

Étomidate

E. Lecarpentier, J. Pottecher

L'étomidate est un hypnotique de structure imidazolé très lipophile. Ses propriétés pharmacocinétiques, décrites par un modèle tricompartimental, sont dominées par un important volume de distribution et un métabolisme hépatique. Elles sont influencées par l'âge et les variations de débit cardiaque. Au niveau cérébral, la cible moléculaire de l'étomidate est le récepteur GABA_A (acide gamma aminobutyrique), principalement au niveau de ses sous-unités β_2 et β_3 . Dénué d'effet analgésique, l'étomidate est un hypnotique d'action rapide et de durée courte, paramètres dont il faut tenir compte dans la chronologie des gestes effectués après l'induction. L'étomidate permet d'optimiser la pression de perfusion cérébrale et de diminuer la pression intraoculaire, mais ses effets neuroprotecteurs contre les agressions ischémiques sont controversés. Sur le système cardiovasculaire, l'étomidate permet le maintien d'une stabilité tensionnelle à l'induction grâce à une légère majoration de la postcharge, une préservation du baroréflexe et un effet négligeable sur l'inotropisme. Par une inhibition dose-dépendante de deux enzymes surrénaliennes, l'étomidate déprime la stéroïdogénèse. Cet effet indésirable fait contre-indiquer l'étomidate comme agent de sédation continue et conduit certains auteurs à déconseiller son utilisation pour l'induction anesthésique des patients en choc septique. Hormis les myoclonies à l'induction, les autres effets indésirables de l'étomidate (douleur à l'injection, hémolyse) sont liés au solvant utilisé dans la formulation la plus ancienne. Au regard de ses propriétés pharmacocinétiques et de son index thérapeutique large, l'étomidate est particulièrement adapté pour l'induction à séquence rapide. Des études prospectives qui examinent les répercussions cliniques de l'inhibition temporaire de la stéroïdogénèse sont en cours et permettront peut-être de conforter la place qu'occupe l'étomidate dans l'arsenal thérapeutique actuel des agents d'induction.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Étomidate ; Pharmacocinétique ; Récepteur GABA ; Stabilité cardiovasculaire ; Stéroïdogénèse ; 11- β -hydroxylase

Plan

■ Introduction	1
■ Propriétés physicochimiques	2
■ Implications cliniques des propriétés pharmacocinétiques	2
En fonction de l'âge	2
En fonction de la situation clinique	2
■ Mécanismes d'action	3
■ Effets pharmacodynamiques	3
Effets sur le système nerveux central	3
Effets sur le système cardiovasculaire	4
Effets respiratoires	5
Effets sur la fonction surrénalienne	5
■ Effets indésirables	7
Douleur à l'injection	7
Hémolyse	7
Myoclonies, convulsions	7
■ Induction à séquence rapide	7
Confort d'intubation	7
Stabilité hémodynamique	7
■ Conclusion	8

■ Introduction

L'étomidate fait partie des agents hypnotiques utilisés pour l'induction anesthésique en chirurgie réglée, ainsi que pour l'induction à séquence rapide en réanimation et en situation extrahospitalière. Ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques font de lui un hypnotique d'action rapide apprécié pour la stabilité cardiovasculaire qu'il confère même chez les patients dont le statut hémodynamique est précaire.

L'étomidate est aussi connu pour ses propriétés d'inhibition de la biosynthèse des stéroïdes par la corticosurrénale. Cet effet indésirable, essentiellement décrit et redouté lors de perfusions continues prolongées, pourrait apparaître dès la première injection et a conduit certains médecins à abandonner l'utilisation de l'étomidate comme agent d'induction au moins pour certaines catégories de patients. En attendant les résultats d'études de grande ampleur en cours (qui permettront peut-être de confirmer ou d'infirmer ces craintes), il paraît important d'envisager les différentes propriétés de cet agent et l'expérience clinique accumulée depuis sa mise sur le marché il y a plus de 35 ans.

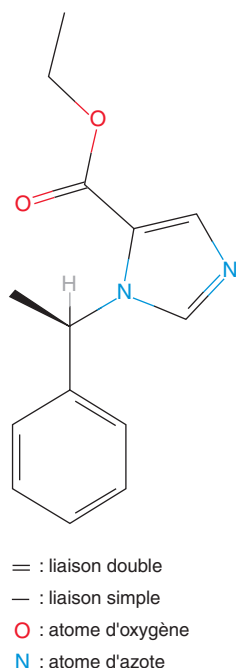


Figure 1. Structure chimique de l'étomidate.

■ Propriétés physicochimiques (Fig. 1)

Synthétisé en 1964 (R(+)-éthyl-1-(méthyl-benzyl)imidazole-5-carboxylate) par Janssen et al. [1], l'étomidate est utilisé en pratique clinique depuis 1972. Sa forme galénique la plus ancienne (Hypnomidate[®]) est aujourd'hui retirée du marché aux États-Unis, en Australie, au Canada et en République d'Irlande et remplacée par une nouvelle spécialité (Étomidate Lipuro[®]). L'étomidate est disponible en France depuis juillet 1987 sous ces deux formes galéniques.

L'étomidate est un composé imidazolé complexe, carboxylé, possédant un atome de carbone chiral [2]. Son poids moléculaire est de 342 Da [3], il possède un faible caractère basique (pKa = 4,5) et lipophile (coefficient de partage octanol/eau : 1 000) [4]. Au pH physiologique (7,4), l'étomidate est lié à 76 % à l'albumine quelle que soit la présentation galénique. Seule la forme libre est active sur le plan métabolique.

En fonction du solvant, le pH et les propriétés physicochimiques de la formulation d'étomidate à 2 mg ml⁻¹ varient. Lorsque le solvant utilisé est le propylène glycol à 35 % (Hypnomidate[®]), la formulation possède un pH de 6,9 et une osmolarité élevée (> 4 500 mOsmol l⁻¹). L'excipient de l'Étomidate Lipuro[®] est constitué d'huile de soja, de triglycérides à chaînes moyennes, de glycéril, de lécithine d'œuf, d'oléate de sodium et d'eau pour préparations injectables. De ce fait, le pH et l'osmolarité de l'Étomidate Lipuro[®] sont respectivement de 7,5 et 400 mOsmol l⁻¹.

■ Implications cliniques des propriétés pharmacocinétiques

En fonction de l'âge

Les variables pharmacocinétiques déterminées par dosages plasmatiques itératifs chez huit patients adultes ont été rapportées à un modèle tricompartimental [5] et sont rappelées dans le Tableau 1. Les caractéristiques principales sont un volume de distribution important et une clairance hépatique environ égale à la moitié du débit sanguin hépatique. Les répercussions cliniques de ces caractéristiques pharmacocinétiques sont une captation tissulaire majeure et des concentrations plasmatiques peu modifiées par des variations du débit sanguin hépatique ou total (coefficient d'extraction hépatique : 0,5 [5]). Le métabolisme de l'étomidate (hydrolyse de sa chaîne latérale éthylester) est presque exclusivement hépatique (enzymes micro-

Tableau 1.

Variables pharmacocinétiques déterminées chez huit patients après administration unique de 0,3 mg kg⁻¹.

Paramètre	Valeur (moy ± DS)
T _{1/2a} demi-vie initiale (min)	2,6 ± 1,3
T _{1/2β} demi-vie intermédiaire (min)	28,7 ± 14,0
T _{1/2γ} demi-vie d'élimination (h)	4,6 ± 2,6
Volume du compartiment central (l)	23,2 ± 11,4
Vd _{ss} volume de distribution apparent (l kg ⁻¹)	4,5 ± 2,21
Fraction dans le compartiment central (%)	7
Concentration plasmatique efficace (µg ml ⁻¹)	> 0,2
Clairance plasmatique totale (ml min ⁻¹)	860 ± 230
Clairance hépatique (ml min ⁻¹)	739

Moy : moyenne ; DS : déviation standard.

somales hépatiques et estérases plasmatiques) et conduit à des métabolites inactifs (acide carboxylique). Ces métabolites sont éliminés par le rein (85 %) et dans la bile (13 %) [6].

Bien que la pharmacocinétique de l'étomidate soit peu documentée chez l'enfant, le modèle tricompartimental s'applique également et rend compte des concentrations observées après un bolus unique. Par rapport à l'adulte, la pharmacocinétique de l'étomidate chez l'enfant se caractérise par un plus grand volume de distribution initial (+ 50 %), une demi-vie initiale plus longue et une clairance totale plus élevée [7]. Afin d'obtenir des concentrations plasmatiques identiques à celles retrouvées chez l'adulte, il est nécessaire de majorer la dose d'induction de 30 %.

Chez le sujet âgé, des modifications pharmacocinétiques (réduction du volume de distribution et de la clairance plasmatique) expliquent des doses d'induction moindres par rapport aux patients plus jeunes [8] et des délais de réveil qui peuvent être allongés.

