifié 2

IMC : Indice de masse corporelle

ISS: Injury Severity Score

PFC: Plasma Frais Congelé

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SOFA CV: SOFA Cardio-vasculaire

TNF : Tumor Necrosis Factor

Vs Versus

RESUME

Objectif : Evaluer l'impact hémodynamique d'un traitement substitutif par hemisuccinate d'hydrocortisone (HSHC) aux patients en détresse vitale jusqu'à la 48^{ème} heure suivant une injection unique d'etomidate pour faciliter l'intubation trachéale en situation préhospitalière ou au déchocage.

Type d'étude : étude prospective monocentrique interventionnelle randomisée en double aveugle en intention de traiter.

Patients et méthodes : 49 patients dans le groupe placebo et 48 patients dans le groupe traité par une administration intraveineuse continue de 200mg par jour d'HSHC de la 6^{ème} à la 48^{ème} heures ont été inclus entre juillet 2008 et juillet 2010. Les patients ont été hospitalisés dans les services de réanimation du CHU de Grenoble. Une évaluation de la fonction surrénalienne par un test de stimulation par 250 µg d'ACTH était effectuée 5 heures après l'injection d'etomidate. L'imputabilité de l'etomidate dans l'insuffisance surrénalienne était attestée par les dosages réguliers du composé S sérique jusqu'à la 48^{ème} heure.

Résultats : La proportion de patients nécessitant un support par amines vasopresseuses était comparable dans le groupe placebo par rapport au groupe traité par HSHC à la 12^{ème} heure : 34 (69%) vs 30 (62,5%) ; p=0,47, 24^{ème} heure : 26 (53%) vs 21 (44%) ; p=0,36 et 48^{ème} heure : 22 (45%) vs 17(35%) ; p=0,34 après l'administration d'etomidate. Les durées de traitement vasopresseur, de séjour en réanimation, de ventilation mécanique et la mortalité au 28^{ème} jour étaient comparables. Il a été mis en évidence une diminution statistiquement significative des posologies horaires de noradrénaline pendant la durée du traitement dans le groupe HSHC par rapport au groupe placebo. Le nombre de complications infectieuses n'était pas supérieur dans le groupe HSHC. Les niveaux de glycémie étaient supérieurs pendant la durée du traitement dans le groupe traité mais le nombre de patients traités par insuline était comparable.

Conclusion : Le traitement substitutif par HSHC des patients de réanimation ayant reçu une injection unique d'etomidate a un impact mineur sur l'état hémodynamique. Cette étude ne permet pas de recommander cette substitution systématique pour des raisons hémodynamiques dans cette population de patients.

ABSTRACT

Objective : To evaluate the hemodynamic effect of an hydrocortisone traitement until the 48st hour after etomidate administration to facilitate endotracheal intubation for patients with vital distress.

Study Design: Placebo-controlled, randomized, double blinded, monocenter, in intention to treat study.

Patients and Methods: 49 patients received placebo and 48 received 200 mg of hydrocortisone continuously during 42 hours after etomidate administration. They were enrolled between July 2008 and July 2010 in Surgical Intensive Care Units (ICUs) of the Grenoble University's Hospital. Corticotropin test was performed 5 hours after etomidate administration. Etomidate-related adrenal inhibition was defined by the combination of a rise in cortisol less than 250 nmol/l (9 µg/dl) after ACTH stimulation and an excessive accumulation of serum 11β-deoxycortisol concentrations (> 8nmol/l) at baseline.

Results: The number of patients requiring vasopressive therapy was not statistically different between the two groups at the 12st hour 34 (69%) vs 30 (62,5%) ; p=0,47, 24st hour : 26 (53%) vs 21 (44%) ; p=0,36 and 48st hour : 22 (45%) vs 17(35%) ; p=0,34 after etomidate administration. Durations of vasopressor therapy, mechanical ventilation, ICU lenght of stay, and mortality at day 28 were similar. The reduction of Norepinephrine dose was significantly greater in the hydrocortisone group than in the placebo group during the 42 hours of traitement. Episodes of superinfection were similar. Blood glucose levels were higher in the hydrocortison group but proportions of patients needed insulin were similar.

Conclusion: Hydrocortison traitement after etomidate administration to facilitate endotracheal intubation for patients with vital distress during the first 48 hours does not significantly improve the hemodynamic status of these patients.

INTRODUCTION

L'etomidate est un hypnotique intraveineux, introduit en anesthésie depuis de nombreuses années [1]. Il induit une perte de conscience en 5 à 15 secondes et possède une courte durée d'action (4 à 6 minutes). Il n'a que peu d'effet de diminution de la pression artérielle et du débit cardiaque, et permet le maintien de la balance énergétique du myocarde et de la pression de perfusion cérébrale. Il n'induit qu'une faible dépression respiratoire [2]. Ces propriétés font de l'etomidate le médicament le plus utilisé pour les inductions anesthésiques chez l'adulte fragile sur le plan cardio-vasculaire, et au cours de l'induction en séquence rapide pour faciliter l'intubation trachéale chez le patient en détresse vitale [3-7]. L'induction en séquence rapide est définie par l'administration rapide d'un hypnotique intraveineux puis immédiatement après d'un curare d'action rapide afin d'induire une perte de conscience et un relâchement musculaire bref et rapidement réversible. Une conférence d'experts de la Société Française d'Anesthésie Réanimation en 1999 recommande pour la réalisation d'une induction en séquence rapide en situation extrahospitalière, d'utiliser l'etomidate (0,3-0,5 mg/kg) comme hypnotique dans cette procédure afin de permettre l'intubation trachéale.

L'administration d'etomidate en perfusion de plusieurs heures est proscrite car elle provoque une augmentation de la mortalité des patients de réanimation [8, 9] liée à la suppression prolongée de la fonction du cortex surrénalien par inhibition réversible de la 11 β -hydroxylase. Cette enzyme permet la transformation du composé S en cortisol (et de la deoxycorticostérone en corticostérone, précurseur de l'aldostérone) [10]. Son inhibition entraîne donc une accumulation de composé S au niveau plasmatique. L'etomidate n'est donc utilisé à l'heure actuelle qu'en injection unique.

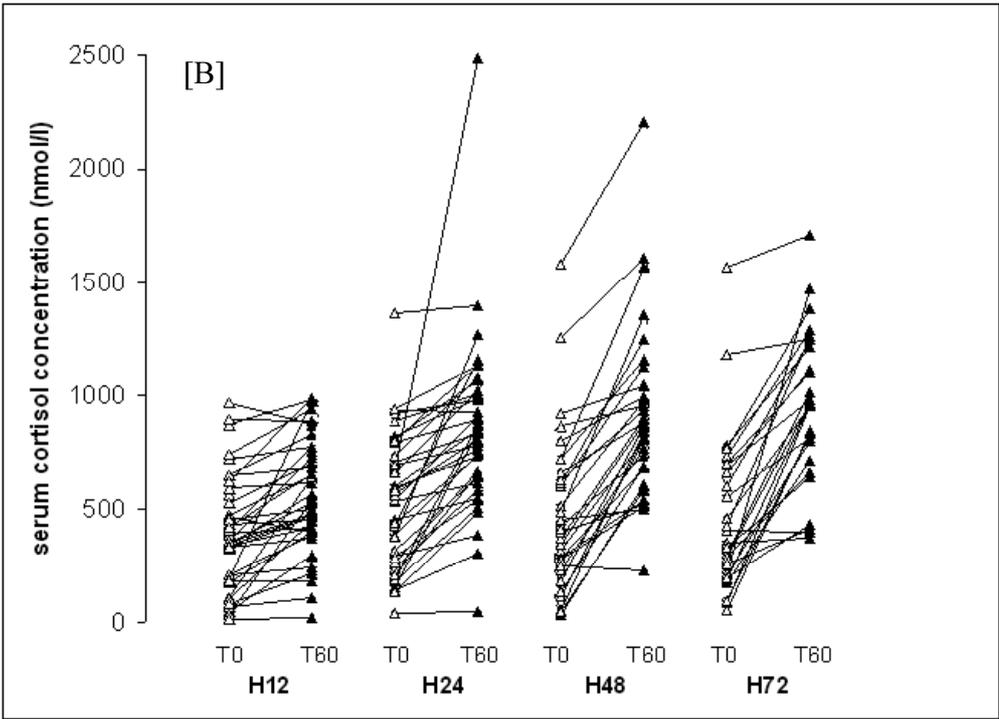
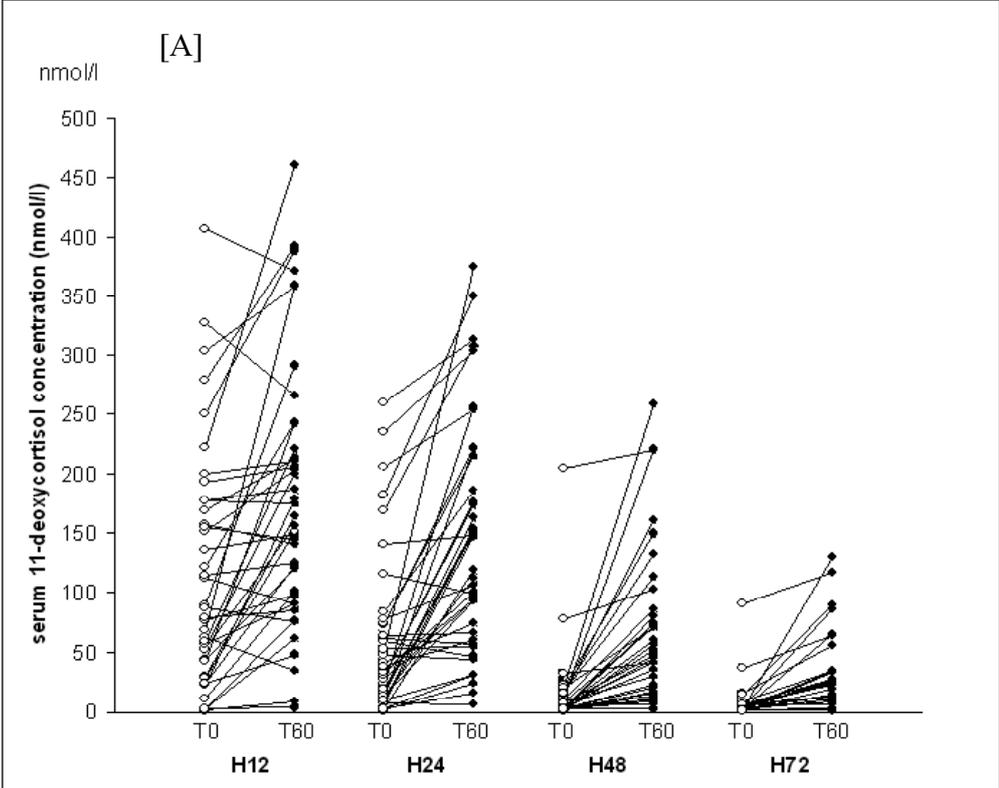
L'insuffisance surrénalienne en réanimation a été particulièrement étudiée chez le patient polytraumatisé [11, 12], dans l'état de choc hémorragique [13], chez le patient traumatisé crânien [14, 15] et le choc septique [16]. Son mécanisme dans ces circonstances pathologiques serait notamment lié à la production accrue de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF α). L'insuffisance surrénalienne est associée chez le malade de réanimation nécessitant une ventilation mécanique à une instabilité hémodynamique plus marquée, et des dysfonctions d'organes significativement plus importantes [17], or l'importance de la stabilité hémodynamique des patients en détresse vitale lors des premières heures de prise en charge a été démontrée dans plusieurs situations dont le polytraumatisme [18], le traumatisme crânien grave [19, 20] et le choc septique [21]. La mise en évidence d'une insuffisance surrénalienne

chez un patient en choc septique peut justifier l'emploi d'un traitement substitutif par Hemisuccinate d'Hydrocortisone (HSHC) (100-300 mg/j). En 2002, Annane et al ont montré dans une cohorte de 289 patients en état de choc septique, que l'emploi d'un traitement substitutif par HSHC (100-300 mg/j) pendant 7 jours permettait une diminution significative de la mortalité et de la durée du traitement vasopresseur [22] chez les patients ayant une réponse anormale au test à l'ACTH. Cependant, Sprung et al en 2008, dans une cohorte de 499 patients en état de choc septique, n'ont pas confirmé ces résultats en terme d'amélioration de la survie chez les patients traités par HSHC (étude CORTICUS), en revanche l'état de choc était corrigé plus rapidement par ce traitement [23]. Dans ces études, le rôle de l'etomidate comme facteur aggravant l'insuffisance surrénalienne, avec majoration de la morbidité et de la mortalité, n'a pas été clairement établi et bien que des avis d'experts recommandent l'abandon pur et simple de ce produit [24], les alternatives à l'etomidate sont actuellement limitées au moment d'une induction anesthésique d'un patient en état hémodynamique instable [25].

