

---

UNIVERSITE DE LAUSANNE – FACULTE DE BIOLOGIE ET DE MEDECINE

Département des centres interdisciplinaires et logistique médicale

Service de médecine intensive adulte

---

**Fonction surrénalienne après bolus d'étomidate en chirurgie cardiaque :  
une étude rétrospective**

THESE

préparée sous la direction du Professeur René Louis Chioléro  
et présenté à la Faculté de biologie et de médecine de l'Université de Lausanne pour  
l'obtention du grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

par

Vro  
285  
SER

Laurent Cédric Côme SERAVALLI

BME 3550

Médecin diplômé de la Confédération Suisse  
Originaire de Lancy (GE)

Lausanne

2009

Bibliothèque Universitaire  
de Médecine / BiUM  
CHUV-BH08 - Bugnon 46  
CH-1011 Lausanne

# *Imprimatur*

*Vu le rapport présenté par le jury d'examen, composé de*

*Directeur de thèse      Monsieur le Professeur René Chioléro*

*Co-Directeur de thèse*

*Expert                      Monsieur le Professeur associé François Pralong*

*Directrice de l'Ecole      Madame le Professeur Stephanie Clarke  
doctorale*

*la Commission MD de l'Ecole doctorale autorise l'impression de la thèse de*

*Monsieur Laurent Seravalli*

*intitulée*

*Fonction surrénalienne après bolus d'étomidate en chirurgie  
cardiaque: une étude rétrospective*

*Lausanne, le 27 octobre 2009*

*pour Le Doyen  
de la Faculté de Biologie et de Médecine*



*Madame le Professeur Stephanie Clarke  
Directrice de l'Ecole doctorale*

# Rapport de synthèse

## Enjeux et contexte

Etant le seul agent hypnotique à avoir des effets hémodynamiques négligeables, l'étomidate est souvent considéré comme l'agent anesthésique d'induction de choix lors de l'anesthésie de patients hémodynamiquement instables. Cependant, une dose unique de cet hypnotique imidazolé inhibe la 11- $\beta$  hydroxylase, une enzyme mitochondriale de la phase terminale de la synthèse du cortisol. Au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, tout patient candidat à une chirurgie cardiaque reçoit de l'étomidate à l'induction de l'anesthésie. L'objectif de cette étude a été de déterminer l'incidence de dysfonction surrénalienne chez les patients subissant une chirurgie cardiaque et présentant un état de choc postopératoire nécessitant de hautes doses de noradrénaline.

## Méthodes

Une étude rétrospective et descriptive a été réalisée dans le service de médecine intensive adulte du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois. Soixante-trois patients admis en réanimation après chirurgie cardiaque nécessitant plus de 0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  de noradrénaline au cours des premières 48 heures postopératoires ont été étudiés. L'insuffisance surrénalienne absolue a été définie par un cortisol basal inférieur à 414nmol/L, l'insuffisance surrénalienne relative par un cortisol basal entre 414nmol/L et 938nmol/L avec augmentation de la cortisolémie (à 60 minutes après un test de stimulation par 250 $\mu\text{g}$  of corticotropine de synthèse) inférieure à 250nmol/L.

## Statistiques

Les résultats ont été rapportés en médianes et extrêmes. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées, lorsque cela était indiqué, par un test Chi 2 ou un test de Wilcoxon. Pour les comparaisons répétées des taux de cortisol et des doses de noradrénaline, une correction de Bonferroni a été appliquée. Une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme significative.

## Résultats

Quatorze patients [22%] ont présenté une fonction surrénalienne normale, 10 [16%] une insuffisance surrénalienne absolue et 39 [62%] une insuffisance surrénalienne relative. Tous les patients ont reçu une substitution stéroïdienne, sans aucune différence d'évolution clinique entre les différents groupes.

## Conclusions

L'incidence d'insuffisance surrénalienne chez les patients qui ont reçu un bolus d'étomidate à l'induction, subi une chirurgie cardiaque avec circulation extra-corporelle et présenté une défaillance circulatoire postopératoire est élevée. Il convient probablement de garder à l'esprit qu'une telle insuffisance peut contribuer à l'état de choc du patient. Dans de telles circonstances, l'exploration de la fonction surrénalienne et la suppléance par stéroïdes d'une éventuelle insuffisance surrénalienne en attendant les résultats des examens endocrinologiques devraient être discutées.