En fonction de la situation clinique

Cirrhose

La pharmacocinétique chez les patients cirrhotiques est modifiée dans le sens d'une majoration de la fraction libre (40 %), d'un allongement de la demi-vie d'élimination par augmentation du volume de distribution et diminution de la clairance [4].

Hémorragie aiguë

De Paepe et al. ont étudié les modifications pharmacologiques de l'étomidate induites par une spoliation sanguine calibrée (18 ml kg⁻¹ soit 30 % de la masse sanguine) chez le rat [9]. Les auteurs mettent en évidence des modifications pharmacocinétiques (réduction du volume de distribution du compartiment central et diminution modérée de la clairance systémique) sans altération des propriétés pharmacodynamiques de l'étomidate (signaux électroencéphalographiques identiques pour une même concentration plasmatique). Ainsi, il est nécessaire de réduire la dose administrée de 37 % pour obtenir un effet électroencéphalographique identique à celui du groupe sans hémorragie. Ces résultats ont été confirmés récemment par Johnson et al. [10] dans un modèle de choc hémorragique plus sévère (pression artérielle moyenne 40 mmHg et déplétion de 30 ml kg⁻¹) chez le porc. Cependant, Johnson et al. n'observent pas de modification de la clairance systémique de l'étomidate malgré une réduction d'environ 34 % de l'index cardiaque. Ce dernier résultat est en adéquation avec les résultats plus anciens de Van Hamme et al. [5].

Grossesse

Aucun effet tératogène ou embryotoxique n'a été observé chez l'animal. Du fait d'une demi-vie plasmatique courte et d'un passage transplacentaire limité, les concentrations maternelles d'étomidate diminuent rapidement après injection unique et le rapport de concentration fœtomaternelle est

favorable (1/24) [11]. Au cours de l'anesthésie générale obstétricale, les scores d'Apgar des nouveau-nés de mères anesthésiées par étomidate ne différaient pas de ceux d'enfants nés après utilisation d'autres hypnotiques [12]. Les nouveau-nés dont la mère a reçu de l'étomidate présentent une diminution transitoire (6 heures) de la cortisolémie qui reste cependant dans les limites de la normale [12]. L'étomidate n'est pas l'agent intraveineux recommandé en première intention par la Société française d'anesthésie et de réanimation pour l'induction anesthésique de la femme enceinte, en particulier pour césarienne. Son utilisation dans cette situation doit être motivée par des bénéfices potentiels qui justifient les risques fœtaux encourus.

Contre-indications et précautions d'emploi (Monographie Vidal®)

Les situations dans lesquelles l'utilisation de l'étomidate est contre-indiquée sont :

- enfant de moins de 2 ans ;
- hypersensibilité connue à l'étomidate ou à l'un des constituants du produit (notamment aux émulsions lipidiques).
- L'étomidate ayant montré un potentiel porphyrinogène chez l'animal ne devrait donc être administré aux patients présentant une porphyrie, que celle-ci soit génétique ou acquise y compris par saturnisme, qu'en cas de nécessité absolue.
- Étant donné que la nature lipidique de l'excipient de l'Étomidate Lipuro® est susceptible de favoriser la croissance bactérienne, de strictes conditions d'asepsie doivent être respectées lors de sa préparation et de son administration.

■ Mécanismes d'action

“ Point important

Les caractéristiques pharmacocinétiques remarquables de l'étomidate sont principalement :

- un métabolisme hépatique ;
- une forte liaison aux protéines plasmatiques ;
- une pharmacocinétique prévisible, peu modifiée par les variations de l'hémodynamique systémique.

La cible de l'étomidate est le récepteur GABA_A (acide gamma aminobutyrique), canal ionique inhibiteur, membre de la superfamille dite *cys-loop* du fait d'un motif caractéristique de sa séquence protéique. Le récepteur GABA_A possède une structure pentamérique, formé de cinq sous-unités parmi les six existantes (α , β , δ , ϵ , π et ρ) [13]. L'activité facilitatrice de l'étomidate sur les récepteurs GABA_A est conditionnée par la présence de sous-unités β et leur type [14-16]. En effet, l'action sur certains récepteurs GABA_A (contenant essentiellement des sous-unités β_3) est responsable de l'absence de mouvement aux stimuli nociceptifs alors que l'action exercée sur d'autres récepteurs GABA_A (composés de sous-unités β_2 et β_3) provoque l'effet sédatif.

■ Effets pharmacodynamiques

Effets sur le système nerveux central

Effets hypnotiques

L'étomidate est un hypnotique pur dépourvu d'effet analgésique. Du fait de ses propriétés pharmacocinétiques qui lui assurent un franchissement rapide de la barrière hémocéphalique, l'étomidate est un agent hypnotique de délai et de durée d'action brefs après une injection unique. En effet, le délai d'apparition de l'effet hypnotique après injection unique chez

des patients non prémédiqués est de 5 à 15 secondes, relativement prévisible et reproductible par rapport aux autres agents d'induction [17]. Après administration d'une dose de 0,3 mg kg⁻¹, l'effet dépresseur central diminue après 5 à 9 minutes [18]. Cette durée d'action courte s'explique du fait de la redistribution rapide de l'étomidate vers des tissus inactifs, indépendamment des modifications de fonction et de débit sanguin hépatiques. Ainsi, chez des patients prémédiqués par midazolam et dont le protocole anesthésique comprenait une dose de 2 µg kg⁻¹ de fentanyl et du cisatracurium à 2 ED₉₅, Saint Pierre et al. [19] mettaient en évidence des épisodes de réveil peranesthésique (authentifiés par la méthode de l'avant-bras isolé) et dose-dépendants. Alors que tous les patients perdaient connaissance peu après l'injection d'étomidate, une proportion importante d'entre eux se réveillaient au moment où la laryngoscopie allait être réalisée (80 % des patients ayant reçu 0,2 mg kg⁻¹ et 70 % de ceux traités par 0,3 mg kg⁻¹). Sur les 30 patients inclus, un seul rapportait une mémorisation peropératoire explicite persistant 24 heures après l'induction.

Modifications électrophysiologiques

Cette impression clinique d'un réveil peranesthésique secondaire dose-dépendant n'est pas confirmée par les travaux électrophysiologiques de Lallemand et al. [20]. Dans leur étude qui incluait 30 patients, les auteurs comparaient les effets hypnotiques de trois doses d'étomidate à l'induction anesthésique : 0,2 ; 0,3 et 0,4 mg kg⁻¹. L'évaluation était à la fois clinique (perte du réflexe ciliaire, mouvement à la laryngoscopie, mémorisation) et paraclinique par l'analyse de l'index bispectral du signal électroencéphalographique (BIS). Le seul paramètre permettant de prédire l'absence de mouvement à la laryngoscopie était une valeur de BIS < 50. De plus, les effets cliniques (délai de perte du réflexe ciliaire) et paracliniques (délai pour une diminution du BIS < 50) de l'étomidate n'étaient pas dose-dépendants. Les auteurs mettaient donc en garde les praticiens contre une évaluation clinique potentiellement erronée de l'hypnose après induction par étomidate et ce, d'autant plus que le monitoring par BIS n'est pas réalisé. Cette situation se rencontre essentiellement lors d'inductions par un curare non dépolarisant. En effet, lors d'une induction à séquence rapide (pour laquelle le curare de prédilection est la succinylcholine), la laryngoscopie survient au moment où l'effet hypnotique de l'étomidate est encore maximal. Dans une étude électroencéphalographique chez 42 patients, Kox et al. [21] mettent en évidence des épisodes de réveil cortical (accélération de la fréquence électroencéphalographique [EEG]) à la laryngoscopie lorsque la dose de morphinomimétique est insuffisante et ce, quelle que soit la dose d'étomidate.

Remarquons également que les myoclonies qui peuvent apparaître chez un patient induit sous étomidate perturbent l'analyse de l'algorithme BIS et peuvent provoquer des valeurs anormalement élevées [22]. L'étomidate peut être un agent d'induction utile pour l'électroconvulsivothérapie [23]. En effet, à l'inverse du thiopental, il n'élève pas le seuil épileptogène et prolonge la durée des crises convulsives [24]. Il est ainsi recommandé chez les patients ayant un seuil épileptogène très élevé ou des crises de durée courte.

Modifications de l'hémodynamique cérébrale

Dans une étude clinique menée auprès de huit patients souffrant d'un processus expansif intracrânien, Modica et al. [25] observent une diminution de la pression intracrânienne (PIC) de 50 % lorsque l'induction anesthésique par étomidate est

“ Point important

Afin d'éviter des épisodes de réveil peranesthésiques (cliniques ou électroencéphalographiques), l'intubation et l'entretien de l'anesthésie doivent être mis en œuvre rapidement après induction par étomidate.

titrée pour obtenir le silence électrique cérébral. Simultanément, la pression artérielle moyenne (PAM) est conservée si bien que la pression de perfusion cérébrale (PPC) (obtenue par l'équation suivante : $PPC = PAM - PIC$) est conservée. Ces effets bénéfiques observés chez des patients adultes ont été confirmés dans une cohorte d'enfants traumatisés crâniens [26].

