

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE



SCD UNIV.LIMOGES



D 035 143128 5

ANNEE 2005

THESE N° 318  
1-1

**LE ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE  
PRE-HOSPITALIERE DES PATIENTS**

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2005**

**PAR**

**Hélène BEACCO  
née le 24 décembre 1981 à Limoges**

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

**Madame JAMBUT A.C., Maître de Conférence Habilité à Diriger les Recherches..... Président**

**Madame DREYFUSS M.F., Maître de Conférence..... Juge**

**Madame JAVERLIAT M., Pharmacien, Praticien Hospitalier..... Juge**

**Madame LATHIERE M.E., Pharmacien..... Juge**

**Madame MARIE-DARAGON A., Pharmacien, Praticien Hospitalier..... Juge**

**Monsieur PETITCOLIN P.B., Anesthésiste-Réanimateur, Praticien Hospitalier..... Juge**

## ERRATUM

**Une erreur de mise en forme s'est glissée dans le tableau n°14 P. 205 :  
Tableau synthétique des catécholamines administrées en pré-hospitalier.**



**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE PHARMACIE**

---

**DOYEN DE LA FACULTE**

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

**ASSESEURS**

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

**PROFESSEURS**

**BENEYTOUT** Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

**BOTINEAU** Michel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

**BROSSARD** Claude

PHARMACIE GALENIQUE

**BUXERAUD** Jacques

CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE

**CARDOT** Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

**CHULIA** Albert

PHARMACOGNOSIE

**CHULIA** Dominique

PHARMACIE GALENIQUE

**DELAGE** Christiane

CHIMIE GENERALE - CHIMIE MINERALE

**DREYFUSS** Gilles

PARASITOLOGIE

**DUROUX** Jean-Luc

PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE

**GHESTEM** Axel

BOTANIQUE - CRYPTOLOGAMIE

**HABRIOUX** Gérard

BIOCHIMIE FONDAMENTALE

**LACHATRE** Gérard

TOXICOLOGIE

**MOESCH** Christian

HYGIENE – HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT

**OUDART** Nicole

PHARMACODYNAMIE

**ROGEZ** Sylvie

BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES**

<b>ALLAIS</b> Daovy	PHARMACOGNOSIE
<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE
<b>CARDI</b> Patrice	PHYSIOLOGIE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>EA KIM</b> Leng	PHARMACODYNAMIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>LARTIGUE</b> Martine	PHARMACODYNAMIE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
<b>LOFTI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
<b>MOREAU</b> Jeanne	IMMUNOLOGIE
<b>PARTOUCHE</b> Christian	PHYSIOLOGIE
<b>POUGET</b> Christelle	PHARMACIE GALENIQUE
<b>ROUSSEAU</b> Anniek	BIOMATHEMATIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	INFORMATIQUE

**PROFESSEUR ASSOCIE**

**BAMBA** Moriféré

**PROFESSEUR CERTIFIE**

**MARBOUTY** Jean-Michel ANGLAIS



---

**A notre Président de thèse**

**Madame Anne-Catherine JAMBUT**

**Maître de Conférence Habilité à Diriger les Recherches**

**Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de  
présider notre jury de thèse. Trouvez dans ce travail l'expression de nos  
remerciements et de notre profond respect.**

**A Madame Marie-Françoise DREYFUSS**

**Maître de Conférence**

**Vous nous faites l'honneur d'examiner ce travail. Soyez assurée de notre sincère gratitude.**

**A Madame Madeleine JAVERLIAT**

**Pharmacien, Praticien Hospitalier, Chef de service de la Pharmacie  
centrale du CHU de Limoges**

**Vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse. Soyez  
assurée de nos remerciements respectueux.**



**A Madame Marie-Elisabeth LATHIERE**

**Pharmacien**

**Vous avez participé à notre formation lors du stage de pratique professionnelle. Soyez assurée de nos sincères remerciements.**

**A Madame Armelle MARIE-DARAGON**

**Pharmacien, Praticien Hospitalier, Pharmacie centrale du CHU de Limoges**

**Directeur de thèse**

**Vous avez suivi avec attention l'élaboration de ce travail. Nous vous remercions pour vos précieux conseils et pour la disponibilité dont vous avez fait preuve.**

**A Monsieur le Docteur Pierre-Bernard PETITCOLIN**

**Anesthésiste-RéanimateurPraticien Hospitalier, SAMU 87 CHU de  
Limoges**

**Vous avez contribué à la réalisation de ce travail en y apportant votre aide  
et la réponse à nos questions. Nous sommes reconnaissant de votre  
collaboration.**



**A mes parents**

**Votre présence et votre soutien ont constitué une aide précieuse tout au long de ces années d'études. Ce travail vous est dédié.**

**A Monsieur Pierre COGNARD**

**Pour avoir partagé vos connaissances lors du stage de pratique officinale.**

**A l'ensemble de l'équipe médicale et au personnel soignant de l'unité 1 du service de Réanimation Polyvalente du CHU de Limoges.**