Une autre inconnue concernait la durée du blocage cortico-surrénalien induit par l'etomidate, les études précédentes s'étant appuyées sur des critères de jugement insuffisants (pas de dosage du composé S). Nous avons montré dans une cohorte de 40 patients sans sepsis associé et admis en réanimation pour une détresse vitale qu'une injection unique d'etomidate provoquait un blocage réversible de la fonction cortico-surrénalienne pendant 48 heures [26] (Figure 1). L'imputabilité de l'etomidate dans ce blocage a été affirmée par les dosages réguliers du composé S plasmatique et des tests de stimulation surrénaliens par 250µg d'ACTH. L'association d'un taux sérique basal de composé S supérieur à 8 nmol/l et d'une réponse anormale au test à l'ACTH définissait l'insuffisance surrénalienne induite par l'etomidate. Selon ces critères de jugement, 80% des patients ont présenté un blocage de la fonction cortico-surrénalienne à H12, pour devenir 9% et 7% à H48 et à H72, respectivement. De plus, les posologies de noradrénaline à H24 ont été plus élevées chez les patients ayant un blocage de la fonction surrénalienne induit par l'etomidate.

L'objectif de cette étude a été de déterminer si un traitement substitutif par HSHC chez des patients ayant reçu une injection unique d'etomidate pouvait avoir un impact hémodynamique significatif le temps de ce blocage hormonal. L'impact hémodynamique a été jugé sur le statut cardiovasculaire et les besoins en traitement vasopresseur à la phase précoce du séjour en réanimation.

Figure 1 : Evolution des concentration sanguines du composé S (11-dexycortisol) [A] et du cortisol [B] avant (T0) et 60 minutes après (T60) un test de stimulation à l'ACTH. D'après [26].



MATERIEL ET METHODES

Type d'étude

Il s'agissait d'une étude prospective, randomisée, contrôlée, en double aveugle, monocentrique. Elle s'est déroulée au Pôle Anesthésie-Réanimation du CHU de Grenoble (déchocage, bloc des urgences, réanimation polyvalente chirurgicale, unité de réanimation cardio-vasculaire et thoracique, réanimation neurochirurgicale) du 25 juillet 2008 au 1^{er} juillet 2010 auprès des patients en détresse vitale ayant bénéficié, en pré-hospitalier, au déchocage ou immédiatement à l'admission en réanimation, d'une intubation trachéale après injection unique d'etomidate.

Population étudiée

Les patients ont été inclus selon les critères suivants : âge compris entre 18 et 80 ans, formulaire de consentement éclairé signé par le patient ou par la personne de confiance. Les critères d'exclusion ont été les suivants : femmes enceintes, insuffisance surrénale chronique, traitement en cours par antifongiques : kétoconazole (Kétoderm®, Nizoral®) ou fluconazole (Triflucan®, Béagyne®), traitement par corticoïdes durant les 6 derniers mois et/ou initié hors protocole d'étude, choc septique avec au moins deux défaillances d'organes ou systèmes, probabilité de survie inférieure à 48 heures, refus du patient ou de la personne de confiance.

Aspects réglementaires

Une randomisation avec un rapport 1:1 a été réalisée avec attribution aléatoire d'un traitement selon la grille de randomisation fournie et validée par le Centre d'Investigation Clinique de Grenoble: soit 200mg par jour d'HSHC pendant 42 heures, soit un placebo pendant 42 heures. L'étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Sud-Est V. Aucun patient n'a été inclus dans l'étude sans que toutes les exigences régies par la loi française n'aient été satisfaites. Lorsque les patients n'étaient pas à même de recevoir une information ou de formuler un consentement, le consentement éclairé d'un proche était recherché puis dès que l'état de santé du patient le permettait, le consentement du patient inclus était recherché. L'ensemble de ces informations a été résumé dans une notice d'information qui était remise au patient, au membre de la famille ou la personne de confiance (annexe).

La base de données informatique a été réalisée selon les critères exigés par la commission nationale informatique et liberté (CNIL).

Variables mesurées et méthodes de mesure :

- Données cliniques

Si le patient satisfaisait aux critères d'inclusion, il était effectué le recueil des données cliniques établit au moment de l'injection de l'etomidate (H0) : sexe, poids, âge, posologie d'etomidate administrée, antécédents du patient, indication de l'intubation trachéale, scores de gravité : Indice de Gravité Simplifié 2 (IGS2) , Injury Severity Score (ISS) et composante cardio-vasculaire du score Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) puis au différents temps après l'injection (H5, H6, H12, H24 et H48) : Score de Glasgow, pression artérielle (systolique, diastolique, moyenne), fréquence cardiaque, diurèse, posologies horaires d'amines vasopressives (Adrénaline, Noradrénaline, Dopamine) et de Dobutamine, quantification du remplissage vasculaire (cristalloïdes et/ou colloïdes), de la transfusion de produits sanguins labiles (Culots globulaires, Plasma frais congelés, Plaquettes), quantification de l'autotransfusion par recueil avec systèmes de transfusion autologue, posologies d'insuline, estimation du score SOFA et de sa composante cardio-vasculaire (SOFA CV). Le score SOFA décrit en 1996 [27] permet de quantifier, par une grille de cotation de 0 à 4 par organe ou système, les différentes défaillances présentées. Un score de 0 pour un système ou organe correspondant à l'absence de défaillance alors qu'un score de 4 décrit une défaillance grave. Pour le système cardio-vasculaire un score à 3 est définit par un besoin en dopamine supérieur à 5 µg/kg/min ou en adrénaline inférieur ou égal à 0,1µg/kg/min ou en noradrénaline inférieur ou égal à 0,1 µg/kg/min en perfusion continue pendant au moins une heure ; un score à 4 est définit par un besoin en dopamine supérieur à 15 µg/kg/min ou en adrénaline supérieur à 0,1µg/kg/min ou en noradrénaline supérieur à 0,1µg/kg/min. Un score de SOFA cardiovasculaire égal à 0, 1 ou 2 signifiant l'absence de tout traitement vasopresseur.

Les données cliniques suivantes étaient recueillies à la fin du séjour en réanimation : durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, durée du traitement vasopresseur (adrénaline, noradrénaline, dopamine), mortalité à 28 jours après l'admission en réanimation, complications potentiellement imputables au traitement (infection, hémorragie digestive).

-Données biologiques :

Le recueil des données biologiques comportait les dosages du cortisol plasmatique total, de l'albuminémie et du composé S avant et après test de stimulation surrénalien par administration intraveineuse directe de 250µg de 1-24 ACTH (Synacthène® Novartis Pharma Rueil-Malmaison, France) (H5 et H6) avant traitement par HSHC ou placebo, puis dosage du

composé S, du cortisol et de l'albumine à H12, H24 et H48 suivant l'intubation trachéale. Le cortisol sérique a été dosé au laboratoire de biochimie du CHU de Grenoble (Département de Biochimie Toxicologie Pharmacologie), par méthode électrochimiluminescente sur automate (MODULAR[®], Roche Diagnostics). Le domaine de mesure était de 0,5 à 1750 nmol/L (0,18-634 µg/L), les concentrations supérieures étant diluée par défaut au 1/10^{ème}. Le coefficient de variation (CV) intra-série était inférieur à 2% et le CV inter-série inférieur à 3%. La sensibilité analytique était de 0,5 nmol/L (0,18µg/L) et la sensibilité fonctionnelle de 8,5nmol/L (3,08µg/L). Le composé S sérique a été dosé dans le même laboratoire, selon une méthode radioimmunologique utilisant le principe de compétition. Etant données les potentielles concentrations élevées en composé S, les échantillons ont été dosés en duplicate : pur et dilué au 1/10^{ème}. Le domaine de mesure était de 0,3 à 65ng/mL et la sensibilité analytique de 0,11ng/mL. Le CV intra-série était inférieur à 8% et le CV inter-série inférieur à 15%. Les autres analyses biologiques ont été effectuées à H5, H12, H24 et H48 : Ionogramme plasmatique, PaO₂, PaCO₂, pH artériel, Bicarbonates, créatininémie, hémogramme, lactatémie, protidémie, glycémie, bilirubinémie.

- **Définitions des tests**

L'imputabilité de l'etomidate dans la survenue de l'insuffisance surrénalienne a été déterminée par le dosage sanguin du composé S, substrat de la 11β-hydroxylase. L'association d'un taux sérique basal de composé S supérieur à 8 nmol/l et d'une réponse anormale au test à l'ACTH définissait l'insuffisance surrénalienne induite par l'etomidate [26]. Une réponse anormale au test à l'ACTH a été défini par une augmentation de la cortisolémie 60 minutes après stimulation par 250µg d'ACTH inférieure à 250 nmol/L [13, 28-30]. En effet, le blocage de la 11β-hydroxylase par l'etomidate entraîne une accumulation du précurseur du cortisol (composé S) au niveau plasmatique éventuellement associé à une réponse insuffisante de la glande surrénale en cas de stimulation. L'accumulation plasmatique de composé S décroît progressivement au cours du temps témoignant de l'effet réversible de l'etomidate.

Une insuffisance surrénalienne d'origine centrale (hypothalamo-hypophysaire) a été défini par l'association d'une cortisolémie basale inférieure à 276 nmol/l et d'une réponse normale au test à l'ACTH.

