HAL
open science

Le Gamma-OH, enquête de pratique en médecine d'urgence

Florian Canu

To cite this version:

Florian Canu. Le Gamma-OH, enquête de pratique en médecine d'urgence. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01235761

HAL Id: dumas-01235761

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01235761v1

Submitted on 30 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U N I V E R S I T É D E P I C A R D I E – J U L E S V E R N E
F A C U L T É D E M É D E C I N E D ' A M I E N S

ANNÉE 2015 N° 2015 – 12

LE GAMMA-OH, ENQUÊTE DE PRATIQUE EN MÉDECINE D'URGENCE

THÈSE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLÔME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 19 FÉVRIER 2015

PAR

FLORIAN CANU

Président du Jury :	Monsieur le Professeur Hervé DUPONT
Jury :	Monsieur le Professeur Michel SLAMA Monsieur le Docteur Maxime GIGNON Monsieur le Docteur Yazine MAHJOUB Madame le Professeur AMMIRATI
Directeur :	Madame le Docteur Bénédicte DOUAY

A mon maître et Président de Jury,

Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

Professeur des Universités-Praticien hospitalier

(Anesthésie-Réanimation)

Chef du service « Anesthésie-Réanimation »

Co-chef du Pôle « Anesthésie-Réanimation, Médecine d'Urgence »

Vous me faîtes l'honneur de présider ce jury de thèse,

A mon maître,

Monsieur le Professeur Michel SLAMA
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Réanimation Médicale)
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faîtes l'honneur de juger ce travail,

A mon maître,

Monsieur le Docteur Maxime GIGNON

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

Epidémiologie, économie de la santé

Vous me faîtes l'honneur de juger ce travail,

A mon maître,

Monsieur le Docteur Yazine MAHJOUB

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

Anesthésiologie réanimation, Médecine d'Urgence

Vous me faîtes l'honneur de juger ce travail,

A mon maître,

Madame le Professeur Christine AMMIRATI

Praticien Hospitalier

(Anesthésie-réanimation)

Co-Chef du Pôle « Anesthésie-réanimation, Médecine d'Urgence »

Responsable du service SAMU-SMUR-CESU, service d'accueil des urgences

Officier dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faîtes l'honneur de juger ce travail,

A ma juge et Directrice de thèse

Madame le Docteur Bénédicte DOUAY
Praticien Hospitalier
(Département de médecine d'Urgences)

J'espère que la fin de ce projet sera le début de beaucoup d'autres,

Merci de m'avoir conseillé, guidé et aidé tout au long de l'internat.

Tu me fais l'honneur de juger ce travail,

À **mes parents**, pour leur implication et leur soutien toutes ces années,

À **Aurélia** et **Romain** pour leur aide et leur patience.

LISTE DES ABRÉVIATIONS 12

1 INTRODUCTION 13

2 MATÉRIEL ET MÉTHODES 14

2.1 CONTEXTE DE L'ÉTUDE 14
2.1.1 LE GAMMA-OH 14
2.1.2 PLACE DU GAMMA-OH EN MÉDECINE D'URGENCE 18

2.2 PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉTUDE 19
2.2.1 TYPE D'ÉTUDE 19
2.2.2 CRITÈRES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION 19
2.2.3 OBJECTIF PRINCIPAL ET OBJECTIFS SECONDAIRES 19
2.2.4 RECUEIL DES DONNÉES 19

2.3 VARIABLES ÉTUDIÉES 20

2.4 ANALYSE STATISTIQUE 20

3 RÉSULTATS 21

3.1 POPULATION ÉTUDIÉE ET UTILISATION DU GAMMA-OH .. 21
3.1.1 PROVENANCE DES RÉSULTATS 21
3.1.2 UTILISATION DU GAMMA-OH 22
3.1.3 CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION 22

3.2 DONNÉES CLINIQUES 24
3.2.1 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES 24
3.2.2 POSOLOGIE 25
3.2.3 CONTRE-INDICATIONS 27
3.2.4 PROPRIÉTÉS 28
3.2.5 ASSOCIATIONS 30
3.2.6 INCONVÉNIENTS 31

3.3 PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES 33
3.3.1 DÉLAI D'ACTION 33
3.3.2 DURÉE D'ACTION 34

3.4 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS 35

4 DISCUSSION 36

4.1 AVANTAGES ET LIMITES DE LA MÉTHODE 36
4.1.1 RÉSULTAT PRINCIPAL ET IMPLICATION MAJEURE 36
4.1.2 LIMITES 36
4.1.3 INTÉRÊTS 37

4.2 LE GAMMA-OH EN MÉDECINE D'URGENCE 38
4.2.1 UTILISÉ PAR LES MÉDECINS SÉNIORS 38
4.2.2 DANS QUELLES INDICATIONS ET POURQUOI ? 39
4.2.3 UNE PLACE EN PRÉ-HOSPITALIER 41
4.2.4 MAIS … 42

4.3 PERSPECTIVES – LE « PROJET GAMMA-OH » 44
4.3.1 JUSTIFICATION DU PROJET 44
4.3.2 PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU PROJET 44

5 CONCLUSION 45

ANNEXES 46
ANNEXE 1 – HENRI ET GENEVIÈVE LABORIT 46
ANNEXE 2 – DATES DE PUBLICATION DES RÉFÉRENCES RETROUVÉES 46
ANNEXE 3 – LE QUESTIONNAIRE 47
ANNEXE 4 –EFFETS DU MANNITOL, DU GAMMA-HYDROXYBUTYRATE DE SODIUM ET DU THIOPENTAL SUR LA SATURATION JUGULAIRE EN OXYGENE DE PATIENTS EN HYPERTENSION INTRACRANIENNE 48

GRAPHES, TABLEAUX ET FIGURES 49

BIBLIOGRAPHIE 50

RÉSUMÉ 52

MOTS-CLÉS 52

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

γ-OH	Gamma-OH ou Gamma-hydroxy-butyrate (ou G.H.B.) ou 4-hydroxybutyrate
ACSOS	Agressions cérébrales secondaires d'origine systémique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
BAV	Bloc auriculo-ventriculaire
BZD	Benzodiazépines
CH	Centre hospitalier (publique)
CHU	Centre hospitalier universitaire
CO2	Dioxyde de carbone
DESC	Diplôme d'études spécialisées complémentaires
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
g/kg	Gramme par kilogramme
HTA	Hypertension artérielle
HTIC	Hypertension intracrânienne
IV	Intraveineux
IVSE	Intraveineuse avec « pousse-seringue » électrique.
KCl	Sels de potassium
mg	Milligramme
mg/kg	Milligramme par kilogramme
mg/kg/h	Milligramme par kilogramme par heure
mL	Millilitre
Na	Sodium
O_2	Dioxygène
OEDT	Observatoire européen des drogues et toxicomanies
PAM	Pression artérielle moyenne
PIC	Pression intracrânienne
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SAMU	Service d'aide médicale urgente
SFMU	Société française de Médecine d'Urgence
SMUR	Service mobile d'urgence et de réanimation
TCG	Traumatisé crânien grave
VES	Volume d'éjection systolique

1 INTRODUCTION :

Découvert par H. Laborit (*Annexe 1*) en 1961 dans le cadre de la recherche d'une moindre toxicité dans le pouvoir hypnotique [1], le Gamma-OH® (ou GHB ou Sodium 4-hydroxybutyrate) est indiqué dans la sédation en neuro-traumatologie et en adjuvant anesthésique en chirurgie et en obstétrique [2]. C'est un dérivé du GABA qui traverse la barrière hémato-encéphalique et induit, lorsqu'il est injecté, un sommeil proche du sommeil physiologique [3].

À l'époque, unique représentant d'une classe thérapeutique sans étiquette, il sera rattaché au groupe des anesthésiques intraveineux non-barbituriques (Propofol, Étomidate et Kétamine) [4] mais gardera, jusqu'à aujourd'hui, une place à part.

Jouissant, à ses débuts, d'un grand intérêt dans la communauté médicale (absence d'effet secondaire hémodynamique ou respiratoire, absence de contrôle juridique sur le produit), il est utilisé, pendant plusieurs années, comme agent anesthésique. Ses autres utilisations possibles restent, pour autant, méconnues.

L'avènement de nouvelles molécules et ses faibles propriétés analgésiques [3] sont des raisons expliquant, possiblement, son effacement progressif. Parmi les références disponibles, beaucoup datent de plus de trente ans (*Annexe 2*), seulement la moitié des SMUR en disposerait dans leur pharmacie [5], il est inscrit sur la liste des stupéfiants en 1990 aux Etats-Unis [6] et au début des années 2000 en Europe [7].

Actuellement, seuls les services de Médecine de Catastrophe de l'armée font part d'une utilisation régulière du Gamma-OH. Ils l'utilisent pour ses propriétés neuro-protectrices et sa stabilité hémodynamique qui offrent des intérêts, en particulier, chez les traumatisés crâniens et les patients en hypovolémie aiguë. Sa longue durée d'action lui confère un confort d'utilisation au cours des transports de patients [8].

L'absence de référentiel récent nous amène à réaliser une enquête auprès des médecins exerçant la Médecine d'Urgence afin de préciser l'utilisation et les connaissances qu'ils ont du Gamma-OH.

2 MATÉRIEL ET MÉTHODES :

2.1 CONTEXTE DE L'ÉTUDE :

2.1.1 LE GAMMA-OH :

2.1.1.1 PHARMACOLOGIE :

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES :

Le Gamma-OH a une formule chimique proche du GABA : le groupe aminé est remplacé par un groupe hydroxyle [9] (*Figure 1*).

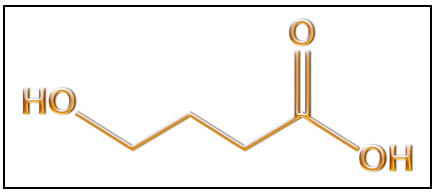


Figure 1 : Formule chimique du Gamma-OH (ou acide 4-hydroxybutyrique). Formule brute : $C_4H_80_3$

Le GHB endogène, produit à partir du GABA, possède ses récepteurs propres dans le cerveau (récepteur GHB pré-synaptique). En induisant une hyperpolarisation neuronale et en inhibant la libération de médiateurs (GABA, Glutamate et Dopamine), il pourrait participer à la **régulation de la synapse GABAergique** [3,8-9] (*Figure 2*).

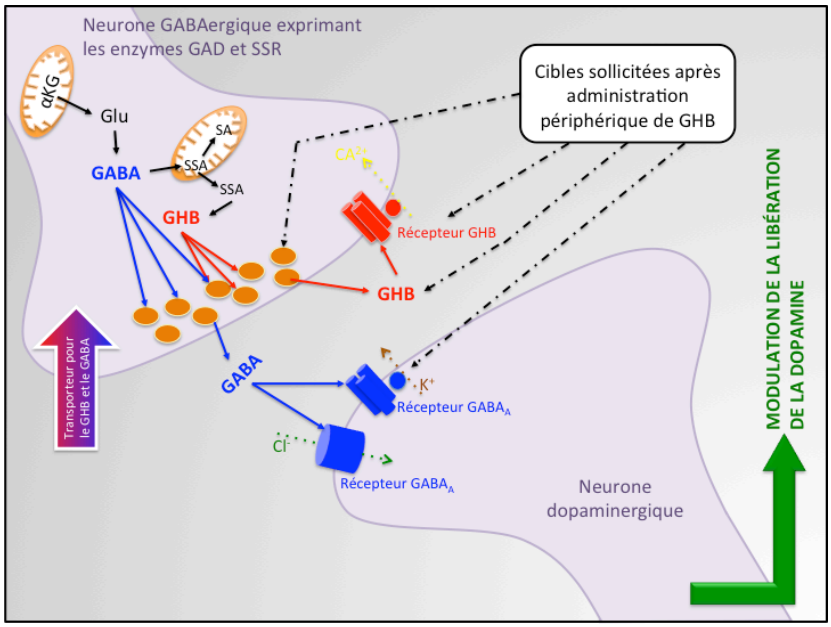


Figure 2 : Voie métabolique du Gamma-OH
GAD : glutamate décarboxylase ; SSR : acide succinique semi-aldéhyde réductase ;
αKG : alphacétoglutarate ; Glu : glutamate ; SA : acide succinique

200 milligrammes (mg) d'acide hydroxy-4 butyrique (soit 242 mg d'Hydroxy-4 butyrate de Sodium) sont contenus dans 1 millilitre (mL) de solution injectable. Ainsi, **une ampoule (10 mL) contient 2 grammes (g) de Gamma-OH** et 420 mg de Sodium (Na). C'est un hypnotique pur, non-barbiturique [2,4].

DÉGRADATION – ÉLIMINATION :

Le Gamma-OH ne subit pas de bêta-oxydation. Une partie est éliminée par **voie respiratoire** sous forme de CO_2 et d'H_2O. L'autre partie est éliminée par les **urines** après avoir été transformée en lactone et acide succinique [9-10].

2.1.1.2 PHARMACODYNAMIE :

Les effets dépendent de la dose et de la concentration plasmatique du Gamma-OH.

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC) :

À haute dose, il possède des propriétés **relaxantes, sédatives, hypnotiques et narcotiques** [2,4,9-10]. Il induit un sommeil profond proche du sommeil physiologique [9] (sur l'électroencéphalogramme, disparition du rythme α, apparition d'un sommeil à onde lente rapidement suivi par un tracé rapide analogue au sommeil paradoxal). Il est dépourvu d'activité antalgique [9-10].

