

Fiche synthèse expérience du Service de Santé des Armées et Gamma OH

1) Données générales

La rédaction de cette fiche a été réalisée dans un court délai, pour rapporter une expérience. La bibliographie est donc non exclusive.

- La molécule

Découvert en 1961, par Henri Laborit, le Gamma OH (GOH) est un composé de synthèse similaire à un composé endogène l'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) présent dans les neurones GABAergiques du SNC. Le GHB est un neurotransmetteur métabolisé du GABA (Acide Gamma Amino Butyrique). Il potentialise les effets inhibiteurs du GABA qui se comporte comme un agoniste partiel de ses récepteurs spécifiques. Il entraîne une hyperpolarisation neuronale et une inhibition de la libération des transmetteurs GABA (dopamine et glutamate). Malgré les connaissances acquises dans les mécanismes moléculaires d'action cérébrale du GHB exogène, ou la découverte de récepteur spécifique, les cibles cérébrales n'étaient pas totalement élucidées (V. Crunelli *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006 :44-52)

- Pharmacologie

Le GOH est un sel de sodium ou de potassium du GHB qui porte le nom chimique de 4-hydroxybutyrique ou 4-hydroxybutanoïque. Il est métabolisé par le foie en métabolites inactifs éliminés par voies respiratoire et urinaire.

Il se présente en ampoule de 10ml à 200mg/ml d'acide hydroxy-4 butyrique (sel de sodium) soit 2g de produit et 420mg de sodium par ampoule.

Il possède des propriétés sédatives, dose et concentration plasmatique dépendants, sans propriété antalgique. Sur l'EEG, disparition du rythme alpha et apparition d'un état de sommeil REM (E. Entholzner *Anaesthesist* 1995)

Beaucoup d'évaluations se basent sur des études animales ou sur de courtes séries: pas d'effet hémodynamique en dehors d'une bradycardie, pas de dépression respiratoire.

Il diminuerait la pression intracrânienne, le débit sanguin cérébral et la consommation cérébrale en oxygène (B. Grenier *37eme congrès SFAR 1995 R286*, A. Yosunkaya *J Trauma* 2004, étude animale)

Pharmacocinétique : le délai d'action est long (5 à 7 mn), La durée d'action est de 1,5 à 2 heures à 60mg/kg. Il n'existe pas d'accumulation de produit.

La posologie théorique recommandée en réanimation est de 20 à 50 mg/kg/heure.

Effets secondaires : bradycardie vagale, pro épileptogène en cas de forte dose, hypokaliémie par entrée cellulaire du potassium, hyper natrémie lors de l'utilisation prolongée

Contre-indications : bradycardie avec trouble de la conduction, hypokaliémie, épilepsie non contrôlée, éclampsie, HTA sévère.

Dans un travail de 2017 (F Gersonde *Eur J Hosp Pharm* 2017 : 293-303), les auteurs ont étudié la compatibilité physico-chimique de différents co analgésiques avec le propofol. L'administration de gamma OH ne peut pas être réalisée sur la même voie veineuse que celle du propofol.

L'ANSM a diffusé récemment une information sur le risque d'erreur médicamenteuse avec l'importation en France pour la crise COVID19 par le laboratoire SERB de gamma OH en provenance d'Allemagne, non ré étiqueté. SOMSANIT injektionlösung 200mg/ml ampoule de 10 ml

- Utilisation

Il existe peu de publications sur l'intérêt d'utilisation du GOH. Publications qui sont souvent anciennes. Et correspondent à des retours d'expérience. Rares études comparatives retrouvées. A noter, de plus, que lors de la rupture de production par le laboratoire SERB en 2018, l'ANSM avait indiqué, après avis de la SFAR, que le gamma OH, à l'époque, ne figurait plus dans la liste des médicaments utilisés en anesthésie. Les principales publications d'utilisation sont d'origine allemande: analyse des techniques de sédation et d'analgésie dans les services de soins critiques (*J. Martin Crit care 2005 : R117-R123*) qui retrouvait, même dans ce pays, une utilisation très faible du GOH avec 84% des services interrogés ayant répondu et moins de 10% d'utilisation pour des sédations plutôt longues, étude comparative lors des sédations pour cathétérismes cardiaques en pédiatrie (*H. Sauer Open med 2019*) en association au midazolam (propofol versus GOH) chez 72 patients, avec une meilleure tolérance respiratoire et hémodynamique, ou meilleure prévention du sevrage alcoolique versus neuroleptiques (*C. Elsing Am J drug Alcohol Abuse 2009*) en soins critiques chez 36 patients.

Une thèse (*F. Canu n°2015-12 faculté de médecine d'Amiens*) montrait, malgré ses limites, à l'aide d'un questionnaire auprès des praticiens que le GOH n'était pas une molécule abandonnée en médecine d'urgence en France dans des indications précises : polytraumatisé, neuro-traumatologie, état de choc, facteurs de risque d'hyperkaliémie. L'utilisation était néanmoins un acte peu fréquent, réservé à des praticiens « seniors » « expérimentés ».

