1. **Propriétés physicochimiques**

Très lipophile

Base faible : pKa = 4,24 ⇒ au pH physiologique de 7,40 elle n’est pratiquement pas ionisée (1 %).

Liaison aux protéines modérée = 76,5 % (en majorité avec l'albumine ; 2,5 % aux gammaglobulines).

1. **Présentation**

Conditionné sous deux formes : d'induction et de perfusion.

* Induction : ampoules de 10 ml (20 mg d'étomidate base+ 3,5 ml de solvant, le propylène glycol).
* Perfusion : ampoules de 1 ml (143 mg de chlorhydrate d’étomidate, soit 125 mg d'étomidate base dans 1 ml d'éthanol.) L'ampoule est diluée extemporanément dans un soluté salé à 0,9 % ou glucosé à 5 ou 10 %
1. **Propriétés pharmacocinétiques**
	1. **Distribution**

Après une dose unique en IV, cinétique triexponentielle.

La distribution initiale =2 à 3 min (se fait dans un compartiment central incluant le sang et le cerveau).

Redistribution = 20 à 25 min (se fait rapidement vers un compartiment périphérique, (deuxième phase de décroissance plasmatique,)

Un équilibre plus lent s'établit ensuite entre le compartiment central et un compartiment profond.

Cette dernière phase dure 4 à 5 h et correspond à l'élimination du produit.

VD est élevé 4,5 l/kg car la molécule est très lipophile ; le volume du compartiment central ne représente que 7 % du VDss.

Répartition dans le sang total : 38 % dans les hématies, 48 % protéines plasmatiques et 14 % sous forme libre.

Le produit étant très liposoluble et sa fraction libre étant presque totalement non ionisée (99 %), la traversée des barrières hémato encéphalique et placentaire est rapide.

La concentration chez le fœtus est modérée : rapport fœto-maternel de 0,51 ± 0,3

* 1. **Biotransformation et élimination**

Rapidement hydrolysé par les estérases hépatiques.

Clairance plasmatique totale (Clp) ≈ clairance hépatique (le classe parmi les molécules à coefficient d'extraction hépatique élevé : 0,8.)

Toute diminution du débit sanguin hépatique (Q ° h) abaissera donc la Clp.

Malgré la petite fraction de produit présente dans le compartiment central, le coefficient d'extraction élevé permet une élimination rapide : 90 % en 24 h, principalement par voie urinaire (78 %).

Seuls 2 % de cette élimination se font sous forme inchangée, le reste est représenté par des métabolites inactifs, essentiellement l'acide carboxylique

* 1. **Cinétique de l'étomidate en perfusion**

La rapidité de sa distribution initiale et de sa redistribution périphérique destinent l'étomidate à une utilisation en perfusion.

Un bolus de 0,3 mg/kg permet de remplir le volume initial de distribution (Vdc).

L'entretien est alors assuré par une dose destinée à compenser la perte due à l'élimination du produit, donc calculée d'après la clairance.

Pour des perfusions d'une durée n'excédant par 2 h, l'équilibre de distribution n'est pas encore achevé à la fin de la perfusion.

Lors de son arrêt, la concentration minimale hypnotique se situe dans la phase rapide de la courbe de décroissance plasmatique et le réveil est précoce : 10 à 15 minutes.

Pour des durées de perfusion supérieures à 2 h, le troisième compartiment a eu le temps de se remplir. Lors de l'arrêt de la perfusion, la concentration hypnotique minimale n'est atteinte que tardivement et le réveil est retardé.

Une perfusion de 48 h montre que l'état stationnaire est obtenu après 4 à 5 h et qu'il existe à ce stade une relation linéaire entre la dose et la concentration plasmatique obtenue.

* 1. **Perfusion continue**

Administré en perfusion continue et aux doses habituellement utilisées la pharmacocinétique du propofol est linéaire : le plateau de concentration mesuré (steady-state) est proportionnel au débit de perfusion.

La concentration mesurée après 2 heures de perfusion continue est d'environ 85 % de la valeur d'équilibre.

* 1. **Facteurs de variation de la pharmacocinétique**
		1. ***Variations physiologiques***
			1. **Enfant** :

Le Vdc de est supérieur à celui de l’adulte ; l'équilibre se faisant plus lentement entre le Vdc et le VDss, la demi-vie initiale est plus longue.

