

Université Paul Sabatier Toulouse - Université Joseph Fourier Grenoble

**DIPLOME INTER-UNIVERSITAIRE DE
MÉDECINE ET D'URGENCE EN
MONTAGNE**

Année 2022-2023

**Utilisation du Gamma OH en milieux isolés et
perspective en médecine de montagne**

Présenté par Quentin LE CAMUS et Charles BERTIN

En vue de l'obtention du DIUMUM

Sommaire

Introduction

1.Le Gamma OH

- a.Pharmacologie
- b.Effets indésirables

2. Place du Gamma OH en milieu hospitalier

- a.Anesthésie réanimation
- b.Médecine hospitalière hors urgence
- c.Usage récréatif et intoxication

3.Utilisation en milieux isolés

- a.En pré hospitalier
- b.En situation sanitaire exceptionnelle
- c.Par les médecins pompiers
- d.Par le Service de Santé de l'Armée

4.Utilisation en secours en montagne

- a.Enquête de pratique
- b.Réflexion sur les avantages et les inconvénients
- c.Mise en situation

Conclusion

Introduction

Le Gamma-OH[®] (ou GHB ou Sodium 4- hydroxybutyrate) est un hypnotique de synthèse découvert par Henri Laborit en 1961. Son action sédatrice passe par l'activation cérébrale de récepteurs GABA spécifiques au GHB.

Au début de sa commercialisation, il suscita un grand intérêt de la communauté médicale. Ses utilisations initiales étaient variées : sédation en neurotraumatologie, anesthésie générale tout venant et obstétricale, traitement de sevrage alcoolique ou aux opiacés, narcolepsie. (2)

Depuis quelques décennies, son usage a fortement diminué, notamment à cause de l'avènement de molécules plus maniables aux effets plus prévisibles (Propofol, Etomidate, Kétamine) et de sa catégorisation comme stupéfiant (utilisation récréatives, et criminelle pour ses effets de soumission chimique). Ainsi, sa présence dans les pharmacies hospitalières est devenue inconstante aujourd'hui (3).

Il garde malgré tout actuellement une AMM en complément de l'anesthésie générale au cours de certaines opérations chirurgicales et en obstétrique, ou lors de la sédation en neuro-traumatologie. (1)

Pourtant, cette molécule présente de nombreuses caractéristiques pharmacologiques intéressantes qui pourraient lui permettre de trouver une place lors de la médicalisation en milieux particuliers. C'est pour cela que nous avons effectué une revue de la littérature actuelle sur le Gamma OH.

La première partie de ce travail rappellera les caractéristiques pharmacologiques de cette molécule. Nous nous intéresserons ensuite à l'utilisation qui en a été faite en anesthésie-réanimation et en médecine générale au cours du temps. Pour terminer, nous détaillerons sa place dans différents types de médecine en milieu isolé. Une attention particulière sera portée à la médecine de montagne, et nous illustrerons ce travail par un cas clinique.

1. Le Gamma-OH

a. Pharmacologie

Le Gamma-OH est un hypnotique pur non barbiturique sans action antalgique. Il a une structure proche du GABA, et agit au niveau synaptique en stimulant les récepteurs GABA ainsi que des récepteurs spécifiques au GHB (Figure 1). Ses effets dépendent de la concentration plasmatique.