Dans les recommandations SFAR, SFMU de 2011, sur la sédation analgésie en structure d'urgence, le GOH n'est pas recommandé pour la sédation du patient intubé ventilé en raison de ses propriétés pharmacologiques.

Les critères d'utilisation dans le contexte de la médecine de catastrophe sont évoqués : isolement, afflux saturant, entretien de la sédation, rhabdomyolyse, traumatisme crânien, sauvetage déblaiement. (*D.Lignac Ann Fr Med Urg 2014 : 303-306*)

Ce produit est utilisé de façon détournée à des fins non médicales. Son utilisation est festive (GBH, liquid ecstasy, fantasy, etc..) et peut être criminelle (« drogue du viol ») pour ses propriétés enivrantes et amnésiantes. Le produit est inscrit sur la liste des stupéfiants depuis 1999.

2) Données d'expérience clinique du SSA

Le GOH est utilisé en médecine opérationnelle comme en médecine de catastrophe, lors d'afflux saturants de patients ou dès lors qu'existent des contraintes logistiques importantes. Il a été initialement choisi, pour l'entretien de la sédation, pour sa durée d'action prolongée après administration en bolus, ne nécessitant pas d'administration en continu ou de support électrique. Utilisé dans le sauvetage au combat de niveau 3, pour sa stabilité hémodynamique lors de l'entretien de l'anesthésie du blessé en choc traumatique de guerre

Depuis la rupture de production par le laboratoire SERB 2018, les procédures du SSA ont été revues pour l'induction et l'entretien du patient en état de choc traumatique. Il reste utilisé, de manière ponctuelle, pour les évacuations sanitaires (MEDEVAC) tactiques, médicalisée d'un patient intubé et ventilé sous anesthésie générale en complément d'un morphinique et d'un curare. Il est donc une alternative thérapeutique enseignée et utilisée par le sauvetage au combat, doctrine opérationnelle du SSA (*référentiel pour le sauvetage au combat 2019 –DR*). En dehors de la stabilité hémodynamique, son intérêt potentiel existe en cas d'hyperkaliémie (crush syndrom, état de choc, insuffisance rénale multi factorielle) et de traumatisme crânien associés

Pourtant dans un travail rétrospectif récent du SSA sur les activités d'anesthésie en Unités Médicales Opérationnelles (*Q. Mathais PLoS One 2019*), et malgré les contraintes logistiques, le GOH n'était pas utilisé lors des actes chirurgicaux urgents ou humanitaires, alors qu'il est en dotation.

Son utilisation hospitalière actuelle au sein du SSA n'existe réellement qu'au sein du Centre de Traitement des Brûlés de l'HIA Percy, qui dispose de la plus grande expérience du produit pour des patients aux contraintes pharmacocinétiques particulières :

.Phase initiale des brûlures graves avec état de choc: Il s'agit de l'indication préférentielle du GOH chez le brûlé grave. Dans cette situation, le GOH est utilisé en bolus IVD ou au PSE à la dose de 2 à 4g/h chez l'adulte, pour la prise en charge initiale et/ou pour la gestion de l'anesthésie au bloc opératoire. Principalement lors des brûlures électriques (importante rhabdomyolyse avec hyperkaliémie). Le midazolam devenant alors un co sédatif

qui doit être néanmoins maintenu. Ces posologies de GOH peuvent être rarement maintenues au-delà de 48 à 72 heures en raison de l'hypernatrémie sévère induite, sauf en cas d'EER associée.

.Phase initiale des brûlures graves sans état de choc : Le GOH devient le produit de co-sédation à la posologie de 0,5 à 2g/h, en particulier lorsqu'existe une hyperkaliémie. Dans cette situation, le GOH est utilisé ponctuellement en bolus IVD pour approfondir la sédation lors de pansement ou au bloc opératoire.

Enfin avec la crise sanitaire SARS CoV2, et les tensions en approvisionnement en hypnotiques, des expérimentations non protocolisées, pour l'instant, de co sédation incluant le GOH ont été récemment lancées, au sein des réanimations des hôpitaux des armées.

En conclusion, après avoir été obligé en 2018 de revoir ses protocoles, l'utilisation de GOH au sein du SSA est peu fréquente : utilisation dans un contexte opérationnel dégradé de prise en charge d'un traumatisé de guerre (EVASAN) par des praticiens expérimentés en ayant déjà l'expérience ou utilisation au sein d'un de ses services par choix local. Ce produit garde néanmoins au sein du SSA la réputation d'un produit fiable, d'utilisation simple, ayant peu d'effet secondaire pour l'entretien d'une sédation, mais qui ne peut être utilisé qu'en association et pendant une durée limitée.

MCSHC Bruno Fontaine

Consultant national pour l'anesthésie réanimation au sein des armées

25/05/2020