**A ma famille**

**A mes deux sœurs de cœur : Sophie et Emilie**

**A mes amis**

# **PLAN**

## **INTRODUCTION**

## **PREMIERE PARTIE : LES URGENCES PRE-HOSPITALIERES**

### **I - Définition de l'urgence**

### **II - Historique des SAMU**

**A - Du début du moyen-âge au XVIIIème siècle**

**B - Dominique LARRAY, pionnier de la médicalisation de l'avant**

**C - Des soins militaires de l'avant de plus en plus performants**

**D - Emergence de l'urgence médicale civile**

### **III - Les missions du SAMU**

### **IV - Organisation du SAMU**

**A - Réguler avant d'intervenir**

**B - Organisation des secours**

**C - Départ primaire : l'extrême urgence**

**D - Transfert secondaire**

**E - Transfert tertiaire**

### **V - Les personnels présents au SAMU**

**A - Les Permanenciers Auxiliaires de Régulation Médicale (PARM)**

**B - Les secrétaires médicales**

**C - Les ambulanciers**

**D - Les pilotes et les mécaniciens d'hélicoptère**

**E - Les infirmiers**

**F - Les médecins**

*1 - Les médecins régulateurs*

*2 - Les médecins SMUR*

**G - Le Pharmacien**

## **VI - La régulation, une difficulté grandissante**

## **VII - Activité du CRRA de la Haute-Vienne**

**A - Activité téléphonique du CRRA**

*1 - Origine des appels*

*2 - Mode d'arrivée des appels*

**B - Activité du SMUR de Limoges**

*1 - Sorties et nombre de missions effectuées*

*2 - Nombre de malades vus*

*3 - Durée des interventions*

*4 - Durée des médicalisations*

*5 - Nombre de kilomètres effectués par le SMUR terrestre*

**C - L'âge des malades**

**D - Destination des patients pris en charge par le SMUR de Limoges**

## **VIII - Plans de secours**

**A - Le plan rouge**

*1 - Le déclenchement du plan rouge*

*2 - L'organisation opérationnelle*

*a - Le commandement opérationnel*

*b - Les moyens opérationnels*

*c - Les procédures d'organisation opérationnelle*

*α - Les premiers intervenants*

*β - La chaîne médicale*

*œ - Le ramassage*

*œ - Le Poste Médical Avancé (PMA)*

*œ - Le dépôt mortuaire*

*œ - L'évacuation du PMA vers l'hôpital*

*d - Les transports*



### **3 - Information**

*a - Information du public et des médias*

*b - Informations des autorités*

### **4 - Bilan-Evacuation**

## **B - Le plan blanc**

### **1 - La cellule de crise**

*a - Mission*

*b - Composition*

*c - Fonctions de la cellule de crise*

### **2 - Les principes directeurs du plan blanc**

*a - L'adaptation des moyens de l'établissement*

*b - Le rappel des personnels*

*c - Les télécommunications et les liaisons informatiques*

*d - L'accueil des victimes*

*e - L'accueil des familles*

*f - L'accueil des médias*

*g - Les conditions d'accès, de circulation et de stationnement*

*h - Les stocks*

*i - La logistique*

*j - Chambres mortuaires provisoires*

## **IX - Les risques nucléaires, radiologiques, biologiques et chimiques**

**A - Les nouvelles formes de terrorisme**

**B - Les annexes NRBC du plan blanc**

*1 - Les risques nucléaires et radiologiques*

*2 - Les risques biologiques*

*3 - Les risques chimiques*

**C - L'organisation des soins médicaux en cas d'accident nucléaire ou radiologique**

**D - Le plan Biotox**

**E - Le dispositif relatif aux risques chimiques**

## **X - Le poste sanitaire mobile de deuxième niveau (PSM II)**

### **A - Présentation des PSM sur le territoire national**

*1 - Constitution*

*2 - Gestion*

### **B - Identification des malles du PSM II**

*1 - Lots polyvalents*

*2 - Lots principaux*

### **C - Doctrine d'emploi des PSM**

### **D - Exemples d'utilisation**

### **E - Le PSM II au CHU de Limoges**

### **F - Le dynamisme du PSM**

## **XI - Exemple d'organisation pratique de la prise en charge : l'arrêt cardiaque**

### **A - Consensus scientifique international**

### **B - Organisation de la chaîne de survie en France**

### **C - Chaîne de survie**

*1 - Le premier maillon*

*2 - Le deuxième maillon*

*3 - Le troisième maillon*

*4 - Le quatrième maillon*

## **DEUXIEME PARTIE : LES MEDICAMENTS DE L'URGENCE**

### **I - Les anesthésiques généraux**

#### **A - Historique de l'anesthésie**

#### **B - Principes de l'anesthésie générale**

*1 - Composantes de l'anesthésie générale*

*2 - Stades de l'anesthésie générale*

#### **C - Mécanisme d'action des anesthésiques généraux**

*1 - Les agents de l'anesthésie*

- 2 - *De la théorie lipidique aux protéines cibles*
- 3 - *Modulation de canaux ioniques dépendants de ligands*
- 4 - *Effets sur les fonctions astrocytaires*
- 5 - *Conclusion*

**D - Les anesthésiques généraux barbituriques : exemple du thiopental**

- 1 - *Propriétés physico-chimiques*
- 2 - *Pharmacocinétique*
  - a - *Distribution*
  - b - *Métabolisme*
  - c - *Élimination*
- 3 - *Pharmacodynamie*
  - a - *Action sur le système nerveux central*
  - b - *Action sur le système cardio-vasculaire*
  - c - *Action sur la ventilation*
  - d - *Action sur la fonction hépatique*
  - e - *Autres actions*
- 4 - *Complications*
  - a - *Réactions allergiques*
  - b - *Complications locales*
- 5 - *Utilisation en pratique clinique*
  - a - *Utilisation en anesthésie*
  - b - *Utilisation en réanimation*
- 6 - *Conclusion*

**E - Les anesthésiques généraux hypnotiques : exemple de l'étomidate**

- 1 - *Propriétés physico-chimiques*
- 2 - *Pharmacocinétique*
  - a - *Distribution*
  - b - *Fixation aux protéines plasmatiques*
  - c - *Métabolisme*
  - d - *Élimination*
- 3 - *Pharmacodynamie*
  - a - *Action sur le système nerveux central*