Le Gamma-OH déprime les voies associatives par hyperpolarisation corticale. La formation réticulaire est libérée du contrôle cortical mais n'est pas inhibée [9].

Il n'assure **aucune protection neuro-végétative**, le **réflexe pharyngé est très déprimé** et il induit une **hypotonie** importante [9].

Expérimentalement, à des doses sans commune mesure avec celles d'utilisation clinique, une activité épileptogène peut s'observer [9]. **Agitation** et confusion sont possibles en cas d'analgésie insuffisante Des **myoclonies** peuvent s'observer à l'induction [2,4].

Il **diminuerait la pression intracrânienne** [8,11-13], le débit sanguin cérébral [8,11-12] et la consommation en oxygène [8,11-12].

ACTION CARDIOVASCULAIRE :

Pour certains, le Gamma-OH n'entraîne **pas de variation de la pression artérielle** lorsqu'il est injecté chez l'Homme [8-9,14-16]. Une hypotension artérielle initiale et transitoire (par vasodilatation) est possible à l'induction [2,4].

Expérimentalement, il ne diminue pas le débit cardiaque et augmente même la résistance du cœur à l'anoxie [9-10].

Le ralentissement du rythme cardiaque est systématique (aussi bien chez le patient normocarde que chez le tachycarde). Le rythme sinusal est conservé [4,9-10,12].

ACTION SUR LA VENTILATION :

Il est recommandé de n'utiliser le Gamma-OH qu'avec des moyens d'assistance ventilatoire à disposition [2,4].

Il **augmente l'amplitude et diminue la fréquence des mouvements respiratoires**. La respiration périodique est exceptionnelle, cède spontanément et ne perturbe pas l'hématose. Il ne provoque **pas de détresse respiratoire** et la sensibilité des centres au CO2 est conservé [2,4,12,17].

AUTRES ACTIONS :

Au plan métabolique, le Gamma-OH induit une **hypokaliémie** sans hyperkaliurie (par entrée intracellulaire du potassium) corrigée par une administration de sels de potassium. Il existe un risque d'hypernatrémie en cas d'injection répétées [2,4,9].

Le Gamma-OH est légèrement hypothermisant. Il exerce, expérimentalement, une action vasodilatrice hépatique et rénale. Il favorise l'épargne protéique en s'opposant au catabolisme azoté [9].

2.1.1.3 PHARMACOCINÉTIQUE :

À une posologie de 60 mg/kg et après une latence de **5 à 7 minutes**, le γ-OH provoque un sommeil de **90 à 120 minutes** [2,4].

2.1.1.4 POSOLOGIE :

En induction, les posologies utilisées sont :

- Chez l'adulte :
    - **60 mg/kg**, soit en moyenne deux ampoules de 10 mL [2,4] ;
    - 50 à 70 mg/kg [18] ;
- chez l'enfant : 100 mg/kg [2,4,15].

L'entretien de la narcose se fera par une deuxième injection égale à **la moitié de la dose initiale** [2,4]. En neuro-traumatologie, la posologie recommandée pour l'entretien est de **20 à 50 mg/kg/h**, soit habituellement une ampoule de 10 mL toutes les 60 à 120 minutes pendant plusieurs jours [2,4].

2.1.1.5 TOXICITÉ :

TOXICITÉ AIGUË :

Les données disponibles caractérisent la toxicité aiguë du Gamma-OH comme très faible et limitée à la dépression ventilatoire apparaissant à de **très fortes doses (jamais utilisées en clinique)**. Chez l'Homme, aucun accident de surcharge n'a été mis en évidence [9] en dehors des usages liés à une toxicomanie [19].

Il est déconseillé pendant la grossesse puisqu'il n'existe pas de données fiables concernant sa tératogenèse chez l'animal. L'effet malformatif est inconnu [2,4].

TOXICITÉ CHRONIQUE :

Chez l'Homme, l'administration de 6 à 10 grammes par jour (en cure de sommeil) n'entraîne aucun trouble clinique ou biologique [9].

2.1.1.6 INDICATIONS – CONTRE-INDICATIONS :

INDICATIONS :

Les indications du Gamma-OH selon l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) sont [2,4]:

- **« Adjuvant anesthésique »** en chirurgie et en obstétrique,
- **Sédation en neuro-traumatologie**.

CONTRE-INDICATIONS :

Les contre-indications absolues sont [2,4] :

- *Au plan neurologique* : **Épilepsie non-contrôlée** par un traitement et éclampsie.
- *Au plan cardiovasculaire* : **hypertension artérielle (HTA)** sévère et **bradycardie** par trouble de la conduction intracardiaque.
- *Autres* : **hypokaliémie** non-corrigée et éthylisme.

2.1.2 PLACE DU GAMMA-OH EN MÉDECINE D'URGENCE :

La littérature donne plusieurs avantages au Gamma-OH [2-4,8-9,16] : absence d'effet indésirable important (a priori, stabilité hémodynamique, respiratoire et neurologique), facilité (galénique simple, posologie) et confort d'utilisation (pas d'IVSE, paramètres de surveillance simple).

L'équipe de G. Mariât, en 1997, a précisé que le Gamma-OH faisait partie de l'arsenal thérapeutique de la moitié des SMUR [5]. Plus récemment, en 2014, une autre étude a réaffirmé sa place en Médecine de Catastrophe [8].

Cependant, aucune donné ne permet de savoir si le Gamma-OH est utilisé en Médecine d'Urgence. Aucune recommandation récente ne propose d'utiliser ce produit [18,20].

Nous proposons de **préciser les connaissances des praticiens et l'utilisation qu'ils font du γ-OH en Médecine d'Urgence** au travers d'une enquête de pratique.

2.2 PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉTUDE :

2.2.1 TYPE D'ÉTUDE :

Étude épidémiologique descriptive à type d'enquête de pratique.

2.2.2 CRITÈRES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION :

L'enquête a inclus tout praticien exerçant la Médecine d'Urgence (interne ou sénior) et répondant à, au moins, une question du questionnaire.

2.2.3 OBJECTIF PRINCIPAL ET OBJECTIFS SECONDAIRES :

L'objectif principal de l'étude est d'étudier l'**utilisation du Gamma-OH en Médecine d'Urgence**.

Les objectifs secondaires sont :

- **Décrire l'utilisation qui est faite** du Gamma-OH en Médecine d'Urgence.
- **Comparer les résultats** aux données disponibles de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

2.2.4 RECUEIL DES DONNÉES :

Un questionnaire a été établi (*annexe 3*) et mis en ligne au cours du dernier trimestre de l'année 2013. Un mail, contenant le lien d'accès à l'enquête et les principaux objectifs du travail, a été envoyé aux praticiens exerçant la Médecine d'Urgence (« liste de diffusion » de la SFMU).

Aucune des réponses au questionnaire n'a été exclue.

Les données ont été collectées à l'aide d'un logiciel Excel® comportant les principaux champs suivants : âge et statut des répondants ; type d'activité ; utilisation du Gamma-OH ; indications, contre-indications, propriétés, délai et durée d'action, posologie et inconvénients du produit.

2.3 VARIABLES ÉTUDIÉES :

Dans un premier temps, nous avons recueilli l'ensemble des réponses et les avons quantifiées.

Le questionnaire rassemblait des questions ouvertes et fermées.

Puis, les réponses ont été comparées aux données de **l'agence du médicament** [2] **:**

- Une réponse était cotée « VRAI » lorsque nous retrouvions l'équivalent direct ou indirect dans les données de ANSM.
- La réponse était cotée « FAUX » lorsqu'elle n'était pas compatible avec les données de ANSM.

Aucune comparaison quantitative avec d'autres référentiels n'a été réalisée.

2.4 ANALYSE STATISTIQUE :

L'analyse descriptive des données recueillies a été réalisée dans un premier temps. Chaque item du questionnaire a été analysé

Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage, et les variables quantitatives en moyenne ± dérivation standard. Les résultats ont été soumis à des tests de cohérence pour corriger les données aberrantes.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS® 11.0. la significativité statistique a été retenue pour des valeurs de $p \leq 0,05$.

3 RÉSULTATS :

3.1 POPULATION ÉTUDIÉE ET UTILISATION DU GAMMA-OH :

Quatre-vingt-deux praticiens exerçant la Médecine d'Urgence ont répondu au questionnaire.

3.1.1 PROVENANCE DES RÉSULTATS :

À une exception près, les médecins ayant répondu à l'enquête exercent tous en France. Seules cinq régions ne sont pas représentées : Nord-pas-de-Calais, Basse-Normandie, Bretagne, Franche-Comté et Corse (*Figure 1*). Neuf praticiens n'ont pas précisé leur lieu d'exercice (n = 9/82 soit 11%).

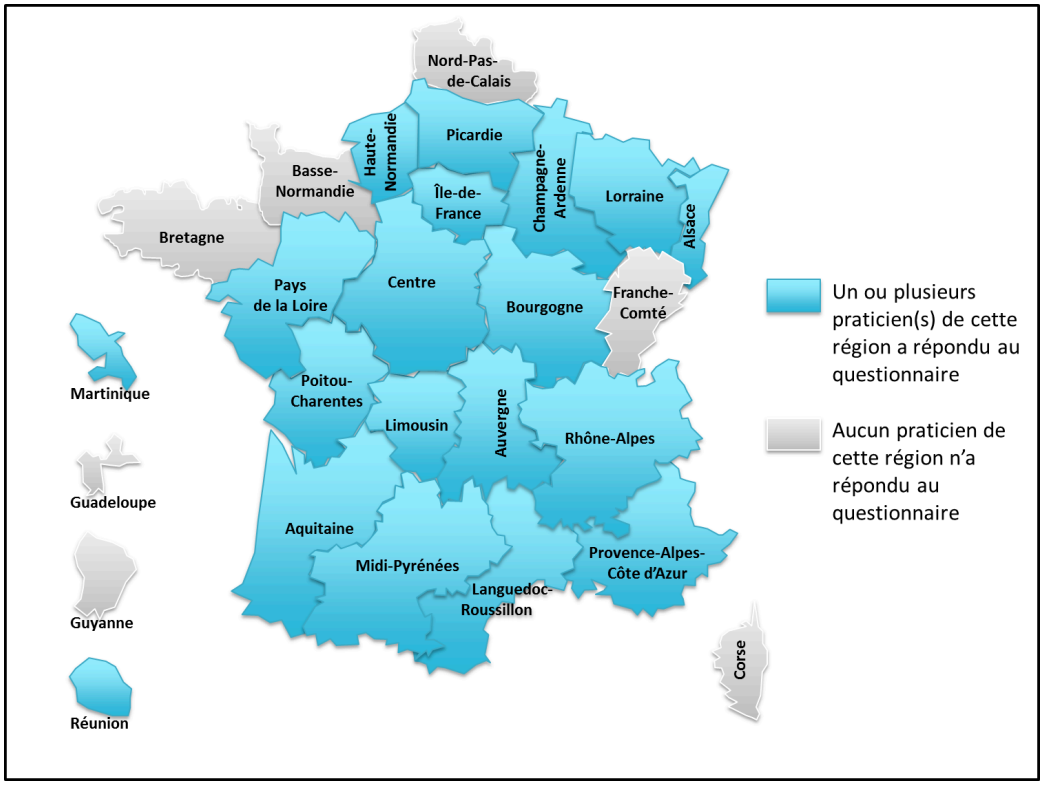


Figure 3 : Régions d'exercice des praticiens ayant répondu à l'enquête

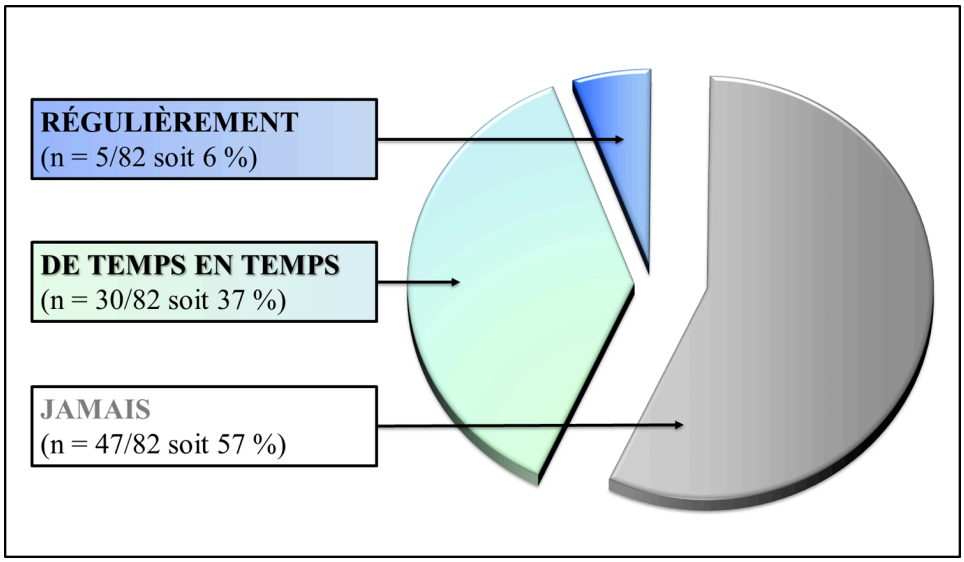
Plus de la moitié exerce dans un CHU (59%), aucun ne travaille en secteur privé (*tableau 1*).