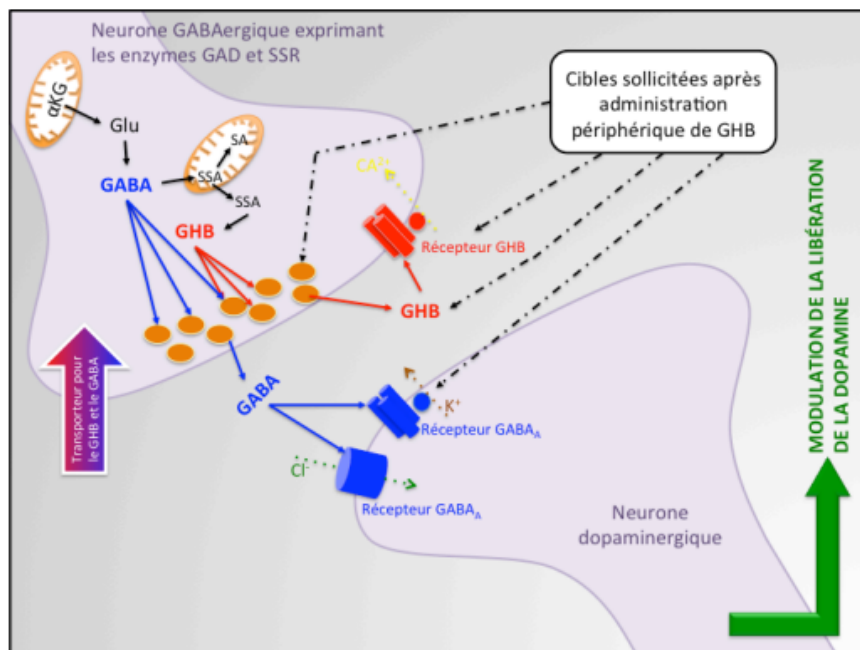


Figure : Voie métabolique du Gamma-OH

GAD : glutamate décarboxylase ; SSR : acide succinique semi-aldéhyde réductase ;
αKG : alphacétoglutarate ; Glu : glutamate ; SA : acide succinique

Parmi les caractéristiques pharmacologiques de ce produit, certaines pourraient être utiles en médecine en milieu périlleux :

- Sur le plan neurologique, il existe une action hypnotique à haute dose associée à un potentiel effet neuroprotecteur multifactoriel (diminution de la pression intracrânienne, du débit sanguin cérébrale et de la consommation en oxygène). Nous notons également un effet "mini osmothérapie" (400 mg de sodium par ampoule de Gamma OH) (15).
- Sur le plan cardio vasculaire, il n'induit pas d'instabilité hémodynamique significative lors de l'injection, avec conservation du débit cardiaque. Une hypotension légère et transitoire peut apparaître à l'induction, due à une vasoplégie.
- Sur le plan ventilatoire, ce produit n'induit pas de dépression respiratoire malgré l'effet sédatif. Nous obtenons une augmentation des volumes par cycles et une diminution de la fréquence respiratoire. L'AMM du Gamma OH préconise toutefois de disposer de matériel de ventilation lors de l'administration de Gamma OH (1).

- Sur le plan métabolique, un effet hypokaliémiant par transfert de potassium en intracellulaire est observé. Cet effet pourrait être utile en cas de crush syndrome ou d'utilisation de célocurine chez un patient hyperkaliémique.

Le Gamma-OH est métabolisé par le foie et son élimination se fait par voie respiratoire sous la forme de ces métabolites finaux (gaz carbonique et eau).

Actuellement conditionné dans des ampoules de 10 mL contenant 200 mg/mL, il s'utilise à la posologie de 60 mg/kg chez l'adulte soit en moyenne 2 ampoules de 10 mL et 100 mg/kg chez l'enfant. Son délai d'action est d'environ 5 min et sa durée d'action de 90 à 120 min pour une demi-vie d'élimination d'environ 30 min. (1) L'entretien de la narcose se fera par des injections égales à la moitié de la dose initiale. (3)

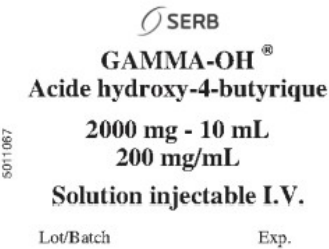

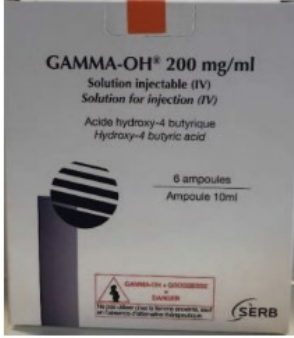
Dans les indications qui nous intéressent (sédation du neurolésé et anesthésie générale), son usage est couplé aux morphiniques et aux curares, du fait de l'absence d'effet analgésique ou paralysant du Gamma-OH, et de l'effet hypnotique insuffisant du produit utilisé seul.