De plus la Clp est plus élevée du fait de l'augmentation de la vitesse de métabolisation hépatique et de celle du Q ° h.

* + - 1. **Adulte + 65 ans :**

Diminution du Vdc et de la Clp .

La baisse de la Clp est expliquée par celle du Q ° h, entraînant un allongement de la demi-vie d'élimination

* + 1. ***Variations pathologiques***

Malades cirrhotiques : VDss et demi-vie d’élimination deux fois supérieure à la normale

Le retard d'élimination est mis sur le compte de l'important volume de distribution.

Insuffisants hépatiques : réduction de la Clp.

Propriétés pharmacocinétiques

* + 1. ***Interférences médicamenteuses***

Inhibition du métabolisme hépatique de certains agents anesthésiques, qui pourrait retarder l'élimination de produits à clairance hépatique basse comme le diazépam, mais pas ceux ayant une clairance élevée comme le fentanyl par exemple.

Une augmentation de la ½t de l'étomidate par de hautes doses de morphine a également été notée.

1. **Effets pharmacodynamiques**
	1. **Effet hypnotique**

En bolus, induit le sommeil dès le premier passage cérébral.

Ainsi, avec une dose de 0,3 mg/kg injectée en 10 à 30 secs, le sommeil apparaît dans les 30 sec et dure 4 à 6 mn.

Le délai d'induction augmente lorsque l'on diminue la vitesse d'injection.

Ainsi, avec une perfusion de 0,1 mg/kg/min, le sommeil met 136 secs à s'installer.

La mesure des taux sanguins maximaux obtenus après 0,3 mg/kg montre que ceux-ci atteignent en moyenne 1,59 g/ml après injection rapide (10 sec) et 1,30 ± 0,38 g/ml après injection lente (30 sec).

La durée du sommeil varie avec la dose injectée : 3 mn pour 0,15 mg/kg, 6 à 8 minutes pour 0,45 mg/kg.

Elle est prolongée par l'utilisation d'une prémédication.

le réveil complet demande 20 à 40 minutes selon la dose injectée.

0,3 mg/kg d'étomidate = 4 mg/kg de thiopental=2,5 mg/kg de propofol.

L'étomidate n'abolit pas tous les réflexes :

* le réflexe oculo-palpébral ne disparaît qu'en début de narcose,
* les réflexes photomoteur et cornéen sont conservés,
* la réflectivité pharyngo-laryngée est maintenue.

L'étomidate est dénué d'effet analgésique.

* 1. ***l'hémodynamique & métabolisme cérébral***

En perfusion réduction du débit sanguin cérébral (DSC) de 34 %, expliquée par une diminution de la consommation d'oxygène cérébrale (CMRO2) de 45 % ⇒réduction de la PIC.

La réduction du DSC et de la CMRO2 est supérieure si l'on associe l'étomidate au N2O et au fentanyl.

La réactivité de la circulation cérébrale au CO2 est maintenue.

1. **Effets cardiovasculaires**

Variations hémodynamiques modiques.

Après une injection de 0,3 mg/kg les paramètres CVX (Pa, VES, IndC, RVS) demeurent stables.

Par ailleurs, l'absence de modification du tonus vasculaire a été confirmée chez des sujets porteurs d'un cœur artificiel permettant de conserver un débit cardiaque constant malgré une diminution du retour veineux.

En fait, l'étomidate est rarement utilisé seul. Il ne prévient pas la réponse sympathique déclenchée par l'intubation trachéale ; l'adjonction de fentanyl limite cette réaction et peut même l'annuler

Effets pharmacodynamiques

L'étomidate entraîne une vasodilatation coronaire avec élévation du débit sanguin coronaire de 19 %, sans modification significative de la consommation d‘O2 du myocarde ni de la consommation de lactates et de glucose par le myocarde.

Il est ainsi proposé en association avec le fentanyl pour l'induction anesthésique du coronarien

Chez les sujets atteints de cardiopathie valvulaire, les mesures effectuées après étomidate ou étomidate-fentanyl révèlent une chute de la Pa de 20 % avec réduction de l'IC de 10 % et des RVS de 14 %. La diminution du travail du ventricule gauche permet de tolérer ces modifications.

1. **Effets respiratoires**

L'étomidate n'induit qu'une faible dépression respiratoire qui est dose-dépendante.