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
 www.em-consulte.com

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation xxx (2009) xxx–xxx

annales  
 françaises  
 d'ANESTHÉSIE  
 et de RÉANIMATION

Article original

## Fonction surrénalienne après bolus d'étomidate en chirurgie cardiaque : une étude rétrospective

*Adrenal function after induction of cardiac surgery patients with etomidate:  
 A retrospective study*

L. Seravalli <sup>a,\*</sup>, F. Pralong <sup>b</sup>, J.-P. Revelly <sup>a</sup>, Y.A. Que <sup>a</sup>, M. Chollet <sup>c</sup>, R. Chioléro <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de médecine intensive adulte et centre des brûlés, CHU de Vaudois, 1011 Lausanne, Suisse

<sup>b</sup> Division d'endocrinologie, CHU de Vaudois, 1011 Lausanne, Suisse

<sup>c</sup> Département d'anesthésie, CHU de Vaudois, 1011 Lausanne, Suisse

Reçu le 4 décembre 2008 ; accepté le 3 juillet 2009

### Résumé

**Objectif.** – Un bolus unique d'étomidate inhibe une enzyme mitochondriale impliquée dans la synthèse du cortisol. Au sein de notre institution, tout patient candidat à une chirurgie cardiaque reçoit de l'étomidate à l'induction de l'anesthésie. L'objectif de cette étude a été de déterminer l'incidence des dysfonctions surrénaliennes chez les patients bénéficiant d'une chirurgie cardiaque et nécessitant de hautes doses de noradrénaline au cours de la période postopératoire.

**Type d'étude.** – Étude rétrospective descriptive dans l'unité de réanimation d'un centre hospitalier universitaire.

**Patients et méthodes.** – Soixante-trois patients admis en réanimation après chirurgie cardiaque nécessitant plus de 0,2 µg/kg par minute de noradrénaline au cours des premières 48 heures postopératoires ont été étudiés. L'insuffisance surrénalienne absolue a été définie par un cortisol basal inférieur à 414 nmo/l (15 µg/dl), l'insuffisance surrénalienne relative par un cortisol basal entre 414 nmo/l (15 µg/dl) et 938 nmo/l (34 µg/dl) avec une augmentation de la cortisolémie (à 60 minutes après un test de stimulation par 250 µg de corticotropine de synthèse) inférieure à 250 nmo/l (9 µg/dl).

**Résultats.** – Quatorze patients (22 %) ont présenté une fonction surrénalienne normale, 10 (16 %) une insuffisance surrénalienne absolue et 39 (62 %) une insuffisance surrénalienne relative. Tous les patients ont reçu une substitution stéroïdienne, sans aucune différence d'évolution clinique entre les différents groupes.

**Conclusion.** – L'incidence de l'insuffisance surrénalienne chez les patients qui ont reçu un bolus d'étomidate à l'induction, lors d'une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, et présenté une défaillance circulatoire postopératoire, est élevée.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Insuffisance surrénalienne ; Choc ; Circulation extracorporelle ; Étomidate ; Chirurgie cardiaque

### Abstract

**Objective.** – A single bolus dose of etomidate decreases cortisol synthesis by inhibiting the 11-β hydroxylase, a mitochondrial enzyme in the final step of cortisol synthesis. In our institution, all the patients undergoing cardiac surgery receive etomidate at anesthesia induction. The purpose of this study was to assess the incidence of adrenocortical dysfunction after a single dose of etomidate in selected patients undergoing major cardiac surgery and requiring high-dose norepinephrine postoperatively.

**Study design.** – Retrospective descriptive study in the surgical ICU of a university hospital.

**Patients and methods.** – Sixty-three patients presented acute circulatory failure requiring norepinephrine (> 0,2 µg/kg/min) during the 48 hours following cardiac surgery. Absolute adrenal insufficiency was defined as a basal cortisol below 414 nmo/l (15 µg/dl) and relative adrenal insufficiency as a basal plasma cortisol between 414 nmo/l (15 µg/dl) and 938 nmo/l (34 µg/dl) with an incremental response after 250 µg of synthetic corticotropin (measured at 60 minutes) below 250 nmol/l (9 µg/dl).