Secteur publique	**CHU**	**n = 48 / 82**	**59 %**
	CH	**n = 27 / 82**	**33 %**
Secteur privé – hôpital privé		n = 0 / 82	0 %
Autre		n = 0 / 82	0 %
Non-précisé		n = 7 / 82	9 %

Tableau 1 : Secteur d'exercice des praticiens ayant répondu à l'enquête

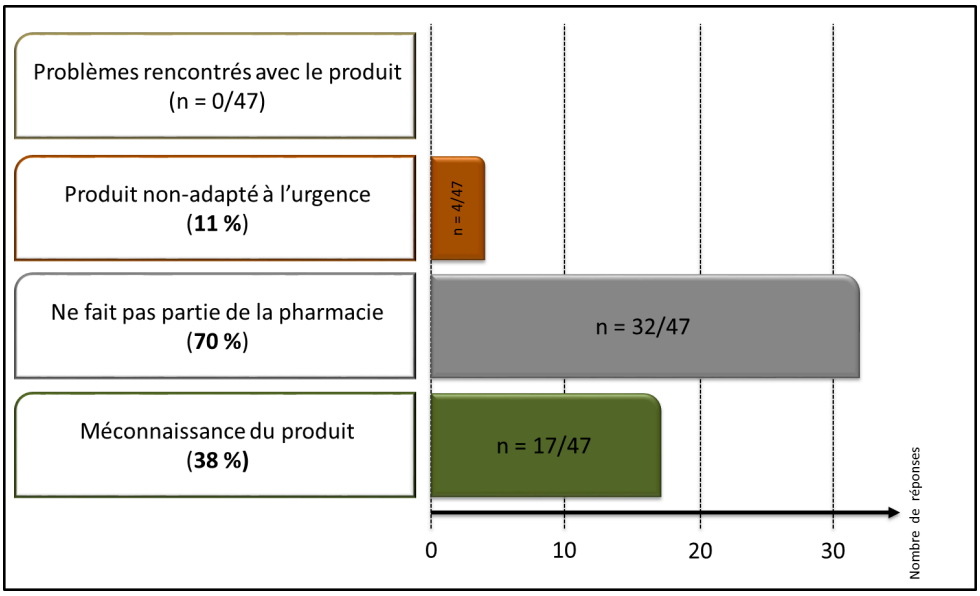
3.1.2 UTILISATION DU GAMMA-OH :

Un peu moins de la moitié des praticiens utilise le Gamma-OH au cours de leur activité professionnelle (43%) : 37% l'utilisent de temps en temps et 6% régulièrement (*Graphe 1*).



Graphe 1 : Fréquence d'utilisation du Gamma-OH

Parmi ceux n'utilisant jamais le γ-OH, presque trois quarts (70%) justifient leur choix par l'item « **Ne fait pas partie de la pharmacie** ». 38% d'entre eux déclarent le méconnaître. Aucun n'a rencontré de problème avec le produit justifiant sa non-utilisation (*Graphe 2*).

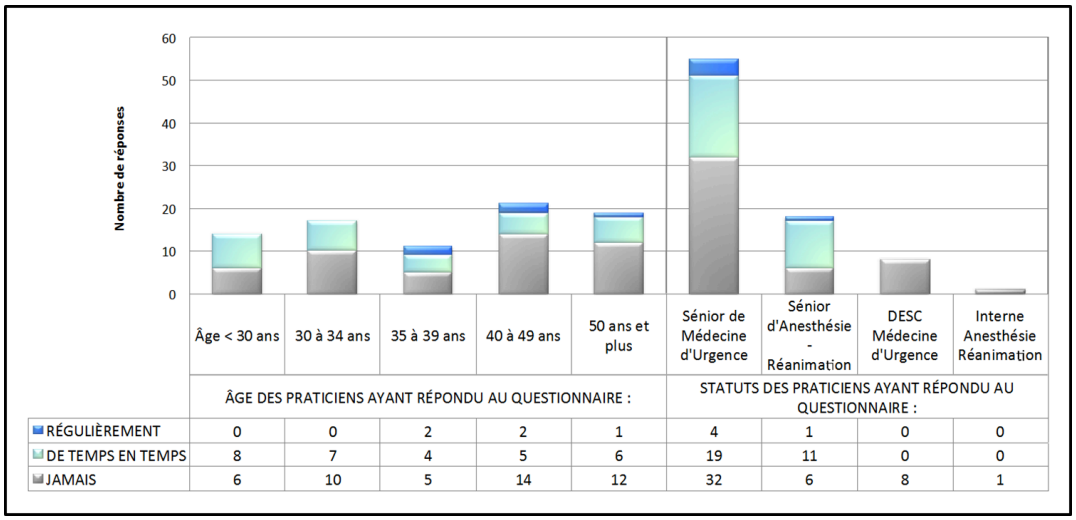


Graphe 2 : Justifications de la non-utilisation du Gamma-OH (praticiens ayant déclaré ne "JAMAIS" l'utiliser)

3.1.3 CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION :

La majorité des répondants a plus de 30 ans (83%), les quarante ans et plus représentant, environ, la moitié de l'effectif (49%). Il n'a pas été montré d'association entre l'âge et l'utilisation de Gamma-OH : *p = 0,41* (*Graphe 3*).

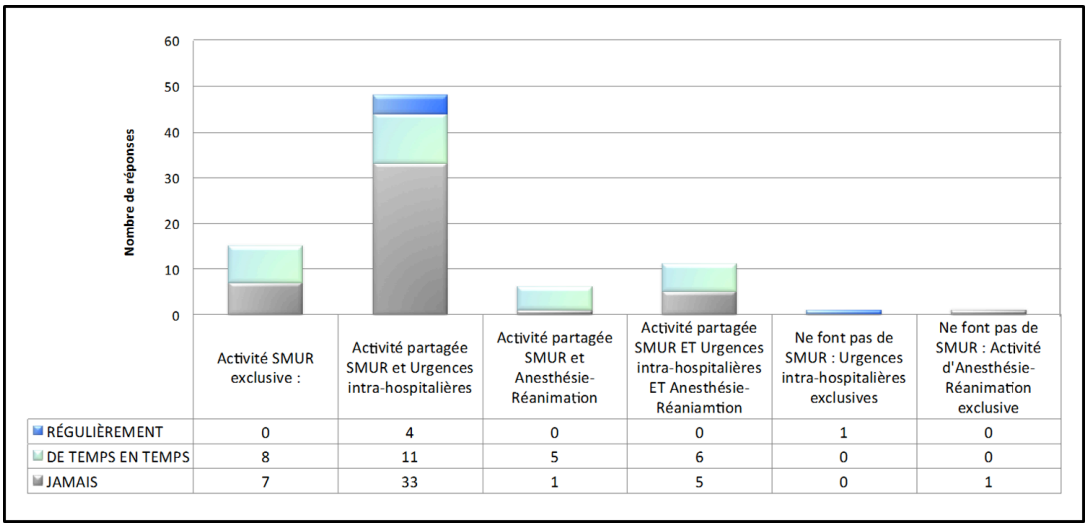
Être sénior (Médecine d'Urgence ou Anesthésie-Réanimation) **et utiliser le Gamma-OH** (de temps en temps ou régulièrement) **sont associés significativement** : *p = 0,004* (*Graphe 3*).



	Âge < 30 ans	30 à 34 ans	35 à 39 ans	40 à 49 ans	50 ans et plus	Sénior de Médecine d'Urgence	Sénior d'Anesthésie - Réanimation	DESC Médecine d'Urgence	Interne Anesthésie Réanimation
	ÂGE DES PRATICIENS AYANT RÉPONDU AU QUESTIONNAIRE :					STATUTS DES PRATICIENS AYANT RÉPONDU AU QUESTIONNAIRE :			
RÉGULIÈREMENT	0	0	2	2	1	4	1	0	0
DE TEMPS EN TEMPS	8	7	4	5	6	19	11	0	0
JAMAIS	6	10	5	14	12	32	6	8	1

Graphe 3 : Âge et statut des praticiens

Une **activité extrahospitalière (SMUR)** est exercée par 96% de la population ayant répondu au questionnaire. La plupart ont une **activité partagée** (80%) dont plus de la moitié (59%) entre le SMUR et les urgences intra-hospitalières (*Graphe 4*).



	Activité SMUR exclusive :	Activité partagée SMUR et Urgences intra-hospitalières	Activité partagée SMUR et Anesthésie-Réanimation	Activité partagée SMUR ET Urgences intra-hospitalières ET Anesthésie-Réaniamtion	Ne font pas de SMUR : Urgences intra-hospitalières exclusives	Ne font pas de SMUR : Activité d'Anesthésie-Réanimation exclusive
RÉGULIÈREMENT	0	4	0	0	1	0
DE TEMPS EN TEMPS	8	11	5	6	0	0
JAMAIS	7	33	1	5	0	1

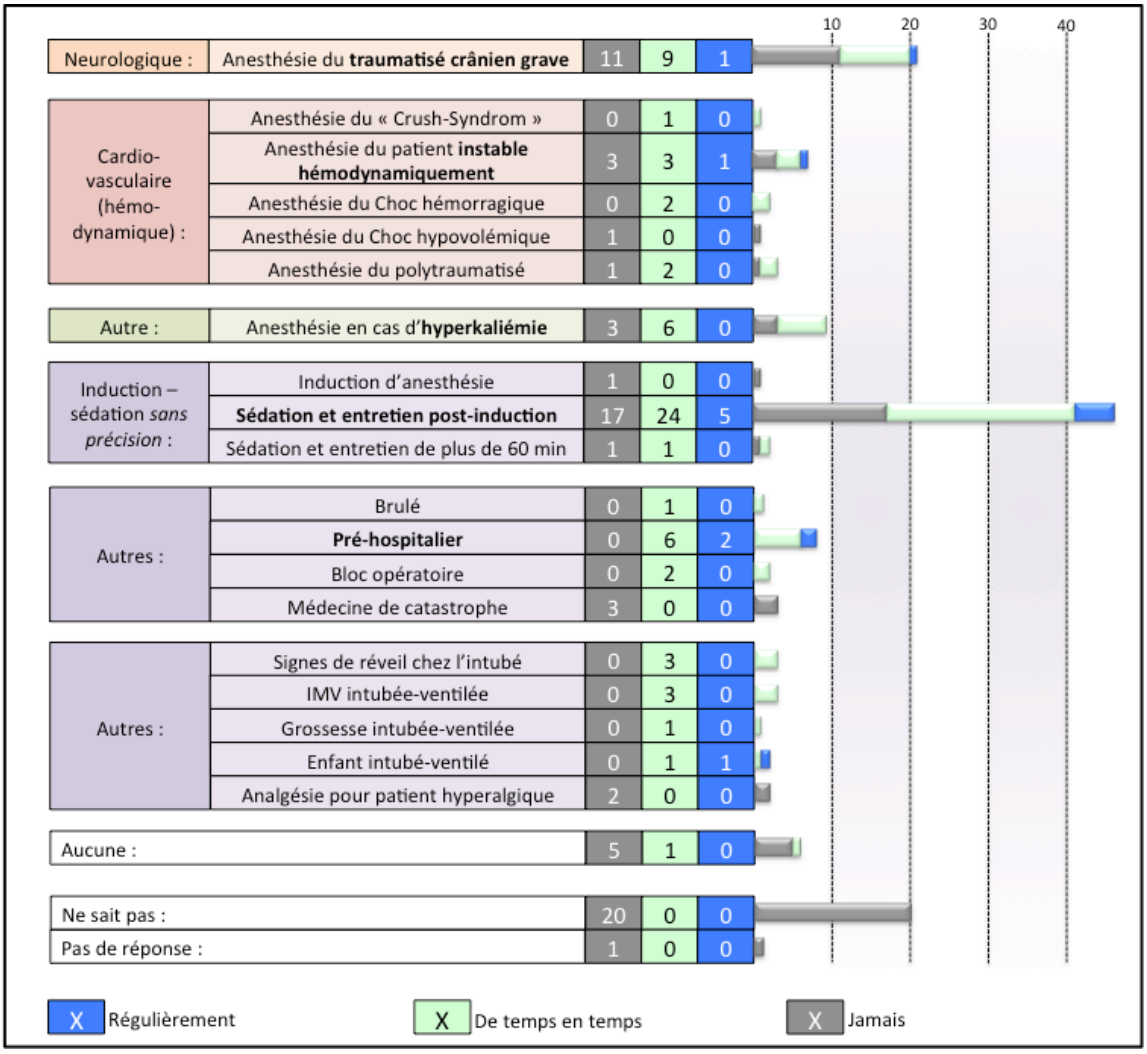
Graphe 4 : Type d'activité exercée

3.2 DONNÉES CLINIQUES :

3.2.1 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

Plus des trois quart (83%) des utilisateurs du Gamma-OH l'indiquent dans la sédation et l'entretien post-induction. L'anesthésie du traumatisé crânien grave et la crainte de l'hyperkaliémie sont rapportés par, respectivement, 29% et 17% d'entre eux (*Graphe 5*).

D'autres éléments sont donnés en indication par les utilisateurs du Gamma-OH : le pré-hospitalier (23 %) et l'anesthésie du patient instable au plan hémodynamique (11%) (*Graphe 5*).