Préparation et administration du médicament :

Les médicaments pour le groupe traité et pour le groupe placebo ont été préparés par une infirmière indépendante de l'unité de soin du patient et ne participant pas à sa prise en charge. Le groupe était défini par une grille de randomisation avec une pellicule opaque à gratter et indiquant le traitement à administrer pour chaque patient. Selon le groupe du patient, il était préparé dans une seringue opaque soit un mélange comprenant 200mg d'HSHC et 50ml de sérum salé à 0.9% pour le groupe HSHC, soit 50ml de sérum salé à 0.9% pour le groupe placebo. Une dose de charge de 50 mg d'HSHC (ou équivalent placebo) soit 12,5ml a été administrée en 30 minutes au pousse seringue électrique à H6 après réalisation des dosages de cortisol et de composé S puis les 150 mg (37,5ml) restant étaient administrées au pousse seringue électrique jusqu'à H24. La seringue était changée à H24, préparée dans les conditions similaires à la première et l'administration était poursuivie en continue sans dose de charge jusqu'à H48. En cas de sortie de réanimation du patient avant H48, le traitement était interrompu.

Aucune personne prenant en charge le patient, recueillant les données, ou participant à l'étude n'avait connaissance du traitement administré. Le patient et ses proches n'en avaient pas non plus connaissance.

Critères de jugement :

Le critère principal de jugement était une diminution de 50% de la proportion de patients ayant un score SOFA cardio-vasculaire égal à 3 ou 4 à H24 après l'injection d'etomidate dans le groupe traité par HSHC par rapport au groupe placebo.

Les critères secondaires de jugement étaient la durée de ventilation mécanique et de séjour en réanimation, la durée de traitement vasopresseur (adrénaline, noradrénaline, dopamine), les posologies horaires des traitements vasopresseurs à H12, H24 et H48, la proportion de patients ayant un score SOFA cardio-vasculaire égal à 3 ou 4 à H12 et H48, la glycémie et le nombre de patients traités par insuline jusqu'à H48, la mortalité à 28 jours après l'admission en réanimation. Une hypoglycémie sévère était défini par une glycémie inférieure à 2,2nmol/l [31, 32].

Cette étude a été enregistrée sur ClinicalTrials.Gov Numéro NCT00862381

Calcul du nombre de sujets nécessaires :

Compte tenu d'une incidence attendue de 53% de patients avec un score SOFA cardiovasculaire à 3 ou 4 à la 24^{ème} heure [26], l'hypothèse de ce travail était une diminution de 50% de cette incidence au cours d'un traitement par HSHC (soit 26%). Un collectif de 50 patients dans le groupe HSHC et de 50 patients dans le groupe placebo était nécessaire pour obtenir une puissance statistique suffisante, dotée d'un risque β de 20% et d'un risque α de 5%.

Une analyse intermédiaire à l'issue de l'inclusion de 50 patients a été programmée, puis l'analyse statistique finale a été effectuée à l'issue de l'inclusion de la totalité des patients. En cas de sortie prématurée du patient de l'étude ou de données manquantes, les données disponibles ont été maintenues dans l'analyse (étude en intention de traiter).

Stratégie d'analyse statistique :

Les résultats ont été exprimés en médiane (extrêmes) pour les variables quantitatives. Pour les variables qualitatives, les données ont été exprimées en effectif (pourcentage). Les deux groupes ont été comparés par Analyse de variance (ANOVA) un facteur pour les variables continues et test du Chi2 pour les comparaisons de proportions.

L'analyse de l'évolution des posologies de noradrénaline jusqu'à la 48^{ème} heure, était effectuée par ANOVA mesures répétées, puis par ANOVA un facteur pour la comparaison des posologies de noradrénaline sous traitement versus avant traitement. En cas d'ANOVA significative, un test post hoc de Scheffé était effectué afin de déterminer à quel temps la différence était significative. Le seuil de significativité a été fixé au risque α de 5% (valeur de $p < 0,05$).

Toutes les analyses étaient effectuées avec le logiciel Statview version 5.0 (SAS Institute Inc.).

RESULTATS

103 patients ont été éligibles, 6 ont été exclus (2 patients mineurs, 1 patient sous traitement corticoïde préalable, 2 refus de consentement, 1 patient sous assistance circulatoire). Les données démographiques de la population étudiée ont été comparables dans les deux groupes (Tableau 1). Il y a eu 60 patients pris en charge pour un traumatisme dont 18 patients pour un traumatisme crânien grave défini par un score de Glasgow inférieur à 9. Trois patients ont été pris en charge pour un sepsis.

Tableau 1: Caractéristiques démographiques des 97 patients à l'inclusion.

Caractéristiques :	Placebo (n=49)	HSHC (n=48)	p
Age (années)	45 (19:80)	52 (18:76)	ns
Sexe Masculin (n)	32 (65%)	31 (65%)	ns
Poids (kg)	75 (46:95)	70 (50:140)	ns
Posologie etomidate (mg)	20 (15:40)	20 (12:40)	ns
(mg/kg)	0,33 (0,21:0,73)	0,32 (0,19:0,62)	ns
Antécédents (n) :			
HTA	10 (20%)	13 (27%)	ns
Coronaropathie	5 (10%)	6 (13%)	ns
Insuffisance cardiaque	2 (4%)	2 (4%)	ns
Obésité (IMC >30)	9 (18%)	8 (17%)	ns
Diabète	6 (12%)	8 (17%)	ns
IGS2	42 (13:83)	45 (19:82)	ns
ISS	27 (4:66)	25 (4:50)	ns
Indication de l'intubation (n) :			
Traumatisme dont :	33 (67%)	27 (56%)	ns
- Traumatisme crânien grave	7 (14%)	11 (23%)	ns
- Polytraumatisme	24 (49%)	18 (37%)	ns
Hémorragie sous arachnoïdienne	5 (10%)	5 (10%)	ns
Intoxication médicamenteuse volontaire	5 (10%)	7 (15%)	ns
Sepsis sans choc	1 (2%)	2 (4%)	ns
Autres	5 (11%)	7 (15%)	ns

Données exprimées en médianes (extrêmes) ou en nombre (%). Ns : non significatif ($p > 0,05$)

33 (67%) patients dans le groupe placebo et 31 (65%) dans le groupe HSHC ont présenté un score SOFA CV égal à 3 ou 4 avant traitement à H6. Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients ont été comparables dans les deux groupes avant le début du traitement (Tableau 2). Les scores de Glasgow au moment de l'administration de l'etomidate ont été comparables dans le groupe placebo et dans le groupe HSHC a respectivement 12 (3:15) vs 9 (3:15) ; p=0,10 (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et biologiques des patients avant traitement.

	Placebo (n=49)	HSHC (n=48)	p
Score de Glasgow avant intubation	12 (3:15)	9 (3:15)	0,10
Caractéristiques cliniques avant traitement (H6):			
Pression artérielle systolique (mmHg)	119 (78:177)	120 (66:171)	0,99
Pression artérielle diastolique (mmHg)	65 (40:95)	61 (40:94)	0,49
Pression artérielle moyenne (mmHg)	85 (53:122)	83 (52:105)	0,50
Fréquence cardiaque (battements/min)	75 (50:165)	79 (50:130)	0,44
SOFA Cardio-vasculaire	3 (0:4)	4 (0:4)	0,63
Posologie horaire de noradrénaline (µg/kg/min)	0,04 (0:0,83)	0,14 (0:0,95)	0,77
Données biologiques avant traitement :			
Leucocytes (Giga/ml)	11,0 (2,2:21,1)	12,1 (2,6:29,6)	0,22
Hémoglobine (g/l)	114 (74:152)	113 (74:155)	0,87
Plaquettes (Giga/l)	178 (38:418)	191 (75:409)	0,16
Sodium (mmol/l)	141 (135:152)	141 (124:154)	0,26
Potassium (mmol/l)	3,9 (2,8:5,0)	3,9 (2,9:6,3)	0,37
Protidémie (g/l)	50 (21:82)	57 (26:71)	0,16
Créatininémie (µmol/l)	67 (26:639)	71 (31:301)	0,80
Glycémie (mmol/l)	7,5 (3,8:19,7)	7,4 (3,8:16,1)	0,77
Lactate artériel (mmol/l)	1,8 (0,8:10,5)	1,9 (0,7:8,9)	0,61

Données exprimées en médiane (extrêmes).

Le nombre de patients n'ayant pas reçu la totalité du traitement a été de 10 (20%) dans le groupe placebo et de 10 (21%) dans le groupe HSHC : 7 dans le groupe placebo et 9 dans le groupe HSHC sont sortis de réanimation avant la 48^{ème} heure du fait de l'amélioration de leur état de santé, 2 dans le groupe placebo et 1 patient dans le groupe HSHC sont décédés avant la 48^{ème} heure. 1 patient n'a jamais reçu aucun traitement dans le groupe placebo.

45 patients dans chaque groupe ont effectivement bénéficié d'un test à l'ACTH à H5 : 79/90 (88%) ont présenté une réponse anormale au test à l'ACTH. 38/45 (84%) dans le groupe placebo et 41/45 (91%) dans le groupe HSHC (soit la totalité des patients présentant une réponse anormale au test à l'ACTH) ont présenté une insuffisance surrénalienne induite par l'etomidate selon les critères précédemment décrits (association d'un taux sérique basal de composé S supérieur à 8 nmol/l et d'une réponse anormale au test à l'ACTH). 3 (7%) patients dans le groupe placebo et 4 (9%) dans le groupe HSHC ont présenté une insuffisance surrénalienne d'origine centrale isolée. 4 (9%) patients dans le groupe placebo n'ont pas présenté de critère d'insuffisance surrénalienne (mais présentaient un blocage de la 11 β -hydroxylase : composé S > 8nmol/l). Les taux sériques hormonaux avant et après stimulation par ACTH étaient comparables dans les deux groupes (Tableau 3).

Tableau 3 : Exploration de la fonction surrénalienne de la population étudiée.

	H5		Après test à l'ACTH (H6)		H12		H24		H48	
	Placebo (n=47)	HSHC (n=46)	Placebo (n=45)	HSHC (n=45)	Placebo (n=44)	HSHC (n=39)	Placebo (n=41)	HSHC (n=39)	Placebo (n=33)	HSHC (n=31)
Cortisol, nmol/l	317 (14:761)	279 (25:1423)	422 (99:1109)	425 (183:1342)	447 (93:1207)	1383* (452:3043)	368 (11:1743)	1105* (193:3337)	334 (13:1238)	1009* (222:1691)
Delta Cortisol, nmol/l			85 (-3 :488)	91 (-92:294)						
Composé S, nmol/l	81 (4:473)	121 (3:450)	147 (40:544)	165 (12:453)	115 (4:438)	62 (12:434)	32 (7:228)	20 (5:198)	11 (3:82)	10 (5:91)
Delta Composé S, nmol/l			73 (-28:201)	53 (-108:151)						

Données exprimées en médiane (extrêmes) ; n : nombre de patients ayant effectivement bénéficié des dosages hormonaux à chaque temps. Les taux plasmatiques de cortisol sont initialement comparables entre les deux groupes puis diffèrent significativement après traitement. Les taux plasmatiques de composé S sont comparables entre les deux groupes à chaque temps et diminuent régulièrement après H6 dans les deux groupes.