- b - Action sur le système cardio-vasculaire*
- c - Action sur la respiration*
- d - Action sur la fonction corticosurrénalienne*
- e - Autres effets*

**4 - Posologies**

**5 - Critères d'utilisation**

**6 - Contre-indications et précautions d'emploi**

**F - Les anesthésiques généraux benzodiazépiniques : exemple du midazolam**

**1 - Propriétés physico-chimiques**

**2 - Pharmacocinétique**

- a - Distribution*
- b - Métabolisme*
- c - Elimination*
- d - Facteurs modifiant la pharmacocinétique*
  - $\alpha$  - Age et sexe
  - $\beta$  - Obésité
  - $\gamma$  - La femme enceinte
  - $\sigma$  - Les atteintes hépatiques
  - $\varepsilon$  - L'insuffisance rénale
  - $\zeta$  - L'insuffisance cardiaque

**3 - Pharmacodynamie**

- a - Action sur le système nerveux central*
  - $\alpha$  - Au niveau encéphalique
  - $\beta$  - Au niveau médullaire
  - $\gamma$  - Effet hypnotique
  - $\sigma$  - Effet amnésiant
  - $\varepsilon$  - Effet anticomitial
  - $\zeta$  - Action hypotonisante musculaire
  - $\eta$  - Action sur la pression intracrânienne
  - $\theta$  - Analgésie
  - $\iota$  - Effet anxiolytique et psychosédatif
- b - Effet sur le système cardio-vasculaire*
- c - Action sur la respiration*

*d - Autres actions*

$\alpha$  - Au niveau du tube digestif

$\beta$  - Effets métaboliques

**4 – Interactions médicamenteuses**

*a - Interactions pharmacocinétiques*

$\alpha$  - Au niveau de la biotransformation

$\beta$  - Interaction avec l'éthanol

$\gamma$  - Modification de la pharmacocinétique d'autres médicaments par les benzodiazépines

*b - Interactions pharmacodynamiques*

*c - Incompatibilités physico-chimiques*

**5 - Posologies**

**6 - Contre-indications**

**7 - Précautions d'emploi**

**8 - Utilisation**

*a - Présentation galénique*

*b - En réanimation*

**9 – Conclusion**

**II - Les morphinomimétiques**

**A - Historique**

**B - Les récepteurs morphiniques**

*1 - Les récepteurs  $\mu$*

*2 - Les récepteurs  $\kappa$*

*3 - Les récepteurs  $\delta$*

*4 - Transduction du signal*

*5 - Action des morphinomimétiques sur leurs récepteurs*

**C - Structure chimique**

**D - Pharmacocinétique**

**E - Pharmacodynamie**

*1 - Action sur le système nerveux central*

*a - Analgesie*

*b - Actions psychomotrices*

*c - Actions psycho-affectives*

*d - Actions sur l'électro-encéphalogramme*

**2 - Action sur la respiration**

*a - Dépression respiratoire*

*b - Rigidité thoracique*

*c - Dépression de la toux*

*d - Bronchoconstriction*

**3 - Action cardio-vasculaire**

**4 - Action sur le tube digestif**

*a - Nausées et vomissements*

*b - Action sur les fibres musculaires*

**5 - Action sur l'œil**

**6 - Action sur l'appareil urinaire**

**F - Posologies**

*1 - Morphine MORPHINE®*

*2 - Rémifentanil ULTIVA®*

*3 - Sufentanil SUFENTA®*

*4 - Alfentanil RAPIFEN®*

*5 - Fentanyl FENTANYL®*

**G - Indications**

**H - Contre-indications**

**I - Interactions médicamenteuses**

**J - Conclusion**

**III - Les curares**

**A - Historique, origine et chimie**

**B - La transmission neuromusculaire**

*1 - La synapse neuromusculaire*

*2 - Mécanismes de la transmission neuromusculaire*

**C - Remarque sur le bloc neuromusculaire**

**D - Les curarisants dépolarisants : exemple du suxaméthonium**

*1 - Propriétés physico-chimiques*

**2 - Mécanisme d'action**

**3 - Pharmacocinétique**

**4 - Effets secondaires**

*a - Habituels*

$\alpha$  - Troubles musculaires

$\beta$  - Hyperkaliémie

$\gamma$  - Effets cardio-vasculaires

$\sigma$  - Effets oculaires

$\varepsilon$  - Effets digestifs

*b - Accidents graves*

$\alpha$  - Choc anaphylactique

$\beta$  - Curarisation prolongée

$\varnothing$  - Pseudocholinestérase atypique

$\varnothing$  - Anomalies acquises

$\gamma$  - Hyperthermie maligne

**5 - Posologies**

**6 - Indications**

**7 - Contre-indications**

**E - Les curarisants non dépolarisants : exemple du rocuronium**

**1 - Propriétés physico-chimiques**

**2 - Mécanisme d'action**

**3 - Pharmacocinétique**

*a - Distribution*

*b - Métabolisme*

*c - Elimination*

*d - Influence du terrain*

$\alpha$  - Age

$\beta$  - Insuffisance rénale

$\gamma$  - Insuffisance hépatique

**4 - Effets secondaires**

*a - Effets sur le système nerveux végétatif*

*b - Histaminolibération*

*c - Manifestations allergiques*

*5 - Posologies*

*6 - Indications*

*7 - Contre-indications*

**F - Interactions médicamenteuses avec les curares dépolarisants et non dépolarisants**

*1 - Association de curares*

*2 - Les anesthésiques volatils*

*3 - Les anesthésiques locaux*

*4 - Autres médicaments*

*5 - Facteurs généraux*

**G - Conservation des curares**

**H - Conclusion**

#### **IV - Les médicaments sympathomimétiques**

**A - Le système nerveux sympathique**

**B - Métabolisme des catécholamines endogènes**

*1 - Historique et biogénèse*

*2 - Distribution tissulaire*

*3 - Libération*

*4 - Fixation*

*5 - Catabolisme*

**C - Les récepteurs adrénergiques**

*1 - Récepteurs  $\beta$ -adrénergiques*

*2 - Récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques*

*3 - Régulation des récepteurs adrénergiques*

**D - Les récepteurs dopaminergiques**

**E - L'adrénaline**

*1 - Les effets de l'adrénaline*



- a - Pression sanguine*
- b - Les effets vasculaires*
- c - Les effets cardiaques*
- d - Effets sur les muscles lisses*
- e - Effets respiratoires*
- f - Effets métaboliques*
- g - Autres effets*