La neuroprotection contre les événements ischémiques serait un effet bénéfique potentiel de l'étomidate, notamment au cours de la chirurgie anévrysmale. Cependant, si certaines études expérimentales montrent une diminution des lésions ischémiques dans l'hippocampe de rats soumis à une occlusion carotidienne complète [27], d'autres mettent en évidence une augmentation du volume des zones corticales lésées [28]. Les arguments expérimentaux pour une neuroprotection de l'étomidate sont donc contradictoires.

En pratique clinique, l'effet neuroprotecteur de l'étomidate reste également débattu. Théoriquement, la suppression de l'activité synaptique provoquée par l'étomidate pourrait diminuer la demande métabolique du cerveau et ainsi le protéger d'une agression ischémique. Mais l'action vasoconstrictrice cérébrale pourrait aggraver des lésions ischémiques en abaissant la PO_2 tissulaire cérébrale en dessous du seuil critique de 10 mmHg. Ainsi, au cours de la chirurgie anévrysmale cérébrale comportant un clampage temporaire chez neuf patients, Edelman et al. [29] observent une réduction de la PO_2 tissulaire en dessous de 10 mmHg lorsqu'une perfusion d'étomidate est titrée de façon à obtenir un tracé EEG isoélectrique. Il est important de noter qu'à ce moment, l'hypoxie tissulaire s'accompagne d'une acidose locale, traduisant un métabolisme anaérobie. Hoffman et al. [30] observent des résultats similaires dans une étude prospective comparant étomidate et desflurane chez 12 patients subissant une occlusion prolongée de l'artère sylvienne. Alors que dans les deux groupes, un tracé EEG isoélectrique est obtenu et que la pression artérielle moyenne est maintenue à 90 mmHg par phényléphrine, la perfusion d'étomidate provoque une baisse significative du pH tissulaire (de 7,09 à 6,63) alors que le pH est inchangé sous desflurane (de 7,12 à 7,15). Un entretien anesthésique par étomidate semble donc délétère sur le métabolisme cérébral, mais cela ne correspond pas à l'utilisation clinique quotidienne. En effet, l'étomidate est quasi exclusivement utilisé pour la seule induction anesthésique, situation dans laquelle les effets cérébraux de la molécule ne sont pas connus.

Effets sur l'œil

L'étomidate a la propriété de réduire la pression intraoculaire de plus de 50 %, de façon plus importante qu'une dose équianesthésique de thiopental [31] et qu'une anesthésie inhalatoire [32]. Par rapport au propofol, l'induction anesthésique par étomidate confère une réduction équivalente de la pression intraoculaire, mais une moindre baisse de la pression artérielle moyenne [33].

Effets sur le système cardiovasculaire

Stabilité tensionnelle

La stabilité hémodynamique qu'offre l'étomidate est probablement la propriété la plus appréciée en pratique clinique. Chez l'homme, l'étomidate modifie peu la fréquence cardiaque et induit une diminution minime (inférieure à 10 %) des pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne, de la pression veineuse centrale, de la pression artérielle pulmonaire moyenne et de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) [34-37]. Ces variations hémodynamiques minimes ont été observées aussi bien chez le patient avec [35] que sans dysfonction myocardique [38]. Concernant la balance énergétique myocardique, des doses de $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$ augmentent le débit coronaire de 19 % sans augmentation parallèle de la consommation myocardique en oxygène plaçant le myocarde dans une situation énergétique favorable.

Alors que la majorité des études conclut à l'absence de répercussion de l'étomidate sur l'index cardiaque, il existe cependant des résultats contradictoires. Ainsi, du Cailar [39]

retrouve une diminution de 16 % du débit cardiaque sur une population de 10 patients, résultats confirmés par Price [40] qui observe également une diminution significative de l'index cardiaque (16 %) dans une population de 96 patientes non insuffisantes cardiaques après une dose moyenne de $0,29 \text{ mg kg}^{-1}$ d'étomidate ; aucune diminution d'index cardiaque n'est observée dans cette étude avec le propofol ($2,24 \text{ mg kg}^{-1}$ en moyenne) ni avec le thiopental ($4,75 \text{ mg kg}^{-1}$ en moyenne). Alors qu'il n'y avait pas d'altération significative des paramètres de contractilité, et que le calcul des résistances vasculaires systémiques montrait une augmentation significative de 12 %, les auteurs avançaient l'hypothèse d'une diminution de l'éjection ventriculaire gauche par augmentation de sa postcharge. Cette hypothèse est reprise par Pagel [41, 42] dans une étude expérimentale menée chez le chien, selon une méthodologie d'appréciation de la postcharge ventriculaire gauche par calcul de l'impédance aortique. Cette étude confirme l'idée que le maintien de la pression artérielle systémique lors de l'induction par étomidate pourrait être le fruit d'une augmentation des résistances artérielles, d'une baisse de la compliance aortique et d'une altération de la réflectance (quantité d'énergie réémise par rapport à l'énergie reçue) de l'arbre artériel ; cette augmentation de postcharge entraînerait une altération significative des fonctions ventriculaires systoliques et diastoliques des chiens cardiomyopathes. Comme l'étomidate possède une analogie structurelle avec les α_2 -agonistes, il est possible que la stimulation vasoconstrictrice des récepteurs α_{2b} au niveau du muscle lisse vasculaire puisse contrebalancer l'effet hypotenseur de la stimulation α_{2a} centrale [43].

Ne possédant pas de propriétés analgésiques, l'étomidate n'inhibe pas la réponse sympathique déclenchée par le stimulus nociceptif que représentent la laryngoscopie et l'intubation orotrachéale [17, 44, 45]. Cette réponse sympathique adrénergique est susceptible d'entraîner une tachycardie, ainsi qu'une brutale élévation de pression artérielle. De nombreuses études [46, 47] ont montré l'intérêt de l'association de l'étomidate avec un morphinomimétique comme le fentanyl afin de diminuer cette réponse hyperkinétique.

Inotropisme

L'étomidate semble peu affecter les indices de contractilité tels que la DP/Dt_{max} (pente maximale d'augmentation de pression dans le ventricule gauche) ou le temps d'éjection ventriculaire. Chez le cochon, certaines équipes [48] montrent une diminution dose-dépendante du débit cardiaque, de la DP/Dt_{max} , ainsi que du raccourcissement pariétal avec l'étomidate ; il faut cependant remarquer qu'aux doses testées les plus basses ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$), correspondant à celles utilisées en pratique clinique, les effets hémodynamiques sont relativement faibles dans cette étude.

Néanmoins, en raison des changements concomitants de fréquence cardiaque, des conditions de charge du cœur, du baroréflexe, et du tonus sympathique, il reste à ce jour difficile d'apprécier in vivo les effets d'un agent anesthésique sur la seule contractilité cardiaque. De plus, dans les études cliniques, l'étomidate est le plus souvent associé à d'autres médicaments anesthésiques (prémédication, morphiniques, etc.) à des doses variables qui peuvent parasiter l'interprétation des paramètres hémodynamiques. Aucune étude clinique ou animale ne permet donc d'apprécier de façon précise les effets de l'étomidate sur l'inotropisme. De nombreuses équipes se sont donc tournées vers l'expérimentation in vitro sur muscle isolé.

Les résultats concernant la contractilité du muscle isolé sont contradictoires. Sur du muscle papillaire de chien [49] ou de lapin [50], l'étomidate exerce un effet inotrope négatif [51]. Sur du muscle papillaire de rat [52, 53], l'étomidate aurait un effet inotrope positif modéré. En revanche, les mêmes auteurs [54] remarquent une altération de la relaxation isotonique et attribuent cet effet lusitrope négatif à un effet délétère du solvant (propylène glycol) sur le réticulum sarcoplasmique. Riou et al. [52, 54] font trois remarques importantes :

- la première est que l'action propre du solvant de l'étomidate dans la formulation utilisée dans l'étude (propylène glycol) n'est sûrement pas à négliger ;
- la deuxième est que les concentrations nécessaires aux conditions expérimentales de leur étude et des études suscitées sont nettement supérieures à celles utilisées en pratique clinique ;
- enfin ils soulignent les différences structurelles entre le myocyte humain et les myocytes des espèces animales étudiées. D'ailleurs, et c'est sans doute le message le plus pertinent, Gelissen et al. [55] démontrent qu'aux concentrations employées en clinique, l'étomidate n'aurait quasiment pas d'effet inotrope négatif sur le muscle atrial humain, résultats confirmés [56] sur du muscle atrial et ventriculaire humain, y compris chez des patients insuffisants cardiaques en attente de transplantation.