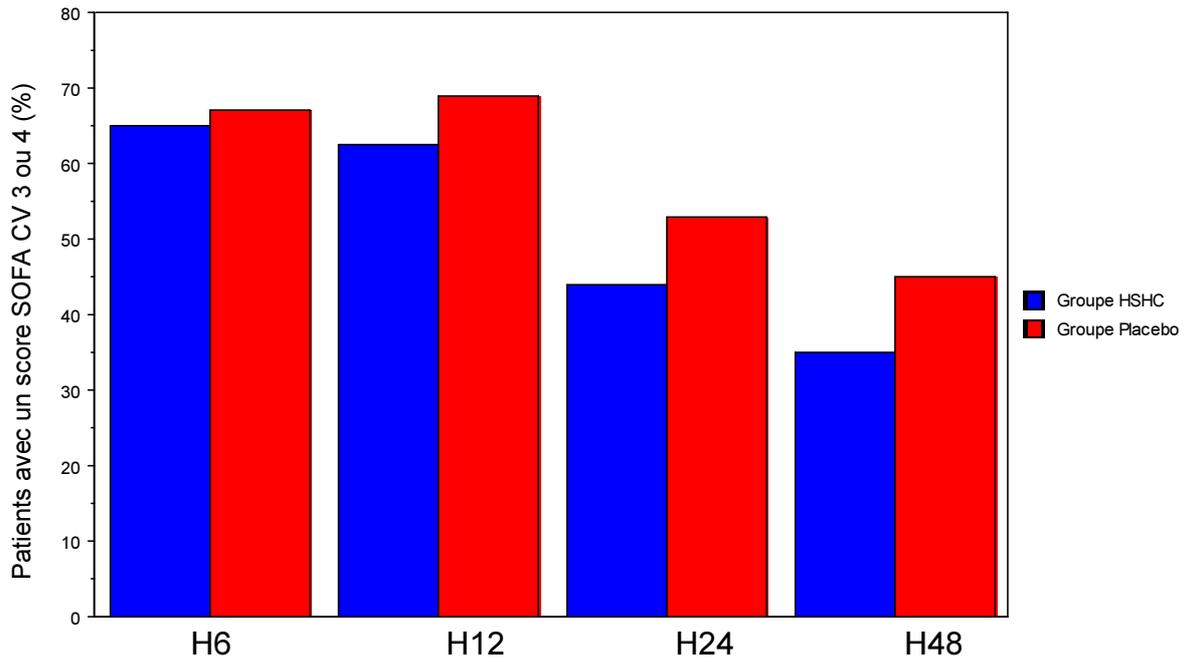
* $p < 0,05$ HSHC vs Placebo au temps H.

L'albuminémie a été comparable à chaque temps entre le groupe HSHC et le groupe placebo (Annexe).

La proportion de patients présentant un score SOFA cardio-vasculaire égal à 3 ou 4 à H24 a été de 53 % dans le groupe placebo et de 44 % dans le groupe HSHC ($p=0,36$) (Figure 2).

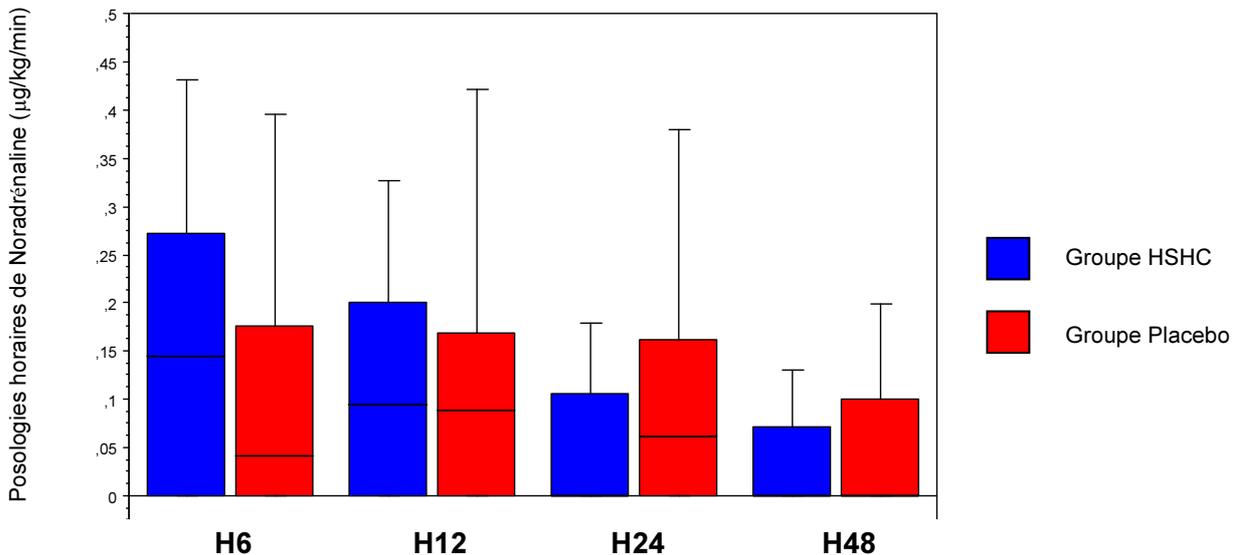
La proportion de patient nécessitant un support par amines vasopressives (SOFA CV 3 ou 4) a été comparable dans le groupe placebo par rapport au groupe HSHC à H12 et H48 a respectivement 69% vs 62,5% ; $p=0,47$ à H12 et 45% vs 35% ; $p=0,34$ à H48 (Figure 2). Une diminution des posologies horaires de noradrénaline a été observée dans le groupe HSHC entre H6 et H48 par rapport au groupe placebo ($p=0,0032$). (Figure 3, Tableau 4).

Figure 2 : Proportion de patients nécessitant un traitement vasopresseur (SOFA CV 3 ou 4) entre la 6^{ème} et la 48^{ème} heure après injection d'etomidate.



La proportion de patients nécessitant un traitement vasopresseur (SOFA CV 3 ou 4) a été comparable entre les deux groupes avant traitement et pendant la durée du traitement.

Figure 3 : Posologies horaires de Noradrénaline entre la 6^{ème} et la 48^{ème} heure après injection d'etomidate.

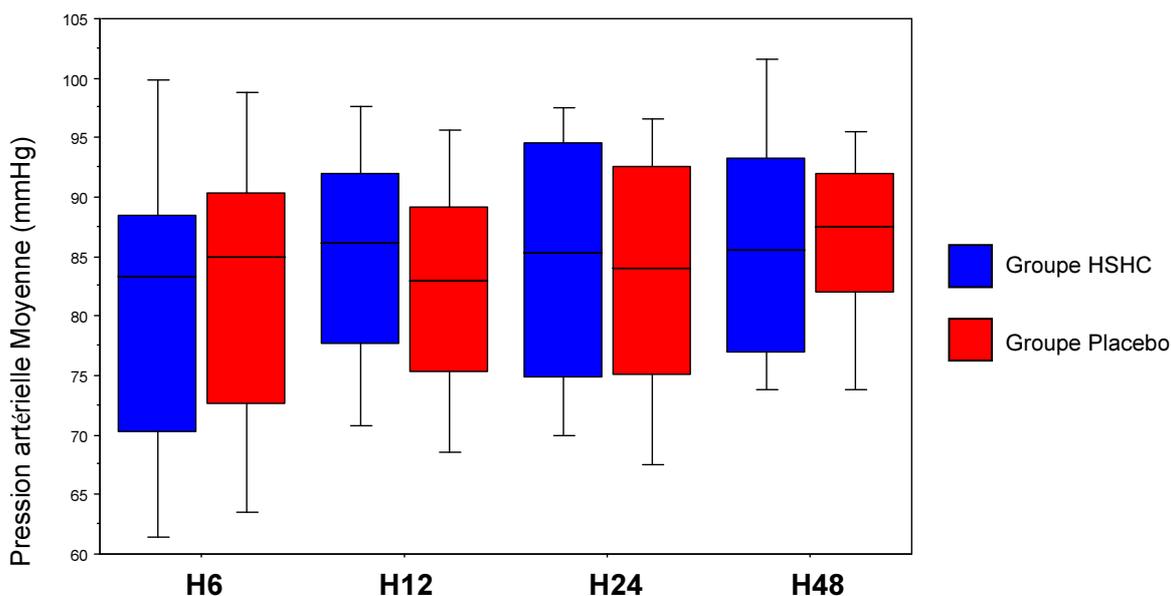


Une diminution des posologies horaires de Noradrénaline a été observée dans le groupe HSHC entre la 6^{ème} et la 48^{ème} heure par rapport au groupe placebo ($p=0,0032$). Cette diminution était significative à partir de H24 ($p=0,0002$). Il n'existait pas de différence significative de posologies horaires de noradrénaline dans le groupe placebo au cours du temps.

Un seul patient dans le groupe HSHC a reçu un support vasopressif par adrénaline pendant 48 heures. Aucun patient n'a été traité par dopamine.

Les Pressions artérielles moyennes ont été comparables entre les deux groupes pendant la durée du traitement ($p=0,065$) (Figure 4).

Figure 4 : Comparaison des Pressions artérielles moyennes entre les deux groupes entre la 6^{ème} et la 48^{ème} heure.



Les Pressions artérielles Moyennes ont été comparables entre le groupe HSHC vs Placebo entre la 6^{ème} et la 48^{ème} heure $p=0,065$ (ANOVA mesures répétées).

Tableau 4 : Evolution hémodynamique au cours des 48 premières heures, morbidité et mortalité des patients

	Placebo (n=49)	HSHC (n=48)	<i>p</i> =
SOFA maximal	7 (1:17)	7 (3:15)	0,68
Delta Noradrénaline H48 - H6 (µg/kg/min)	-0,027 (-0,53;0,5)	-0,12 (-1,8;0,18)	0,025
Remplissage vasculaire total à H48 (ml/kg)	37 (0:109)	35 (0:121)	0,10
Transfusion de CG totale à H48 (n)	0 (0:47)	0 (0:40)	0,57
Durée des vasopresseurs (j)	2 (0:18)	2 (0:21)	0,58
Durée de ventilation mécanique (j)	4 (1:31)	2 (1:46)	0,76
Durée de séjour en réanimation (j)	8 (1:41)	4 (1:58)	0,53
Mortalité a J28 (n) (%)	6 (12%)	6 (12,5%)	0,97

Données exprimées en médianes (extrêmes) ou en nombre (%). La différence de posologies de noradrénaline était significativement plus importante dans le groupe HSHC vs placebo entre H6 et H48 ($p=0,025$).

Le nombre de complications infectieuses a été comparable entre les deux groupes. Il n'a pas été mis en évidence d'hémorragie digestive. La glycémie maximale pendant la durée du traitement a été supérieure dans le groupe HSHC vs Placebo. De même, les glycémies moyennes ont été supérieures dans le groupe HSHC à H12, H24 et H48 (Annexe) mais le nombre total de patients traités par insuline au cours des 48 premières heures a été comparable (Tableau 5). Aucune hypoglycémie sévère (<2,2 mmol/l) n'a été observée.

Tableau 5 : Incidence des surinfections et comparaison des glycémies et nombre de patients traités par insuline entre les deux groupes.