\* Auteur correspondant. Service de médecine, hôpital Neuchâtelois, rue de Chasseral, 20, 2300 La Chaux-de-Fonds, Suisse.

Adresse e-mail : Laurent.Seravalli@ne.ch (L. Seravalli).

**Results.** – Fourteen patients (22%) had normal corticotropin test results, 10 (16%) had absolute and 39 (62%) relative adrenal insufficiency. All patients received a low-dose steroid substitution after the corticotropin test. Substituted patients had similar clinical outcomes compared to patients with normal adrenal function.

**Conclusion.** – A high incidence of relative adrenal failure was observed in selected cardiac surgery patients with acute postoperative circulatory failure.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Adrenal insufficiency; Shock; Critical care; Etomidate; Cardiopulmonary bypass

## 1. Introduction

Étant le seul agent hypnotique à avoir des effets hémodynamiques négligeables, l'étomidate est souvent considéré comme l'agent anesthésique d'induction de choix lors de l'anesthésie de patients hémodynamiquement instables [1]. Cependant, une dose unique de cet hypnotique imidazolé inhibe la 11- $\beta$  hydroxylase, une enzyme mitochondriale de la phase terminale de la synthèse du cortisol [2–4]. Dans notre centre hospitalier universitaire, tous les patients candidats à une intervention chirurgicale cardiaque reçoivent de l'étomidate à l'induction. Certains de ces patients présentent un état de choc postopératoire. Ces situations soulèvent la question de la présence d'une dysfonction surrénalienne pouvant être secondaire à l'étomidate. Dans notre unité, un test de stimulation à la corticotropine est réalisé dans ces situations. En l'absence de données scientifiques quant à l'incidence et aux conséquences cliniques d'une dysfonction surrénalienne en chirurgie cardiaque adulte, l'objectif de notre travail a été de revoir l'ensemble des tests réalisés sur une période de plus de trois ans afin de décrire la fonction surrénalienne des patients présentant une défaillance circulatoire postopératoire.

## 2. Patients et méthodes

Nous avons conduit une étude de cohorte, rétrospective. Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 18 ans ou plus, avoir été admis dans notre service de réanimation après une intervention chirurgicale cardiaque sous circulation extracorporelle, avoir nécessité des doses de noradrénaline supérieures à 0,2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  par minute pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure à 60 mmHg et avoir eu un test standard de stimulation à la corticotropine au cours des 48 heures suivant l'induction de leur anesthésie par une dose unique d'étomidate. Les patients ont été exclus de l'étude en cas de dysfonction surrénalienne antérieure à la chirurgie, ou s'ils ont reçu des stéroïdes avant le test de stimulation à la corticotropine. Les patients présentant un choc septique, cardiogène ou hémorragique ont également été exclus afin de ne retenir que les patients présentant un choc vasoplégique. L'induction de l'anesthésie a été réalisée au moyen d'étomidate (0,15–0,3 mg/kg), de fentanyl (2–20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) et de vécuronium (0,08–0,1 mg/kg). Le maintien de l'anesthésie a été effectué à l'aide de bolus de midazolam (2 à 5 mg) et de fentanyl (50 à 150  $\mu\text{g}$ ) ainsi que d'isoflurane (1–2,5 %) ou de sévoflurane (0,5–3 %) en fonction des besoins du patient. L'épreuve standard de stimulation à la corticotropine a été réalisée en mesurant la cortisolémie basale avant, puis