Baroréflexe

L'analyse spectrale battement par battement de la variabilité de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique permet d'étudier l'évolution de la réponse baroréflexe après l'injection de différents hypnotiques à l'induction [57]. Contrairement au propofol et au thiopental, l'étomidate n'altère quasiment pas le fonctionnement du baroréflexe à haute pression. Ce résultat est confirmé par une autre équipe [58] à l'aide d'une méthodologie différente : la microneurographie sur le muscle péronier. Leurs résultats confirment que la stabilité hémodynamique à l'induction anesthésique par étomidate est due, au moins en partie, au maintien à la fois de la réponse baroréflexe et du tonus sympathique [59-61].

Les résultats chez des animaux dénervés [61] laissent cependant penser que la conservation du tonus sympathique serait moins efficace chez des patients dysautonomiques. Or, une étude clinique récente met en évidence la persistance d'une stabilité hémodynamique chez des patients sévèrement dysautonomiques. Ainsi, chez 60 patients opérés pour chirurgie cardiaque coronaire [62], 30 patients diabétiques étaient comparés à 30 patients indemnes de dysautonomie. L'incidence dans ce groupe des événements d'hypotension à l'induction par étomidate (0,1 à 0,2 mg kg⁻¹) + sufentanil (0,5 µg kg⁻¹) + vécuronium (0,1 mg kg⁻¹) n'était pas significativement plus élevée que dans le groupe indemne de dysautonomie. La conservation de la réponse baroréflexe n'expliquerait donc pas à elle seule la stabilité hémodynamique lors de l'induction anesthésique par l'étomidate.

“ Point important

La remarquable stabilité hémodynamique observée après induction par étomidate est liée :

- au maintien de la pression artérielle par conservation du tonus sympathique et préservation du baroréflexe ;
- à une légère augmentation des résistances artérielles, de l'élasticité artérielle et, in fine, de la postcharge ;
- à l'absence de modification du débit cardiaque et des indices de contractilité.

Effets respiratoires

L'étomidate n'exerce que peu d'effets sur la mécanique ventilatoire. Il n'induit pas d'histaminolibération (dans sa formulation la plus récente en émulsion lipidique [63]), provoque une diminution de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie et induit parfois de brèves périodes d'hyperventilation [3].

Chez des patients fumeurs, Eames et al. [64] ne mettent pas en évidence d'effet bronchodilatateur de l'étomidate à forte dose (0,4 mg kg⁻¹) par rapport au thiopental alors que le propofol (2,5 mg kg⁻¹) assurait une bronchodilatation significative dans leur collectif de patients fumeurs actifs.

Effets sur la fonction surrénalienne

En administration continue

Peu après son introduction sur le marché, l'étomidate a été utilisé en perfusion continue comme agent d'entretien de l'anesthésie ou comme agent de sédation en réanimation. Cette utilisation de l'étomidate a été remise en question puis interrompue après les publications de Ledingham et al. [65]. En effet, cette équipe de Glasgow remarque une importante élévation de la mortalité, de 25 à 44 %, entre 1979-1980 (alors que l'agent sédatif utilisé était principalement une benzodiazépine) et 1981-1982 (période pendant laquelle la sédation était assurée par de l'étomidate en perfusion continue), chez des patients polytraumatisés, sous ventilation mécanique, présentant en outre des scores de gravité similaires.

Trois études [66-68], dont une des mêmes auteurs, vinrent confirmer ces résultats rétrospectifs par des données prospectives cliniques et de physiologie cellulaire expérimentale. En effet l'étomidate, comme de nombreux dérivés imidazolés [69], déprimerait la stéroïdogénèse intramitochondriale par une inhibition dose-dépendante et réversible de deux enzymes cytochrome P450 : la *cholesterol side chain cleavage enzyme* (enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol) et la 11-β-hydroxylase (Fig. 2) [70]. Il est aujourd'hui formellement contre-indiqué d'utiliser l'étomidate en perfusion continue.

Après injection unique

Répercussions biologiques

De nombreuses études [71, 72] ont cherché à analyser les effets surrénaliens de l'étomidate après une injection unique chez l'homme. Si, avec des doses d'induction allant de 0,04 à 0,5 mg kg⁻¹, des dépressions doses-dépendantes de la fonction surrénalienne ont été démontrées (dosages du cortisol couplés à des tests de stimulation de 12 heures [72] à 24 heures [73] après injection unique), il n'a pas été mis en évidence de répercussions cliniques (hypotension, morbidité périopératoire, durée d'hospitalisation) ou biologiques (déséquilibre hydroélectrolytique).

Une insuffisance surrénalienne relative (caractérisée par une élévation de la cortisolémie < 9 µg dl⁻¹ après stimulation par 250 µg d'*adrenocorticotropin hormone* (ACTH) i.v., dit « test au Synacthène® ») est fréquemment observée chez les patients en sepsis sévère et choc septique. Cette insuffisance surrénalienne relative serait en elle-même un facteur pronostique indépendant associé à une morbidité accrue [74, 75].

Dans une étude prospective randomisée, Schenarts et al. [76] ont comparé la réponse au test au Synacthène® après induction anesthésique par étomidate ($n = 16$) ou midazolam ($n = 15$). Les auteurs observent des taux normaux de cortisol à l'état basal, mais une diminution de la réponse au test au Synacthène® après étomidate.

Malerba et al. [77] ont recherché de manière prospective les facteurs de risque d'insuffisance surrénalienne relative chez 62 patients ventilés de réanimation. En analyse multivariée, seule l'administration d'étomidate en injection unique (0,2-0,4 mg kg⁻¹) était significativement prédictive de sa survenue à 24 heures (odds ratio [OR] : 12,21 ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 2,99-49,74). Ces résultats sont confirmés par une étude rétrospective sur 152 patients en choc septique [78], selon laquelle l'incidence d'une insuffisance surrénalienne relative diagnostiquée selon les mêmes critères, mais à des délais non précisés par les auteurs, était de 76 % dans le groupe ayant reçu de l'étomidate et de 51 % dans le groupe n'en ayant pas reçu

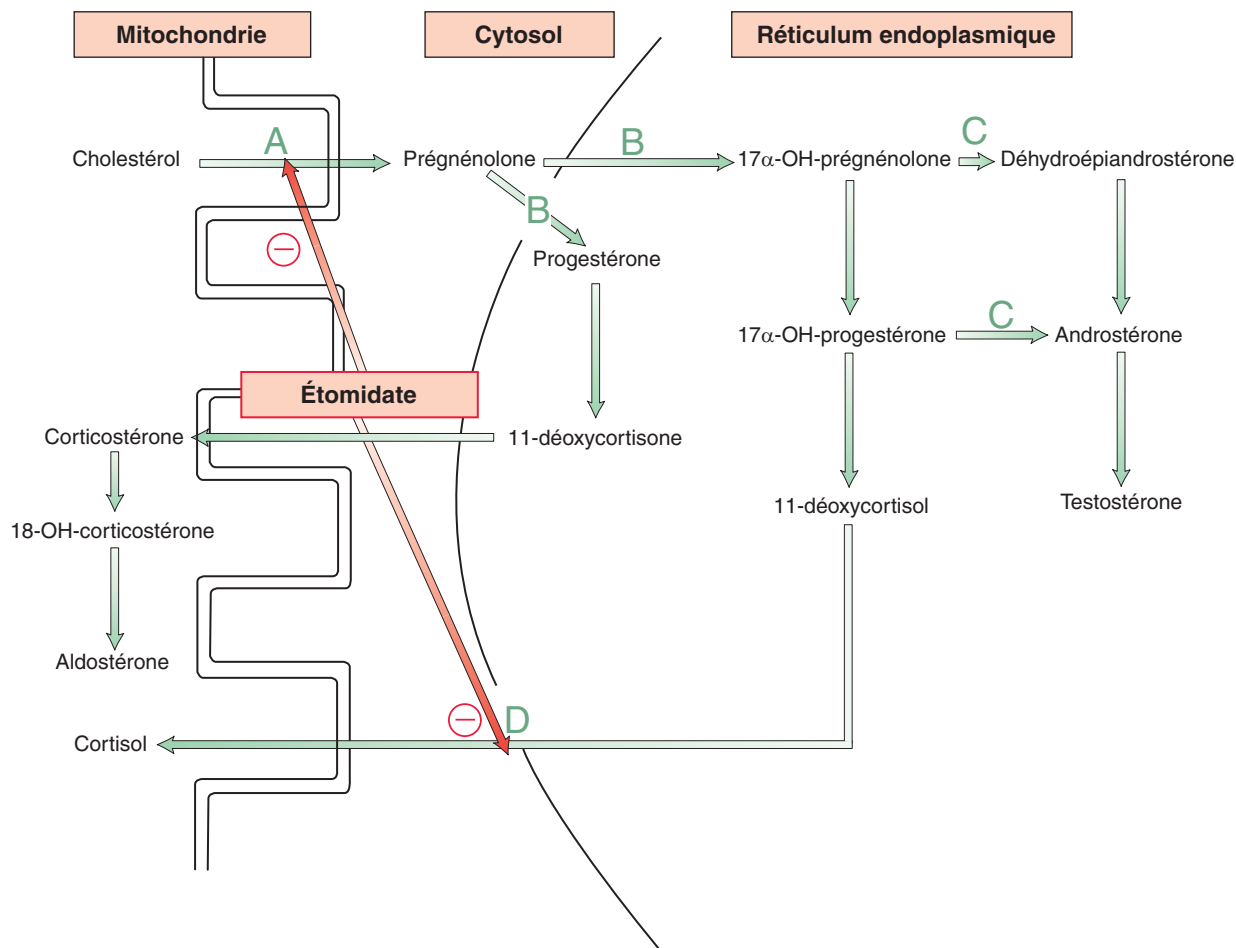


Figure 2. Interaction de l'étomidate avec la biosynthèse des stéroïdes. A : *Cholesterol side chain cleavage* : enzyme de clivage de la chaîne latérale ; B : 17-hydroxylase ; C : 17,20-lyase ; D : 11- β -hydroxylase.