**2 - Effets indésirables**

**3 - Indications**

**4 - Posologies**

**5 - Modalités d'administration**

**6 - Contre-indications**

*a - Absolues*

*b - Relatives*

**7 - Interactions médicamenteuses**

## **F - La noradrénaline**

**1 - Propriétés pharmacologiques**

**2 - Effets cardio-vasculaires**

**3 - Autres effets**

**4 - Effets indésirables**

**5 - Indications**

**6 - Posologies**

**7 - Modalités d'administration**

**8 - Contre-indications**

**9 - Interactions médicamenteuses**

## **G - La dopamine**

**1 - Pharmacologie**

**2 - Effets cardio-vasculaires**

**3 - Autres effets**

**4 - Effets indésirables**

**5 - Indications**

- 6 - Posologies*
- 7 - Modalités d'administration*
- 8 - Contre-indications*
- 9 - Interactions médicamenteuses*

#### **H - La dobutamine**

- 1 - Pharmacocinétique*
- 2 - Effets cardiaques*
- 3 - Effets vasculaires*
- 4 - Effets indésirables*
- 5 - Indications*
- 6 - Posologies*
- 7 - Modalités d'administration*
- 8 - Contre-indications*
- 9 - Interactions médicamenteuses*

#### **V - Médicaments anticholinergiques : l'atropine**

- A - Les récepteurs muscariniques**
- B - Historique**
- C - Structure chimique**
- D - Mécanisme d'action**
- E - Pharmacocinétique**
  - 1 - Absorption*
  - 2 - Distribution*
  - 3 - Métabolisme et excrétion*
  - 4 - Facteurs modifiant la pharmacocinétique*
- F - Pharmacodynamie**
  - 1 - Le système nerveux central*
  - 2 - Le cœur*
  - 3 - Le système vasculaire*
  - 4 - Le tractus respiratoire*
  - 5 - Le tractus gastro-intestinal*

*6 - Le tractus génito-urinaire*

*7 - Les glandes sudoripares*

*8 - L'œil*

**G - Indications**

**H - Posologies**

**I - Modalités d'administration**

**J - Contre-indications**

**K - Interactions médicamenteuses**

## **TROISIEME PARTIE : DISCUSSION**

### **CONCLUSION**

### **ANNEXES**

Annexe n° 1 : Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique.

Annexe n° 2 : Composition des valises et des sacs du SAMU 87.

Annexe n° 3 : Circulaire DGS/DH du 18 novembre 1999 relative au traitement de l'hyperthermie maligne (HM) peranesthésique.

### **GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS**

### **BIBLIOGRAPHIE**

# INTRODUCTION

Depuis ses balbutiements, au VI<sup>ème</sup> siècle, jusqu'à sa création officielle en 1965, l'aide médicale urgente s'est inspirée des méthodes militaires développées lors des guerres.

Aux Etats-Unis, le patient est pris en charge par une équipe paramédicale, formée à des gestes médicaux (tels que l'intubation orotrachéale, la pose d'une voie veineuse périphérique), dont le rôle est d'évacuer la victime le plus rapidement possible vers un centre hospitalier (« trauma center »). Cette méthode est appelée « scoop and run » (« charger et courir »). Contrairement à cela, en France, les premiers soins sont pratiqués sur place dans le but de stabiliser le patient avant de réaliser le transport vers un établissement médical. Cette méthode est appelée par les anglais « stay and play » (« rester et jouer », dans le sens agir sur place).

La première moitié de ce travail est consacrée au SAMU et à l'unité hospitalière mobile qui en dépend : le SMUR. Après une définition de l'urgence, une partie étudie le SAMU : historique, organisation, missions et personnel. Ensuite, l'activité du centre de réception et de régulation des appels de la Haute-Vienne est abordée sur les années 2002, 2003 et 2004. Puis, est traitée la gestion d'un grand nombre de victimes au travers de la notion de plan de secours, des risques nucléaires, radiologiques, biologiques et chimiques et de la mise en place du poste sanitaire mobile de deuxième niveau au CHU de Limoges. Enfin, un exemple de prise en charge par l'intermédiaire d'un cas concret, l'arrêt cardiaque, permet d'illustrer le rôle des différents maillons de la chaîne de survie.

Dans la seconde moitié, sont abordés certains médicaments administrés lors de la prise en charge d'un patient. Grâce à des exemples, sont étudiés d'abord les anesthésiques généraux barbituriques (thiopental), hypnotiques (étomidate), et benzodiazépiniques (midazolam). Ensuite, sont envisagés les morphinomimétiques, puis les curares dépolarisants (suxaméthonium) et non dépolarisants (rocuronium). Enfin, sont traités les sympathomimétiques : adrénaline, noradrénaline, dopamine, dobutamine et un parasympatholytique: l'atropine.