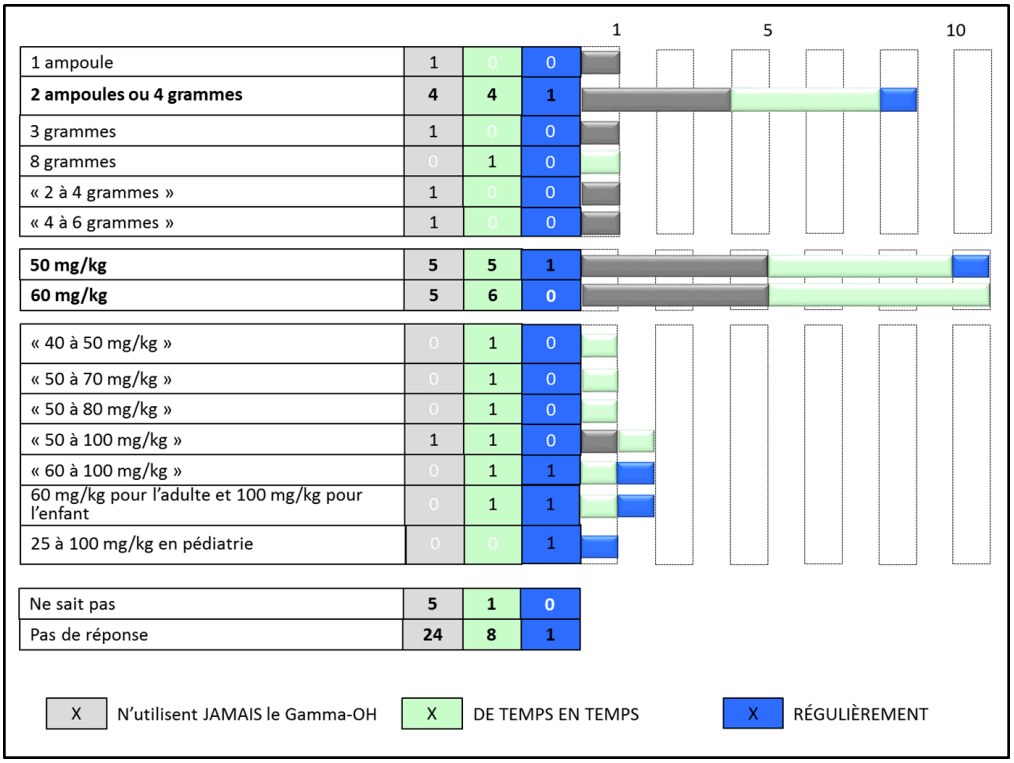
Graphe 5 : Indications du Gamma-OH (selon les praticiens ayant répondu à l'enquête)

Le seul item côté « FAUX » est « analgésie pour patient hyperalgique ». Le taux de réponses correctes est de **98%**. Aucune association significative n'a été démontrée entre utilisation du Gamma-OH et le fait de donner une réponse « FAUX » ($p = 0,08$).

3.2.2 POSOLOGIE :

3.2.2.1 POSOLOGIE D'INDUCTION :

Nous constatons que, **parmi ceux utilisant le Gamma-OH, la moitié des réponses (49 %) correspond à une posologie comprise de 50 ou 60 mg/kg** dont : 50 mg/kg (17 %), 60 mg/kg (17 %) et « 2 ampoules » (14 %) (*Graphe 6*).



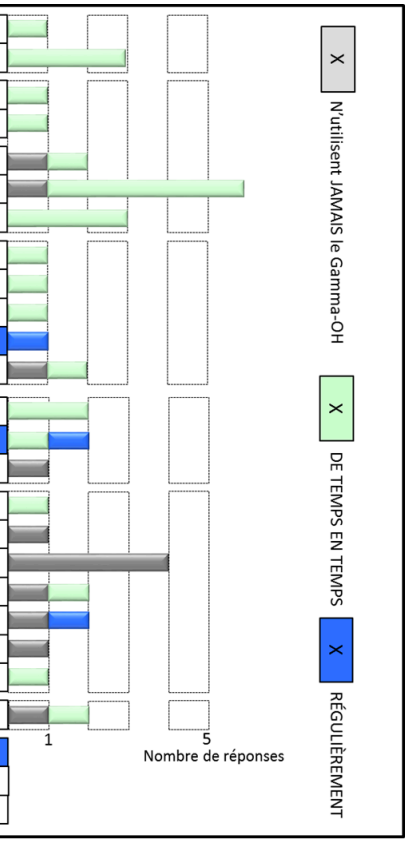
Graphe 6 : Posologie d'induction du Gamma-OH (selon les praticiens ayant répondu à l'enquête)

Ont été considérées comme « VRAI » les réponses comprises entre 50 et 70 mg/kg chez l'adulte (et les posologies égales à 100 mg/kg chez l'enfant). Le taux de réponses « VRAI » est de **74%**. L'association entre l'utilisation du Gamma-OH et donner une réponse vraie est non-significative : $p = 0,75$.

3.2.2.2 POSOLOGIE POUR L'ENTRETIEN :

Environ la moitié (46%) des utilisateurs de Gamma-OH donne une posologie comprise entre 20 et 50 mg/kg ou mg/kg/h (*Graphe 10*).

	N'utilisent JAMAIS le Gamma-OH	DE TEMPS EN TEMPS	RÉGULIÈREMENT
3 grammes	0	1	0
4 grammes	**0**	**3**	**0**
« 3 à 4 grammes »	0	1	0
« 4 à 6 grammes »	0	1	0
25 mg/kg	1	1	0
30 mg/kg	**1**	**5**	**0**
50 mg/kg	**0**	**3**	**0**
« 20 à 30 mg/kg »	0	1	0
« 25 à 35 mg/kg »	0	1	0
« 25 à 40 mg/kg »	0	1	0
« 20 à 50 mg/kg »	0	0	1
« 25 à 50 mg/kg »	1	1	0
1 ampoule	0	2	0
1 ampoule toutes les 45 à 90 minutes	0	1	1
2 ampoules	1	0	0
25 mg/kg toutes les 30 minutes	0	1	0
15 à 30 mg/kg/h	1	0	0
30 mg/kg/h	**4**	**0**	**0**
50 mg/kg/h	1	1	0
25 à 50 mg/kg/h	1	0	1
1 gramme par heure	1	0	0
2 grammes par heure	0	1	0
Demi-dose d'induction	**1**	**1**	**0**
Pas de réponse	26	3	2
Ne sait pas	7	1	0
Exclusion donnée	1	1	0



Graphe 7 : Posologie d'entretien du Gamma-OH (selon les praticiens ayant répondu à l'enquête)

Ont été considérées « VRAI » les posologies comprises entre 20 et 50 mg/kg/h et la réponse « demi-dose d'induction ». Trois quarts des répondants (**76%**) donnent une réponse en rapport avec les données de l'agence du médicament (ANSM).

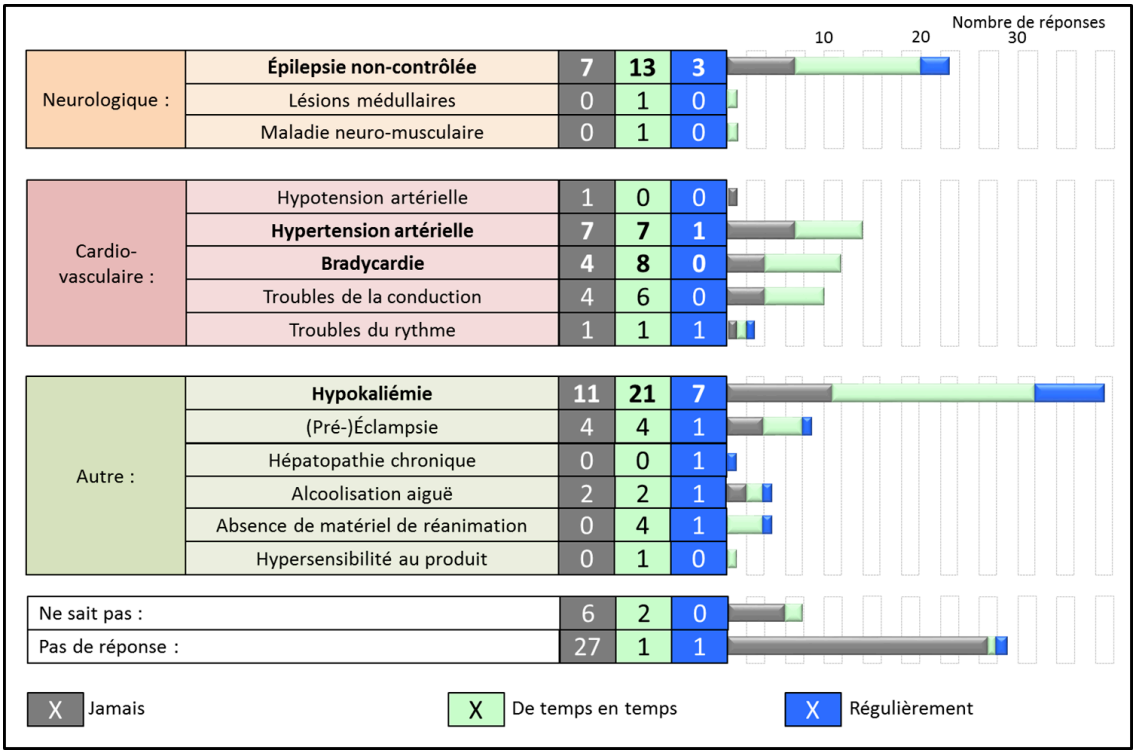
Donner une réponse « VRAI » et utiliser le Gamma-OH (de temps en temps ou régulièrement) sont associés de manière significative : $p = 0,03$.

3.2.3 CONTRE-INDICATIONS :

60% des utilisateurs de Gamma-OH donnent l'hypokaliémie comme contre-indication à l'utilisation du produit (*Graphe 8*).

Les contre-indications d'ordre neurologique sont données par 30% des répondants dont l'**épilepsie non-contrôlée** évoquée par 46% des utilisateurs du Gamma-OH (*Graphe 8*).

Pour près de la moitié (49%), les contre-indications du Gamma-OH sont cardiovasculaires avec, entre autre, l'hypertension artérielle, la bradycardie et les troubles de la conduction intracardiaque : respectivement 18, 15 et 11% (*Graphe 8*).



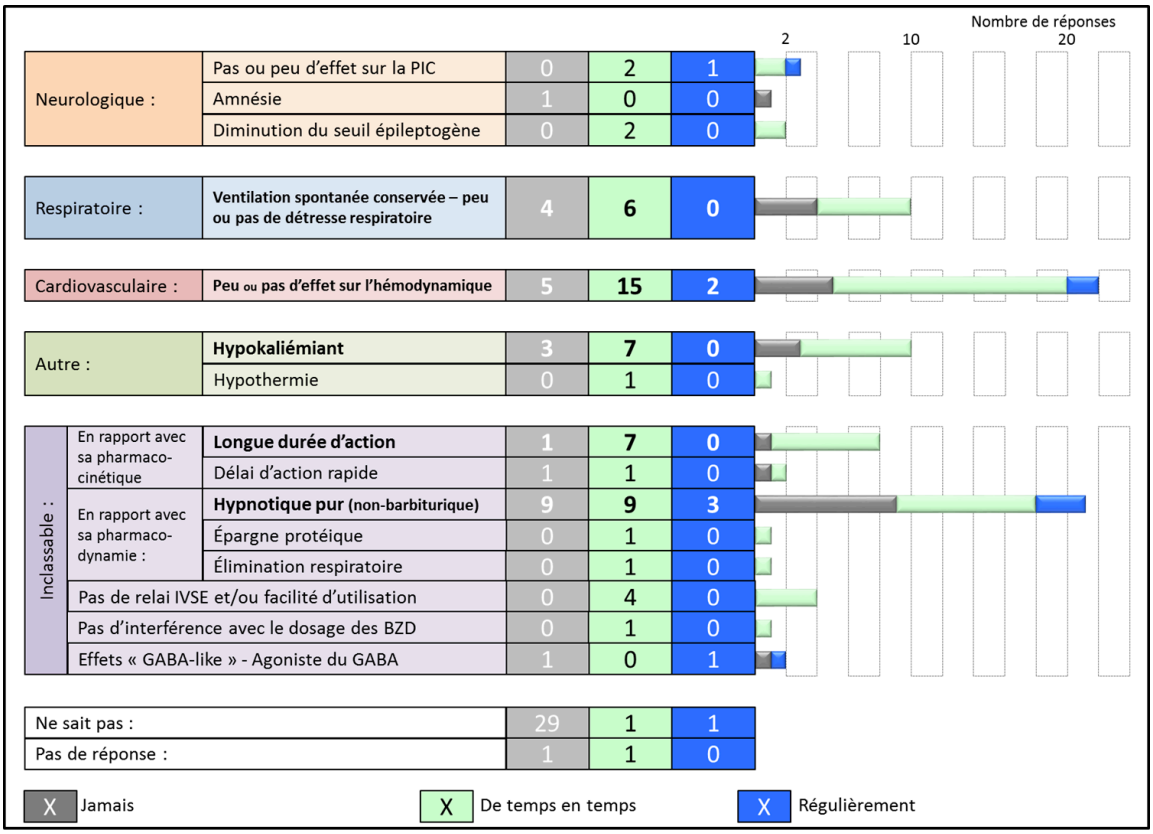
Graphe 8 : Contre-indications du Gamma-OH (selon les praticiens ayant répondu à l'enquête)

Les réponses ayant été « FAUX » sont : « lésions médullaires », « maladie neuromusculaire », « hypotension artérielle », « trouble du rythme » et « hépatopathie chronique ». Nous retrouvons **96%** de réponses « VRAI ». L'association entre l'utilisation du Gamma-OH et donner une réponse correcte est non-significative : $p = 0,6$.

3.2.4 PROPRIÉTÉS :

Environ la moitié (49%) des utilisateurs de Gamma-OH donne pour propriété son absence (ou le peu) d'effet sur l'hémodynamique (*Graphe 9*).