b. Effets indésirables

Les limites à son utilisation résident principalement dans ses effets métaboliques (3). En cas d'administration continue, il convient de surveiller le ionogramme et l'équilibre acido-basique. On peut retrouver :

- Une hypernatrémie du fait de la formulation sous forme de sel de sodium (400 mg/ampoule), qui apparaît au bout de quelques heures, et après des injections répétées.
- Une hypokaliémie par transfert intracellulaire, qui apparaît dès la 1ère administration, et peut nécessiter une supplémentation en cas d'administration répétée,
- Une alcalose métabolique par modification de la liaison des ions forts.

Des myoclonies sont possibles lors de l'induction ou du réveil, parfois accompagnées de confusion. (1)

Photo d'étiquette	Photo d'ampoule	Face principale de la boîte
 <p>SERB GAMMA-OH® Acide hydroxy-4-butyrique 2000 mg - 10 mL 200 mg/mL Solution injectable I.V. Lot/Batch Exp.</p>		 <p>Face principale de la boîte</p> <p>GAMMA-OH® 200 mg/ml Solution injectable (IV) Solution for injection (IV) Acide hydroxy-4 butyrique Hydroxy-4 butyric acid</p> <p>6 ampoules Ampoule 10ml</p> <p>SERB</p>

2. Place du Gamma-OH en milieu hospitalier

a. Anesthésie réanimation

Le début de l'utilisation du GHB en anesthésie réanimation date de 1961. Sa première autorisation de mise sur le marché l'indiquait pour la sédation en neurotraumatologie et comme adjuvant anesthésique en chirurgie générale et obstétrique. Après quelques années, son utilisation a fortement décliné du fait de l'avènement de molécules aux effets hypnotiques plus prévisibles et plus puissants.

Aujourd'hui, l'AMM conserve les mêmes indications, mais ce produit n'est plus utilisé en anesthésie.

Dans le cadre de la neuro réanimation, il peut être utilisé pour approfondir la sédation en complément d'autres molécules, notamment chez le traumatisé crânien. Son utilisation reste rare, mais se justifie par son effet hypnotique associé à un maintien de l'hémodynamique générale.

Récemment, cette molécule a été introduite dans les réanimations polyvalentes à l'occasion de la pénurie médicamenteuse provoquée par la crise sanitaire de 2020 (4). Lors de la vague épidémique due au COVID-19, l'afflux de patients nécessitant une sédation et une ventilation mécanique prolongée, associé à la désorganisation des moyens de production des médicaments, a mis en tension les stocks en sédatifs conventionnels (midazolam et propofol). Le GHB a donc été utilisé en co-sédation, du fait d'un effet sédatif modeste et moins prévisible, afin d'épargner les molécules classiques (midazolam et propofol). Il ne pouvait pas être utilisé seul du fait d'un effet sédatif insuffisant et variable. A cet occasion, une molécule proche du Gamma-OH a été importée en provenance d'Allemagne (SOMSANIT® du laboratoire SERB) (16).

Du fait des administrations répétées, il était nécessaire de surveiller la profondeur d'anesthésie (index bispectral), le ionogramme sanguin (hypokaliémie et hypernatrémie) et les gazs du sang (alcalose métabolique). Ce sont les désordres sodiques et potassiques qui limitaient l'utilisation à 72h maximum.

