

L'etomidate à faibles doses est un traitement sûr et efficace du syndrome de Cushing sévère.

SM. Constantinescu^a (Dr), N. Driessens^b (Dr), A. Lefebvre^c (Dr), R. Furnica^a (Dr), B. Corvilain^b (Pr), D. Maiter^a (Pr)

^a Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique ; ^b Hôpital Universitaire Erasme, Bruxelles, Belgique; ^c Cliniques Saint-Pierre, Ottignies, Belgique

Introduction

L'etomidate, un dérivé imidazole, est un hypnotique puissant utilisé comme agent d'induction en anesthésie. Il est aussi anti-cortisolique puissant par inhibition de la 11-béta-hydroxylase surrénalienne. Son administration intraveineuse continue aux soins intensifs est efficace dans le syndrome de Cushing sévère (SCS)¹.

Récemment, ce traitement a été proposé à plus faibles doses dans des unités non-intensives², sans clarté à l'heure actuelle sur les différences de sécurité et d'efficacité par rapport au traitement classique en unité intensive.

Nous avons comparé deux séries de patients, traités pour un syndrome de Cushing sévère, soit avec des doses élevées d'etomidate aux soins intensifs, ou avec des doses plus basses en unité normale.

Matériel et méthodes

Nous avons comparé retrospectivement l'évolution de patients avec SCS traité par etomidate à dose de départ haute aux soins intensifs (médiane: 0,30 mg/kg/h) ou basse en unité non-intensive (médiane: 0,025 mg/kg/h), entre 2013 et 2019 dans trois centres hospitaliers universitaires Belges (St-Luc et Erasme à Bruxelles, St-Pierre Ottignies).

Tous les patients avaient été traités par Etomidate (Hypnomidate®, Janssens) pur administré en intraveineux par une pompe mécanique. Chez la majorité des patients (12/14), les taux de cortisol ont été mesurés par immuno-essai Elecys Cortisol II de Roche, avec une cross-réactivité basse avec le 11-deoxycortisol (3,6 à 4,9%).

Nous avons comparé ces deux groupes en termes de caractéristiques de base et d'évolution, par des tests statistiques réalisés sur le programme SPSS d'IBM, avec des tests de X carré et T-tests avec une p value fixée à 0,05.

Résultats

14 patients ont été étudiés (table 1) : 10 avec dose initiale basse (BD) et 4 avec dose initiale plus élevée (HD). Le SCS était toujours secondaire à un cancer, soit carcinome surrénalien (n=8), ou tumeur neuroendocrine avec sécrétion ectopique d'ACTH (n=6).

L'etomidate a permis de réduire la cortisolémie sous la valeur cible de 500 nmol/l chez tous les patients (table 2 et figure 1), mais plus rapidement dans le groupe HD (médiane:1 jour) que dans le groupe BD (médiane:3 jours, p=0.013). Cependant, tous les patients du groupe HD ont développé une hypocortisolémie alors qu'aucun patient dans le groupe BD n'a eu besoin d'hydrocortisone.

Aucun des 14 patients n'est décédé de complications de son SCS ou du traitement. Leur pronostic fut cependant sombre : 6/10 patients dans le groupe BD et 4 patients/4 dans le groupe HD sont décédés de leur cancer après un délai moyen de 5,7 mois (table 3).

Table 1. Caractéristiques de base des patients avec SCS, traités par etomidate IV dans le groupe basse dose en unité médicale (n=10) ou dans le groupe haute dose aux soins intensifs (USI) (n=4).

	Basse dose (n=10)	Haute dose (n=4)	P value
Dose d'etomidate de départ (mg/kg/h)	0.025 [0.020-0.035]	0.300 [0.150-0.300]	0.021
Age	59.3 ± 14.4	46.8 ± 26.1	NS
Journée USI	0	2.0 [1.2-5.8]	0.010
Sexe ratio H/F	8/2	1/3	0.052
Type de tumeur SEA/CAC	5/5	1/3	NS
Cortisol plasmatique matinal (nmol/L)	1428 [1225-1988]	1169 [1092-1285]	NS
Cortisol libre urinaire de 24h (µg/24h)	1313 [643-7097]	1875 [1278-3358]	NS
Potassium plasmatique (mmol/L)	2.58 ± 0.59	3.05 ± 0.97	NS
Bicarbonate plasmatique (mmol/L)	35.7 ± 7.6	29.0 ± 4.8	NS
Créatinine plasmatique (mg/dl)	1.13 ± 0.48	0.64 ± 0.07	0.011
TSH plasmatique (mU/L)	0.76 ± 0.79	1.18 ± 0.68	NS

Toutes les valeurs sont données comme moyenne ± déviation standard, ou médiane et range interquartile. NS: non-significatif
SEA: sécrétion ectopique d'ACTH; CAC: carcinome adrenocortical; TSH: thyroid stimulating hormone.