Parmi eux, au plan respiratoire, 17% donne la conservation d'une **ventilation spontanée** ou l'absence de détresse respiratoire comme propriété du γ-OH et 20% citent son caractère **hypokaliémiant** (*Graphe 9*).



Graphe 9 : Propriétés du Gamma-OH (selon les praticiens ayant répondu à l'enquête)

La cotation des réponses est retrouvée dans le *Tableau 2*. Nous retrouvons **89%** de réponses « VRAI ». L'association entre l'utilisation du Gamma-OH et donner une réponse correcte et/ou imprécise est non-significative : $p = 0,55$.

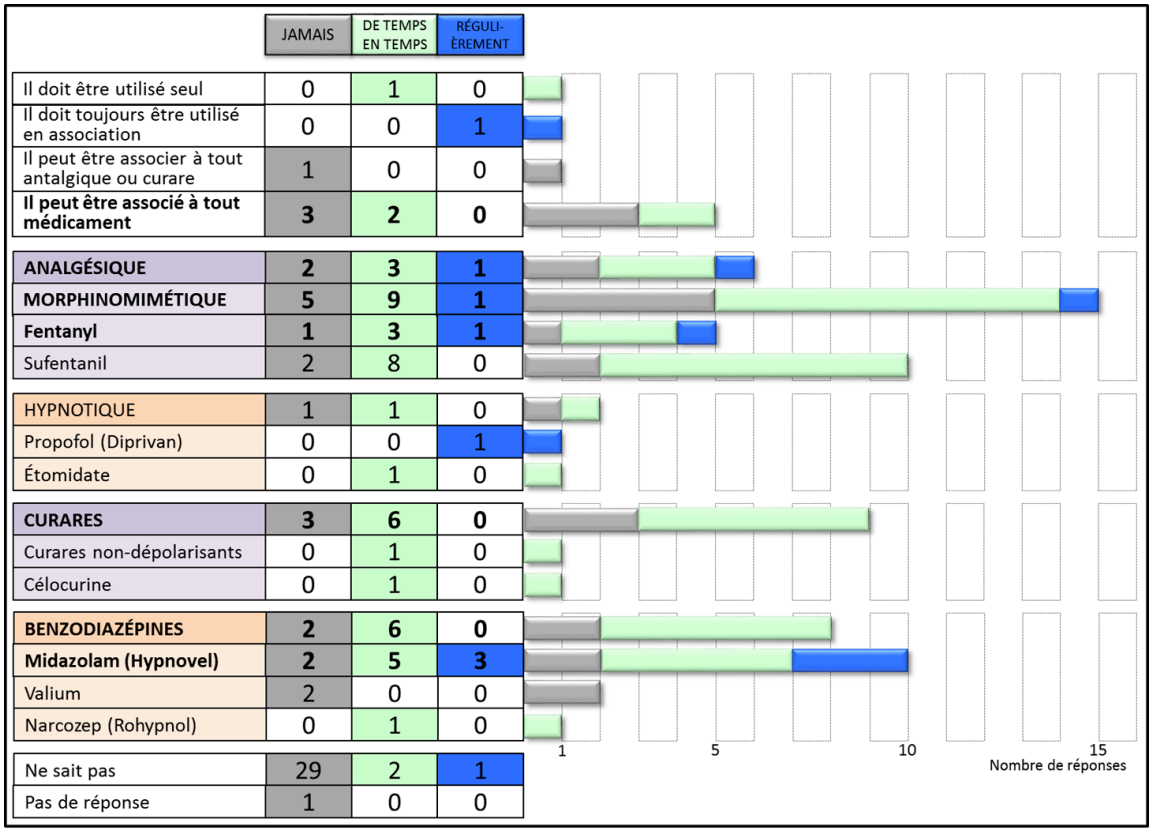
« VRAI »	
Évoquée de manière explicite dans les données de l'ANSM :	*Évoquée de manière indirecte ou implicite dans les données de l'ANSM :*
Pas de relai IVSE – Facilité d'utilisation	Pas d'interférence avec le dosage des benzodiazépines
Hypnotique (non-barbiturique)	Longue durée d'action
Hypokaliémiant	Peu ou pas d'effet sur l'hémodynamique
Élimination respiratoire	VS conservée
	Peu ou pas de détresse respiratoire
	Effets « GABA-like » - Agoniste du GABA

« FAUX »	
Délai d'action rapide	
Diminution du seuil épileptogène	
Non-évoquéss dans les données de l'ANSM (mais évoquées dans d'autres données de la littérature scientifique)	Peu ou pas d'effet sur la PIC
	Hypothermie
	Épargne protéique
	Amnésie

Tableau 2 : Cotation des réponses concernant les propriétés du Gamma-OH

3.2.5 ASSOCIATIONS :

Environ **trois quarts des utilisateurs de Gamma-OH (74%) l'associent à un Morphinomimétique**, 40% à une Benzodiazépine et 23% aux curares. (*Graphe 10*).



Graphe 10 : Associations possibles avec le Gamma-OH (selon les praticiens ayant répondu à l'enquête)

Les réponses côtées « FAUX » sont « il peut être utilisé seul » et « il peut être associé à tout médicament. Nous retrouvons **93%** de réponses « VRAI ». L'association entre l'utilisation du Gamma-OH et donner une réponse correcte est non-significative : $p = 0,76$ (*Graphe 16*).

3.2.6 INCONVÉNIENTS :

Nous constatons que 26% des utilisateurs du Gamma-OH citent des inconvénients d'ordre neurologique dont l'**épilepsie**: 14% (*Graphe 11*).

20% d'entre eux rapportent des inconvénients d'ordre cardiovasculaire, majoritairement la **bradycardie** : 14% (*Graphe 11*).

L'**hypokaliémie** est citée par 15% des praticiens ayant répondu à l'enquête dont 26% des utilisateurs du Gamma-OH (*Graphe 11*).

		JAMAIS	DE TEMPS EN TEMPS	RÉGULI-ÈREMENT
Neurologique	**Épilepsie**	**2**	**5**	**0**
	Clonies	0	3	0
	Hypotension intracrânienne	0	1	0
Respiratoire	Dépression respiratoire	0	1	0
Cardio-vasculaire	**Bradycardie**	**5**	**5**	**0**
	Dépression myocardique transitoire	0	1	0
	Hypertension artérielle	1	0	0
	Hypotension artérielle	3	1	0
Autre – Métabolique	**Hypokaliémie**	**3**	**9**	**0**
	Hypernatrémie	1	2	0
Autre	Hypersialorrhée	1	0	0
Inclassable	Longue durée d'action	1	1	1
	Absence d'action antalgique	0	1	0
	Incapacité à lever rapidement les sédations – Difficultés à monitorer l'anesthésie	0	3	0
	Non-utilisable pour l'induction d'anesthésie peu profonde	4	1	0
	Non-utilisable seul	2	2	0
	Toxicomanie	1	0	0
	Méconnu ou indisponible	1	0	1
Donnée exclue		1	0	0
Ne sait pas		6	0	1
Pas de réponse		26	7	2

Graphe 11 : Inconvénients du Gamma-OH (selon les praticiens ayant répondu à l'enquête)

La cotation des réponses est résumée dans le *Tableau 7*. Nous retrouvons **71%** de réponses « VRAI ». L'association entre l'utilisation du Gamma-OH et donner une réponse correcte est non-significative : *p = 0,14* (*Graphe 14*).

Réponses cotées « FAUX »	
	Non-évoquées dans les données de l'ANSM (mais évoquées dans d'autres données de la littérature scientifique)
- Dépression myocardique transitoire, - Détresse respiratoire, - Hypotension intracrânienne, - Hyper-sialorrhée, - Toxicomanie - Méconnu ou non-disponible	- Non-utilisable pour l'induction d'anesthésie peu profonde - Méconnu ou non-disponible

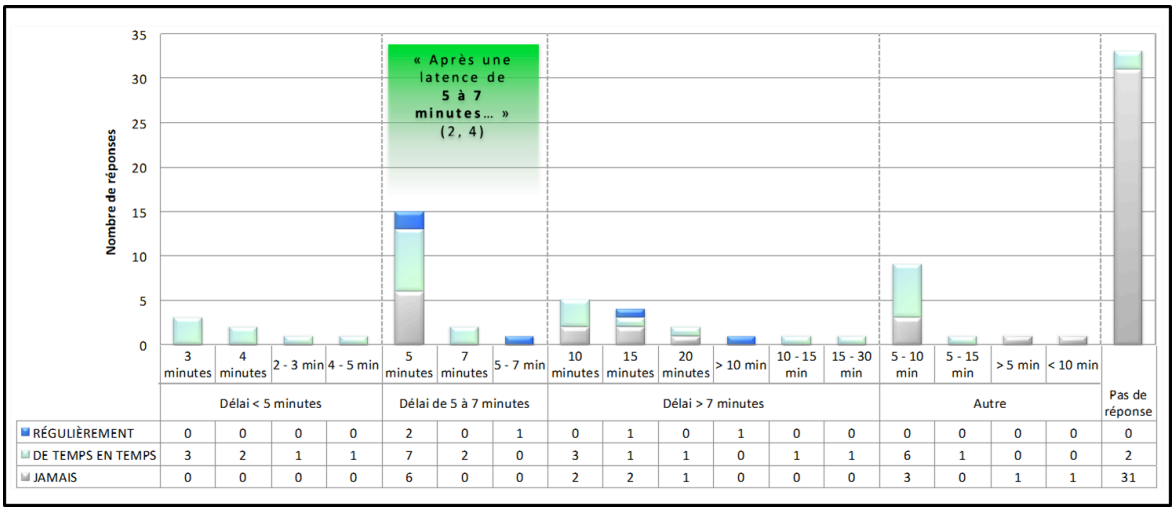
Tableau 3 : Cotation des réponses (concernant les inconvénients du Gamma-OH)

3.3 PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES :

3.3.1 DÉLAI D'ACTION :

Nous constatons qu'**un peu moins des trois quarts des utilisateurs du Gamma-OH (71%) donnent un délai d'action compris entre 5 et 15 minutes** (Graphe 12).

Parmi ceux qui l'utilisent, **plus d'un tiers (34%) pensent qu'il est compris entre 5 et 7 minutes** (*Graphe 12*).



	3 minutes	4 minutes	2 - 3 min	4 - 5 min	5 minutes	7 minutes	5 - 7 min	10 minutes	15 minutes	20 minutes	> 10 min	10 - 15 min	15 - 30 min	5 - 10 min	5 - 15 min	> 5 min	< 10 min	Pas de réponse
	Délai < 5 minutes				Délai de 5 à 7 minutes			Délai > 7 minutes						Autre				
RÉGULIÈREMENT	0	0	0	0	2	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
DE TEMPS EN TEMPS	3	2	1	1	7	2	0	3	1	1	0	1	1	6	1	0	0	2
JAMAIS	0	0	0	0	6	0	0	2	2	1	0	0	0	3	0	1	1	31

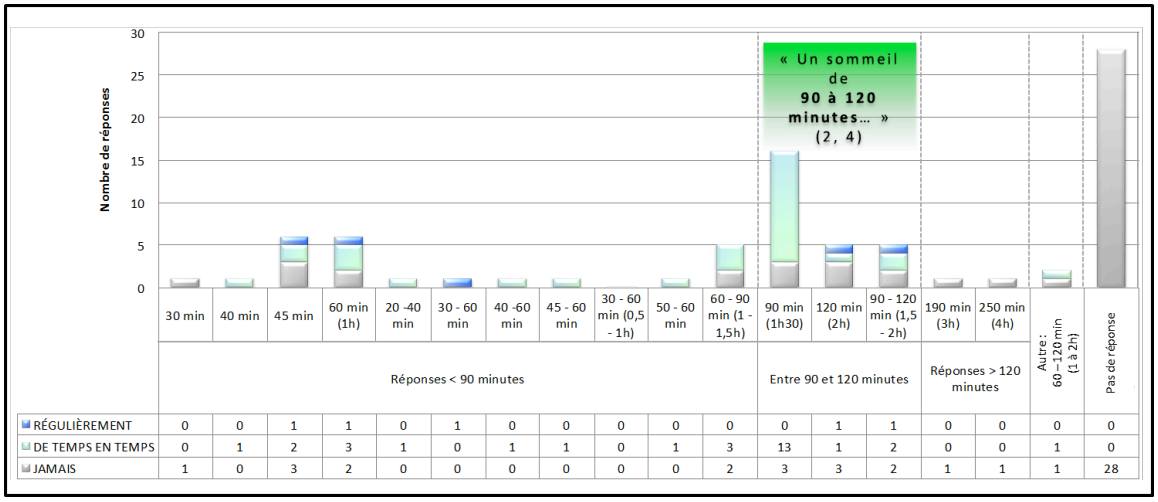
Graphe 12 : Délai d'action du Gamma-OH (selon les praticiens ayant répondu à l'enquête)

Les réponses ayant été considérées comme « VRAI » sont : « 5 minutes » ; « 7 minutes » et « 5 – 7 min ». Nous retrouvons environ un tiers de réponses correctes : **35%**. Utiliser le Gamma-OH (de temps en temps ou régulièrement) et donner une réponse « VRAI » ne sont pas associés de manière significative : $p = 0,82$.

3.3.2 DURÉE D'ACTION :

Nous observons qu'**un peu moins des trois quarts des utilisateurs du Gamma-OH (71%) donnent une durée d'action comprise entre 60 et 120 minutes** (Graphe 13).