Il n'a été retrouvé aucune tolérance ou addiction lorsque l'emploi se limitait à quelques jours. Les posologies n'étaient pas modifiées par l'insuffisance rénale ou hépatique.

b. Médecine hospitalière hors urgence

Le Gamma-OH est également utilisé dans d'autres spécialités médicales. Il est notamment utilisé lors des sevrages alcoolique, mais le niveau de preuve reste faible (12). Il est aussi employé dans le traitement des anomalies du sommeil, notamment de la narcolepsie (13). Dans la fibromyalgie, il semble améliorer les symptômes douloureux (14). Pour toutes ces indications, le gamma-OH est employé sous forme buvable, le Xyrem.

c. Usage récréatif et intoxication

Depuis quelques années, le GHB (ou sa prodrogue GBL) est également utilisé à visée récréative ou criminelle (“agent de soumission chimique”). Une intoxication aiguë peut provoquer, selon les doses, des effets neurologiques (ataxie, agitation ou coma, amnésie, convulsions), cardiovasculaire (bradycardie, hypertension), respiratoire (bradypnée, laryngospasme) et digestif (vomissements) (7). Les cointoxications sont à rechercher et modifient la présentation clinique. La prise en charge est celle d’un coma classique et reste symptomatique, aucun antidote n’est disponible (aucune action du Flumazenil dont l’action se porte sur le récepteur GABA-A, différent de celui stimulé par le GHB) (8).

3. Utilisation en milieux isolés

Actuellement, son utilisation principale se fait loin des blocs opératoires, lors de médicalisation en conditions “dégradées” : en situation sanitaire exceptionnelle, en opération militaire, lors d’ensevelissement, au cours de pénurie médicamenteuse, en pré hospitalier de ville ou de montagne. Nous nous sommes donc intéressés aux utilisations de ce produit dans ces milieux particuliers, et notamment au cours de médicalisation en montagne.

a. En pré hospitalier

Une enquête de pratique en médecine d’urgence menée en 2015 montre que le Gamma OH est utilisé par près de la moitié des urgentistes de “ville”, plutôt de manière occasionnelle et principalement par des séniors (3). Le reste des médecins n’utilisent pas le produit car il est souvent absent de la pharmacie ou qu’ils ne le connaissent pas suffisamment.

Lorsqu’il est employé en pré hospitalier, il l’est pour l’entretien de l’anesthésie générale à la suite de l’induction, principalement chez des traumatisés crâniens graves ou instables hémodynamiquement. Dans ce contexte, il est toujours associé à un morphinique et un curare.

b. En médecine de catastrophe

Lors de la médicalisation de situation sanitaire exceptionnelle, le Gamma-OH trouve sa place dans la sédation des patients sous anesthésie générale, ici aussi associé à un morphinique et un curare (9). Dans le cadre du crush syndrome (nécrose musculaire étendue donnant une hypovolémie et une hyperkaliémie, et possiblement associé traumatisme crânien), l’association de l’effet hypokaliémiant, de la stabilité hémodynamique, du relatif effet neuroprotecteur et de l’épargne d’un pousse seringue peut s’avérer intéressante (10).

c. Par les médecins pompiers

La place du Gamma OH semble se situer dans l’entretien de l’anesthésie des patients incarcérés ou ensevelis en attente d’extraction, associée aux molécule déjà citées (11).

d. Par le Service de Santé des Armées

Jusqu'à la rupture de production en 2018, le Service de Santé des Armées utilisait le GHB lors d'afflux saturant ou en conditions dégradées sur le terrain, principalement pour des patients en choc hémorragique (5). Depuis 2018, les procédures de l'armée ont été revues et le GHB reste utilisé pour les évacuations de patients intubés en compléments de morphiniques et de curares (6). Il garde aussi une place pour les patients neurotraumatisés ou à risque d'hyperkaliémie. L'utilisation en hôpital militaire semble se limiter à la prise en charge des grands brûlés selon un protocole local à l'hôpital d'instruction des armées Percy.

4. Utilisation en secours en montagne

a. Enquête de pratique

Nous avons réalisé une enquête de pratique qui n'a recueilli qu'une dizaine de réponses, trop peu pour réaliser des statistiques. Il s'agissait d'un questionnaire à réponses multiples, soumis par voie électronique aux médecins adhérents à l'ANMSM et à différentes bases de secours en France. Nous exposons ici seulement les tendances générales : la majorité des médecins ne l'utilisent pas, il est absent des pharmacies collectives, les caractéristiques du produit sont souvent méconnues. Lorsqu'il est employé, les indications sont celles déjà citées dans ce travail, aux posologies préconisées dans l'AMM. Le niveau de sédation peu prévisible constitue une des difficultés à son usage. Pour les médecins ne l'utilisant pas, une majorité serait favorable à son emploi s'il était présent dans les sacs collectifs et que des recommandations récentes précisent son usage.