($p < 0,01$). L'étomidate augmente donc le risque d'insuffisance surrénalienne relative (telle que définie par Annane et al. [74]) même après une injection unique chez les patients en état grave, mais rien ne permet d'indiquer qu'il majore la morbidité dans cette population.

Répercussions cliniques : l'étomidate augmente-t-il la mortalité en injection unique ?

Une étude endocrinologique [79] précise de la fonction surrénalienne menée sur une cohorte de 60 enfants souffrant de sepsis à méningocoque a révélé que l'induction par étomidate était liée de façon statistiquement significative à une diminution du ratio cortisol/ACTH en analyse multivariée. De plus, l'étomidate diminuait significativement l'activité de la 11- β -hydroxylase. Il est à noter qu'aucun des enfants du groupe survivant au sepsis ($n = 9$) n'avait reçu d'étomidate contre sept des huit enfants décédés (88 %). Malgré des défauts méthodologiques, les auteurs concluent que l'étomidate, dans ce contexte de sepsis sévère, pourrait avoir accru le risque de décès et que son utilisation devrait peut-être être systématiquement associée aux glucocorticoïdes.

L'administration de 100 mg d'hydrocortisone avant l'induction par 0,2 à 0,3 mg kg⁻¹ d'étomidate a été étudiée par Stutmann et al. [80] de façon prospective en double aveugle chez 20 patients de chirurgie colorectale. Cette précaution ne semble pas influencer les paramètres hémodynamiques peropératoires alors que l'expansion volémique (administrée selon des critères contestables) est significativement diminuée ($7,9 \pm 1,3$ versus $10,2 \pm 2,3$ ml kg⁻¹ h⁻¹ ; $p < 0,02$).

Si l'on corrèle ces résultats avec les travaux de Fleck et al. [81] (qui décrivent l'augmentation de perméabilité vasculaire dès la phase précoce du sepsis et la capacité des corticoïdes à minimiser cette fuite capillaire) et ceux de Rivers et al. [82] (qui

prouvent la nécessité d'une restitution rapide de l'homéostasie vasculaire des patients en sepsis grave), il est légitime de poser la question de l'innocuité de l'étomidate et de l'éventuelle substitution par des glucocorticoïdes lors de l'intubation des patients en choc septique. Certains auteurs [83] recommandent, en cas d'induction par étomidate, l'administration empirique de faibles doses de corticoïdes après la réalisation d'un test au Synacthène® et ce, jusqu'à la disponibilité des résultats du test. Une dernière étude multicentrique rétrospective [84] (totalisant un effectif de 477 patients en sepsis sévère ou choc septique) retrouve un lien statistique entre injection d'étomidate et mortalité hospitalière. L'odds ratio est statistiquement significatif en analyse univariée (OR : 1,53 ; IC 95 % : 1,06-2,26), mais son intervalle de confiance comprend l'unité en analyse multivariée (OR : 1,82 ; IC 95 % : 0,52-6,36). Les auteurs ne précisent pas si les patients ayant reçu l'étomidate présentaient des comorbidités ou des scores de gravité plus élevés que ceux des patients vierges du médicament.

Finalement, aucune étude avec un haut niveau de preuve n'a pu réellement établir le lien causal entre l'utilisation de l'étomidate lors de l'induction et l'apparition d'une morbidité propre en réanimation. Un protocole hospitalier de recherche clinique (protocole « KETASED ») cordonné par le professeur Adnet (SAMU 93, Hôpital Avicenne, Bobigny) teste actuellement de façon prospective, randomisée et en simple insu, la supériorité d'une sédation utilisant un autre hypnotique d'action rapide et dénué d'action sur l'axe corticotrope (la kétamine) par rapport à l'étomidate en termes de morbidité en réanimation chez les patients intubés. Cette étude (dont l'effectif prévu est de 250 patients) devrait permettre de mettre en évidence un lien direct (s'il existe) entre l'utilisation de l'étomidate et la morbidité hospitalière.

“ Point important

L'étomidate interagit avec la biosynthèse des stéroïdes. Les implications cliniques qui en découlent sont les suivantes :

- diminution dose-dépendante de la stéroïdogenèse par inhibition enzymatique pouvant aboutir à une insuffisance surrénale ;
- contre-indication à l'utilisation de l'étomidate pour sédation en perfusion continue du fait d'une majoration de la morbidité hospitalière dans ces conditions d'utilisation ;
- innocuité de l'insuffisance surrénale transitoire (provoquée par l'injection unique d'étomidate) remise en cause, notamment chez les patients en choc septique.

■ Effets indésirables

Douleur à l'injection

La douleur liée à l'injection d'étomidate au cours de l'induction anesthésique est uniquement due au propylène glycol servant de solvant dans la forme galénique la plus ancienne. Ainsi, Doenicke et al. [63] ont comparé la douleur à l'injection chez 20 volontaires sains dont dix recevaient une perfusion de 0,3 mg kg⁻¹ d'étomidate dilué dans du propylène glycol et dix la même posologie d'Étomidate Lipuro® dont le solvant est constitué de triglycérides. Les douleurs à l'injection étaient significativement plus fréquentes avec la formulation la plus ancienne contenant le propylène glycol : neuf patients sur dix rapportaient une douleur modérée à sévère contre un patient sur dix recevant de l'Étomidate Lipuro®. Ces résultats ont récemment été confirmés dans une cohorte pédiatrique dans laquelle les auteurs constatent une incidence de douleurs moindre lorsque l'induction est réalisée par Étomidate Lipuro® (5 %) par rapport à un mélange propofol/lidocaïne (47,5 %) [85].

Hémolyse

La préparation d'étomidate dissous dans du propylène glycol (Hypnomidate®) possède une osmolarité élevée (4 965 mosOmol l⁻¹) responsable d'une hémolyse intravasculaire chez certains patients (augmentation de l'hémoglobine libre de 217 mg l⁻¹). Dissous dans une émulsion lipidique, l'étomidate possède une osmolarité bien plus faible (400 mOsmol l⁻¹) et ne semble pas responsable d'une hémolyse cliniquement significative dans un collectif de 49 patients [86].

Myoclonies, convulsions

Par rapport aux autres agents hypnotiques (thiopental, propofol), l'étomidate est associé à des mouvements myocloniques à l'induction anesthésique avec une incidence pouvant atteindre 75 à 80 % [87]. C'est bien la molécule et non son solvant qui est à l'origine de cet effet indésirable [88] dose-dépendant et minimisé par la prémédication. Il semble que les myoclonies soient liées à une désinhibition transitoire des structures cérébrales profondes sous-corticales. L'hypnotique pourrait avoir des latences d'action différentes au niveau des zones cérébrales corticales déprimées rapidement et les zones sous-corticales atteintes dans un second temps [87, 89]. L'analyse électroencéphalographique montre des ondes lentes delta et l'absence d'activité épileptiforme [90]. Les craintes initiales d'une activité proconvulsivante de l'étomidate, ainsi que les réserves émises quant à son utilisation chez des patients épileptiques [91] ne sont donc pas fondées. En effet, des études expérimentales [92] ainsi que des cas cliniques [93] confirment l'action anticonvulsivante de l'étomidate.

■ Induction à séquence rapide

Actuellement, en France, le protocole recommandé pour réaliser une induction à séquence rapide (ISR) en situation d'urgence chez le patient hémodynamiquement instable est l'association étomidate/succinylcholine [94, 95] ou kétamine/succinylcholine. Force est de constater que l'étomidate est utilisé dans plus de 85 % de ces situations. Les propriétés pharmacologiques de l'étomidate et notamment par comparaison aux autres agents hypnotiques en font l'agent de choix pour l'ISR et ce, particulièrement chez les patients en état grave. Mais, à l'heure actuelle, le bénéfice, en termes de morbidité, de ses nombreux avantages (action rapide et de courte durée, stabilité hémodynamique, faible dépression respiratoire, faible histaminolibération) n'est que présumé. Son utilisation systématique dans l'insuffisance surrénalienne relative des patients en sepsis sévère et choc septique est remise en cause par l'inhibition de la stéroïdogenèse qu'il induit, même après un bolus unique, dans un contexte où l'insuffisance surrénalienne relative est un facteur prédictif de mortalité. Ainsi, la poursuite de son utilisation dans un protocole d'induction à séquence rapide devrait être justifiée par un rapport bénéfice/risque favorable. Il apparaît alors légitime d'étudier les avantages potentiels d'un tel protocole.