	Placebo (n=49)	HSHC (n=48)	p=
Glycémie maximale (mmol/l)	8,3 (5,1:19,7)	9 (6,0:16,1)	0,039
Patient nécessitant une insulinothérapie n(%)	15 (31%)	17 (35%)	0,61
Complications infectieuses :			
Pneumopathies acquises n(%)	13 (27%)	8 (17%)	0,24
Infections urinaires (n)	1 (2%)	2 (4%)	0,54
Infections de cathéter (n)	2 (4%)	2 (4%)	0,98

Données exprimées en médianes (extrêmes) ou nombre (%). Les glycémies maximales étaient supérieures dans le groupe HSHC vs placebo pendant la durée du traitement ($p=0,039$)

DISCUSSION

Notre étude a montré que le traitement substitutif systématique par HSHC des patients en détresse vitale de la 6^{ème} à la 48^{ème} heure suivant une injection unique d'etomidate n'a pas permis un sevrage plus rapide du traitement vasopresseur ni pendant la durée du blocage surrénalien induit par l'etomidate, ni au cours de l'hospitalisation en réanimation. Il a permis en revanche une diminution statistiquement significative des posologies horaires de noradrénaline pendant la durée du traitement par rapport à un placebo. Les durées d'hospitalisation et de ventilation mécanique ont été comparables entre les deux groupes. Le traitement substitutif systématique par HSHC des patients de réanimation après injection unique d'etomidate a donc un impact hémodynamique cliniquement peu marqué.

L'induction anesthésique du patient en détresse vitale reste un défi pour le réanimateur du fait du risque d'hypotension lors de l'administration d'un agent hypnotique intraveineux. Si ce risque est clairement corrélé à un plus mauvais pronostic [33, 34], les conséquences cliniques de l'insuffisance surrénalienne secondaire à une injection unique d'etomidate fait l'objet d'un vif débat conduisant certains auteurs à recommander l'éviction complète de cet hypnotique ou à initier de manière systématique un traitement substitutif par HSHC après son administration [35-38]. D'un point de vue hémodynamique, notre étude n'apporte pas d'élément permettant de recommander ces attitudes.

Les arguments contre l'utilisation de l'etomidate en réanimation sont basés sur deux affirmations: d'une part l'etomidate en injection unique induit un blocage réversible de la synthèse du cortisol [26] et d'autre part l'insuffisance surrénalienne en réanimation est associée à une surmortalité ainsi qu'une instabilité hémodynamique plus marquée [17]. Cependant, le rôle de l'etomidate en injection unique comme facteur majorant la morbidité et la mortalité du patient de réanimation n'a jamais été clairement démontré. Ainsi, l'injection d'etomidate a été associée à une instabilité hémodynamique plus marquée avec un bénéfice sur la survie de la substitution par HSHC dans un travail de Annane et al. en 2002 [22] chez des patients en choc septique. Dans l'étude CORTICUS, l'injection unique d'etomidate chez le patient septique était associée à une surmortalité mais aucun bénéfice de la substitution par HSHC n'était retrouvé [39]. L'absence de randomisation contrôlée de l'utilisation de l'etomidate dans ces études rend cependant toute interprétation de ces résultats discutable : en

effet, il est possible que l'etomidate ait été réservé aux patients les plus graves. De plus, aucun dosage de composé S permettant d'attribuer l'insuffisance surrénalienne à l'etomidate n'a été effectué dans ces deux études.

Néanmoins, des alternatives à l'utilisation de l'etomidate ont récemment été étudiées. Ainsi, les propriétés pharmacologiques de la kétamine rendent ce médicament comparable à l'etomidate dans l'induction en séquence rapide du patient en détresse vitale (avec cependant une durée d'action plus prolongée de l'ordre de 30 minutes). Jabre et al. dans une étude portant sur 655 patients nécessitant une intubation trachéale pour détresse vitale ont montré une morbidité et une mortalité comparables entre un groupe de patients ayant bénéficié d'une injection de kétamine et un groupe de patients ayant bénéficié d'une injection d'etomidate [40]. Il faut cependant noter que 42% des 116 patients testés dans le groupe ayant reçu la kétamine ont présenté une réponse anormale au test à l'ACTH et 48% ont présenté un cortisol basal inférieur à 276 nmol/l.

Dans une étude portant sur 30 patients traumatisés, l'association midazolam/fentanyl lors d'une induction en séquence rapide a permis d'obtenir un bénéfice en terme de durée de ventilation mécanique et de durée de séjour en réanimation et à l'hôpital par rapport à l'utilisation de l'etomidate [41]. L'effectif réduit de cette étude interdit cependant toute conclusion. De plus, la reproductibilité de l'effet hypnotique du midazolam est très aléatoire et un retour à un état de ventilation spontanée suite à cette association médicamenteuse en cas de difficulté d'intubation est beaucoup plus incertain qu'avec l'etomidate. Les taux plasmatiques de cortisol étaient significativement inférieurs dans le groupe etomidate par rapport au groupe midazolam/fentanyl 4 à 6 heures après l'injection.

Cependant, les benzodiazépines ainsi que les opiacés sont susceptibles d'induire une dépression de la fonction surrénalienne dans les heures qui suivent leur injection [42, 43]. Cet effet secondaire n'est donc pas totalement lié au blocage de la 11 β -hydroxylase par l'etomidate. Mais, cette diminution de l'activité surrénalienne observée n'est pas comparable avec l'insuffisance surrénalienne induite par l'etomidate [41, 44]. Ainsi, par ces propriétés l'etomidate a pu être utilisé (à posologies moindres de celles utilisés en anesthésie) afin de participer au traitement de la phase aiguë de certains hypercorticismes sévères [45, 46].

Dans notre étude, la grande majorité des patients testés présentaient une insuffisance surrénalienne induite par l'etomidate (88%), notamment du fait que les tests ont été effectués précocement après l'injection (H5). La cortisolémie doit cependant être interprétée avec prudence: en effet, il existe une variabilité de sa valeur selon la méthode de dosage utilisée

induisant une fluctuation non négligeable entre différents laboratoires [47]; de plus, la part physiologiquement active du cortisol est le cortisol libre circulant et non le cortisol total dosé. Nous n'avons pas dosé le cortisol libre mais la cortisolémie totale qui rend compte non seulement du cortisol libre mais aussi du cortisol lié à l'albumine et à la Cortisol Binding Globulin (CBG). Les concentrations plasmatiques de ces protéines sont diminuées lors du choc septique notamment [48] mais avec en parallèle une potentielle majoration en proportion de la fraction libre du cortisol [49]. En réanimation, l'hypoalbuminémie est une situation fréquente du fait notamment de la dilution du volume extra-cellulaire engendrée par les solutés de remplissage vasculaire et des phénomènes inflammatoires. Nous avons pour chaque couple de dosage hormonal (cortisol et composé S) dosé concomitamment l'albuminémie, son taux n'était pas différent entre les deux groupes de patients.

L'etomidate en induisant un blocage de la 11 β -hydroxylase, entraîne également un blocage de la sécrétion d'aldostérone en bloquant la transformation de la deoxycorticostérone en corticostérone (précurseur de l'aldostérone) ; nous n'avons pas substitué les patients par des minéralocorticoïdes et cette substitution est très peu étudiée à l'heure actuelle [22].

Nous avons retrouvé des niveaux glycémiques plus élevés dans le groupe traité par HSHC par rapport au groupe placebo pendant la durée de traitement. Cette observation peut suggérer un effet secondaire du traitement par HSHC. Le nombre de patients traités par insuline était cependant comparable entre les deux groupes pendant la durée de traitement. Sprung et al. dans l'étude CORTICUS, avaient retrouvés une incidence plus élevée de complications infectieuses dans le groupe traité par HSHC [23]. Nous n'avons pas mis en évidence plus de complications infectieuses dans le groupe traité par HSHC, mais le plan d'analyse de notre étude ne nous permet pas de conclure sur ce point. Par ailleurs, dans l'étude de Sprung et al, le traitement par HSHC était poursuivi plus longtemps que dans notre étude.

Plusieurs limites de notre étude sont à remarquer. Nous n'avons pas imposé ni d'objectif hémodynamique, ni de protocole de traitement par noradrénaline. Son instauration et son sevrage étaient effectués selon le jugement du clinicien prenant en charge le patient. Aucun objectif de remplissage vasculaire n'était également imposé. L'utilisation de l'etomidate était effectuée selon le jugement du clinicien. Cet agent est ainsi largement utilisé par nos équipes de réanimation et son usage n'était pas toujours associé à un état hémodynamique instable lors de son injection.

Thèse soutenue par : Mr Clément Dupuis

Titre : Opothérapie par hydrocortisone après injection unique d'etomidate chez le patient de réanimation.

CONCLUSION

L'etomidate, par son excellente tolérance cardio-vasculaire est un hypnotique largement utilisé afin de faciliter l'intubation trachéale du patient en détresse vitale. Cependant, il possède une action inhibitrice sur la fonction surrénalienne par blocage de l'enzyme 11 β -hydroxylase. Cette enzyme permet la transformation du composé S en cortisol au niveau de la glande surrénale. L'administration d'etomidate en perfusion de plusieurs heures est proscrite car elle provoque une augmentation de la mortalité des patients de réanimation liée à la suppression prolongée de la fonction du cortex surrénalien. Il a été montré chez le patient en détresse vitale qu'une injection unique d'etomidate provoquait un blocage réversible de la fonction cortico-surrénalienne pendant 48 heures attesté par la mesure du composé S et la réalisation de tests de stimulation surrénalienne par 250 μ g d'ACTH. L'insuffisance surrénalienne aiguë est associée en réanimation à une instabilité hémodynamique plus marquée. Il existe à l'heure actuelle une vive controverse quant à la poursuite ou non de l'utilisation de l'etomidate en injection unique chez le patient de réanimation du fait de cette action certes réversible sur la fonction surrénalienne mais survenant au stade initial de prise en charge où a été démontré l'importance d'un contrôle hémodynamique strict dans de nombreuses pathologies. L'objectif principal de cette étude a été d'étudier l'effet hémodynamique d'un traitement substitutif par hemisuccinate d'hydrocortisone (HSHC) pendant la durée du blocage surrénalien induit par une injection unique d'etomidate. Il s'agissait d'une étude randomisée, contrôlée, monocentrique, en double aveugle, en intention de traiter comportant un groupe de patient traité par 200mg d'HSHC (groupe HSHC) et un groupe traité par un placebo (groupe P) en continu au pousse seringue électrique de la 6^{ème} (H6) à la 48^{ème} heure (H48) suivant l'injection d'etomidate. Les sujets étudiés étaient les patients en détresse vitale ayant nécessité une injection unique d'etomidate et hospitalisés dans les services de réanimation du Pôle Anesthésie-Réanimation du CHU de Grenoble. Le critère de jugement principal était une diminution relative minimum de 50% du nombre de patients nécessitant un support par amine(s) vasopressive(s) à la 24^{ème} heure (H24) après injection d'etomidate dans le groupe HSHC par rapport au groupe P. Les patients mineurs ou âgés de plus de 80 ans, les femmes enceintes, les patients susceptibles d'être porteurs d'une insuffisance surrénalienne chronique, en choc septique avec au moins deux défaillances

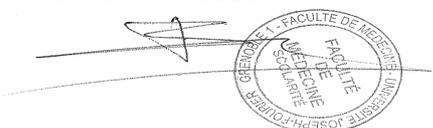
d'organes ou systèmes, sous corticothérapie au long cours ou dont un traitement corticoïde a été initié hors protocole, et ceux ayant une espérance de vie inférieure à 48 heures n'étaient pas inclus. Après accord du Comité de Protection des personnes et consentement écrit, 48 patients ont été inclus dans le groupe HSHC et 49 dans le groupe P. Les deux groupes étaient comparables avant traitement en terme de gravité (IGS2, ISS, score de Glasgow), d'âge, de poids, d'antécédents pathologiques notables, de dose d'etomidate administrée et de posologies horaires d'amines vasopressives. Une évaluation de la fonction surrénalienne par un test de stimulation à l'ACTH était effectuée 5 heures après l'injection d'etomidate (H5). L'imputabilité de l'etomidate dans l'insuffisance surrénalienne était attestée par les dosages réguliers du composé S sérique. Le nombre de patients nécessitant un support par amines vasopressives était comparable dans le groupe HSHC par rapport au groupe P avant traitement à la 6^{ème} heure (H6) : 31 (65%) vs 33 (67%) respectivement ; $p=0,77$, puis après traitement à la 12^{ème} heure (H12) : 30 (62,5%) vs 34 (69%) ; $p=0,47$, H24 : 21 (44%) vs 26 (53%) ; $p=0,36$ et H48 : 17 (35%) vs 22 (45%); $p=0,34$. La diminution des posologies horaires de noradrénaline était statistiquement plus marquée dans le groupe HSHC par rapport au groupe P au cours des 48 heures suivant l'injection unique d'etomidate ($p=0,0032$). Aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée entre les deux groupes sur la mortalité au 28^{ème} jour ($p=0,97$), les volumes totaux de solutés de remplissages administrés à H48 ($p=0,12$), la durée de ventilation mécanique ($p=0,76$), la durée de traitement vasopresseur ($p=0,58$) étaient comparables dans les deux groupes.