La moitié (51%) de ceux qui l'utilisent dans leur activité quotidienne pense que sa durée d'action est comprise entre 90 et 120 minutes (*Graphe 13*).



	30 min	40 min	45 min	60 min (1h)	20 -40 min	30 - 60 min	40 -60 min	45 - 60 min	30 - 60 min (0,5 - 1h)	50 - 60 min	60 - 90 min (1 - 1,5h)	90 min (1h30)	120 min (2h)	90 - 120 min (1,5 - 2h)	190 min (3h)	250 min (4h)	Autre : 60 – 120 min (1 à 2h)	Pas de réponse
	Réponses < 90 minutes											Entre 90 et 120 minutes			Réponses > 120 minutes			
RÉGULIÈREMENT	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
DE TEMPS EN TEMPS	0	1	2	3	1	0	1	1	0	1	3	13	1	2	0	0	1	0
JAMAIS	1	0	3	2	0	0	0	0	0	0	2	3	3	2	1	1	1	28

Graphe 13 : Durée d'action du Gamma-OH (selon les praticiens ayant répondu à l'enquête)

Les réponses ayant été considérées comme « VRAI » sont : « 90 minutes » ; « 120 minutes » et « 90 – 120 min ». Nous retrouvons environ un tiers de réponses correctes : **32%**. Utiliser le Gamma-OH (de temps en temps ou régulièrement) et donner une réponse « VRAI » ne sont pas associer de manière significative : $p = 0,51$.

3.4 SYNTHÈSE DES RÉSULTATS :

Le *Tableau* 4 et la *Figure 4* synthétisent les résultats de l'enquête.

	Résultats :	Comparaison aux données de l'agence du médicament (ANSM) :
Utilisation du Gamma-OH :	**43 % utilisent le Gamma-OH**	
Population étudiée :	82 questionnaires analysés Exercent dans un CHU : 59 % ; exercent au sein d'un **SMUR : 96%** ***Association significative*** entre **utiliser le Gamma-OH** et **être sénior** (*p = 0,04*)	
Non-utilisation du Gamma-OH :	Ne l'utilisent pas car il **ne fait pas parti de leur pharmacie : 70 %** ***Association significative*** entre **ne pas utiliser le Gamma-OH** et : - **Ne pas répondre à une ou plusieurs questions** (*p = 0,003*) ; - **Ne répondre à aucune des questions** posées (*p < 0,01*)	
Indications :	Sédation et entretien post-induction : 83 % ; **traumatisé crânien grave : 29 %** ; hyperkaliémie : 17 %	« VRAI » = 98 %
Posologie d'induction :	**50 ou 60 mg/kg ou 2 ampoules : 49 %**	« VRAI » : 74 %
Posologie pour l'entretien :	**Posologie comprise entre 20 et 50 mg/kg/h : 46 %**	« VRAI » = 76 % ***Association significative*** entre **utiliser le Gamma-OH** et donner une réponse « **VRAI** » (*p = 0,03*)
Contre-indications :	**Hypokaliémie : 60%** ; **Epilepsie non-contrôlée : 46 %** ; Bradycardie : 23 % ; HTA : 23 %	« VRAI » = 96 %
Propriétés :	**Peu ou pas d'effet sur l'hémodynamique : 49 % ;** Conservation d'une ventilation spontanée : 17 % ; Hypokaliémiant : 20 %	« VRAI » = 89 %
Associations :	**Morphinomimétiques : 74 %** ; Benzodiazépines : 40 % ; Curares : 23 %	« VRAI » = 93 %
Inconvénients :	Hypokaliémie : 15 % ; Epilepsie : 14 % ; Bradycardie : 14 %	« VRAI » = 71%
Délai d'action :	**5 à 15 minutes : 71 %** ; 5 à 7 minutes : 34 %	« VRAI » = 35 %
Durée d'action :	**60 à 120 minutes : 71 %** ; 90 à 120 minutes : 51 %	« VRAI » = 32 %

Tableau 4 : Synthèse des résultats

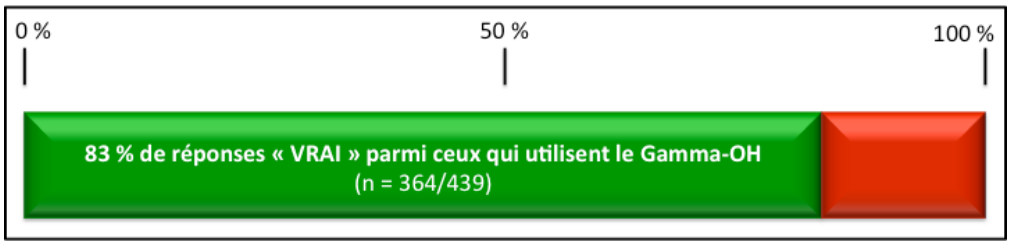


Figure 4 : Réponses "VRAI" chez ceux qui utilisent le Gamma-OH de temps en temps ou régulièrement

4 DISCUSSION :

4.1 AVANTAGES ET LIMITES DE LA MÉTHODE :

4.1.1 RÉSULTAT PRINCIPAL ET IMPLICATION MAJEURE :

Notre enquête a permis de confirmer que **le Gamma-OH est un hypnotique utilisé en Médecine d'Urgence**. Une des indications relevée est le traumatisé crânien. Dans notre étude, ceux qui l'utilisent de temps en temps semblent connaître les données scientifiques disponibles concernant la molécule.

4.1.2 LIMITES :

Un des biais potentiel de l'étude est que les médecins ayant répondu au questionnaire sont, intéressés par le sujet. Il existe, de ce fait, une probable sur-sélection de ceux portant un intérêt au Gamma-OH.

Notre étude manque de puissance (82 questionnaires analysés).

Le principal biais de mesure de notre étude est que beaucoup parmi ceux n'utilisant jamais le Gamma-OH n'ont pas donné de réponse à plusieurs questions (*Graphe 23*). Il existe, probablement, une erreur dans la mesure de la force de l'association qui peut aller dans les deux sens : sur- ou sous-estimation.

Nous ne pouvons affirmer, avec certitude, que les médecins ayant répondu au questionnaire, ne se sont pas aidés de supports (internet, ouvrage, article, autre) pour répondre aux questions posées. La mesure des connaissances des praticiens est, potentiellement, biaisée et ne reflète pas de manière certaine l'utilisation qui en faite en pratique courante.

Certaines questions, en particulier celles relatives aux associations possibles avec le Gamma-OH (*Graphe 10*), semblent avoir été mal comprises ou mal posées. Il s'agit de questions ouvertes et probablement trop imprécises.

Les principales limites de notre étude sont, donc :

- Un **manque de puissance** (faible nombre de questionnaires analysés)
- Les réponses données sont sur un **mode déclaratif**.

4.1.3 INTÉRÊTS :

4.1.3.1 APPORT D'ÉLÉMENTS NOUVEAUX :

Le principal avantage de notre étude est l'**apport d'éléments nouveaux** concernant le Gamma-OH en Médecine d'Urgence :

- Sa fréquence d'utilisation (*Graphe 1*),
- Les connaissances qu'ont les praticiens qui l'utilisent (*Graphes 5 à 14*),
- Les raisons et les circonstances qui le font prescrire (*Graphes 5*),
- Les points de discordances :
    - Entre les données disponibles et la pratique qui en est faite, notamment dans le cadre particulier du pré-hospitalier (*Graphes 5 à 14*) (2,4)
    - Entre les différents prescripteurs (*Graphes 5 à 14*).

Cet apport d'éléments nouveaux s'inscrit dans une littérature sur le sujet qui est peu conséquente et ancienne (*Annexe 2*).

Notre enquête **confirme que le Gamma-OH n'est pas une molécule abandonnée** en Médecine d'Urgence (*Graphe 1*) et nous donne des **bonnes approximations** des connaissances des médecins et de l'utilisation qui en est faite en Médecine d'Urgence.

4.1.3.2 SIGNIFICATIVITÉ ET REPRÉSENTATIVITÉ :

Nous cherchions à établir un état des lieux sur les connaissances et l'utilisation du Gamma-OH en Médecine d'Urgence en France. Notre échantillon semble **représentatif** car tous exercent une activité d'Urgence extra- et/ou intra-hospitalière et le questionnaire a été diffusé à l'échelle nationale (*Figure 1*).

Par ailleurs, **nos résultats rejoignent ceux d'études antérieures** faites sur d'autres critères, en autres :

- Intérêt porté au Gamma-OH en neuro-traumatologie, dans le choc, l'hyperkaliémie et chez le polytraumatisé (*Graphe 5*) [8-9,14],
- Dans notre enquête, 39% déclarent que le γ-OH ne fait pas partie de leur pharmacie (*Graphe 2*). Ces résultats sont concordants avec des données antérieures selon lesquelles il ferait partie de la pharmacie de la moitié des SMUR [5].

Aucun questionnaire n'a été exclu. Le **recrutement** aura été spécifique.

4.2 LE GAMMA-OH EN MÉDECINE D'URGENCE :

4.2.1 UTILISÉ PAR LES MÉDECINS SÉNIORS :

Notre enquête a montré que seuls les séniors utilisaient le Gamma-OH (Graphe 3).Ce résultat était significatif. Plusieurs éléments peuvent expliquer ce résultat :

- D'une part, utiliser le Gamma-OH rest un acte peu fréquent. Des connaissances approfondies, acquises par l'expérience pratique et clinique, permettant à un **médecin et à une équipe expérimentés** sont nécessaires :
    - Molécule peu étudiée dans la littérature et aux propriétés singulières :
        - **Délai d'action long** : l'injection de Gamma-OH doit s'anticiper puisque ses effets n'apparaissent qu'à 5 – 7 minutes [8-10,14] ;
        - **Longue durée d'action** [8-10,14] ;
        - Effets secondaires : pas de certitude réelle sur son absence de variation tensionnelle, bradycardie, hypokaliémie induite [2,4,8,10].
    - Dans des indications particulières : traumatisé crânien grave et anesthésie en pré-hospitalier [2,4].
- D'autre part, la **transmission du savoir** sur l'usage et les caractéristiques de cette molécule sont, vraisemblablement, la seule façon d'acquérir des connaissances pratiques sur le Gamma-OH : littérature pauvre et ancienne (*Annexe 2*), pas de recommandation sur son utilisation, pas de place réelle déterminée [9,13,15-16,19-21,28]. Le γ-OH **n'est plus utilisé couramment depuis plusieurs dizaines d'années**.

Utiliser le Gamma-OH peut représenter un risque pour un médecin peu expérimenté : pour le patient (mésusage de la molécule) et pour le praticien lui-même (médicolégal : méconnaissances de la molécule, utilisation en dehors des recommandations de bonne pratique…).

Nous avons noté que ces médecins séniors qui utilisent le Gamma-OH en Médecine d'Urgence ont des connaissances sur les données cliniques et pharmacologiques de la molécule (83 % de réponses « VRAI » d'après le *Graphe 14*). En revanche, nous ne pouvons conclure sur les résultats considérés comme « FAUX » :

- S'agit-il d'une méconnaissance, d'un mésusage du Gamma-OH ?
- Ou, au contraire, notre étude met-elle en évidence que les **données de l'ANSM ne sont pas les seules données guidant la prescription de la molécule en Médecine d'Urgence** ?

4.2.2 DANS QUELLES INDICATIONS ET POURQUOI ?

4.2.2.1 LE TRAUMATISÉ CRÂNIEN GRAVE :

29 % des utilisateurs du Gamma-OH donnent pour indication le traumatisé crânien grave (*Graphe 5*). Ce résultat est concordant avec les données de la littérature [2,4-5,8,10,14]. Les principaux arguments justifiant ce type d'utilisation sont résumés ci-après :

- **Prévention des agressions cérébrales secondaires d'origine systémique**
  - **Stabilité tensionnelle** [8-10,12] :
    - À la phase initiale il pourrait être responsable d'une hypotension par vasodilatation suivie d'une hypertension centrale fugace. La littérature disponible lui octroie, dans l'ensemble, une stabilité tensionnelle. Les données restent insuffisantes à ce sujet.
    - Son utilisation en Médecine d'Urgence se fait dans un contexte d'entretien de la sédation, il concourrait de cette manière à lutter contre une hypertension liée à une sédation insuffisante.
  - En dehors de l'hypokaliémie, il n'est pas décrit, dans la littérature, d'autre trouble métabolique induit par le Gamma-OH (l'hypernatrémie n'apparaitrait qu'en cas d'injections répétées, hors contexte d'utilisation en Médecine d'Urgence [9]).

- **Prévention des agressions d'origine intracrânienne** [9-10,13,21-24] :
  - Il serait le seul hypnotique à **diminuer la PIC** et à **préserver la PAM** : en 1995, au terme d'une étude menée sur 10 patients, l'équipe menée par B. Grenier a démontré que le Gamma-OH était susceptible de corriger une situation hémo-métabolique intracérébrale à risque ischémique tout en diminuant la PIC et en préservant la PAM (22, *Annexe 4*).
  - Il n'a pas d'effet secondaire épileptique décrit aux doses utilisées en clinique,
  - Il assurerait une neuro-protection chez le rat en état d'ischémie cérébrale transitoire et agirait sur la régulation du métabolisme énergétique.

4.2.2.2 LE CHOC HYPOVOLÉMIQUE ET LE POLYTRAUMATISÉ :

Dans notre enquête, le patient instable au plan hémodynamique (11 %), le choc hémorragique ou le crush-syndrome ou le polytraumatisé (14 %) comme indication par ceux qui déclarent l'utiliser.