La dernière partie met en valeur le rôle du Pharmacien hospitalier. En effet, il est impliqué non seulement dans la gestion des médicaments utilisés quotidiennement lors de la prise en charge pré-hospitalière mais également dans les situations d'exception, lors de la mobilisation des postes sanitaires mobiles. Le Pharmacien s'assure également du respect de la réglementation fixée par l'arrêté du 31 mars 1999 relatif « à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé ».

## **PREMIERE PARTIE**

### **LES URGENCES PRE-HOSPITALIERES**

## **I - Définition de l'urgence**

Le terme urgence vient du latin *urgere* et signifie « qui ne souffre pas de retard » [26]. Il est donc nécessaire d'agir vite et immédiatement. Il faut différencier les urgences vraies pour lesquelles le pronostic vital est mis en jeu des urgences ressenties qui peuvent être définies comme un état morbide considéré par la personne comme un état d'urgence. Pour les citoyens, une urgence est une situation inopinée et soudaine faisant craindre pour la vie de la personne ; or, certaines situations impressionnantes sont en fait bénignes, et d'autres passent inaperçues alors qu'elles sont alarmantes (par exemple certains signes d'accident vasculaire cérébral peuvent sembler bénins). Ceci souligne l'importance du rôle de conseil et d'orientation de la régulation du SAMU ainsi que celui de détection précoce des situations à risque par le médecin libéral, voire le patient lui-même ou son entourage (donc l'importance des formations aux premiers secours) [94].

Il existe différents types d'urgences :

- psychiatriques,
- médicales,
- chirurgicales,
- traumatologiques [40].

En 1967, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), définit l'urgence comme un « ensemble de moyens sanitaires variés mis instantanément en œuvre par un secrétariat alerté par l'intermédiaire d'un numéro facile à retenir ; ce secrétariat étant en mesure d'ajuster ces moyens à la nature de l'aide sollicitée » [24].

Enfin, il n'existe pas en France de définition légale du concept d'urgence. Ce concept étant particulièrement imprécis, le système français a retenu, au travers d'une loi du 6 janvier 1986, concernant l'Aide Médicale Urgente le principe de « faire assurer aux malades, blessés et femmes enceintes, dans quelque endroit qu'ils se trouvent, les soins d'urgence appropriés à leur état » [67].

## **II - Historique des SAMU**

La médecine d'urgence est une réponse à la nécessité de prodiguer des soins spécifiques et sans délai. Si son histoire est liée à celle de la médecine en général, elle se rattache surtout à la mise en place des soins militaires de l'avant et à l'émergence de l'anesthésie-réanimation. Certaines étapes, à partir de la fin du XVIII<sup>ème</sup> siècle, ont considérablement accéléré la professionnalisation de l'urgence et ont donné naissance à l'actuel SAMU [14]. Les médecins militaires contribuent très largement au développement de l'efficacité de la médecine d'urgence. L'organisation de l'urgence médicale civile s'inspire des soins militaires de l'avant, similitude qui se renforce au fur et à mesure de son développement et de son extension à la catastrophe [5].

### **A - Du début du moyen âge au XVIII<sup>ème</sup> siècle**

Tout a commencé au VI<sup>ème</sup> siècle, lorsque l'empereur MAURICIUS crée un corps de cavaliers chargés du ramassage des blessés.

Cette ébauche restera longtemps sans suite puisqu'en 1537, le chirurgien Ambroise PARE constate que l'aide médicale urgente se réduit à une euthanasie sanglante [28]. Il développe alors la conception d'une chirurgie moderne sur les champs de bataille des guerres d'Italie et impose la présence de médecins ou de chirurgiens prenant en charge le plus rapidement possible les combattants.

En 1740, REAUMUR dans son « Avis au peuple pour donner les secours à ceux que l'on croit noyés », développe des notions souvent encore actuelles sur la prise en charge des noyés.

En 1755, le Docteur TISSOT évoque pour la première fois la médecine d'urgence dans son « Avis au peuple sur sa santé ».



En 1773, Philippe PIAT, apothicaire à Paris, organise des cours de secourisme et fait placer le long de la Seine des coffrets de réanimation pour la prise en charge des noyés. C'est un médecin anglais, John HUNTER, qui décrit pour la première fois d'une manière complète, l'assistance respiratoire et qui la désigne comme seule méthode efficace [91].

### **B - Dominique LARREY, pionnier de la médicalisation de l'avant [14]**

Né en 1766, il devient le chirurgien militaire le plus célèbre de son époque. Il est aujourd'hui considéré par beaucoup comme le pionnier de la médecine de catastrophe et le précurseur des colonnes mobiles de secours médicalisées. Confronté pendant plus de 20 ans à tous les combats, qui jalonnent les conflits engendrés par les guerres de la fin de la Révolution et de l'Empire, il énonce les grands principes de la médicalisation de l'avant.

Les guerres représentent une série de catastrophes humaines, destructrices de populations, et entraînent une inadéquation entre les besoins de secours médicalisés et les moyens d'y faire face. Le nombre de victimes est proportionnel aux effectifs engagés et croît d'année en année à mesure que les combats s'intensifient. L'un des objectifs est de permettre le retour au front des combattants blessés. La pathologie spécifique aux combats est essentiellement traumatologique. Aux blessures plus ou moins graves peuvent s'ajouter soit une pathologie infectieuse responsable de la complication directe des blessures soit une épidémie les aggravant.

La stratégie de Dominique LARREY est de suivre les mouvements des troupes, en tenant compte des risques encourus. Une véritable chaîne des secours est créée avec la mise en place d'ambulances mobiles, adaptées aux déplacements des unités combattantes. La tactique consiste, comme de nos jours, à :

- aller au devant du blessé, le repérer ;
- faire un pré-tri à proximité de la bataille ;
- sortir le blessé de son milieu néfaste ;
- le secourir, en s'occupant en priorité des urgences absolues.