L'administration en continue systématique d'un traitement substitutif par HSHC aux patients en détresse vitale ayant nécessité une intubation trachéale facilitée par l'administration d'etomidate pendant la durée du blocage surrénalien induit par ce médicament ne permet pas un sevrage plus rapide des amines vasopressives même si une diminution plus rapide des posologies horaires de noradrénaline était observée au cours des 48 heures de traitement. Cette étude apporte un argument supplémentaire pour la poursuite controversée de l'utilisation de l'etomidate en injection unique en réanimation. Les craintes liées au retentissement hémodynamique du blocage surrénalien lié à l'etomidate ne sont pas confirmées par cette étude.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 23 août 2010

LE DOYEN
Professeur B. SELE



LE PRÉSIDENT DE THESE
Professeur J.F. PAYEN

CHU GRENOBLE
DÉPARTEMENT ANESTHÉSIE
RÉANIMATION I
Professeur J.F. PAYEN

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'J.F. Payen', written over a horizontal line.

ANNEXES

Tableau 6: Caractéristiques biologiques des patients pendant la durée du traitement (sauf albumine avec données à chaque temps)

		Placebo (n=49)	HSHC (n=48)	p=
Glycémie (nmol/l)	H12	6,8 (3,1:16,6)	8,3 (5,2:14,2)	0,012
	H24	6,8 (3,9:11,1)	7,8 (4,6:14,7)	0,002
	H48	6,5 (3,9:10,9)	7,5 (5,1:14,7)	0,002
Natrémie (nmol/l)	H12	142 (135:162)	141 (131:158)	0,055
	H24	141 (131:163)	141 (130:163)	0,72
	H48	141 (131:156)	142 (132:153)	0,78
Kaliémie (nmol/l)	H12	3,7 (3:4,7)	4,0 (2,4:5,2)	0,006
	H24	3,7 (2,5:4,8)	3,7 (3,1:6,5)	0,056
	H48	3,8 (3:4,8)	3,9 (3,2:5,2)	0,27
créatinémie(μmol/l)	H12	65 (24:668)	69 (33:252)	0,7
	H24	66 (23:352)	65 (39:228)	0,79
	H48	61 (23:251)	55 (38:271)	0,75
Bicarbonates (mmol/l)	H12	20 (10:27)	20 (15:25)	0,87
	H24	22 (13:28)	22 (11:31)	0,57
	H48	23 (15:27)	24 (18:33)	0,07
pH sanguin	H12	7,39 (7,10:7,52)	7,38 (7,17:7,50)	0,66
	H24	7,41 (7,27:7,52)	7,41 (7,19:7,56)	0,85
	H48	7,42 (7,34:7,56)	7,43 (7,25:7,50)	0,74
Lactatémie (mmol/l)	H12	1,3 (0,6:14,1)	2,2 (0,6:6,7)	0,69
	H24	1,3 (0,6:10,7)	1,6 (0,5:4,1)	0,61
	H48	1,3 (0,4:3,8)	1,6 (0,6:3,0)	0,2
Albuminémie (g/l)	H5	30,4 (14,3:46,4)	29,3 (15,9:47,1)	0,99
	H6	28,3 (10,4:50,1)	30,9 (16,0:40,9)	0,28
	H12	29,0 (12,2:45,3)	32,9 (20,0:41,5)	0,052
	H24	27,3 (13,8:43,4)	31,2 (17,4:40,1)	0,08
	H48	25,6 (17,6:42,7)	27,5 (19,8:39)	0,17

Données exprimées en médiane (extrême)

SCORE SOFA

Défaillance	0	1	2	3	4
Pulmonaire PaO ₂ /FiO ₂ mm Hg	>400	<400	<300	<200 et ventilation	<100 et ventilation
Hématologique Plaquettes Giga/L	>150	<150	<100	<50	<20
Hépatique Bilirubine mg/L	<12	12-19	20-59	60-119	>120
µmol/L	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Cardiovasculaire		Pression artérielle moyenne <70 mm Hg	Dopamine <5µg/kg/min Ou Dobutamine	Dopamine >5 ou adrénaline <0.1 ou Noradrénaline <0.1 µg/kg/min 6-9	Dopamine >15 ou adrénaline >0.1 ou Noradrénaline >0.1 µg/kg/min <6
Neurologique Glasgow	15	13-14	10-12		
Rénale Créat Diurèse	<110	110-170	171-299	300-440 ou < 500 mL/j	>440 ou <200 mL/j

SCORE IGS2

Variable	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	
Âge (an)												40						40-59				60-69	70-74	75-79		> 80	
FC (b · min-1)			40													120-159		> 160									
PAS (mmHg)		> 70					70-99					100-120		> 200													
T (°C)												< 39			> 39												
PaO ₂ /FI O ₂ Si VA/CPA P				< 100	100-99		> 200																				
Diurèse L · j-1		< 0,5							0,5-0,99		1																
Urée mmol · L-1 g · L-1												< 10	0,6				10-29,90,6					> 30	> 1,8				
Globules blancs /1 000		< 1,0										1,0-19,9			> 20												
Kaliémie mmol · l-1										< 3		3,0-4,9			> 5												
Natrémie mmol · L-1							< 125					125-144	145														
HCO ₃ mmol · L-1						< 15			15-19		20																
Bilirubine mmol · L-1 mg · L-1												< 68,4	< 40			68,4-102						> 102	> 60				
Glasgow (points)	< 6	6 à 8				9 à 10						14-15															
Maladie chroniques																					Métastases	Hématologie				sida	
Type d'admission												Chirurgie programmée				Médical					Chirurgie urgente						
Total																											

INJURY SEVERITY SCORE

L'Injury Severity Score est un système d'évaluation de la gravité d'un patient polytraumatisé, en fonction du siège des lésions. Il a été défini par l'American Association for Automotive Medicine. Description et pondération des lésions présentes sur le corps, divisé en 6 régions anatomiques distinctes : tête et cou, face, thorax, abdomen / organes pelviens, extrémités / ceinture pelvienne et atteintes superficielles. Pour chacune des 6 parties du corps considérées, les lésions constatées sont notées de 0 à 5, c'est l'AIS. L'AIS le plus élevé est déterminé pour chacune des régions. L'Injury Severity Score est la somme du carré de chacune de ces trois valeurs les plus élevées d'AIS. Il existe une corrélation entre ce score et la durée du traitement, de la ventilation assistée, de l'hospitalisation et l'importance des séquelles.

Tableau AIS :

I - Tête et cou	<i>0 point: Pas de Lésion</i>
2- Face	<i>1 point: Blessure légère</i>
3- Thorax	<i>2 points: Blessure modérée</i>
4- Abdomen, organes pelviens	<i>3 points: Blessure sérieuse</i>
5- Extrémités, ceinture pelvienne	<i>4 points: Blessure grave</i>
6- Atteintes superficielles	

$$ISS = (AISa)^2 + (AISb)^2 + (AISc)^2$$

a, b, c = Les trois zones anatomiques Le plus gravement atteintes.

(AIS a, b, c,) = degré de sévérité AIS le plus élevé pour chacune des régions a, b, c.

RECUEIL DU CONSENTEMENT ECLAIRE DU MALADE

Titre identifiant la recherche : Opothérapie par hydrocortisone après injection unique d'étomidate chez le patient de réanimation.

Promoteur : DRCI / Mr Eric Svahn CHU de Grenoble 04 76 76 84 56

Investigateur responsable de l'étude : Docteur BROUX Christophe

Coordonnées : Pôle d'Anesthésie-Réanimation
 BP 217 CHU, 38043 GRENOBLE Cedex 09
 Tel : 04 76 76 56 35 Fax : 04 76 76 51 83

Service d'hospitalisation : Déchocage, puis, réanimation polyvalente chirurgicale, ou unité de réanimation cardio-vasculaire et thoracique, ou réanimation neurochirurgicale du CHU de Grenoble

N° de dossier médical :

Les objectifs et les modalités de l'étude clinique auquel il m'est proposé de participer m'ont été expliqués par le Docteur

J'ai lu et compris la lettre d'information qui m'a été remise. Les bénéfices éventuels ainsi que les risques ou les désagréments raisonnablement prévisibles m'ont été expliqués. J'ai bien compris que ma participation à cette étude se fait avec mon accord. J'ai « le droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer mon consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice » (article L1122-1 du code de santé publique) sans que cela influence la qualité des soins qui me seront prodigués. J'en informerai alors le Docteur

J'accepte que les éléments appropriés de mon dossier médical puissent être accessibles aux personnes qui collaborent à l'étude, désignées par l'investigateur principal, le Dr BROUX, et éventuellement à un représentant des Autorités de Santé, à la condition que mon anonymat soit préservé. J'accepte que les données me concernant puissent faire l'objet d'un traitement informatisé. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi « informatique et liberté » s'exerce à tout moment auprès de l'investigateur ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix ou directement.

Je donne ainsi librement mon consentement pleinement éclairé pour ma participation à cette étude clinique. Le fait de signer ce document n'entraîne de ma part aucun renoncement à l'un quelconque de mes droits.

A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée, a le droit d'être informée des résultats globaux (article L 1122-1 du code de la santé publique).

Le promoteur de cette étude est le CHU de Grenoble. A ce titre, il a souscrit une assurance auprès de la SHAM, police numéro 126.959. L'investigateur principal de cette étude est le Docteur Christophe BROUX, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble. Le Comité de Protection des Personnes Sud Est V a donné un avis favorable en date du 04/06/2008 et l'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a donné son autorisation le 25/07/2008 pour la réalisation de cette étude. Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués à la fin de l'étude (loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades) à ma demande.