Cette petite enquête retrouve des résultats similaires avec le travail effectué sur des SAMU de ville en 2015. Aucune littérature spécifique à son emploi en médecine de montagne n'a été retrouvée par ailleurs.

b. Réflexion sur les avantages et les inconvénients

Les conditions de médicalisation en milieu montagneux sont souvent "dégradées" : le médecin y est le seul soignant, l'environnement hostile est impropre à une médicalisation classique et les délais peuvent être longs. Le parallèle avec l'emploi dans d'autres milieux isolés peut être fait. Nous faisons une liste non exhaustive des avantages à l'usage du Gamma OH :

- Il permet une stabilité hémodynamique et une neuroprotection relative pour les traumatisés crâniens graves, polytraumatisés et les chocs hémorragiques.
- Lors des crush syndrome, son effet hypokaliémiant est utile.
- Lors de la sédation procédurale ou pour le transport, il permet une hypnose avec conservation de la ventilation spontanée. Il pourrait être une alternative à la kétamine, mais n'induit pas d'effet psychodysléptique.
- L'entretien se faisant par boli répétés, aucun pousse seringue électrique n'est nécessaire. Cela peut être utile pour limiter la quantité de matériel transporté ou lorsque l'accès au patient est intermittent (incarcéré, spéléologie, ...).

Il existe des limites à son usage. L'effet sédatif peut être modéré, et il est souvent mal prévisible. Un morphinique et un curare sont donc requis de manière systématique pour l'entretien de l'anesthésie générale. Les troubles métaboliques n'apparaîtront pas dans les

délais d'évacuation classiques, mais ils sont à garder en mémoire en cas de médicalisation sur plusieurs jours (expédition, spéléologie, ...). Son conditionnement en ampoule de 2g seulement oblige à en avoir plusieurs dans la trousse en cas d'entretien prolongé, alors qu'une ampoule de Midazolam permet une sédation de plusieurs heures.

c. Mise en situation

Motif d'intervention : Chute de pierre sur une cordée en falaise.

Équipe déployée : Médecin secours et 2 secouristes montagnes

Situation initiale : À l'arrivée sur place, l'équipe de secours retrouve 2 victimes sur la première longueur d'une grande voie. Lors de la montée en tête du premier, une chute de pierre vient le heurter. Celui-ci est inconscient et bloqué dans la voie. Son compagnon de cordée l'assure toujours et est paniqué.

Phase de secourisme : Il est décidé dans un premier temps que les secouristes aillent au contact de la victime pour un premier bilan. Le médecin reste auprès de l'assureur. Le bilan initial retrouve : patient inconscient avec pupilles asymétriques et extensions des bras à la douleur ; respire ; pouls radial bien perçu ; plaie faciale non hémorragique. Un collier cervical et une attelle cervico thoracique sont installés, et le patient est descendu.

Début de médicalisation : Installation de la victime sur sol plat et mise en condition avec scope et pose d'une voie veineuse. Un nouvel examen est pratiqué par le médecin sur place ne trouvant pas d'autres lésions à part le traumatisme crânien grave ainsi que la plaie faciale non hémorragique. Les premiers paramètres sont les suivants : Glasgow 5, anisocorie, TA 132/78mmHg, FC 105 bpm, SpO2 97%, Hemocue à 14.2g/dL. Il est décidé d'une intubation pour transfert vers centre neurochirurgical. Poids estimé à 70kg.

Induction : Préoxygénation et pré-remplissage par NaCl 0.9% puis Etomidate + Celocurine pour intubation à 4 mains au videolaryngoscope et bougie. Entretien immédiat de l'AG par Gamma OH 4g (60mg/kg soit 2 ampoules), sufentanil 15ug et cisatracurium 10mg par injection IVD. Pas de PSE nécessaire pour la sédation. 2nd VVP nécessaire pour amine vasoactive. Maintien d'une hémodynamique correcte par noradrénaline au PSE pour PAS > 110mmHg et remplissage par NaCl 0.9%. Osmothérapie par 4ml/kg de sérum salé hypertonique 9%, soit 250ml. Ajout d'un gramme d'acide tranexamique.