60 minutes après l'administration intraveineuse de 250  $\mu\text{g}$  de corticotropine (Synacthen® ; Novartis Pharma, Basel, Suisse). Le delta cortisol a été défini comme l'augmentation de la cortisolémie 60 minutes après l'administration de corticotropine. En accord avec la littérature de médecine intensive, l'insuffisance surrénalienne aiguë absolue (ISAA) a été définie par une cortisolémie basale inférieure à 414 nmo/l (15  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ), l'insuffisance surrénalienne aiguë relative (ISAR) par une cortisolémie basale entre 414 nmo/l (15  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) et 938 nmo/l (34  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ), suivie d'un delta cortisol à 60 minutes inférieur à 250 nmo/l (9  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) [5,6]. La cortisolémie a été mesurée par radio-immunologie (Coat-a-Count DPC™, Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, États-Unis). Pour chaque patient, les données suivantes ont été analysées : âge, sexe, poids, durée de séjour dans le service de réanimation, durée de séjour hospitalier, la dose d'étomidate utilisée à l'induction, les doses de fentanyl et de midazolam administrées pendant l'intervention, le délai entre l'administration d'étomidate et la réalisation du test à la corticotropine, la durée de l'anesthésie et de la circulation extracorporelle, la température de la circulation extracorporelle, la fraction d'éjection postopératoire, la lactatémie, le rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , l'excès de base, la natrémie et la kaliémie au moment de la réalisation du test à la corticotropine, la cortisolémie basale, la cortisolémie à 60 minutes après l'administration de 250  $\mu\text{g}$  de corticotropine ainsi que les doses actualisées de noradrénaline par période de six heures au cours des 48 heures suivant l'induction de l'anesthésie. L'indice de gravité simplifié II (ou Simplified Acute Physiology Score II [SAPS II] [7]), l'EuroSCORE additif [8] et le score Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA [9]) ont été calculés pour chaque patient. Tous les patients inclus ont reçu une substitution stéroïdienne après réalisation du test à la corticotropine (50 mg d'hydrocortisone administrés toutes les six heures par voie intraveineuse). La substitution stéroïdienne a été arrêtée en l'absence de dysfonction surrénalienne ou lorsque l'évolution clinique a permis l'arrêt des catécholamines. En raison de la substitution stéroïdienne systématique, nous n'avons pas analysé d'autres marqueurs d'insuffisance surrénalienne tels que la fièvre ou l'éosinophilie. Les prises en charge anesthésiologiques, opératoires et postopératoires sont demeurées inchangées au cours de l'étude. Le critère d'évaluation primaire a été l'incidence de l'ISAA et ISAR. Les critères d'évaluation secondaires ont comporté :

- les doses postopératoires de noradrénaline ;
- la durée de séjour en réanimation et la durée de séjour hospitalière.

Nous avons évalué la relation entre la dose d'étomidate utilisée et la survenue d'une dysfonction surrénalienne. Les calculs statistiques ont été réalisés au moyen du logiciel « JMP Statistical software<sup>®</sup> 7.0.0 » (SAS Institute, Cary, NC, États-Unis). Les résultats ont été rapportés en médianes et extrêmes. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées, lorsque cela était indiqué, par un test Chi<sup>2</sup> ou un test de Wilcoxon. Pour les comparaisons répétées des taux de cortisol et des doses de noradrénaline, une correction de Bonferroni a été appliquée. Une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme significative.

### 3. Résultats

Entre janvier 2002 et juin 2005, 1785 patients ont subi une chirurgie cardiaque avec mise en œuvre d'une circulation extracorporelle. Tous ces patients ont été admis dans l'unité de réanimation chirurgicale après l'intervention. Au cours des 48 heures postopératoires, 85 patients ont présenté un état de choc nécessitant des doses élevées de noradrénaline. Vingt-deux patients ont été exclus : huit présentaient des dossiers d'anesthésie incomplets, quatre recevaient une corticothérapie chronique en raison d'une comorbidité médicale, neuf ont vu leur test de stimulation à la corticotropine mal réalisé (données manquantes ou administration de stéroïdes avant mesure du delta cortisol) et un présentait des signes de sepsis. Soixante-trois patients dont 47 hommes et 16 femmes ont été inclus dans notre analyse. Les résultats des tests de stimulation à la corticotropine étaient les suivants : 14 patients (22 %) avaient des résultats normaux, dix patients (16 %) présentaient une ISAA alors qu'une ISAR était observée chez 39 patients (62 %). Parce que tous les patients avec ISAA présentaient un delta cortisol inférieur à 250 nmo/l (9 µg/dl), la suite des analyses a été effectuée en ne considérant que deux groupes : les patients avec ISAA et/ou ISAR et ceux avec fonction surrénalienne normale, cela afin d'éviter les erreurs statistiques dues aux comparaisons multiples. Les principales caractéristiques cliniques, les indications opératoires et les détails anesthésiques des patients sont rapportés dans le Tableau 1. À l'exception du rapport homme/femme, les deux groupes de patients ne présentaient pas de différence significative. Il n'y avait pas de corrélation entre une réponse anormale au test de stimulation à la corticotropine et la durée de séjour en milieu de réanimation ou hospitalier. Les valeurs de natrémie, de kaliémie et de l'albuminémie sont contemporaines à la réalisation du test à la corticotropine. Quatre-vingt-trois pour cent de ces variables ont été acquises au cours de premières 24 heures postopératoires et 16 % obtenues entre la 24<sup>e</sup> et 48<sup>e</sup> heure postopératoire. Les cortisolémies basales, stimulées et les valeurs de delta cortisol des deux groupes sont résumées dans le Tableau 2. Au cours des 48 heures postopératoires, les doses de noradrénaline administrées aux patients avec ISAA n'étaient pas différentes de celles reçues par les patients à fonction surrénalienne normale (Fig. 1). Parmi les 1785 patients admis en réanimation après une intervention cardiovasculaire majeure, 84 (4,7 %) sont décédés pendant leur séjour en réanimation. Parmi les 63 patients étudiés, neuf (14 %) sont décédés pendant leur séjour en réanimation et deux (3 %)

