# GÉNÉRALITÉS

* Le thiopentalest un barbiturique soufré commercialisé sous forme de sel de sodium.
* Il est conditionné en flacon de….
  + 1 g de lyophilisat
    - à diluer dans 20 ml d’EPI = solution à 5 % soit 50 mg/ml (déconseillé)
    - ou à diluer dans 40 ml d’EPI = solution à 2,5 %, soit 25 mg/ml, (très fortement recommandé)
  + ou en flacon de 0,5 g
    - à diluer dans 20 ml d’EPI = solution à 2,5 %, soit 25 mg/ml
    - ou à diluer dans 50 ml d’EPI = solution à 1 %, soit 10 mg/ml.
* Les solutions obtenues sont stables et stériles pendant Plus d’une semaine ; normalement destinées à la voie intraveineuse,
* Ces solutions peuvent s’administrer par voie rectale.

# PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIMIQUES

* Le poids moléculaire du thiopental est de 264,3 Da, son pKa de 7,6 et sa liaison protéique (albumine) est proche de 90 %.
* Il est très liposoluble (coefficient de partage huile/eau de 99).

# PHARMACOCINÉTIQUE

* Après une injection unique, les effets hypnotiques du thiopental disparaissent par redistribution vers les tissus périphériques.
* Initialement, ses concentrations cérébrales sont élevées, en raison de l’importance du débit sanguin cérébral et de sa liposolubilité.
* L’équilibre entre sang et site d’action est donc rapide, ce qui explique le court délai d’action.
* Dans un deuxième temps, le thiopental se redistribue vers les territoires moins vascularisés ou dont le volume de distribution est plus grand (muscles, viscères, graisse).
* La concentration dans ces territoires continue à monter alors qu’elle est déjà redescendue dans le cerveau à des valeurs infracliniques.
* Cette redistribution explique la brève durée d’action du thiopental en injection unique malgré sa longue demi-vie d’élimination et son accumulation importante en cas de perfusion continue.
* Plus l’injection est rapide, plus la distribution initiale se fait vers les tissus richement vascularisés (cerveau), plus la fraction libre du thiopental est élevée et donc plus l’induction est rapide.
* En cas d’hypovolémie, les concentrations intracérébrales sont plus élevées à dose équivalente, car la redistribution préférentielle du débit sanguin vers le cerveau augmente.
* Chez le patient obèse, l’intensité de l’effet initial est peu modifiée car la fraction de la dose dérivée vers la graisse est faible (le débit de perfusion de la graisse est de 1 à 2 % du débit cardiaque).
* La pharmacocinétique du thiopental est résumée dans le *tableau 4*, et les effets d’une dose unique dans le *tableau 5*.

# BIOTRANSFORMATION

* ***Siège du métabolisme*** : fraction enzymatique microsomiale du foie (cytochrome P450).
* ***Étapes***: métabolisme en acide thiobarbiturique par l’action des mono-oxygénases hépatiques et des désulfurases, puis glucuroconjugaison ; une faible fraction (2 à 3 %) est métabolisée en pentobarbital.
* ***Élimination***: urinaire (70 % sous forme métabolisée, 30 % sous forme inchangée).

# PHARMACODYNAMIQUE

## Mode d’action

* Différents mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets du thiopental, comme
  + une activation des récepteurs alpha-aminobutyrique de type A du système nerveux central,
  + une diminution de la fréquence d’ouverture des canaux chlores,
  + une inhibition des canaux calciques voltage-dépendants ou une diminution de la libération des acides aminés excitateurs.

## Système nerveux central

* Après une phase de désinhibition avec parfois agitation à doses infrahypnotiques, le thiopental est un **hypnotique** et un **anticonvulsivant** dépourvu d’effet analgésique, sauf à concentrations subanesthésiques.
* Il est faiblement amnésiant.
* À fortes doses, il **déprime** **les centres respiratoires**, vasomoteurs et thermorégulateurs mais faiblement le centre du vomissement.
* Il diminue le débit sanguin cérébral, la pression intracrânienne et la consommation cérébrale d’oxygène.
* À l’EEG, il fait apparaître des ondes lentes de grande amplitude qui se ralentissent progressivement puis apparaissent de manière épisodique au sein de silences électriques (« burst suppression »).

## Système cardiovasculaire

* Le thiopental diminue la pression artérielle.
* La tachycardie, assez fréquente, augmente la consommation d’oxygène myocardique et donc le débit sanguin coronaire (risque d’ischémie myocardique chez le coronarien).
* Par dépression myocardique directe et diminution du tonus sympathique (baroréflexe), le thiopental abaisse le débit cardiaque.
* Ces effets sont habituellement bien tolérés chez le sujet normovolémique à cœur sain, mais très mal chez le sujet hypovolémique ou souffrant de cardiopathie décompensée

## Système respiratoire

* Initialement, le thiopental provoque quelques mouvements d’hyperpnée puis, après une apnée transitoire, s’installe une dépression respiratoire avec diminution de la fréquence et du volume courant.
* Le thiopental n’est pas à proprement parler bronchoconstricteur, mais il peut parfois provoquer un bronchospasme par stimulation cholinergique.