Table 3: Données sur l'évolution des patients traités pour SCS avec des doses basses d'etomidate en unité médicale (n=10) ou avec des hautes doses d'etomidate aux soins intensifs (USI) (n=4).

	Basse dose (n=10)	Haute dose (n=4)	P value
Décès durant traitement par etomidate	2/10 (20%)*	0/5 (0%)	NS
Usage d'autres drogues anticortisoliques	4/10 (40%)	2/4 (50%)	NS
Adrenalectomie bilatérale	2/10 (20%)	1/4 (25%)	NS
Chimiothérapie après etomidate	5/10 (50%)	2/4 (50%)	NS
Nombre de décès pendant suivi	6/10 (60%)	4/4 (100%)	NS
Durée du suivi avant décès (mois)	1.7 [1.3-4.4]	6.7 [3.5-10.8]	NS

*Deux décès dans contexte de soins palliatifs pour raisons oncologiques.

Table 2: Réponse de la cortisolémie plasmatique matinale au traitement par etomidate, et nécessité de supplémentation par hydrocortisone selon le mode traitement.

	Basse dose (n=10)	Haute dose (n=4)	P value
Vitesse d'infusion en état stable (mg/kg/h)	0.037 [0.023-0.059]	0.125 [0.085-0.263]	NS
Cortisol plasmatique jour 1 (nmol/L)	681 [488-1292]	253 [95-465]	0.012
Cortisol plasmatique jour 2 (nmol/L)	576 [443-690]	272 [93-338]	0.018
Cortisol plasmatique jour 3 (nmol/L)	460 [337-576]	180 [138-180]	0.005
Cortisol plasmatique jour 7-10 (nmol/L)	425 [294-526]	115 [52-225]	NS
N. de jours pour cortisol < 500 nmol/L	3 [2-6]	1 [1-2]	0.013
Durée du traitement par etomidate (jours)	13 [9-20]	3 [2-5]	0.015
Supplémentation par hydrocortisone	0/10	4/4	0.001

Toutes les valeurs sont montrées comme médianes, avec range interquartile. P value pour la cortisolémie calculée après transformation logarithmique.