Nom et prénom du patient

Nom du médecin

Fait à

Fait à

Le / /

Le / /

Signature

Signature

RECUEIL DU CONSENTEMENT ECLAIRE DU MALADE
(membre de la famille ou personne de confiance)

Titre identifiant la recherche : Opothérapie par hydrocortisone après injection unique d'étomidate chez le patient de réanimation.

Promoteur : DRCI / Mr Eric Svahn CHU de Grenoble 04 76 76 84 56

Investigateur responsable de l'étude : Docteur BROUX Christophe

Coordonnées : Pôle d'Anesthésie-Réanimation
 BP 217 CHU, 38043 GRENOBLE Cedex 09
 Tel : 04 76 76 56 35

Service d'hospitalisation : Déchocage, puis, réanimation polyvalente chirurgicale, ou unité de réanimation cardio-vasculaire et thoracique, ou réanimation neurochirurgicale du CHU de Grenoble

N° de dossier médical :

Les objectifs et les modalités de l'étude clinique auquel il est proposé au membre de ma famille ou à mon proche de participer m'ont été expliqués par le Docteur

J'ai lu et compris la lettre d'information qui m'a été remise. Les bénéfices éventuels ainsi que les risques ou les désagréments raisonnablement prévisibles m'ont été expliqués. J'ai « le droit de refuser sa participation à une recherche ou de retirer mon consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice » (article L1122-1 du code de santé publique) sans que cela influence la qualité des soins qui lui seront prodigués. J'en informerai alors le Docteur

J'accepte que les éléments appropriés de son dossier médical puissent être accessibles aux personnes qui collaborent à l'étude, désignées par l'investigateur principal, le Dr BROUX, et éventuellement à un représentant des Autorités de Santé, à la condition que son anonymat soit préservé. J'accepte que les données le concernant puissent faire l'objet d'un traitement informatisé. J'ai bien noté que le droit d'accès prévu par la loi « informatique et liberté » s'exerce à tout moment auprès de l'investigateur ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix ou directement.

Je donne ainsi librement mon consentement pleinement éclairé pour la participation du membre de ma famille ou de mon proche à cette étude clinique dans l'attente de pouvoir obtenir un consentement éclairé et écrit du patient. Le fait de signer ce document n'entraîne de ma part aucun renoncement à l'un quelconque de ses droits.

A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée, a le droit d'être informée des résultats globaux (article L 1122-1 du code de la santé publique).

Le promoteur de cette étude est le CHU de Grenoble. A ce titre, il a souscrit une assurance auprès de la SHAM, police numéro 126.959. L'investigateur principal de cette étude est le Docteur Christophe BROUX, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble. Le Comité de Protection des Personnes Sud Est V a donné un avis favorable en date du 04/06/2008 et l'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a donné son autorisation le 25/07/2008 pour la réalisation de cette étude. Les résultats globaux de la recherche seront communiqués au patient à la fin de l'étude (loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades) à sa demande.

Nom et prénom du patient

Nom du médecin

Nom et Prénom du membre de la famille ou de la personne de confiance désignée par le patient

Fait à

Fait à

Le / /

Le / /
Signature

Signature

DECLARATION DE L'INVESTIGATEUR

ETUDE : **Opothérapie par hydrocortisone après injection unique d'étomidate chez le patient de réanimation.**

Service d'hospitalisation : Déchocage, puis, réanimation polyvalente chirurgicale, ou unité de réanimation cardio-vasculaire et thoracique, ou réanimation neurochirurgicale du CHU de Grenoble

Promoteur de l'étude : DRCI / Mr Eric Svahn CHU Grenoble tel : 04 76 76 84 56

N° de dossier médical :

Je soussigné, Docteur, investigateur principal ou investigateur associé de l'étude, déclare que l'état du patient et l'absence des membres de sa famille ou de la personne de confiance désignée par le patient ne leur permettent pas de recevoir actuellement une information concernant les objectifs et les modalités de l'étude clinique auquel il est proposé au patient de participer.

Dans l'attente de pouvoir obtenir un consentement signé par le patient ou par un membre de sa famille ou par la personne de confiance désignée par le patient, j'autorise le déroulement de l'étude clinique.

Le patient pourra s'opposer à ce que les données recueillies soient utilisées.

Nom et prénom du patient

Nom du médecin investigateur :

Fait à

Le / /

Signature

FEUILLET D'INFORMATION DESTINE AU PATIENT

ETUDE : **Opothérapie par hydrocortisone après injection unique d'étomidate chez le patient de réanimation.**

Promoteur de l'étude : DRCI / Mr Eric Svahn CHU Grenoble tel : 04 76 76 84 56

Investigateur principal : Docteur Christophe BROUX

PH, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble

Téléphone : 04 76 76 56 35

Madame, Monsieur,

Votre état de santé nécessite à l'heure actuelle une prise en charge médicale dans un service de déchocage puis de réanimation. Vous avez bénéficié d'une intubation trachéale. Dans ce cadre, un agent hypnotique, l'étomidate, a été utilisé. Il a l'avantage de ne pas retentir sur la fonction cardio-vasculaire, et est actuellement recommandé pour les situations graves en urgence. Cependant ce produit peut interférer de manière provisoire avec la fonction surrénalienne (modification des taux sanguins de cortisol et de son précurseur, le composé S). Le cortisol possède de nombreuses propriétés ; l'une d'entre elle particulièrement nécessaire dans les situations graves en contexte d'urgence est de permettre une réactivité normale du système cardio-vasculaire et donc de participer au maintien des fonctions vitales. Nous menons actuellement une étude visant à comprendre si une substitution systématique de cette hormone pendant la durée de blocage de la fonction surrénalienne pourrait être bénéfique. Cette étude consiste donc à débiter un traitement substitutif par 200 milligrammes par jour d'hydrocortisone pendant 48 heures et de comparer cette pratique par rapport à la pratique couramment effectuée : c'est à dire l'absence de substitution. Pour ce faire, et pour ne pas introduire d'erreur de jugement, vous recevrez de manière aléatoire soit ce traitement substitutif, soit un placebo. A intervalles réguliers seront effectués des dosages sanguins de cortisol et de composé S (environ 10 ml à chaque prélèvement), à raison de 5 prélèvements (5^{ème}, 12^{ème}, 24^{ème} et 48^{ème} heure avec 1 prélèvement à chaque fois à l'exception du prélèvement H5 : 2 prélèvements à 1 heure d'intervalle). Les risques liés à ce traitement sont exceptionnels à la dose utilisée et en raison de la durée très brève du traitement : hyperglycémie transitoire, baisse transitoire du potassium dans le sang, augmentation du risque d'infection, augmentation du risque d'ulcère gastro-duodéal et risque de retard de cicatrisation. Les résultats ne seront pas connus avant plusieurs jours, et ne pourront donc pas interférer avec le traitement en cours. Ni vous, ni l'équipe médicale et paramédicale vous soignant ne

sauront quel traitement (hydrocortisone ou placebo) vous recevrez pour ne pas non plus interférer avec le traitement en cours. Le volume total de sang prélevé (environ 50 ml pour cette analyse) n'aura aucune conséquence sur le traitement en cours.

Le promoteur de cette étude est le CHU de Grenoble. A ce titre, il a souscrit une assurance auprès de la SHAM, police numéro 126.959. L'investigateur principal de cette étude est le Docteur Christophe BROUX, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble. Le Comité de Protection des Personnes Sud Est V a donné un avis favorable en date du 04/06/2008 et l'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a donné son autorisation le 25/07/2008 pour la réalisation de cette étude.

Nous garantissons que toutes les informations vous concernant resteront strictement confidentielles. Elles ne seront utilisées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées et par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités administratives. Les données recueillies seront informatisées. La base de données informatique sera réalisée selon les critères exigés par la commission nationale informatique et liberté. Vous pourrez exercer votre droit d'accès et de rectification de toutes les données vous concernant prévu par la loi informatiques et liberté auprès d'un médecin de votre choix. A tout moment, vous pouvez retirer le consentement à votre participation à cette recherche et cela, quelles que soient vos raisons et sans supporter aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à vos relations avec le médecin investigateur, et ne pourra compromettre les soins qui vous sont prodigués. Le médecin investigateur pourra interrompre votre participation à l'étude s'il juge que cela est dans votre intérêt. A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée, a le droit d'être informée des résultats globaux (article L 1122-1 du code de la santé publique).

Aucun frais lié à la participation à cette étude ne sera à votre charge.

Pendant la durée de participation à cette étude (28 jours), vous ne pourrez pas participer à une autre étude thérapeutique.

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous devrez signer une feuille de consentement que vous remettra le médecin. Une copie vous sera donnée et l'original sera conservé dans le dossier médical.

***FEUILLET D'INFORMATION DESTINE
AU MEMBRE DE LA FAMILLE OU A LA PERSONNE DE CONFIANCE***

ETUDE : **Opothérapie par hydrocortisone après injection unique d'étomidate chez le patient de réanimation.**

Promoteur de l'étude : DRCI / Mr Eric Svahn CHU Grenoble tel : 04 76 76 84 56

Investigateur principal : Docteur Christophe BROUX

PH, Pôle d'Anesthésie-Réanimation I, CHU Grenoble

Téléphone : 04 76 76 56 35

Madame, Monsieur,

L'état de santé de votre proche nécessite à l'heure actuelle une prise en charge médicale dans un service de déchocage puis de réanimation. Votre proche a bénéficié d'une intubation trachéale. Dans ce cadre, un agent hypnotique, l'étomidate, a été utilisé. Il a l'avantage de ne pas retentir sur la fonction cardio-vasculaire, et est actuellement recommandé pour les situations graves en urgence. Cependant ce produit peut interférer de manière provisoire avec la fonction surrénalienne (modification des taux sanguins de cortisol et de son précurseur, le composé S). Le cortisol possède de nombreuses propriétés ; l'une d'entre elle particulièrement nécessaire dans les situations graves en contexte d'urgence est de permettre une réactivité normale du système cardio-vasculaire et donc de participer au maintien des fonctions vitales. Nous menons actuellement une étude visant à comprendre si une substitution systématique de cette hormone pendant la durée de blocage de la fonction surrénalienne pourrait être bénéfique. Cette étude consiste donc à débiter un traitement substitutif par 200 milligrammes par jour d'hydrocortisone pendant 48 heures et de comparer cette pratique par rapport à la pratique couramment effectuée : c'est à dire l'absence de substitution. Pour ce faire, et pour ne pas introduire d'erreur de jugement, votre proche recevra de manière aléatoire soit ce traitement substitutif, soit un placebo. A intervalles réguliers seront effectués des dosages sanguins de cortisol et de composé S (environ 10 ml à chaque prélèvement), à raison de 5 prélèvements (5^{ème}, 12^{ème}, 24^{ème} et 48^{ème} heure avec 1 prélèvement à chaque fois à l'exception du prélèvement H5 : 2 prélèvements à 1 heure d'intervalle). Les risques liés à ce traitement sont exceptionnels à la dose utilisée et en raison de la durée très brève du traitement : hyperglycémie transitoire, baisse transitoire du potassium dans le sang, augmentation du risque d'infection, augmentation du risque d'ulcère

gastro-duodéal et risque de retard de cicatrisation. Les résultats ne seront pas connus avant plusieurs jours, et ne pourront donc pas interférer avec le traitement en cours. Ni votre proche, ni l'équipe médicale et paramédicale soignant votre proche ne sauront quel traitement (hydrocortisone ou placebo) votre proche recevra pour ne pas non plus interférer avec le traitement en cours. Le volume total de sang prélevé (environ 50 ml pour cette analyse) n'aura aucune conséquence sur le traitement en cours.