Tableau 1

Caractéristiques cliniques de la population étudiée en relation avec les réponses au test à la corticotropine.

	Patients avec fonction surrénalienne normale	Patients avec insuffisance surrénalienne aiguë
Sexe (M/F)	7/7	40/9
Âge (ans) <sup>a</sup>	74,8 [62-84]	70,7 [32-85]
Type de chirurgie		
PAC	5	23
Chirurgie valvulaire	5	12
PAC et chirurgie valvulaire	3	11
Chirurgie aortique	1	3
Dose d'étomidate (mg/kg) <sup>a</sup>	0,41 [0,17-0,77]	0,42 [0,11-0,83]
Dose peropératoire totale de fentanyl (µg/kg) <sup>a</sup>	22,1 [12,1-38,5]	18,8 [9,2-38,8]
Dose peropératoire totale de midazolam (mg/kg) <sup>a</sup>	0,1 [0,07-0,21]	0,11 [0-0,43]
Durée d'anesthésie (min) <sup>a</sup>	345 [210-490]	355 [145-600]
Durée de circulation extracorporelle (minutes) <sup>a</sup>	111 [40-200]	126 [60-334]
Température de la circulation extracorporelle (°C) <sup>a</sup>	32,7 [30-33,8]	32,5 [24-36,2]
Fraction d'éjection du ventricule gauche postopératoire (%) <sup>a</sup>	57 [30-67]	50 [25-80]
Dose de norépinéphrine en (µg/kg par minutes) <sup>b</sup>	0,39 [0,21-1,25]	0,30 [0,21-1,23]
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg) <sup>b</sup>	215 [59-363]	217 [58-401]
Excès de base (mmol/l) <sup>b</sup>	-3,4 [-14-5,2]	-6 [-15,2-13,6]
Lactatémie (mmol/l) <sup>b</sup>	2 [1,3-8,7]	2,5 [0,1-11,4]
EuroSCORE additif <sup>a</sup>	9 [5-19]	10 [4-14]
SAPS II <sup>a</sup>	32 [24-45]	33 [16-50]
SOFA <sup>a</sup>	9 [7-12]	9 [7-13]
Albuminémie (g/l) <sup>b</sup>	24 [14-32]	23 [17-33]
Natrémie (mmol/l) <sup>b</sup>	140 [132-144]	140 [134-150]
Kaliémie (mmol/l) <sup>b</sup>	4,8 [3,5-5,4]	4,5 [3,3-5,6]
Durée de séjour en réanimation (j) <sup>a</sup>	4 [1-6]	6 [1-25]
Durée de séjour hospitalier (j) <sup>a</sup>	15 [3-71]	14 [1-69]

<sup>a</sup> Médianes [extrêmes].

<sup>b</sup> À la réalisation du test à la corticotropine, médianes [extrêmes].

Tableau 2

Résultats des tests de stimulation à la corticotropine.