Conditionnement et transport : l'immobilisation est maintenue, 1 PSE de noradrénaline est nécessaire sur un voie dédiée, L'autre VVP est obturée et utilisée pour le bolus horaire de sufentanil et de cisatracurium, et le bolus de Gamma OH 2g (1 ampoule) toutes les 90 minutes.

Conclusion

Le Gamma OH est une molécule tombée dans l'oubli en secteur hospitalier, supplantée par des nouvelles drogues aux effets hypnotiques plus forts et plus prévisibles. Cependant, ses indications persistent et il est revenu dans la pratique quotidienne lors de la pénurie de médicaments due à la crise Covid.

De manière concomitante, son utilisation en milieu périlleux semble avoir toujours perduré. En médicalisation de situation sanitaire exceptionnelle, en préhospitalier de ville ou dans le cadre militaire, ses propriétés pharmacologiques et sa simplicité d'utilisation en font une drogue de choix pour les cérébrolésés, les chocs hémorragiques et les crush syndrome.

L'utilisation lors de médicalisation en montagne répondant aux mêmes problématiques, le Gamma OH pourrait être utile dans ce milieu également. Ses indications de choix seraient les cérébrolésés, les chocs hémorragiques, les crush syndromes et les transports avec patient inaccessible. Une enquête de pratique de plus grande ampleur associée à des recommandations permettrait de replacer cette molécule dans l'arsenal thérapeutique du médecin urgentiste de montagne. Sa place lors des sédations procédurales ou de transport, avec maintien de la ventilation spontanée, mérite elle aussi d'être explorée.

Bibliographie

- (1) Gamma-OH 200 mg/mL, solution injectable (I.V.), A.M.M. 340 09 56 07 39 17, R.C.P. du 28 Mai 2008. Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM); 2008.
- (2) L'acide gamma-hydroxybutyrique intérêts thérapeutiques et usages détournés. Damien Vignaud. 2018
- (3) Canu F. Le Gamma OH , enquête de pratique en médecine d'urgence. 2015
- (4) Tête X. Mise au point sur l'utilisation du Gamma OH en anesthésie-réanimation Anesthésie & Réanimation. 2021
- (5) Bruno Fontaine / Fiche synthèse expérience du Service de Santé des Armées et Gamma OH / SFAR 2020
- (6) Référentiel d'enseignement des gestes du sauvetage au combat / 1015/EVDG/DPMO 2019
- (7) Megarbane B. Manuel de toxicologie en réanimation 2011
- (8) Megarbane B. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation 2015 et 2020. SRLF.
- (9) Lignac D. Utilisation du gamma-OH en médecine de catastrophe. Annales françaises de médecine d'urgence 2014.
- (10) Hemou PF, Sama HD, Tchétikè P, Potkar T. Crush syndrome chez l'adulte et problématique de sa prise en charge à la phase aiguë. Ann Burns Fire Disasters. 2015
- (11) X. Attrait. Algorithme de contrôle des voies aériennes en sauvetage-déblaiement 2019
- (12) Brambilla R, V. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for mid/long term treatment of alcohol dependence: a systematic review. Riv Psichiatr. 2012
- (13) Boscolo-Berto R. Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Sleep Med Rev. 2012
- (14) Russell IJ. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. Arthritis Rheum. 2009
- (15) Grenier B. Effets Du Mannitol, Du Gamma-Hydroxybutyrate De Sodium Et Du Thiopental Sur La Saturation Jugulaire En Oxygène De Patients En Hypertension Intracrânienne. 37e Congrès Natl Anesth-Réanimation Xes Journ Fr-Québécoises. 1995;14, Supplement 3(0):R286.
- (16) <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/covid-19-mise-a-dispositio-n-de-medicaments-importes-28>