Confort d'intubation

À partir de données prospectives multicentriques, Sivilotti et al. [96] ont analysé l'utilisation de différents hypnotiques pour 2 380 ISR. Sur 1 468 patients qui ont reçu de l'étomidate (posologie moyenne : 0,31 ± 0,19 mg kg⁻¹), 155 étaient en état de choc (soit 62 % des patients en état de choc), 235 patients (16 %) ont nécessité plusieurs tentatives d'intubation et 25 (1,7 %) n'ont pas pu être intubés. Après avoir corrigé les fluctuations dues aux disparités d'expérience des intervenants et d'anatomie des patients, les auteurs remarquent que le taux de réussites d'intubation au premier essai est plus faible avec l'étomidate par rapport au thiopental ou au propofol. Ils ajoutent qu'en augmentant soit les doses d'étomidate, soit celles de succinylcholine, le taux de réussites à la première tentative est amélioré. Plewa et al. [97] ont étudié en prospectif l'utilisation de l'étomidate (0,3 mg kg⁻¹) pour l'intubation de 20 patients traumatisés et ont noté, chez 12 patients, de multiples tentatives d'intubation et, chez six patients, la nécessité de curares ou d'un autre bolus d'étomidate. Dans cette étude, le protocole d'ISR est critiquable car il ne comprend pas d'emblée l'emploi d'un curare d'action rapide. Smith et al. [98], avec une méthodologie critiquable (pas de comparaison avec un autre agent), montrent que sur la population de 34 patients ayant bénéficié de l'association d'étomidate et de curare d'action rapide, un bon confort d'intubation est possible. Le confort de l'intubation rapide sans curare semble être identique entre l'étomidate (20 mg) et le midazolam (7 mg) [99].

Dans un protocole d'ISR associant alfentanil (10 µg kg⁻¹), rocuronium (0,6 mg kg⁻¹) et un hypnotique, Fuchs-Buder et al. [100] ont comparé les conditions d'intubation avec l'étomidate et le thiopental à doses traditionnelles (0,3 mg kg⁻¹ et 5 mg kg⁻¹ respectivement). Les auteurs rapportent de meilleures conditions d'intubation avec l'étomidate par rapport au thiopental. L'une des explications serait une meilleure préservation du débit cardiaque avec l'étomidate qui faciliterait un transport plus rapide du curare non dépolarisant vers les jonctions neuromusculaires. Lorsque les différents hypnotiques (propofol 2,5 mg kg⁻¹, thiopental 5 mg kg⁻¹ et étomidate 0,3 mg kg⁻¹) sont utilisés avec de faibles doses de curare dépolarisant (succinylcholine 0,6 mg kg⁻¹), les conditions d'intubation, ainsi que les durées d'apnée ne sont pas statistiquement différentes [101].

Stabilité hémodynamique

Pour certains auteurs [83] la balance bénéfice/risque semble pencher en faveur de l'utilisation de l'étomidate et de la relative

stabilité hémodynamique qu'il garantit. En effet, si l'on se réfère à l'étude prospective d'Arbous et al. [102], on retient que sur 869 483 patients, deux tiers de la mortalité à l'induction anesthésique sont dus à un événement cardiovasculaire. À partir de 297 intubations, Schwartz et al. [103] mettent également l'accent sur le caractère extrêmement délétère des hypotensions potentiellement déclenchées par l'intubation et les désordres physiologiques qui peuvent l'accompagner. Dans une étude prospective portant sur 160 patients, Choi et al. [104] concluent que, lors d'une ISR, l'utilisation de midazolam (2 à 4 mg) est susceptible d'entraîner significativement plus d'hypotension ($p = 0,001$) que l'étomidate (0,2-0,3 mg kg⁻¹). L'excellente tolérance hémodynamique de l'étomidate en ISR constitue un argument fort pour la poursuite de son utilisation même si l'avantage conféré en termes de morbidité n'a jamais été évalué de façon prospective par rapport aux autres agents d'induction.

■ Conclusion

L'étomidate reste un hypnotique majeur de la pharmacopée anesthésique et pour tous les acteurs de l'urgence (médecine préhospitalière, urgence, réanimation). Son profil pharmacologique lui confère un index thérapeutique large qui, associé à sa rapidité d'action et à la prédictibilité de son effet clinique, procure une sécurité importante chez les patients hémodynamiquement instables ou à risque de le devenir lors de l'induction.

Une grande proportion des effets indésirables autrefois imputés à l'étomidate (mais en fait liés au propylène glycol) ont définitivement disparu avec la formulation actuelle qui devrait être la seule utilisée. Son administration en perfusion continue pour la sédation au long cours est définitivement à bannir.

Persiste la question, non résolue à l'heure actuelle, de l'insuffisance surrénale relative provoquée par l'utilisation d'étomidate même en injection unique. Chez les patients en choc septique, la prudence recommanderait soit de sursoir à son utilisation, soit de l'associer à un traitement substitutif par hémisuccinate d'hydrocortisone (dont tout patient non-répondeur au test au Synacthène® devrait bénéficier selon les dernières recommandations françaises et internationales).

En dehors du choc septique, aucun élément factuel ne permet actuellement de déconseiller l'emploi de l'étomidate pour l'induction anesthésique (anesthésie réglée du patient fragile ou ISR dans le contexte de l'urgence). Les résultats d'études en cours de haut niveau de preuve devraient permettre de confirmer ou d'infirmer l'impression clinique de sécurité et d'innocuité dont jouit ce médicament en injection unique depuis plus de 30 ans.