Des études complémentaires son nécessaires pour préciser sa place dans ces situations en Médecine d'Urgence : absence d'indication formelle [2,4], recommandations d'experts ne le conseillant pas faute de données suffisantes [18].

À l'instar de la Médecine de Catastrophe [8], les avantages supposés du Gamma-OH dans ces pathologies sont :

- *Liés aux propriétés citées en 4.2.2.1* : **stabilité tensionnelle**, neuro-protection, stabilité respiratoire.
- *Liés aux spécificités de la médecine au pré-hospitalière* : installation inconfortable, conditionnement et transport du malade (4.2.3).
- *Liés aux situations* : patient **incarcéré ou ensevelis** (temps d'extraction long, risque de « crush-syndrome » ou d'hyperkaliémie).

S'ils étaient confirmés par des études complémentaires, ces propriétés pourraient faire discuter d'une place du Gamma-OH comme thérapeutique complémentaire dans la prise en charge du patient polytraumatisé.

4.2.3 UNE PLACE EN PRÉ-HOSPITALIER :

La plupart des médecins utilisant le Gamma-OH, dans notre enquête, exercent au sein d'un SMUR (*Graphe 4*).

Le Gamma-OH pourrait trouver sa place dans certaines situations propres au pré-hospitalier [8-10].

Il permettrait d'adapter, au mieux, la prise en charge en fonction d'un **environnement**, parfois hostile. L'économie d'un pousse-seringue et sa longue durée d'action de 90 minutes s'avéreraient utiles :

- Dans les transports (notamment héliportés) d'une durée d'une heure ou plus,
- Dans un environnement difficile :
  - délai long jusqu'à installation du patient vecteur de transport : quatrième étage sans ascenseur, intervention dans un champ ou une forêt, …
  - Intubé-ventilé incarcéré, …

Sa stabilité hémodynamique offrirait un **confort** dans l'entretien de l'anesthésie de certains patients dans une situation hémodynamique précaire.
Chez le traumatisé crânien grave et le traumatisé grave intubés en pré-hospitalier, il est possible d'observer des signes de réveil potentiellement liés à une sédation absente ou insuffisante ou inadaptée. Or, cela peut être à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité notamment chez le TCG par augmentation de la pression intracrânienne [13,20-21].
Le Gamma-OH, dans cette situation, pourrait trouver une place en tant que **complémentent hypnotique** améliorant la profondeur de la sédation (prévention des ACSOS) [2,4,11,18].

4.2.4 MAIS … :

4.2.4.1 LONG DÉLAI D'ACTION :

Son délai d'action long (de 5 à 7 minutes) est incompatible avec la nécessité d'efficacité et de rapidité d'une induction d'anesthésie en SMUR (*Graphe 19-20*) [2,4-5,8,11,17]. Il ne peut être utilisé qu'en **entretien d'une anesthésie, son utilisation doit être anticipée** en Médecine d'Urgence.

4.2.4.2 MANQUE DE DONNÉES DISPONIBLES :

Le Gamma-OH aurait des propriétés intéressantes confirmées par plusieurs études chez l'animal [3,9,10,21,25-26] mais son utilisation reste limitée du fait d'un **manque de référence disponibles** [18]. Aucune étude comparative randomisée sur l'être humain n'est disponible.

De plus, les références disponibles datent, pour beaucoup, de plus de vingt ans (*Annexe 2*).

Même si sa prescription dans le cadre de la neuro-traumatologie et en tant qu'adjuvant anesthésique est possible en Médecine d'Urgence [2,4], il convient de rappeler que, parmi l'ensemble des données publiées, **aucune ne discute de son utilisation chez le traumatisé crânien grave ou en pré-hospitalier** (utilisation en Obstétrique et en Anesthésie essentiellement). Il doit, de ce fait, rester, en l'état actuel, un produit à manier avec précautions.

Enfin, en comparant les données de la littérature il apparaît que plusieurs données sont incomplètes voir discordantes selon les sources utilisées :

- *Quelle posologie doit-on utiliser en Médecine d'Urgence ?*
    - Aucune donnée de la littérature ne traite d'une posologie particulière à utiliser dans cette spécialité.
    - Les références disponibles donnent une posologie d'entretien « égale à la demi-dose d'induction » [2,4,8,11-12].
    - Ne semble-t-il pas exister, chez les médecins ayant répondu à notre enquête, une confusion entre les posologies d'induction et d'entretien (*Graphes 6 et 7*).

- *Quid de la Bradycardie ?*
    - Initiale, pouvant être tolérée et régressant spontanément pour les uns [11] ;
    - Ou devant être prévenue pour certains auteurs par une prémédication par atropine [8,12].
    - Les questions en suspens sont : quelle est sa profondeur ? Combien de temps dure-t-elle ? Doit-elle être tolérée ou prévenue ?

- Pas de notion sur la *fréquence et de l'importance de la survenue des effets indésirables* décrits : hypokaliémie, … [2-4,8,10-12].
- Les *effets secondaires d'ordre neurologique* restent incertains : convulsions prévenues par un hypnotique pour les uns [2,4] ou absence d'effet secondaire convulsif aux doses utilisées en clinique pour les autres [3,11].

- Les *effets du Gamma-OH sur l'hémodynamique* n'ont été démontrés formellement que chez l'animal [3,11,17] et la parturiente (12).

4.3 PERSPECTIVES – LE « PROJET GAMMA-OH » :

4.3.1 JUSTIFICATION DU PROJET :

Notre étude a confirmé que le Gamma-OH, hypnotique non-barbiturique ancien et peu étudié, était utilisé en Médecine d'Urgence notamment chez le traumatisé crânien grave dans l'entretien d'une anesthésie.

Notre travail a permis de poser les bases d'un projet plus vaste dont l'objectif principal est, outre la confirmation des propriétés décrites, de **définir l'intérêt et la place du Gamma-OH en Médecine d'Urgence**, notamment en pré-hospitalier.

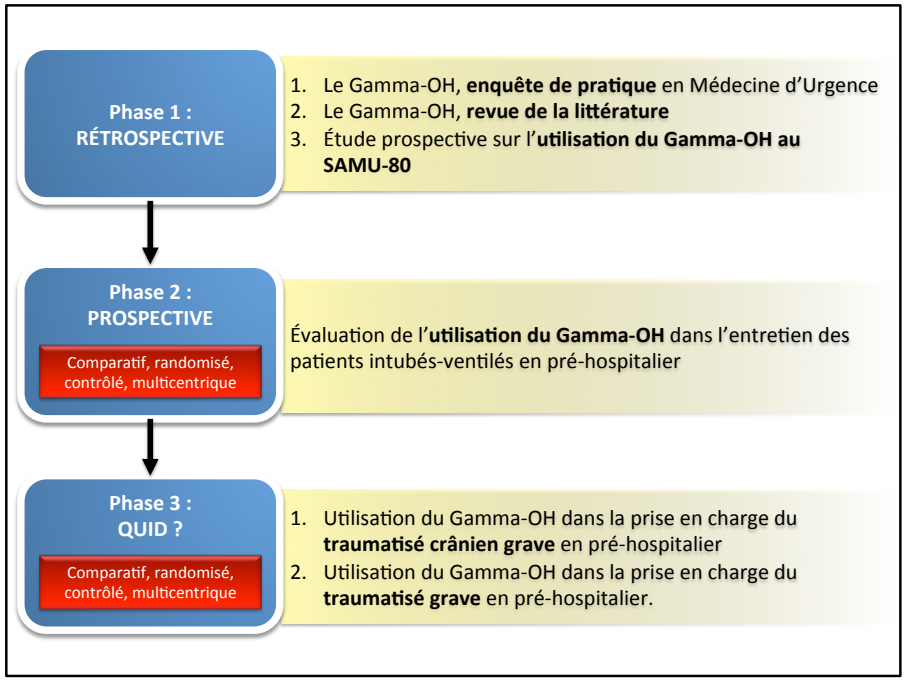
4.3.2 PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU PROJET :

Objectifs principal : Rechercher un ou des avantages à l'utilisation du Gamma-OH en adjuvant anesthésique dans l'entretien des patients intubés-ventilés en SMUR.

Objectifs secondaires :

- Confirmer les propriétés du γ-OH décrites dans notre étude et dans la littérature scientifique disponible.
- Protocoliser son utilisation notamment chez le traumatisé crânien grave.

Schéma du projet :



5 CONCLUSION :

Notre enquête a permis de confirmer que le Gamma-OH est un hypnotique utilisé en Médecine d'Urgence. Une des indications relevée est le traumatisé crânien.

Si des études complémentaires bien menées confirmaient nos hypothèses, il pourrait trouver une place dans l'entretien de l'anesthésie de certains patients en pré-hospitalier.

L'étude met en évidence que les données de l'ANSM ne sont pas les seules références guidant la prescription de la molécule dans cette discipline. Des études complémentaires sont nécessaires pour envisager une place certaine dans l'arsenal thérapeutique en Médecine d'Urgence, notamment en pré-hospitalier.

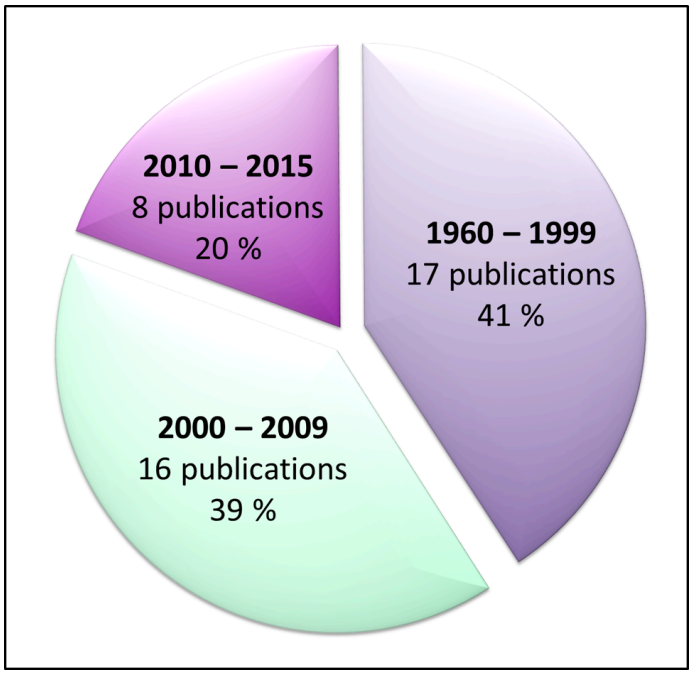
Nous débutons un projet de recherche dont l'objectif est de chercher si le Gamma-OH peut trouver à terme une place dans l'arsenal thérapeutique dans le cadre de l'entretien d'une anesthésie en pré-hospitalier.

ANNEXES :

ANNEXE 1 – Henri et Geneviève Laborit :

HENRI LABORIT 1914 – 1995	GENEVIEVE LABORIT 1914 – 1997
Chirurgien et neurobiologiste qui s'interessa à la neuraleptanalgésie ce qui le conduit à plusieurs découvertes : - 1951 : Il introduit le Chlorpromazine (Largactil), premier neuroleptique au monde; - 1952 : Il met au point la technique de « l'hibernation artificielle »; - 1961 : Il découvre le Gamma-OH	Femme du chirurgien Henri Laborit, elle exerçait la fonction d'Anesthésiste-Réanimateur. Elle participa à la mise au point du Gamma-OH qui fut l'objet de sa thèse en 1955. Elle fut la première à l'utiliser en Obstétrique. Elle participa, également, aux premiers transports de malades ventilés.

ANNEXE 2 – Dates de publication des références retrouvées :



ANNEXE 3 – Le questionnaire :

1. Dans quel(s) établissement(s) exercez-vous ?

2. Utilisez-vous le Gamma-OH (Hydroxy 4-butyrate de Sodium) dans votre activité quotidienne ?
jamais ; De temps en temps ; Régulièrement.

3. Si vous avez répondu « JAMAIS » à la question précédente, pour quelle(s) raison(s) ? (QCM)
Il ne fait pas parti de votre pharmacie ; Méconnaissance du produit ; Produit non-adpaté à l'urgence ; Problème(s) rencontré(s) avec le produit ; Autre(s), précisez : (mots-clés).

4. Quel âge avez-vous ?
< 30 ans ; 30 à 34 ans ; 35 à 39 ans ; 40 à 49 ans ; 50 ans et plus.

5. Vous êtes :
DESC de Médecine d'Urgence ; Interne d'Anesthésie-Réanimation ; Sénior de Médecine d'Urgence ; Sénior d'Anesthésie-Réanimation.

6. Depuis combien de temps exercez-vous en tant qu'INTERNE ?
1 an ; 2 ans ; 3 ans ; 4 ans ; 5 ans (et plus).

7. Depuis combien de temps exercez-vous en tant que SÉNIOR ?
< 5 ans ; 5 à 9 ans ; 10 à 19 ans ; 20 à 29 ans ; 30 ans et plus.

8. Quel est votre type d'activité ? (QCM)
urgences intra-hospitalières ; SMUR ; Réanimation ; Anesthésie.

9. Si vous avez répondu que vous aviez « rencontré des problèmes avec le produit », merci de préciser lequel(lesquels) : (Expression libre).