Les soins sur place sont réalisés par des médecins avec l'aide d'infirmiers. Dominique LARREY énonce des principes simples de premiers soins. Il insiste, dans la phase de

conditionnement, sur la notion d'hygiène. Dans la mesure où le blessé est dans l'impossibilité totale de se déplacer, il est chargé dans un véhicule hippomobile et dirigé vers l'arrière (évacuation primaire ou petite noria). Il est dirigé soit vers l'ambulance fixe la plus proche, où son séjour doit être le plus court possible, soit vers l'ambulance de l'arrière, à grande capacité d'accueil. La médecine de catastrophe, avec sa médicalisation de l'avant est née.

### **C - Des soins militaires de l'avant de plus en plus performants [14]**

La première guerre mondiale pose le problème du ramassage des blessés entre les lignes, provoquant des pertes importantes parmi les brancardiers. Des ambulances, véritables hôpitaux temporaires, sont alors créées à distance des lignes et hors de portée de l'artillerie. Dès 1915, la surcharge de ces ambulances lors de l'afflux massif de blessés nécessita la création de formations de triage où les blessés étaient catégorisés en différents degrés d'urgence. En 1917, l'automobile entre dans le service de santé avec les ambulances chirurgicales automobiles. Il s'agit de petits hôpitaux mobiles, autonomes, munis de salle d'opération, de laboratoire et de salle de radiologie automobile.

Lors de la seconde guerre mondiale, le service de santé des armées américaines généralise les soins sur les champs de batailles et, lors des transports, utilise avec profit les premiers solutés de remplissage, plus faciles à obtenir et à manier que les transfusions sanguines. Les médecins militaires américains se dotent de respirateurs opérationnels qui modifient profondément la prise en charge des soldats choqués ou devant subir une intervention chirurgicale en urgence. Ces nouveautés entraînent la formation d'un corps de médecins anesthésistes-réanimateurs qui encadrent les premières évacuations aéroportées.

Durant les guerres d'Indochine, de 1946 à 1954, et d'Algérie, de 1954 à 1962, la pratique de réanimations immédiates et la réalisation d'évacuations médicalement surveillées renforcent encore l'efficacité des soins militaires de l'avant. La présence d'une équipe d'intervention primaire hélicoptérée, composée de personnel navigant, d'un médecin réanimateur et d'un infirmier spécialisé, qui transfère après conditionnement le blessé vers un hôpital médico-chirurgical mobile, rend les évacuations vers l'arrière assez exceptionnelles.

## **D - Emergence de l'urgence médicale civile**

LARREY (fils) applique, dans la tourmente révolutionnaire de 1830, les principes de la médecine militaire à la prise en charge ambulante des civils blessés. En 1870, le Conseil de salubrité publique promulgue des « Avis et instructions à suivre en cas d'accidents de la voie publique ». En 1882, lors de l'épidémie de variole qui s'abat sur Paris, le gouvernement met en place des ambulances hippomobiles, pourvues d'internes et de brancardiers, afin d'assurer le transfert médicalisé des malades contagieux vers l'Hôtel-Dieu.

Jusqu'alors, le message d'alerte, premier maillon de la chaîne des secours médicalisés, était communiqué de proche en proche oralement et à distance par pli urgent. L'invention du télégraphe en 1792 et du téléphone en 1871 bouleverse la procédure des secours lors desquels chaque instant est compté. NATCHEL crée en 1887 les *Œuvres des ambulances urbaines* à l'hôpital Saint-Louis, première véritable structure d'assistance médicale d'urgence conçue pour les civils. La ville de Paris est découpée en six secteurs géographiques équipés de systèmes d'alerte télégraphique et reliés à une station réceptrice au sein de laquelle se relaient, vingt-quatre heures sur vingt-quatre, des équipes de médecins et d'infirmiers prêts à intervenir au moindre signal. Le système fonctionne avec une certaine efficacité et suscite l'intérêt des pouvoirs publics. Ainsi, le préfet LEPINE favorise la mise en activité d'une ambulance hippomobile supplémentaire à la suite de la bonne couverture sanitaire de l'Exposition universelle de 1900.

Parallèlement, est créé un réseau d'ambulances municipales paramédicales, réparties sur six stations joignables par télégraphe ou téléphone, dont l'action est coordonnée par un poste central d'appels installé dans les locaux de l'Inspection générale de l'assainissement et de la salubrité publics. Ce centre de réception gère les appels en fonction du besoin et selon les moyens disponibles. Mais peu soutenu par le corps médical le projet est abandonné en 1907.

Grâce au médecin commandant COT, en 1924, le régiments des sapeurs-pompiers se dote du premier service médical d'urgence au profit des nombreux brûlés et intoxiqués par l'oxyde de carbone du Paris insalubre d'après guerre. Il faut attendre les années 1950 pour voir apparaître une véritable organisation des secours d'urgence civile. Elle se propose de se rendre sur les lieux d'une « agression corporelle », d'y commencer les soins et de les continuer pendant le transport. Les médecins apprennent à corriger les troubles métaboliques, à rétablir

une ventilation efficace, à combattre un arrêt cardiaque. Ils disposent, pour suivre l'évolution des malades réanimés, d'appareils de surveillance cardio-respiratoire et de bilans biologiques continus. Toutes les conditions médico-techniques semblent alors réunies pour relancer l'idée d'un service d'intervention ambulatoire civil pouvant se rendre au devant des accidents de la route et lutter précocement contre l'altération des fonctions vitales des victimes polytraumatisées.