■ Références

- Janssen PA, Niemegeers CJ, Schellekens KH, Lenaerts FM. Etomidate, R-(+)-ethyl-1-(methyl-benzyl)imidazole-5-carboxylate (R 16659), a potent, short-acting and relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats. *Arzneimittelforschung* 1971;**21**:1234-43.
- Tomlin SL, Jenkins A, Lieb WR, Franks NP. Stereoselective effects of etomidate optical isomers on gamma-aminobutyric acid type A receptors and animals. *Anesthesiology* 1998;**88**:708-17.
- Reves JG, Glass P, Lubarsky DA. Nonbarbiturate Intravenous Anesthetics. In: Miller RD, editor. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 228-72.
- Levron JC, Assoune P. Pharmacocinétique de l'étomidate. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990;**9**:123-6.
- Van Hamme MJ, Ghoneim MM, Ambre JJ. Pharmacokinetics of etomidate, a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1978;**49**:274-7.
- Hadzija BW, Lubarsky DA. Compatibility of etomidate, thiopental sodium, and propofol injections with drugs commonly administered during induction of anesthesia. *Am J Health Syst Pharm* 1995;**52**:997-9.
- Sfez M, Le Mapihan Y, Levron JC, Gaillard JL, Roseblatt JM, Le Moing JP. Comparaison de la pharmacocinétique de l'étomidate chez l'enfant et chez l'adulte. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990;**9**:127-31.
- Arden JR, Holley FO, Stanski DR. Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response. *Anesthesiology* 1986;**65**:19-27.
- De Paepe P, Belpaire FM, Van Hoey G, Boon PA, Buylaert WA. Influence of hypovolemia on the pharmacokinetics and the electroencephalographic effect of etomidate in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;**290**:1048-53.
- Johnson KB, Egan TD, Layman J, Kern SE, White JL, McJames SW. The influence of hemorrhagic shock on etomidate: a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesth Analg* 2003;**96**:1360-8.
- Esener Z, Sarihasan B, Guven H, Ustun E. Thiopentone and etomidate concentrations in maternal and umbilical plasma, and in colostrum. *Br J Anaesth* 1992;**69**:586-8.
- Crozier TA, Flamm C, Speer CP, Rath W, Wuttke W, Kuhn W, et al. Effects of etomidate on the adrenocortical and metabolic adaptation of the neonate. *Br J Anaesth* 1993;**70**:47-53.
- Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol* 2006;**147**(suppl1):S72-S81.
- Hill-Venning C, Belelli D, Peters JA, Lambert JJ. Subunit-dependent interaction of the general anaesthetic etomidate with the gamma-aminobutyric acid type A receptor. *Br J Pharmacol* 1997;**120**:749-56.
- Jurd R, Arras M, Lambert S, Drexler B, Siegwart R, Crestani F, et al. General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. *FASEB J* 2003;**17**:250-2.
- Reynolds DS, Rosahl TW, Cirone J, O'Meara GF, Haythornthwaite A, Newman RJ, et al. Sedation and anesthesia mediated by distinct GABA(A) receptor isoforms. *J Neurosci* 2003;**23**:8608-17.
- Nauta J, Stanley TH, de Lange S, Koopman D, Spierdijk J, van Kleef J. Anaesthetic induction with alfentanil: comparison with thiopental, midazolam, and etomidate. *Can Anaesth Soc J* 1983;**30**:53-60.
- Doenicke A, Löffler B, Kugler J, Suttman H, Grote B. Plasma concentration and E.E.G. after various regimens of etomidate. *Br J Anaesth* 1982;**54**:393-400.
- St Pierre M, Landsleitner B, Schwilden H, Schuetzler J. Awareness during laryngoscopy and intubation: quantitating incidence following induction of balanced anesthesia with etomidate and cisatracurium as detected with the isolated forearm technique. *J Clin Anesth* 2000;**12**:104-8.
- Lallemand MA, Lentschener C, Mazoit JX, Bonnichon P, Manceau I, Ozier Y. Bispectral index changes following etomidate induction of general anaesthesia and orotracheal intubation. *Br J Anaesth* 2003;**91**:341-6.
- Kox WJ, von Heymann C, Heinze J, Prichep LS, John ER, Rundshagen I. Electroencephalographic mapping during routine clinical practice: cortical arousal during tracheal intubation? *Anesth Analg* 2006;**102**:825-31.
- Lim TA, Lim KY. BIS during etomidate-induced myoclonus. *Anaesthesia* 2006;**61**:410-1.
- Ding Z, White PF. Anesthesia for electroconvulsive therapy. *Anesth Analg* 2002;**94**:1351-64.
- Khalid N, Atkins M, Kirov G. The effects of etomidate on seizure duration and electrical stimulus dose in seizure-resistant patients during electroconvulsive therapy. *J ECT* 2006;**22**:184-8.
- Modica PA, Tempelhoff R. Intracranial pressure during induction of anaesthesia and tracheal intubation with etomidate-induced EEG burst suppression. *Can J Anaesth* 1992;**39**:236-41.
- Bramwell KJ, Haizlip J, Pribble C, Van Der Heyden TC, Witte M. The effect of etomidate on intracranial pressure and systemic blood pressure in pediatric patients with severe traumatic brain injury. *Pediatr Emerg Care* 2006;**22**:90-3.
- Patel PM, Goskovicz RL, Drummond JC, Cole DJ. Etomidate reduces ischemia-induced glutamate release in the hippocampus in rats subjected to incomplete forebrain ischemia. *Anesth Analg* 1995;**80**:933-9.
- Drummond JC, Cole DJ, Patel PM, Reynolds LW. Focal cerebral ischemia during anesthesia with etomidate, isoflurane, or thiopental: a comparison of the extent of cerebral injury. *Neurosurgery* 1995;**37**:742-8.
- Edelman GJ, Hoffman WE, Charbel FT. Cerebral hypoxia after etomidate administration and temporary cerebral artery occlusion. *Anesth Analg* 1997;**85**:821-5.
- Hoffman WE, Charbel FT, Edelman G, Misra M, Ausman JJ. Comparison of the effect of etomidate and desflurane on brain tissue gases and pH during prolonged middle cerebral artery occlusion. *Anesthesiology* 1998;**88**:1188-94.

- [31] Calla S, Gupta A, Sen N, Garg IP. Comparison of the effects of etomidate and thiopentone on intraocular pressure. *Br J Anaesth* 1987; **59**:437-9.
- [32] Thomson MF, Brock-Utne JG, Bean P, Welsh N, Downing JW. Anaesthesia and intra-ocular pressure: a comparative of total intravenous anaesthesia using etomidate with conventional inhalation anaesthesia. *Anaesthesia* 1982; **37**:758-61.
- [33] Moffat A, Cullen PM. Comparison of two standard techniques of general anaesthesia for day-case cataract surgery. *Br J Anaesth* 1995; **74**:145-8.
- [34] Gooding JM, Corssen G. Effect of etomidate on the cardiovascular system. *Anesth Analg* 1977; **56**:717-9.
- [35] Gooding JM, Weng JT, Smith RA, Berninger GT, Kirby RR. Cardiovascular and pulmonary responses following etomidate induction of anesthesia in patients with demonstrated cardiac disease. *Anesth Analg* 1979; **58**:40-1.
- [36] Lindeburg T, Spotoft H, Bredgaard Sorensen M, Skovsted P. Cardiovascular effects of etomidate used for induction and in combination with fentanyl-pancuronium for maintenance of anaesthesia in patients with valvular heart disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; **26**:205-8.
- [37] McCollum JS, Dundee JW. Comparison of induction characteristics of four intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia* 1986; **41**:995-1000.
- [38] Colvin MP, Savege TM, Newland PE, Weaver EJ, Waters AF, Brookes JM, et al. Cardiorespiratory changes following induction of anaesthesia with etomidate in patients with cardiac disease. *Br J Anaesth* 1979; **51**:551-6.
- [39] du Cailar J, Bessou D, Griffé O, Kienlen J. Effets hémodynamiques de l'étomidate. *Ann Anesthesiol Fr* 1976; **17**:1223-7.
- [40] Price ML, Millar B, Grounds M, Cashman J. Changes in cardiac index and estimated systemic vascular resistance during induction of anaesthesia with thiopentone, methohexitone, propofol and etomidate. *Br J Anaesth* 1992; **69**:172-6.
- [41] Pagel PS, Hettrick DA, Kersten JR, Tessmer JP, Lowe D, Warltier DC. Etomidate adversely alters determinants of left ventricular afterload in dogs with dilated cardiomyopathy. *Anesth Analg* 1998; **86**:932-8.
- [42] Paris A, Philipp M, Tonner PH, Steinfath M, Lohse M, Scholz J, et al. Activation of alpha 2B-adrenoceptors mediates the cardiovascular effects of etomidate. *Anesthesiology* 2003; **99**:889-95.
- [43] Hein L, Altman JD, Kobilka BK. Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission. *Nature* 1999; **402**:181-4.
- [44] Giese JL, Stockham RJ, Stanley TH, Pace NL, Nelissen RH. Etomidate versus thiopental for induction of anesthesia. *Anesth Analg* 1985; **64**:871-6.
- [45] Larsen R, Rathgeber J, Bagdahn A, Lange H, Rieke H. Effects of propofol on cardiovascular dynamics and coronary blood flow in geriatric patients. A comparison with etomidate. *Anaesthesia* 1988; **43**(suppl):25-31.
- [46] 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):32-6.
- [47] Weiss-Bloom LJ, Reich DL. Haemodynamic responses to tracheal intubation following etomidate and fentanyl for anaesthetic induction. *Can J Anaesth* 1992; **39**:780-5.
- [48] Prakash O, Dhasmana KM, Verdouw PD, Saxena PR. Cardiovascular effects of etomidate with emphasis on regional myocardial blood flow and performance. *Br J Anaesth* 1981; **53**:591-9.
- [49] Kissin I, Motomura S, Aultman DF, Reves JG. Inotropic and anesthetic potencies of etomidate and thiopental in dogs. *Anesth Analg* 1983; **62**:961-5.
- [50] Komai H, DeWitt DE, Rusy BF. Negative inotropic effect of etomidate in rabbit papillary muscle. *Anesth Analg* 1985; **64**:400-4.
- [51] Mattheussen M, Housmans PR. Mechanism of the direct, negative inotropic effect of etomidate in isolated ferret ventricular myocardium. *Anesthesiology* 1993; **79**:1284-95.
- [52] Riou B, Lecarpentier Y, Chemla D, Viars P. Effets de l'étomidate sur le muscle papillaire de rat in vitro. *Ann Fr Anesth Reanim* 1989; **8**(suppl):R24.
- [53] Riou B, Lecarpentier Y, Chemla D, Viars P. In vitro effects of etomidate on intrinsic myocardial contractility in the rat. *Anesthesiology* 1990; **72**:330-40.
- [54] Riou B, Lecarpentier Y, Viars P. Les effets de l'étomidate sur la relaxation myocardique du rat dépendent du solvant propylène glycol ou éthanol. *Ann Fr Anesth Reanim* 1989; **8**(suppl):R23.
- [55] Gelissen HP, Epema AH, Henning RH, Krijnen HJ, Hennis PJ, den Hertog A. Inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. *Anesthesiology* 1996; **84**:397-403.
- [56] Sprung J, Ogletree-Hughes ML, Moravec CS. The effects of etomidate on the contractility of failing and nonfailing human heart muscle. *Anesth Analg* 2000; **91**:68-75.
- [57] Scheffer GJ, Ten Voorde BJ, Karemaker JM, Ros HH, de Lange JJ. Effects of thiopentone, etomidate and propofol on beat-to-beat cardiovascular signals in man. *Anaesthesia* 1993; **48**:849-55.
- [58] Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992; **76**:725-33.
- [59] Inoue K, Arndt JO. Efferent vagal discharge and heart rate in response to methohexitone, althesin, ketamine and etomidate in cats. *Br J Anaesth* 1982; **54**:1105-16.
- [60] Latson TW, McCarroll SM, Mirhej MA, Hyndman VA, Whitten CW, Lipton JM. Effects of three anaesthetic induction techniques on heart rate variability. *J Clin Anesth* 1992; **4**:265-76.
- [61] Aono H, Hirakawa M, Unruh GK, Kindscher JD, Goto H. Anesthetic induction agents, sympathetic nerve activity and baroreflex sensitivity: a study in rabbits comparing thiopental, propofol and etomidate. *Acta Med Okayama* 2001; **55**:197-203.
- [62] Keyl C, Lemberger P, Palitzsch KD, Hochmuth K, Liebold A, Hobbahn J. Cardiovascular autonomic dysfunction and hemodynamic response to anesthetic induction in patients with coronary artery disease and diabetes mellitus. *Anesth Analg* 1999; **88**:985-91.
- [63] Doenicke AW, Roizen MF, Hoerneck R, Lorenz W, Ostwald P. Solvent for etomidate may cause pain and adverse effects. *Br J Anaesth* 1999; **83**:464-6.
- [64] Eames WO, Rooke GA, Wu RS, Bishop MJ. Comparison of the effects of etomidate, propofol, and thiopental on respiratory resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology* 1996; **84**:1307-11.
- [65] Ledingham IM, Watt I. Influence of sedation on mortality in critically ill multiple trauma patients. *Lancet* 1983; **1**:1270.
- [66] Wagner RL, White PF. Etomidate inhibits adrenocortical function in surgical patients. *Anesthesiology* 1984; **61**:647-51.
- [67] Fellows IW, Bastow MD, Byrne AJ, Allison SP. Adrenocortical suppression in multiply injured patients: a complication of etomidate treatment. *BMJ* 1983; **287**:1835-7.
- [68] Watt I, Ledingham IM. Mortality amongst multiple trauma patients admitted to an intensive therapy unit. *Anaesthesia* 1984; **39**:973-81.
- [69] Lambert A, Frost J, Mitchell R, Robertson WR. On the assessment of the in vitro biopotency and site(s) of action of drugs affecting adrenal steroidogenesis. *Ann Clin Biochem* 1986; **23**:225-9.
- [70] Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984; **310**:1415-21.
- [71] Allolio B, Dorr H, Stuttmann R, Knorr D, Engelhardt D, Winkelmann W. Effect of a single bolus of etomidate upon eight major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; **22**:281-6.
- [72] Duthie DJ, Fraser R, Nimmo WS. Effect of induction of anaesthesia with etomidate on corticosteroid synthesis in man. *Br J Anaesth* 1985; **57**:156-9.
- [73] 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.
- [74] Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; **288**:862-71.
- [75] Prigent H, Maxime V, Annane D. Science review: mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids. *Crit Care* 2004; **8**:243-52.
- [76] Schenarts CL, Burton JH, Riker RR. Adrenocortical dysfunction following etomidate induction in emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2001; **8**:1-7.
- [77] Malerba G, Romano-Girard F, Cravoisy A, Dousset B, Nace L, Levy B, et al. Risk factors of relative adrenocortical deficiency in intensive care patients needing mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 2005; **31**:388-92.
- [78] Mohammad Z, Afessa B, Finkelman JD. The incidence of relative adrenal insufficiency in patients with septic shock after the administration of etomidate. *Crit Care* 2006; **10**:R105.