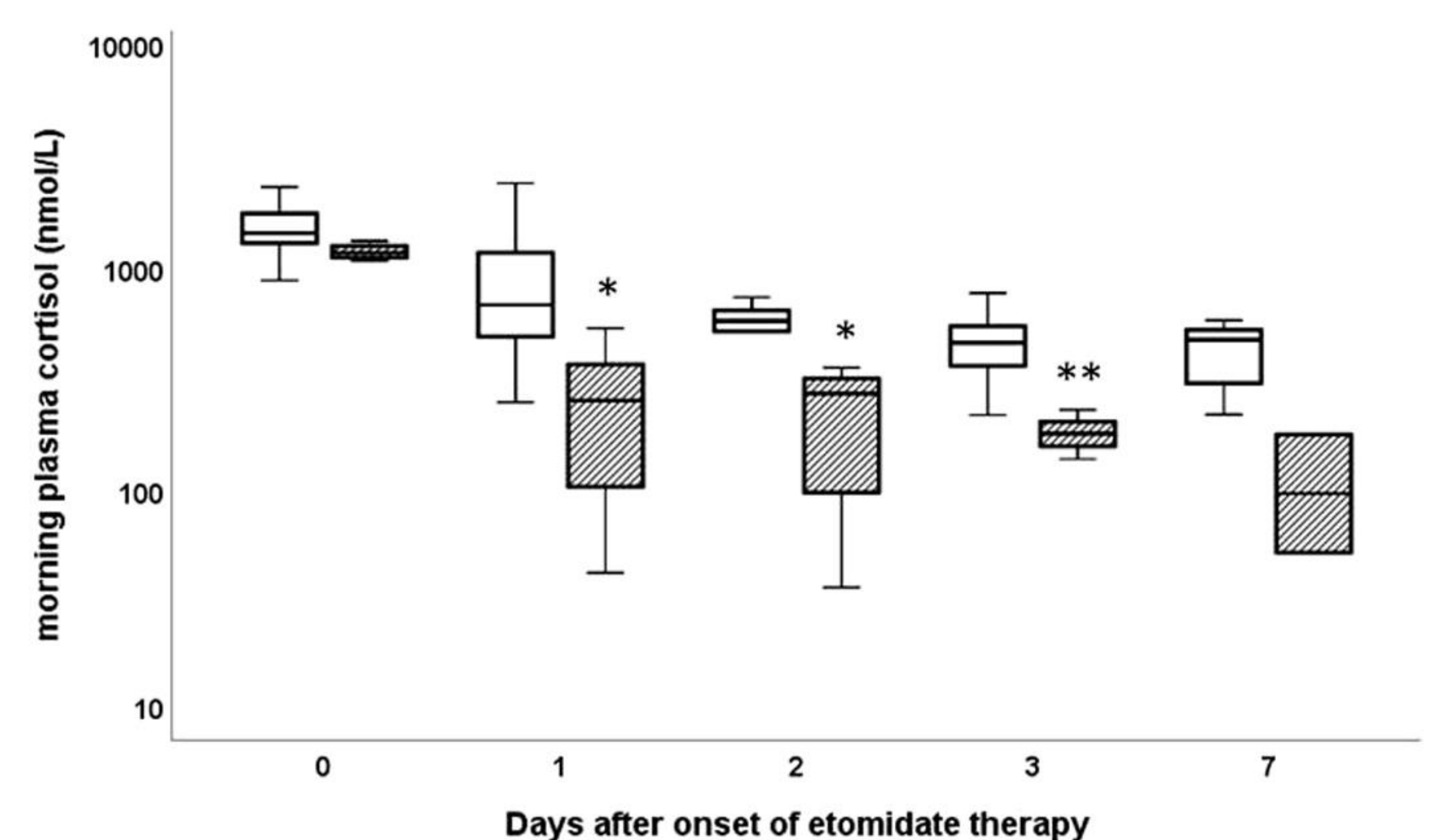


Figure 1 Evolution de la cortisolémie plasmatique matinale pendant la première semaine de traitement par etomidate, à dose basse donnée en unité médicale normale (boîtes blanches, n=10), ou à hautes doses en unité de soins intensifs (boîtes hachées, n=4). Les box-plots représentent les médianes, le range interquartile, et les valeurs de P5 et P95. *, **: P < 0.05 et 0.01 vs le groupe basse dose.

Discussion

Nous rapportons pour la première fois une étude comparative entre l'utilisation de doses élevées d'etomidate aux soins intensifs par rapport à l'utilisation de doses plus basses en unité médicale pour le traitement du SCS. Nos deux groupes présentent des caractéristiques similaires en terme de sévérité initiale. L'évolution sous etomidate est marquée par une amélioration plus rapide et plus profonde de la cortisolémie dans le groupe haute dose, mais au prix d'une insuffisance surrénalienne iatrogène, avec nécessité de supplémentation en hydrocortisone et de surveillance aux soins intensifs.

La tolérance a été très bonne dans les deux groupes sans effet secondaire indésirable du traitement. L'hypokaliémie modérée de nos patients a pu être corrigée par supplémentation orale et IV et par administration de spironolactone en 24-48h sans complications. Vu le faible nombre de patients, aucune conclusion ne peut être faite quant à l'avantage d'un mode traitement pour la survie à long terme.

Conclusion

Nos données confortent le fait que dans le SCS, les patients stables peuvent être traités par de faibles doses d'etomidate en unité normale dans des centres spécialisés.

Contact

Dr Constantinescu Stefan Matei
Service d'Endocrinologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc
Email: stefan.m.constantinescu@uclouvain.be
N°10 Avenue Hippocrate, 1200, Bruxelles, Belgique

Références

1. Preda VA, Sen J, Karavitaki N, Grossman AB. Etomidate in the management of hypercortisolemia in Cushing's syndrome: A review. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):137-143. doi:10.1530/EJE-12-0274
2. Soh LM, Gunganah K, Akker SA, et al. Etomidate in the emergency management of hypercortisolemia. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(5):727-728. doi:10.1530/EJE-12-0698