En l'absence de prémédication, un bolus de 0,3 mg/kg entraîne une accélération de la fréquence respiratoire (FR) qui compense la diminution du volume courant (Vt).

L'absence de modification du débit inspiratoire moyen fait penser que la réduction du Vt n'est pas d'origine centrale.

Avec une dose de 0,45 mg/kg, la FR ne s'accélère pas et la réduction du Vt entraîne une hypoventilation avec hypercapnie modérée.

Chez les malades prémédiqués avec de la morphine ou une benzodiazépine, une apnée de brève durée (inférieure à une minute) suit le plus souvent l'induction.

L'étomidate n'a pas d'action sur la musculature bronchique.

1. ***Effets endocriniens***

Après un bolus de 0,2 à 0,4 mg/kg

Le taux de cortisol chute, alors que celui de son précurseur, le 11-désoxycortisol, s'élève à des chiffres 10 fois plus importants qu'avec le thiopental.

Le taux d'ACTH augmente de 100 %. La concentration de progestérone reste constante mais la 17-alpha-hydroxyprogestérone s’élève.

Cette inhibition est dose-dépendante ; elle existe déjà pour de très faibles doses (0,04 mg/kg) qui n'entraînent pas de perte de conscience.

Elle disparaît en quelques heures après une injection unique ; après une perfusion de 90 à 120 minutes, les différentes concentrations plasmatiques sont normalisées dans les 24 heures.

Des résultats comparables ont été obtenus avec l'utilisation d'étomidate en perfusion (0,03 mg/kg/min pendant 2 à 3 h) chez l’enfant.

Aucune répercussion clinique n'est notée.

Ces perturbations sont générées par un blocage de la synthèse des hormones corticosurrénaliennes.

1. **Actions sur les autres appareils**

Diminue la pression intraoculaire (Effet est supérieur à celui de thiopental).

En association avec du fentanyl et du dropéridol, la baisse de la pression intraoculaire peut atteindre 61 %

Chez l'homme sain, le dosage des enzymes hépatiques (SGOT, SGPT, phosphatases alcalines, gamma-GT) ne montre pas en moyenne de variation significative après administration d'étomidate

Aucune influence n'a été démontrée sur la pression intragastrique et la sécrétion gastrique, le débit sanguin rénal, les contractions utérines et le débit sanguin utérin

1. **Effets indésirables**
	1. ***Manifestations excitatrices***

La survenue de mouvements anormaux, myoclonies en particulier, est très fréquente après l'injection d'étomidate : 20 à 90 % selon les études.

Avec une prémédication à base de morphine ou une de benzodiazépine leurs fréquences est moins importantes.

Des cas de survenue de myoclonies ou surtout de rigidité musculaire ont été décrits lors du réveil.

En effet, l'activité du système sous-cortical peut alors reprendre avant que le cortex ne soit capable de jouer son rôle inhibiteur. La fréquence de la toux et du hoquet est faible mais paraît en relation avec la survenue de myoclonies.

Nausées et vomissements surviennent fréquemment au réveil (25 à 30 %), davantage qu'avec les autres hypnotiques IV. L'association au fentanyl en augmente la fréquence ; l'utilisation d'atropine en prémédication la diminue.

1. ***Effets locaux***

La fréquence des douleurs déclenchées par l'injection d'étomidate est importante (jusqu'à 60 %).

Comme pour les autres produits, le calibre de la veine joue un rôle important : 44 % de douleur après injection dans une veine du dos de la main, 8 % dans une veine de l'avant-bras.

Cette douleur peut être à l'origine du déclenchement de myoclonies.

Une prémédication à base de morphinique en diminue la fréquence ; l'efficacité de l'injection préalable de fentanyl dépend ici aussi de la dose employée.

La survenue d'une thrombophlébite dans les suites opératoires est rare (5 %) et ne semble en rapport ni avec le déclenchement d'une douleur lors de l'injection, ni avec la nature du solvant.

* 1. ***Accidents immuno-allergiques***

L'étomidate présenté en solution dans du propylène glycol n'induit pas de libération d'histamine.

1. **Modalités d'administration**

Induction = **0,3 mg/kg** injectée en 20 à 40 secondes.

Le sommeil en 30 sec et dure 4 à 6 mn.

Entretien : **0,25 à 1,8 mg/kg/h** suivant le type de chirurgie.