- [79] den Brinker M, Joosten KF, Liem O, de Jong FH, Hop WC, Hazelzet JA, et al. Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:5110-7.
- [80] Stuttmann R, Allolio B, Becker A, Doehn M, Winkelmann W. Etomidate versus etomidate and hydrocortisone for anesthesia induction in abdominal surgical interventions. *Anaesthesist* 1988;**37**: 576-82.
- [81] Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985;**1**:781-4.
- [82] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;**345**:1368-77.
- [83] Murray H, Marik PE. Etomidate for endotracheal intubation in sepsis: acknowledging the good while accepting the bad. *Chest* 2005;**127**: 707-9.
- [84] Lipiner-Friedman D, Sprung CL, Laterre PF, Weiss Y, Goodman SV, Vogeser M, et al. Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study. *Crit Care Med* 2007;**35**:1012-8.
- [85] Nyman Y, Von Hofsten K, Palm C, Eksborg S, Lonnqvist PA. Etomidate-Lipuro is associated with considerably less injection pain in children compared with propofol with added lidocaine. *Br J Anaesth* 2006;**97**:536-9.
- [86] Doenicke A, Roizen MF, Hoernecke R, Mayer M, Ostwald P, Foss J. Haemolysis after etomidate: comparison of propylene glycol and lipid formulations. *Br J Anaesth* 1997;**79**:386-8.
- [87] Reddy RV, Moorthy SS, Dierdorf SF, Deitch Jr. RD, Link L. Excitatory effects and electroencephalographic correlation of etomidate, thiopental, methohexital, and propofol. *Anesth Analg* 1993;**77**: 1008-11.
- [88] Doenicke A, Roizen MF, Nebauer AE, Kugler A, Hoernecke R, Beger-Hintzen H. A comparison of two formulations for etomidate, 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPCD) and propylene glycol. *Anesth Analg* 1994;**79**:933-9.
- [89] Ostwald P, Doenicke AW. Etomidate revisited. *Curr Opin Anaesthesiol* 1998;**11**:391-8.
- [90] Doenicke AW, Roizen MF, Kugler J, Kroll H, Foss J, Ostwald P. Reducing myoclonus after etomidate. *Anesthesiology* 1999;**90**:113-9.
- [91] Krieger W, Copperman J, Laxer KD. Seizures with etomidate anesthesia. *Anesth Analg* 1985;**64**:1226-7.
- [92] Lowson S, Gent JP, Goodchild CS. Convulsive thresholds in mice during the recovery phase from anaesthesia induced by propofol, thiopentone, methohexitone and etomidate. *Br J Pharmacol* 1991;**102**: 879-82.
- [93] Yeoman P, Hutchinson A, Byrne A, Smith J, Durham S. Etomidate infusions for the control of refractory status epilepticus. *Intensive Care Med* 1989;**15**:255-9.
- [94] Adnet F, Hennequin B, Lapandry C. Induction anesthésique en séquence rapide pour l'intubation trachéale préhospitalière. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;**17**:688-98.
- [95] Adnet F. Conférence d'experts SFAR - Modalités de la sédation et/ou de l'analgésie en situation extrahospitalière. 1999.
- [96] Sivilotti ML, Filbin MR, Murray HE, Slasor P, Walls RM. Does the sedative agent facilitate emergency rapid sequence intubation? *Acad Emerg Med* 2003;**10**:612-20.
- [97] Plewa MC, King R, Johnson D, Adams D, Engoren M. Etomidate use during emergency intubation of trauma patients. *Am J Emerg Med* 1997;**15**:98-100.
- [98] 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**:13-6.
- [99] Jacoby J, Heller M, Nicholas J, Patel N, Cesta M, Smith G, et al. Etomidate versus midazolam for out-of-hospital intubation: a prospective, randomized trial. *Ann Emerg Med* 2006;**47**:525-30.
- [100] Fuchs-Buder T, Sparr HJ, Ziegenfuss T. Thiopental or etomidate for rapid sequence induction with rocuronium. *Br J Anaesth* 1998;**80**: 504-6.
- [101] El-Orbany MI, Joseph NJ, Salem MR. Tracheal intubating conditions and apnoea time after small-dose succinylcholine are not modified by the choice of induction agent. *Br J Anaesth* 2005;**95**:710-4.
- [102] Arbous MS, Grobbee DE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, et al. Mortality associated with anaesthesia: a qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia* 2001;**56**:1141-53.
- [103] Schwartz DE, Matthey MA, Cohen NH. Death and other complications of emergency airway management in critically ill adults. A prospective investigation of 297 tracheal intubations. *Anesthesiology* 1995;**82**: 367-76.
- [104] Choi YF, Wong TW, Lau CC. Midazolam is more likely to cause hypotension than etomidate in emergency department rapid sequence intubation. *Emerg Med J* 2004;**21**:700-2.

E. Lecarpentier, Interne des Hôpitaux de Paris.

J. Pottecher, Chef de clinique-assistant (julien.pottecher@bct.aphp.fr).

Département d'anesthésie-réanimation, Centre hospitalier universitaire de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Lecarpentier E., Pottecher J. Étomidate. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-305-B-35, 2008.

Disponibles sur www.em-consulte.com



Arbres
décisionnels



Iconographies
supplémentaires



Vidéos /
Animations



Documents
légaux



Information
au patient



Informations
supplémentaires



Auto-
évaluations

Cet article comporte également le contenu multimédia suivant, accessible en ligne sur em-consulte.com et em-premium.com :

1 autoévaluation

[Cliquez ici](#)