Le promoteur de cette étude est le CHU de Grenoble. A ce titre, il a souscrit une assurance auprès de la SHAM, police numéro 126.959. L'investigateur principal de cette étude est le Docteur Christophe BROUX, Pôle d'Anesthésie-Réanimation, CHU Grenoble. Le Comité de Protection des Personnes de Grenoble a donné un avis favorable en date du 04/06/2008 et l'AFSSaPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a donné son autorisation le 25/07/2008 pour la réalisation de cette étude.

Nous garantissons que toutes les informations concernant le patient que vous représentez resteront strictement confidentielles. Elles ne seront utilisées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées et par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités administratives. Les données recueillies seront informatisées. La base de données informatique sera réalisée selon les critères exigés par la commission nationale informatique et liberté. Vous pourrez exercer votre droit d'accès et de rectification de toutes les données concernant le patient que vous représentez prévu par la loi informatiques et liberté auprès d'un médecin de votre choix. A tout moment, vous pouvez retirer votre consentement à la participation du patient que vous représentez à cette recherche et cela, quelles que soient vos raisons et sans supporter aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à vos relations avec le médecin investigateur, et ne pourra compromettre les soins qui sont prodigués au patient que vous représentez. Le médecin investigateur pourra interrompre la participation à l'étude du patient que vous représentez s'il juge que cela est dans son intérêt. A l'issue de la recherche, la personne qui s'y est prêtée, a le droit d'être informée des résultats globaux (article L 1122-1 du code de la santé publique).

Aucun frais lié à la participation à cette étude ne sera à la charge du patient.

Pendant la durée de participation à cette étude (28 jours), votre proche ne pourra pas participer à une autre étude thérapeutique.

Si vous acceptez de faire participer le patient que vous représentez à cette étude, vous devrez signer une feuille de consentement que vous remettra le médecin. Une copie vous sera donnée et l'original sera conservé dans le dossier médical.

REFERENCES

1. Doenicke A: **Etomidate, a new intravenous hypnotic.** *Acta Anaesthesiol Belg* 1974, **25**(3):307-315.
2. Harris CE, Murray AM, Anderson JM, Grounds RM, Morgan M: **Effects of thiopentone, etomidate and propofol on the haemodynamic response to tracheal intubation.** *Anaesthesia* 1988, **43 Suppl**:32-36.
3. Plewa MC, King R, Johnson D, Adams D, Engoren M: **Etomidate use during emergency intubation of trauma patients.** *Am J Emerg Med* 1997, **15**(1):98-100.
4. Adnet F, Hennequin B, Lapandry C: **Induction en séquence rapide pour l'intubation trachéale préhospitalière.** *Ann Fr Anesth Reanim* 1998, **17**(7):688-698.
5. Oglesby AJ: **Should etomidate be the induction agent of choice for rapid sequence intubation in the emergency department?** *Emerg Med J* 2004, **21**(6):655-659.
6. Bergen JM, Smith DC: **A review of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department.** *J Emerg Med* 1997, **15**(2):221-230.
7. Smith DC, Bergen JM, Smithline H, Kirschner R: **A trial of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department.** *J Emerg Med* 2000, **18**(1):13-16.
8. Ledingham IM, Watt I: **Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients.** *Lancet* 1983, **1**(8336):1270.
9. Watt I, Ledingham IM: **Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit.** *Anaesthesia* 1984, **39**(10):973-981.
10. Fraser R, Watt I, Gray CE, Ledingham IM, Lever AF: **The effect of etomidate on adrenocortical function in dogs before and during hemorrhagic shock.** *Endocrinology* 1984, **115**(6):2266-2270.
11. Paquette IM, Burchard KW: **Hypoadrenalism following trauma: is sepsis always necessary?** *Int J Clin Exp Med* 2008, **1**(4):327-331.
12. Cotton BA, Guillaumondegui OD, Fleming SB, Carpenter RO, Patel SH, Morris JA, Jr., Arbogast PG: **Increased risk of adrenal insufficiency following etomidate exposure in critically injured patients.** *Arch Surg* 2008, **143**(1):62-67; discussion 67.
13. Hoen S, Asehnoune K, Brailly-Tabard S, Mazoit JX, Benhamou D, Moine P, Edouard AR: **Cortisol response to corticotropin stimulation in trauma patients: influence of hemorrhagic shock.** *Anesthesiology* 2002, **97**(4):807-813.
14. Cohan P, Wang C, McArthur DL, Cook SW, Dusick JR, Armin B, Swerdloff R, Vespa P, Muizelaar JP, Cryer HG *et al*: **Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study.** *Crit Care Med* 2005, **33**(10):2358-2366.
15. Dimopoulou I, Tsagarakis S, Theodorakopoulou M, Douka E, Zervou M, Kouyialis AT, Thalassinou N, Roussos C: **Endocrine abnormalities in critical care patients with moderate-to-severe head trauma: incidence, pattern and predisposing factors.** *Intensive Care Med* 2004, **30**(6):1051-1057.
16. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E: **A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin.** *Jama* 2000, **283**(8):1038-1045.
17. Malerba G, Romano-Girard F, Cravoisy A, Dousset B, Nace L, Levy B, Bollaert PE: **Risk factors of relative adrenocortical deficiency in intensive care patients needing mechanical ventilation.** *Intensive Care Med* 2005, **31**(3):388-392.
18. Blow O, Magliore L, Claridge JA, Butler K, Young JS: **The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma.** *J Trauma* 1999, **47**(5):964-969.

19. Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, Ghajar J, Marion DW, Narayan RK, Newell DW, Pitts LH, Rosner MJ, Wilberger JW: **Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation.** *Eur J Emerg Med* 1996, **3**(2):109-127.
20. **The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for cerebral perfusion pressure.** *J Neurotrauma* 2000, **17**(6-7):507-511.
21. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: **Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock.** *N Engl J Med* 2001, **345**(19):1368-1377.
22. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G *et al*: **Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock.** *Jama* 2002, **288**(7):862-871.
23. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H *et al*: **Hydrocortisone therapy for patients with septic shock.** *N Engl J Med* 2008, **358**(2):111-124.
24. Annane D: **Etomidate and intensive care physicians.** *Intensive Care Med* 2005.
25. Murray H, Marik PE: **Etomidate for endotracheal intubation in sepsis: acknowledging the good while accepting the bad.** *Chest* 2005, **127**(3):707-709.
26. Vinclair M, Broux C, Faure P, Brun J, Genty C, Jacquot C, Chabre O, Payen JF: **Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients.** *Intensive Care Med* 2008, **34**(4):714-719.
27. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: **The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine.** *Intensive Care Med* 1996, **22**(7):707-710.
28. Annane D, Maxime V, Ibrahim F, Alvarez JC, Abe E, Boudou P: **Diagnosis of adrenal insufficiency in severe sepsis and septic shock.** *Am J Respir Crit Care Med* 2006, **174**(12):1319-1326.
29. Cooper MS, Stewart PM: **Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients.** *N Engl J Med* 2003, **348**(8):727-734.
30. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I *et al*: **Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine.** *Crit Care Med* 2008, **36**(6):1937-1949.
31. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R: **Intensive insulin therapy in the medical ICU.** *N Engl J Med* 2006, **354**(5):449-461.
32. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S *et al*: **Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis.** *N Engl J Med* 2008, **358**(2):125-139.
33. Reich DL, Hossain S, Krol M, Baez B, Patel P, Bernstein A, Bodian CA: **Predictors of hypotension after induction of general anesthesia.** *Anesth Analg* 2005, **101**(3):622-628.
34. Ray DC, McKeown DW: **Effect of induction agent on vasopressor and steroid use, and outcome in patients with septic shock.** *Crit Care* 2007, **11**(3):R56.
35. Payen JF, Vinclair M, Broux C, Faure P, Chabre O: **Faut-il encore utiliser l'etomidate ?** *Ann Fr Anesth Reanim* 2008, **27**(11):915-919.

36. Kamp R, Kress JP: **Etomidate, sepsis, and adrenal function: not as bad as we thought?** *Crit Care* 2007, **11**(3):145.
37. Jackson WL, Jr., Murray H, Marik PE, Malerba G, Romano-Girard F, Cravoisy A, Dousset B, Nace L, Levy B, Bollaert PE *et al*: **Should we use etomidate as an induction agent for endotracheal intubation in patients with septic shock?: a critical appraisal.** *Chest* 2005, **127**(3):1031-1038.
38. Mezzour A, Lehot JJ: **Etomidate au bloc et en réanimation: une molécule en sursis ?** *Ann Fr Anesth Reanim* 2008, **27**(11):887-889.
39. Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D, Chevret S, Garfield M, Goodman S, Laterre PF, Vincent JL, Freivogel K, Reinhart K *et al*: **The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock.** *Intensive Care Med* 2009, **35**(11):1868-1876.
40. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, Dhaouadi M, Ricard-Hibon A, Vivien B, Bertrand L, Beltramini A, Gamand P, Albizzati S *et al*: **Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial.** *Lancet* 2009, **374**(9686):293-300.
41. Hildreth AN, Mejia VA, Maxwell RA, Smith PW, Dart BW, Barker DE: **Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction: a prospective randomized study.** *J Trauma* 2008, **65**(3):573-579.
42. Daniell H: **Opioid and benzodiazepine contributions to etomidate-associated adrenal insufficiency.** *Intensive Care Med* 2008, **34**(11):2117-2118; author reply 2119-2120.
43. Thomson I, Fraser R, Kenyon CJ: **Regulation of adrenocortical steroidogenesis by benzodiazepines.** *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995, **53**(1-6):75-79.
44. Schenarts CL, Burton JH, Riker RR: **Adrenocortical dysfunction following etomidate induction in emergency department patients.** *Acad Emerg Med* 2001, **8**(1):1-7.
45. Mettauer N, Brierley J: **A novel use of etomidate for intentional adrenal suppression to control severe hypercortisolemia in childhood.** *Pediatr Crit Care Med* 2009, **10**(3):e37-40.
46. Dabbagh A, Sa'adat N, Heidari Z: **Etomidate infusion in the critical care setting for suppressing the acute phase of Cushing's syndrome.** *Anesth Analg* 2009, **108**(1):238-239.
47. Briegel J, Sprung CL, Annane D, Singer M, Keh D, Moreno R, Mohnle P, Weiss Y, Avidan A, Brunkhorst FM *et al*: **Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock.** *Intensive Care Med* 2009, **35**(12):2151-2156.
48. Marik PE: **The diagnosis of adrenal insufficiency in the critically ill patient: does it really matter?** *Crit Care* 2006, **10**(6):176.
49. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM: **Measurements of serum free cortisol in critically ill patients.** *N Engl J Med* 2004, **350**(16):1629-1638.



Qui diasmemorem laudes, respectamque fideles
 Ingenij dotes, Hippocratisque decus.
 Democriti auditor Phœbea, ô, Coë propago,
 Certius an quis te tradidit artis opes?

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.