	Patients avec fonction surrénalienne normale	Patients avec insuffisance surrénalienne aiguë
Cortisolémie basale (nmol/l) <sup>a</sup>	964 [482-1314]	500 [190-918]
Cortisolémie stimulée à 60 minutes (nmol/l) <sup>a</sup>	1163 [750-1316]	578 [179-1045]
Δ cortisol à 60 minutes (nmol/l) <sup>a</sup>	198 [-14-648]	67 [-106-249]

<sup>a</sup> Médianes [extrêmes].

pendant la suite de leur séjour hospitalier. Parmi les 11 patients décédés, trois présentaient un test de stimulation normal et huit une dysfonction surrénalienne (dont un une ISAA et sept une ISAR). Au vu du faible nombre de patients et des problèmes de puissance statistique en découlant, nous n'avons pas analysé la mortalité des patients en fonction de leur réponse à l'*Adreno Cortico Tropic Hormone* (ACTH). La Fig. 2 résume les résultats des tests de stimulation en fonction du délai entre

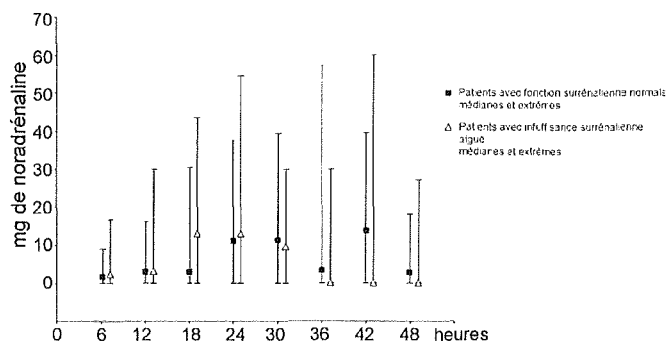


Fig. 1. Doses actualisées de noradrénaline par périodes de six heures au cours des 48 heures suivant l'induction de l'anesthésie.

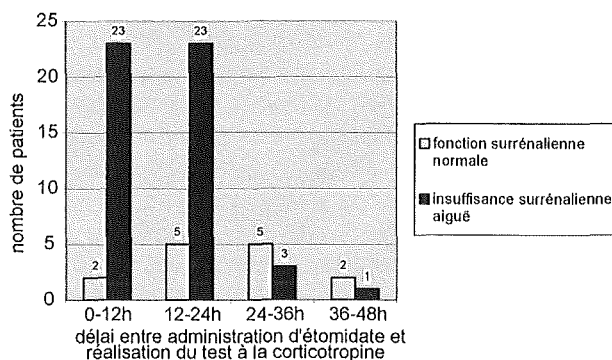


Fig. 2. Résultats des tests de stimulation à la corticotropine en fonction du délai entre l'administration d'étomidate et la réalisation du test.

l'injection d'étomidate et l'administration de corticotropine. Parmi les patients ayant eu un test à la corticotropine au cours des 24 heures suivant l'induction, sept (sur un total de 14) présentaient une fonction surrénalienne adaptée et 45 (sur un total de 49) une dysfonction surrénalienne.

#### 4. Discussion

L'incidence des dysfonctions surrénaliennes (ISAR et/ou ISAA) avoisine les 80 % chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle et présenté une défaillance circulatoire postopératoire nécessitant de fortes doses de catécholamines.

Cette observation est inattendue, puisque plusieurs études ont démontré que la réaction surrénalienne attendue après une telle chirurgie est une augmentation postopératoire de la sécrétion de cortisol [10]. Les mécanismes pouvant expliquer notre observation sont potentiellement nombreux, à commencer par ceux retenus comme critères d'exclusion de notre étude.

Une durée prolongée de circulation extracorporelle aurait pu occasionner une hypoperfusion surrénalienne et ainsi augmenter le risque de dysfonction surrénalienne. Dans notre collectif, la durée de circulation extracorporelle des différents groupes était semblable. La chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle occasionne une réponse inflammatoire systémique bien documentée [11]. Cette cascade inflammatoire complexe, très similaire à celle du sepsis, aurait pu contribuer à la survenue d'une insuffisance surrénalienne [12]. Certains

travaux ont suggéré que l'administration continue de sédatifs (midazolam, propofol) et d'analgésiques morphiniques inhibe la sécrétion de cortisol [12,13]. Cependant, plusieurs études ont démontré que la réaction surrénalienne attendue après une chirurgie nécessitant une circulation extracorporelle consiste en une augmentation de la sécrétion de cortisol dans la période postopératoire, cela même chez les patients recevant du midazolam ou du fentanyl [10,13].