La première organisation civile de transport médicalisé prend naissance à l'hôpital Necker à Paris en mai 1956, sous la direction du Professeur CARA, afin d'assurer le transport secondaire (c'est un transfert inter-hospitalier des patients) des poliomyélitiques vers les centres spécialisés. Suivent alors de nombreuses initiatives dans différents hôpitaux français, initiatives d'autant plus importantes que le nombre d'accidentés de la voie publique s'accroît. Le Docteur BOURRET crée la première unité mobile pour le secours aux accidentés de la route à Salon de Provence en 1957. Trois organisations préfigurent l'actuel SAMU :

- celle de Montpellier, à partir de 1967, met en place des moyens de liaison radiophonique et de transport particulièrement développés, aussi bien en ambulances qu'en hélicoptères ;
- le C.H.U. de Toulouse crée un service de transport secondaire, qui permet de le lier à un certain nombre d'hôpitaux périphériques. Le champ d'application de ce service est élargi aux accidents de la route ;
- l'hôpital de Garches organise lui aussi le ramassage de blessés et le transport dans la région située sur l'autoroute de l'ouest et l'ensemble des routes nationales et départementales environnantes.

En répondant aux problèmes de télécommunication, de transport et de médicalisation, ces initiatives concrétisent la création des Services d'Aide Médicale Urgente dont l'Etat officialise l'existence dès 1965 [14].

En 1970, face à l'augmentation du nombre des SMUR (Service Mobile d'Urgence et de Réanimation) et de leurs activités, les salles de régulation coordonnant plusieurs SMUR sont créées. C'est la naissance des SAMU proprement dits [28].

A Limoges, c'est le Professeur Pierre FEISS, qui a fondé le SAMU 87 en mars 1977 et qui l'a inséré dans le tissu hospitalier [72].

La circulaire du 6 février 1979 pose le principe d'un numéro d'appel unifié, le 15, sur toute l'étendue du territoire. Cette circulaire établit la notion de réception des appels du public et la coopération entre structures hospitalières et structures extra-hospitalières [94].

La loi n° 86-11 du 6 janvier 1986 (décret d'application du 16 décembre 1987) relative « à l'aide médicale urgente et aux transports sanitaires » reconnaît l'existence des SAMU et des SMUR [28]. La notion d'un numéro d'appel unifié est inscrite dans cette loi. La dénomination de centre 15 est remplacée par celle de Centre de Réception et de Régulation des Appels (C.R.R.A). Elle précise que le SAMU est un système de réception, permanent, 24h/24, des appels d'urgence à caractère médical, qu'il est départemental (à quelques exceptions près) et régule les moyens d'intervention publics et privés, qu'il organise l'hospitalisation d'urgence, si elle est nécessaire. Enfin les médecins ou, associations de médecins qui en font la demande, peuvent participer (avec l'accord du directeur du SAMU) à la régulation. C'est le cas à Limoges où, à ce jour encore, cohabitent un Médecin Régulateur Libéral et un Médecin Régulateur Hospitalier, celui du SAMU [72] !

Enfin, le décret n° 97-620 du 30 mai 1997 fixe les conditions d'autorisation et de fonctionnement des SMUR [28].

### **III - Les missions du SAMU**

Le décret du 16 décembre 1987 relatif « aux missions et à l'organisation des unités participant au Service d'aide médicale urgente appelées SAMU » précise que les SAMU doivent répondre par des moyens exclusivement médicaux aux situations d'urgence [49]. Les SAMU exercent alors les missions suivantes :

- une mission de **renseignements et d'informations** : assurer une écoute médicale permanente vingt-quatre heures sur vingt-quatre ;

- une mission de **régulation** et de **mise en œuvre des moyens d'interventions primaires** : déterminer et déclencher, dans le délai le plus rapide, la réponse la mieux adaptée à la nature des appels ;
- **l'organisation de l'accueil hospitalier** : s'assurer de la disponibilité des moyens d'hospitalisation publics ou privés adaptés à l'état du patient, compte tenu du libre choix, et faire préparer son accueil ;
- **l'organisation des transferts médicaux secondaires inter-hospitaliers** : transport dans un établissement public ou privé en faisant appel à un service public (SMUR ou sapeurs-pompiers) ou à une entreprise privée de transports sanitaires (ambulances privées) ;
- **veiller à l'admission du patient.**

En outre, les SAMU ont pour mission de participer à l'élaboration et à la mise en œuvre des plans ORSEC (organisation des secours) et des plans d'urgence, d'assurer la couverture médicale des grands rassemblements. Ils jouent également un rôle dans l'éducation sanitaire, la prévention (participation aux enquêtes épidémiologiques), la recherche et le perfectionnement des techniques et thérapeutiques d'urgence, et l'enseignement [à travers une structure propre : le CESU (Centre d'Enseignement des Soins d'Urgence)]. Le décret précise enfin la participation des médecins d'exercice libéral aux CRRA. Ces derniers permettent de garantir en permanence l'accès immédiat de la population aux soins d'urgence et la participation des médecins d'exercice libéral au dispositif d'aide médical urgente [49,75].

L'existence d'un SAMU exige que l'établissement hospitalier d'accueil soit doté d'un service d'accueil des urgences bien structuré tel qu'il est décrit dans la circulaire du 14 mai 1991. Il y a donc une relation étroite entre le service des urgences et le SAMU dont la localisation géographique doit favoriser cette liaison [14].