Enfant de 2 à 13 ans : (peut être nécessaire d'augmenter la posologie). Une dose de **30 % supérieure** à la dose utilisée chez l'adulte est parfois nécessaire

Pas d’effet analgésique.

L'administration d'un morphinique ou d'une benzodiazépine diminue l'incidence des myoclonies observées à l'induction. L'utilisation d'une veine de calibre important permet de réduire la fréquence et l'intensité de la douleur de l'injection.

La pharmacocinétique justifie une réduction de dose chez le sujet âgé (**0,2 mg/kg**) bien que l'excellente tolérance hémodynamique du produit ne la rende pas indispensable.

Modalités d'administration

En perfusion pour l'entretien = 10 à 30 µ g/kg/min selon l'âge et les produits associés.

Perfusion dès l'induction = 100 μ g/kg/min, le sommeil étant obtenu dans les 2 mn.

Cette technique d'induction permet de réduire l'incidence des myoclonies, de la douleur et des thrombophlébites.

Le morphinique est ajouté soit en injections intermittentes, soit en perfusion à la dose de 0,06 à 0,08  g/kg/min pour le fentanyl, de 1 à 2 µ g/kg/min pour l'alfentanil.

Le réveil survient en moyenne en 10 mn (2 à 47 selon la durée de la perfusion qui était ici de 1 à 6 h).

Chez l'enfant, la dose conseillée est de 40 à 50 µ g/kg/min.

Seules les perfusions de courte durée (quelques heures) sont acceptables en raison du risque endocrinien. L'utilisation de cet agent en sédation a été abandonnée.

1. **Indications particulières**

L’hypnotique de choix chez le patient allergique.

Cet avantage ainsi que la bonne tolérance sur les plans respiratoire et cardio-vasculaire en font une bonne indication dans **l'anesthésie de l'asthmatique.**

Des états de mal résistant aux traitements habituels ont même été traités avec succès par une perfusion d'étomidate, la supplémentation en cortisone étant bien sûr assurée conjointement.

L'absence d'effet broncho constricteur et le maintien d'une ventilation suffisante associés à sa brièveté d'action justifient son emploi pour les endoscopies ORL et la microchirurgie du larynx.

La discrétion des répercussions hémodynamiques explique son choix chez le **sujet à risque cardio-vasculaire élevé**.

L'absence de chute des RVS après le bolus d'induction et la possibilité de limiter, voire d'éviter grâce à l'injection d'un morphinique, l'hypertension artérielle liée à l'intubation trachéale indiquent cet agent chez **le patient coronarien, hypertendu ou atteint de valvulopathie**.

La stabilité des paramètres hémodynamiques, et en particulier de la précharge du ventricule gauche, est appréciée chez **l'opéré en état de choc**.

La maniabilité du produit (induction rapide, courte durée d'action, utilisation possible en perfusion), la discrétion de ses effets ventilatoires et cardio-vasculaires et la diminution de la PIC justifient son emploi pour **l'anesthésie pré hospitalière des polytraumatisés**.

Les modifications pharmacocinétiques induites par les états de choc impliquent une réduction de la dose d'induction (0,1 à 0,2 mg/kg)

L'étomidate est conseillé pour induire l'anesthésie chez les **sujets atteints d'hypertension intracrânienne.**

L'étomidate a été employé avec succès pour **traiter des états de mal convulsifs** résistant aux traitements habituels

Les résultats obtenus ont conduit les auteurs à conserver cette indication sous couvert d'une corticothérapie maintenue 72 h après l'arrêt de la perfusion.

Les **interventions ophtalmologiques** nécessitant une diminution de la pression intraoculaire sont une bonne indication de l'étomidate.

1. **Contre-indications**

Enfant de moins de 2 ans.

Hypersensibilité connue à l'étomidate.

Il est évident que les conséquences endocriniennes contre-indiquent l'étomidate dans la réalisation de **perfusions de longue durée.**

Dans le cas où les avantages de cet agent paraissent majeurs, une supplémentation par cortisone doit pallier les conséquences de son défaut de synthèse.

Pour la même raison, les sujets déjà susceptibles d'être victimes d'une **insuffisance cortico-surrénalienne** doivent être exclus.

Il est préférable de **l'éviter chez l'épileptique**.

Déconseiller en cas de porphyrie d'origine hépatique