L'étomidate, de par son effet bien documenté sur la fonction surrénalienne ne doit pas être oublié. Dans le contexte d'une administration d'hypnotiques et de sédatifs morphiniques, la responsabilité de l'étomidate dans la survenue d'une insuffisance surrénalienne d'origine médicamenteuse semble plausible [12]. La seule étude ayant documenté les effets endocriniens d'une dose d'étomidate chez des patients non sélectionnés candidats à une chirurgie cardiaque a été réalisée chez des enfants [14]. Ce travail a conclu que l'étomidate altère la fonction surrénalienne au cours de la période postopératoire sans en décrire les éventuelles conséquences.

À ce jour, aucune donnée n'existe quant aux conséquences cliniques du blocage surrénalien en chirurgie cardiaque. En réanimation, la question demeure débattue, bien qu'il est admis que la mise en évidence d'une ISAR chez un patient en choc septique constitue un facteur de surmortalité [12]. L'association d'hydrocortisone à l'étomidate n'a, elle non plus, jamais été évaluée [12]. Dans notre étude, l'évolution clinique des patients présentant une dysfonction surrénalienne a été semblable à celle des patients à fonction surrénalienne normale. Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que tous nos patients ont reçu une substitution d'hydrocortisone une fois le test à la corticotropine réalisé. Ce traitement a peut-être eu des effets bénéfiques : en contrecarrant les effets négatifs des sédatifs et hypnotiques administrés ou en modulant la cascade inflammatoire secondaire à la circulation extracorporelle décrite ci-dessus. En effet, plusieurs travaux ont démontré que l'administration de stéroïdes aux patients ayant subi une intervention associée à une circulation extracorporelle occasionnait une diminution de l'inflammation systémique, de l'incidence de fibrillation auriculaire, de la durée de séjour en réanimation, des doses requises de noradrénaline ainsi qu'une amélioration de leur pronostic et de leur qualité de vie [11,15–17]. Nous avons constaté que la dose moyenne d'étomidate utilisée pour l'induction de nos patients dépassait la dose habituelle recommandée de 0,15 à 0,3 mg/kg. Nous pensons que cela n'a joué aucun rôle dans nos observations puisque une dose infra-anesthésique de 0,04 mg/kg d'étomidate suffit à inhiber la 11- $\beta$  hydroxylase et que la dose moyenne d'étomidate utilisée (0,4 mg/kg) était la même dans nos deux groupes [18].

Notre travail a plusieurs limitations. Il a été réalisé dans un centre hospitalier universitaire unique de manière rétrospective et descriptive. L'incidence de dysfonction surrénalienne n'a pas été évaluée de manière consécutive auprès de patients cardiaques opérés avec circulation extracorporelle, mais au sein d'un collectif sélectionné de patients ayant reçu de l'étomidate à l'induction de leur anesthésie et présenté un état de choc postopératoire. En l'absence de groupe témoin, nous ne

pouvons affirmer que nos observations sont exclusivement dues à l'administration d'étomidate. Seule une étude randomisée ou le dosage du déoxycortisol (que la 11- $\beta$  hydroxylase – inhibée par l'étomidate – transforme habituellement en cortisol) aurait permis d'attribuer à l'étomidate la seule responsabilité de notre observation. L'incidence d'ISAA n'ayant pas été évaluée et comparée à celle de patients non choqués ne recevant pas de noradrénaline, nous n'avons pas pu démontrer de relation entre défaillance clinique et ISAA. Le délai du dosage du cortisol par rapport à l'induction à l'étomidate, déterminé par le jugement clinique du réanimateur en charge du patient et non selon un plan préétabli constitue une autre limitation. En effet, le taux de blocage corticosurrénalien après bolus d'étomidate diminue avec le temps : il est présent chez 80 % des patients 12 heures après le bolus, mais n'est plus présent que chez 9 % des patients à 48 heures [19]. Dans notre étude, si l'on n'avait considéré que les patients ayant eu un test à la corticotropine au cours des premières 24 heures suivant l'administration d'étomidate, l'incidence d'insuffisance surrénalienne (ISAR et/ou ISAA) aurait atteint 86 %. Autrement dit, dans notre travail, certains patients ont pu être classés « normaux » en raison d'un test réalisé tardivement. L'exclusion des patients présentant une évidence de choc d'origine septique, cardiogène ou hémorragique a été réalisée sur la base de l'examen rétrospectif de leur dossier. Bien que la fraction d'éjection postopératoire n'ait pas été différente entre les groupes, la quantification d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique ou l'intensité de la sédation/analgésie ayant pu contribuer à la défaillance circulatoire observée n'ont pas pu être examinées.