## Autres systèmes

* Le thiopental diminue le débit sanguin rénal de façon parallèle à la baisse du débit cardiaque.
* Il traverse la barrière placentaire, puis se redistribue très rapidement chez la mère, ne provoquant donc pas de dépression fœtale à la dose de 3 mg/kg pour une césarienne.
* Enfin, il diminue la pression intra-oculaire.

# UTILISATION CLINIQUE

|  |  |
| --- | --- |
| **Indication** | **Posologie** |
| Induction | Adulte (IV directe lente) : 3-5 mg/kg  Enfant (IV directe lente) 1-3 ans : 8-10 mg/kg  4-10 ans : 5-6 mg/kg  Voie rectale : 20-25 mg/kg |
| Entretien | Bolus IV : doses décroissantes selon signes  de réveil (déconseillé +++) |
| État de mal épileptique | Induction : 4-5 mg/kg  Entretien : 15-30 mg/kg |
| Protection cérébrale | 15-30 mg/kg/24 h ; bolus de 4-5 mg/kg en  fonction des à-coups de pression intracrânienne |

## Pharmacologie clinique après une injection unique

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Voie** | **Délai d’action** | **Effet maximal** | **Durée d’action** |
| IV | 20-40 s | 60 s | 7 à 15 min |
| Rectale | 8-10 min | 15 min | 20-40 min |

## Indications

* Le thiopental est un agent d’induction anesthésique.
* Toutes anesthésies (sauf ambulatoire) chez le sujet ASA I et II sont ses indications privilégiées.
* En réanimation, l’agent est utilisé dans le traitement de l’état de mal convulsif (après échec des autres thérapeutiques), et comme protecteur cérébral lors de poussées d’hypertension intracrânienne.

## Contre-indications

* ***Absolues***: porphyrie aiguë intermittente, anesthésie ambulatoire, état de mal asthmatique, allergie aux barbituriques, obstruction respiratoire, défaillance cardiocirculatoire.
* ***Relatives***: insuffisance hépatique ou rénale, hypovolémie non compensée, insuffisance cardiaque sévère, insuffisance surrénalienne (maladie d’Addison), anémie sévère, myasthénie.
* ***Restriction d’AMM (AMM française)*** : aucune. Grossesse : catégorie C de risque de la FDA. Liste II en France.

## Limites et précautions d’emploi

* Le thiopental fait courir un risque d’ischémie myocardique chez le coronarien mal équilibré, et de collapsus cardiovasculaire en cas de cardiopathie décompensée.
* L’hypovolémie augmente l’effet initial, la durée d’action et le risque de dépression cardiocirculatoire.
* En raison de son élimination lente, le thiopental risque de s’accumuler, ce qui le contre-indique pour l’entretien de l’anesthésie.
* Il est préférable d’utiliser la concentration à 2,5 % afin de limiter les conséquences d’une injection extraveineuse accidentelle et d’obtenir un retour veineux franc et rapide.

## Schémas pratiques d’utilisation du thiopental

* Le thiopental reste l’anesthésique de référence pour l’induction chez le sujet **non choqué** à l’estomac plein.

# INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

* Le thiopental peut interférer avec des traitements cardiotropes en cours (bêtabloquants, antiarythmiques et inhibiteurs calciques).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Médicaments** | **Effets pharmacologiques** | **Type d’interaction** |
| Neuroleptiques,  alcool, benzodiazépines,  antihistaminiques,  IMAO | Majoration des effets  hypnotiques | Interactions pharmacodynamiques  (effets additifs au niveau  du SNC) |
| Bêtabloquants,  ganglioplégiques | Potentialisation des effets dépresseurs  cardiocirculatoires | Interactions pharmacodynamiques  (effets additifs) |

# EFFETS SECONDAIRES ET SURDOSAGE

1. Excitations et tremblements à l’induction ;
2. Nécroses tissulaires en cas d’injection extraveineuse,
3. Ischémie du membre en cas d’injection intra-artérielle (spasme artériel) ;
4. Histaminolibération (rash cutané fréquent, choc anaphylactique plus rare) ;
5. Thrombophlébite locale ;
6. Laryngo- et bronchospasme possibles ;
7. Nausées et vomissements postopératoires,
8. Toux,
9. Hoquet.

* Le thiopental peut provoquer une histaminolibération, exceptionnellement grave quand il est utilisé seul.
* Un surdosage en thiopental entraîne une dépression cardiorespiratoire nécessitant une ventilation assistée et un traitement symptomatique.