10. Quelle(s) est(sont) la(les) INDICATION(S) du Gamma-OH ? (mots-clés)

11. Quelle est la posologie du Gamma-OH pour l'INDUCTION ? (mots-clés)

12. Quelle est la posologie du Gamma-OH pour l'ENTRETIEN ? (mots-clés)

13. Quelle(s) est(sont) la(les) CONTRE-INDICATION(S) du Gamma-OH ? (mots-clés).

14. Quelle(s)est(sont) la(les) PROPRIÉTÉ(S) du Gamma-OH ? (mots-clés)

15. En ASSOCIATION avec qel(s) produit(s) peut-on utiliser le Gamma-OH ? (mots-clés)

16. Quel(s) est(sont) le(s) INCONVÉNIENT(S) du Gamma-OH ? (mots-clés).

17. Connaissez-vous le DÉLAI D'ACTION du Gamma-OH ? *Oui ; Non.*

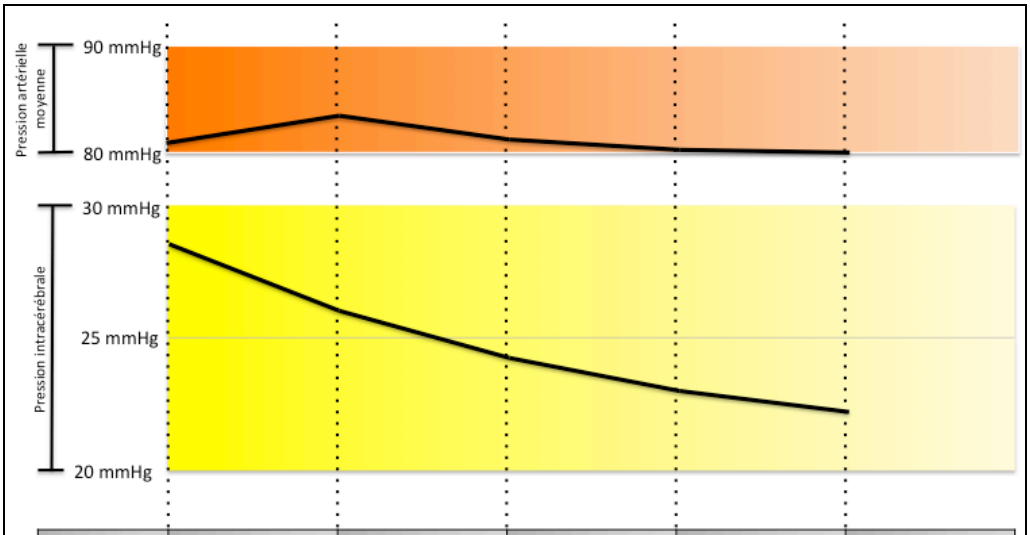
18. Si oui, pourriez-vous indiquer son délai d'action ? (mots-clés).

19. Connaissez-vous la DURÉE D'ACTION du Gamma-OH ? *Oui ; Non.*

20. Si oui, pourriez-vous indiquer sa durée d'action ? (mots-clés).

Commentaires éventuels et/ou expression libre et/ou points non-abordés dans le questionnaire que vous souhaiteriez apporter : (Expression libre)

<u>ANNEXE 4</u> – Grenier B, Petitjean M-E, Thicoïpe M, Maurette P, Dabadie P. Effets Du Mannitol, Du Gamma-Hydroxybutyrate De Sodium Et Du Thiopental Sur La Saturation Jugulaire En Oxygene De Patients En Hypertension Intracranienne. 37e Congrès Natl Anesth-Réanimation Xes Journ Fr-Québécoises. 1995;14, Supplement 3(0):R286



	T 0	T 5	T 10	T 15	T 30
PAM	81,7 ± 12	84,3 ± 14,2	81,8 ± 15,8	80,3 ± 17,1	79,9 ± 17,7
PIC	28,4 ± 10,7	**26 ± 9,2***	**24,3 ± 8,8***	**23 ± 8,4***	**22,1 ± 8***
PPC	53,3 ± 10	58,3 ± 13,3	57,5 ± 13,5	57,3 ± 13,5	57,8 ± 13,5
SjO2	66 ± 10	67 ± 10,4	**68,8 ± 10,9***	**68,8 ± 10,8***	**69 ± 10,7***

GRAPHES, TABLEAUX ET FIGURES :

GRAPHES :

Graphe 1 : Fréquence d'utilisation du Gamma-OH 22

Graphe 2 : Justifications de la non-utilisation du Gamma-OH 22

Graphe 3 : Âge et statut des praticiens 23

Graphe 4 : Type d'activité exercée 23

Graphe 5 : Indications du Gamma-OH 24

Graphe 6 : Posologie d'induction du Gamma-OH 25

Graphe 7 : Posologie d'entretien du Gamma-OH 26

Graphe 8 : Contre-indications du Gamma-OH 27

Graphe 9 : Propriétés du Gamma-OH 28

Graphe 10 : Associations possibles avec le Gamma-OH 30

Graphe 11 : Inconvénients du Gamma-OH 31

Graphe 12 : Délai d'action du Gamma-OH 33

Graphe 13 : Durée d'action du Gamma-OH 34

TABLEAUX :

Tableau 1 : Secteur d'exercice des praticiens ayant répondu à l'enquête 21

Tableau 2 : Cotation des réponses concernant les propriétés du Gamma-OH 29

Tableau 3 : Cotation des réponses concernant les inconvénients du Gamma-OH 32

Tableau 4 : Synthèse des résultats 35

FIGURE :

Figure 1 : Régions d'exercice des praticiens ayant répondu à l'enquête 21

BIBLIOGRAPHIE :

[1] Weber B. Gamma OH: naissance, intérêt, déclin. Cah Anesth. 2001;49(1):61–6.

[2] 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. Available from: http://agence-prd.ansm.sante.fr/ php/ecodex/frames.php?specid=64146936&typedoc=R&ref=R0131716.htm

[3] Laborit H. Sodium 4-hydroxybutyrate. Int J Neuropharmacol. 1964;3(4):433–51.

[4] Le Gamma-OH 200mg/mL, solution injectable IV, AMM 3400956073917 (6 amp/10 mL), RCP du 28/05/2008. Vidal; 2013.

[5] Mariât G, Molliex S, Auboyer C. Le gamma-oh en médecine pré-hospitalière en 1997, pour quels malades? Ann Fr Anesth Réanimation. 1997;16(6):662.

[6] Nightingale SL. Warning about GHB : From the Food and Drug Administration. JAMA. 1991;265(14):1802.

[7] L'usage illicite des stupéfiants dans l'Union Européenne. Approche Juridique. Dossier thématique 1:50. Observatoire européen des drogues et toxicomanies (OEDT); 2005.

[8] Lignac D, Gonzva J, Boursier A, Provins A. Utilisation du gamma-OH en médecine de catastrophe. Ann Fr Médecine Urgence. 2014 Sep 1;4(5):303–6.

[9] Laborit G. Gamma hydroxybutyrate de Sodium (Gamma-OH). Encyclopédie Médico-Chirurgical (Paris) 36305 B20 – 12, 1975

[10] Laborit G. Pharmacologie du Gamma-OH. Agressologie. 1962;3:3–9.

[11] Yosunkaya A, Ak A, Beriskaner H. Effect og gamma-hydroxybutyric acid on lipid peroxidation and tissue lactate evel in experimental head trauma. J Trauma. 2004;56:585–90.

[12] David J, Defournel C, Gergelé L. Sédation du patient en état de choc. Urgence 2008 Société Fr Médecine Urgence Paris. 2008;671–8.

[13] Grenier B, Petitjean M-E, Thicoïpe M, Maurette P, Dabadie P. Effets Du Mannitol, Du Gamma-Hydroxybutyrate De Sodium Et Du Thiopental Sur La Saturation Jugulaire En Oxygene De Patients En Hypertension Intracranienne. 37e Congrès Natl Anesth-Réanimation Xes Journ Fr-Québécoises. 1995;14, Supplement 3(0):R286.

[14] Laborit G, Kind A, Houdart R. Le Gamma-OH en anesthésie neuro-chirurgicale. Méthode d'Anesthésie. 1962. p. 104.

[15] Ouédraogo N, Sesay M, Boua N. Utilisation du gamma-OH pour sédation par voie orale en radiologie pédiatrique. Ann Fr Anesth Réanimation. 2002;21(4):336–7.

[16] Dailhe-Dupont. Le Gamma-OH en Anesthésie Obstétricale. Paris; 1977.

[17] Charles F, Plaisance P. Guide pratique des médicaments et leurs indications thérapeutiques en Samu, Smur, urgences, réanimation. Paris. De Boeck; 2011 : 76–7.

[18] Donat N, Clapson P, Daban J, Bensalah M, Debien B. Anesthésie et sédation du patient en choc hémorragique. Congrès national d'anesthésie et réanimation. Urgences Vitales, 2008; 639-51

[19] Lapostolle F, Benaissa A, Meuleman C, Jammes D, Buizine A, Baud F. Intoxication aiguë involontaire à l'acide γ-hydroxybutyrique (γ-OH). Ann Fr Anesth Réanimation. 2001;20(5):485–7.

[20] Vivien B, Adnet F, Bounes V, Chéron G, Combes X, David J-S, et al. Recommandations formalisées d'experts 2010: sédation et analgésie en structure d'urgence (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). Ann Fr Médecine Urgence. 2011;1(1):57–71.

[21] Gao B, Kilic E, Baumann CR, Hermann D, Bassetti CL. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) promotes functional recovery and alters expression of neuroplasticity-related genes in a mouse-model of stroke. Clin Neurophysiol. 2008;119(1):e4

[22] Crosby G, Ito M, Kaufman E, Nelson T, Sokoloff L. Naloxone pretreatment alters the local cerebral metabolic effect of γ-hydroxybutyrate in rats. Brain Res. 1983;275(1):194–7.

[23] Mamelak M. Gammahydroxybutyrate: An endogenous regulator of energy metabolism. Neurosci Biobehav Rev. 1989;13(4):187–98.

[24] Vergoni AV, Ottani A, Botticelli AR, Zaffe D, Guano L, Loche A, et al. Neuroprotective effect of γ-hydroxybutyrate in transient global cerebral ischemia in the rat. Eur J Pharmacol. 2000;397(1):75–84.

[25] M. Helrich, T. C. McAslan, S. Skolnik, S. P. Bessman. Correlation of Blood Levels of 4-Hydroxybutyrate with State of Consciousness. Anesthesiology. 1964;25(6):771–771.

[26] Howard SG, Feigenbaum JJ. Effect of γ-hydroxybutyrate on central dopamine release in vivo: A microdialysis study in awake and anesthetized animals. Biochem Pharmacol. 1997;53(1):103–10.

RÉSUMÉ :

Introduction :
L'absence de référentiel récent nous a amené à réaliser une enquête auprès des médecins exerçant la Médecine d'Urgence afin de préciser l'utilisation et les connaissances qu'ils avaient du Gamma-OH.

Matériel et Méthodes : Étude épidémiologique à type d'enquête de pratique.

Résultats :
43 % utilisaient le Gamma-OH. 96 % avaient une activité de SMUR, plus de la moitié (59%) exerçait dans un CHU. L'indisponibilité de la molécule était invoquée par 70% de ceux qui ne l'utilisaient jamais. 83% l'utilisaient dans l'entretien post-induction d'une anesthésie. La principale indication donnée était le traumatisé crânien grave (29%). 49% pensaient que la posologie d'induction était de 50-60 mg/kg, 46% donnaient une posologie d'entretien comprise entre 20 et 50 mg/kg/h. les principales contre-indications citées étaient l'hypokaliémie (60%) et l'épilepsie non-contrôlée (46%). L'absence ou le peu d'effet sur l'hémodynamique était une propriété donnée par 49% d'entre eux. La plupart l'associaient à un morphinomimétique (74%). Le délai d'action était de 5 à 15 minutes (71%) et sa durée d'action était de 60 à 120 minutes (71%).
Les réponses concordaient dans 83% des cas avec les données de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé.

Discussion :
L'enquête confirme que le Gamma-OH est un hypnotique utilisé en Médecine d'Urgence notamment chez le traumatisé crânien grave. Il pourrait trouver une place dans l'entretien de l'anesthésie de certains patients en pré-hospitalier. Des études complémentaires sont nécessaires, les données actuelles sont insuffisantes.

Conclusion :
Le Gamma-OH est un hypnotique utilisé actuellement en Médecine d'Urgence notamment chez le traumatisé crânien grave.

Introduction :
The lack of recent data bring us to study the Emergency Medicine physicians' use and knowledge of Gamma-OH.

Material and Methods : Practice Survey (epidemiological study).

Results :
43 % used Gamma-OH. 96 % worked in a SMUR, more than a half (59%) practised in university hospital . The unavailability of the molecule was cited by 70% of unusers.
83% used it after induction of anesthesia. The main indication was the serious head injury (29%). 49% gave dosage induction from 50 to 60 mg/kg , 46 % gave maintenance dose between 20 and 50 mg / kg / h. The principal contraindications were hypokalemia (60%) and uncontrolled epilepsy (46%). No or few effect on hemodynamics was a property for 49%. Most associated morphinomimetic (74%). Delayed action would be from 5 to 15 minutes (71%) and its duration action Would from 60 to 120 minutes (71%).
83% of datas were in line with National Security Agency of Medicines and Health Products .

Topic :
The survey confirms that Gamma-OH Is a hypnotic used in Emergency Medicine and in particular to the serious brain injury. It could have a say in the prehospital anesthesia. More studies are needed because of insufficient data.

Conclusion :
Gamma-OH is A hypnotic currently used in Emergency medicine in particular to the serious brain injury.

MOTS-CLÉS :

Gamma-OH ; hypnotique ; entretien ; traumatisé crânien grave ; pré-hospitalier.