Malgré leurs limitations, nos observations élargissent le diagnostic différentiel du clinicien en charge d'un patient présentant un état de choc après une chirurgie cardiaque majeure. Elles contribuent au débat actuel sur l'utilisation de l'étomidate dont la sécurité d'utilisation dans ce contexte devrait être confirmée par une étude appropriée [20].

## 5. Conclusion

L'incidence d'insuffisance surrénalienne chez les patients qui ont reçu un bolus d'étomidate à l'induction, subi une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle et présenté une défaillance circulatoire postopératoire est élevée.

## Supports financiers

Aucun.

## Conflits d'intérêts

Aucun.

## Références

- [1] Bergen JM, Smith DC. A review of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department. *J Emerg Med* 1997;15:221–30.
- [2] De Jong FH, Mallios C, Jansen C, Scheek PA, Lamberts SW. Etomidate suppresses adrenocortical function by inhibition of 11 beta-hydroxylation. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:1143–7.
- [3] Ledingham IM, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet* 1983;1:1270.
- [4] Absalom A, Pledger D, Kong A. Adrenocortical function in critically ill patients 24 h after a single dose of etomidate. *Anaesthesia* 1999;54:861–7.
- [5] Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727–34.
- [6] Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Arlt W, Sprung CL, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critical illness: recommendation of an international task force. *Crit Care Med* 2008;36:1937–49.
- [7] Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score [SAPS II] based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957–63.
- [8] Nashef SA, Roques F, Michel P, Grover FL, Wyse RK, Ferguson TB. European system for cardiac operative risk evaluation [EuroSCORE]. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:9–13.
- [9] Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26:1793–800.
- [10] Jakob SM, Hermann E, Takala J. Metabolic changes after cardiac surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:149–55.
- [11] Fillinger MP, Rassias AJ, Guyre PM, Sanders JH, Beach M, Pahl J, et al. Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:163–9.
- [12] Payen JF, Vinclair M, Broux C, Faure P, Chabre O. Faut-il encore utiliser l'étomidate ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:915–9.
- [13] Amado JA, Diago MC. Delayed ACTH response to human corticotropin releasing hormone during cardiopulmonary bypass under diazepam-high dose fentanyl anaesthesia. *Anaesthesia* 1994;49:300–3.
- [14] Donmez A, Kaya H, Haberal A, Kutsal A, Arslan G. The effect of etomidate induction on plasma cortisol levels in children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:182–5.
- [15] Halonen J, Halonen P, Järvinen O, Taskinen P, Auvinen T, Tarkka M, et al. Corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2007;297:1562–7.
- [16] Kilger E, Weis F, Briegel J, Frey L, Goetz AE, Reuter D, et al. Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2003;31:1068–74.
- [17] Weis F, Kilger E, Rozenendaal B, de Quervain DJ, Lamm P, Schmidt M, et al. Stress doses of hydrocortisone reduce chronic stress symptoms and improve health-related quality of life in high-risk patients after cardiac surgery: a randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:277–82.
- [18] Diago MC, Amado JA, Otero M, Lopez-Cordovilla JJ. Anti-adrenal action of a subanaesthetic dose of etomidate. *Anaesthesia* 1988;43:644–5.
- [19] Vinclair M, Broux C, Faure P, Brun J, Genty C, Jacquot C, et al. Duration of adrenal inhibition following a single dose of etomidate in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:714–9.
- [20] Mezzour A, Lehot JJ. Étomidate au bloc et en réanimation : une molécule en sursis ? [éditorial] *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:887–9.