Dans le cadre des SAMU, le décret du 30 mai 1997 définit les missions du **SMUR**:

- les **transports primaires** en assurant tous les jours de l'année, vingt-quatre heures sur vingt-quatre, hors de l'établissement de santé auquel il est rattaché, l'intervention d'une équipe hospitalière médicalisée, en vue, d'une part, de la prise en charge de tous les patients, sans distinction d'âge ni de pathologie, dont l'état requiert de façon urgente des soins médicaux et de réanimation, et, d'autre part, le cas échéant, de leur transport vers un établissement de santé apte à assurer la suite des soins ;
- les **transports secondaires et tertiaires** en assurant le transfert, accompagné par une équipe hospitalière médicalisée, entre deux établissements de santé, des patients nécessitant une surveillance médicale pendant le trajet.

Les interventions des SMUR sont déclenchées et coordonnées par le Centre de Réception et de Régulation des Appels du SAMU. Lorsque le SMUR intervient pour assurer le transfert d'un patient hospitalisé dans l'établissement siège de ce service, le centre « 15 » du SAMU est tenu informé de cette intervention.

Les SMUR participent aux différents plans de secours, à la préparation et à la prise en charge de la couverture médicale des grands rassemblements de population en liaison avec le SAMU et le CRRA. Il apporte également son concours à la formation à l'urgence des professions médicales et paramédicales, des ambulanciers, des secouristes et de tout le personnel dont la profession requiert une telle formation [24,50].

La circulaire du 7 février 2005 relative à l'organisation des transports des nouveaux-nés (moins de 28 jours), des nourrissons (de 28 jours à deux ans) et des enfants distingue trois types de transports sanitaires : le transport médicalisé inter-hospitalier réalisé par le SMUR (détresse vitale patente ou potentielle, pronostic vital menacé), le transport infirmier inter-hospitalier (TIH) (surveillance particulière, poursuite du traitement, réalisation d'examen complémentaire) et le transport ambulancier (état stabilisé) [36].

Enfin, il peut être aussi amené à intervenir hors de France lors de missions humanitaires dans le cadre du SAMU Mondial [28].

## **IV - Organisation du SAMU**

Le SAMU est, depuis 1986, un **service hospitalier** à part entière dirigé par un praticien hospitalier, souvent anesthésiste-réanimateur. Il existe un SAMU par département, implanté en général dans l'hôpital de la ville préfecture [28]. Cette centralisation départementale et la régulation des appels médicaux à caractère urgent a permis d'assurer une continuité des soins, du « pied de l'arbre », expression chère au professeur LARENG, jusqu'à l'hôpital. L'originalité du SAMU est due à la présence permanente de médecins et à l'hôpital, pour traiter les appels, et dans les ambulances de réanimation pour prendre en charge les patients. La France est le seul pays qui permet d'offrir ce service à la population à une échelle nationale [24].

La prise en charge des malades en situation d'urgence en France repose sur une organisation de très grande qualité des soins pré-hospitaliers. La présence d'un médecin sur les lieux de l'intervention permet de réaliser une hospitalisation directe du patient dans le service le plus adapté à ses besoins, évalués en dehors de l'établissement. Par exemple, dans le cas d'une insuffisance coronarienne aiguë, la prise en charge précoce du patient, l'utilisation d'un thrombolytique et le transfert direct vers un centre doté d'un plateau technique de cardiologie invasive permet de réduire la morbidité de cette maladie en gagnant un temps précieux [14].

### **A - Réguler avant d'intervenir [14]**

Les sollicitations au Centre 15 sont nombreuses et vont d'un arrêt cardiaque à un accident de la voie publique en passant par le transfert d'un patient d'un établissement de santé à un autre. Elles émanent de sapeurs-pompiers, de médecins, d'ambulanciers privés ou directement de particuliers. Le traitement de la demande d'urgence est organisé selon un schéma à trois niveaux : la réception des appels au centre 15 ; une réponse diversifiée selon la gravité et la nature du cas, dont la sortie éventuelle de l'équipe médicalisée du SMUR ; puis en cas de prise en charge, l'accueil et le traitement des patients à l'hôpital public ou à la clinique privée selon le choix du patient ou de ses proches mais également en fonction des possibilités d'accueil de l'établissement. L'action du SAMU est une véritable chaîne d'opérations



successives qui commence lors de la réception d'un appel et se termine lorsque la victime est prise en charge dans un établissement de soins.

Les SAMU reçoivent directement les appels. Ils doivent répondre à la fois aux détresses médicales les plus graves, assurer la fourniture des soins non vitaux et répondre aux urgences « ressenties » en évitant de déclencher, selon les informations dont ils disposent, des réponses inadéquates ou inutilement coûteuses.

Dans le cas d'un appel téléphonique au 15, un permanencier [appelé Permanencier Auxiliaire de Régulation Médicale (PARM), ce dernier est chargé de la première réception des appels et assiste le médecin régulateur dans la prise en charge et le suivi des affaires] relève les coordonnées de l'appelant puis évalue globalement le degré d'urgence, avant de transmettre l'appel au médecin régulateur. La spécificité de la plupart des SAMU est d'avoir un réel centre 15 avec une **double régulation**, qui permet d'orienter l'appel vers le médecin régulateur libéral pour la médecine de garde ou vers le médecin régulateur du SAMU pour les détresses vitales.

Dans ce dernier cas, le médecin régulateur doit procéder à une première appréciation de la situation et mettre en œuvre les moyens de secours appropriés. Son expérience lui permet d'adapter la réponse à la demande, sans excès de moyens. Le médecin régulateur peut déclencher un départ primaire qui a un caractère d'extrême urgence. Tout au long d'une intervention, le médecin régulateur est en contact permanent avec son équipe SMUR, s'assure du bon déroulement de l'opération, envoie éventuellement des renforts sur la base des informations qui lui sont communiquées et prépare l'orientation et l'accueil hospitalier des patients.

## **B - Organisation des secours [33]**

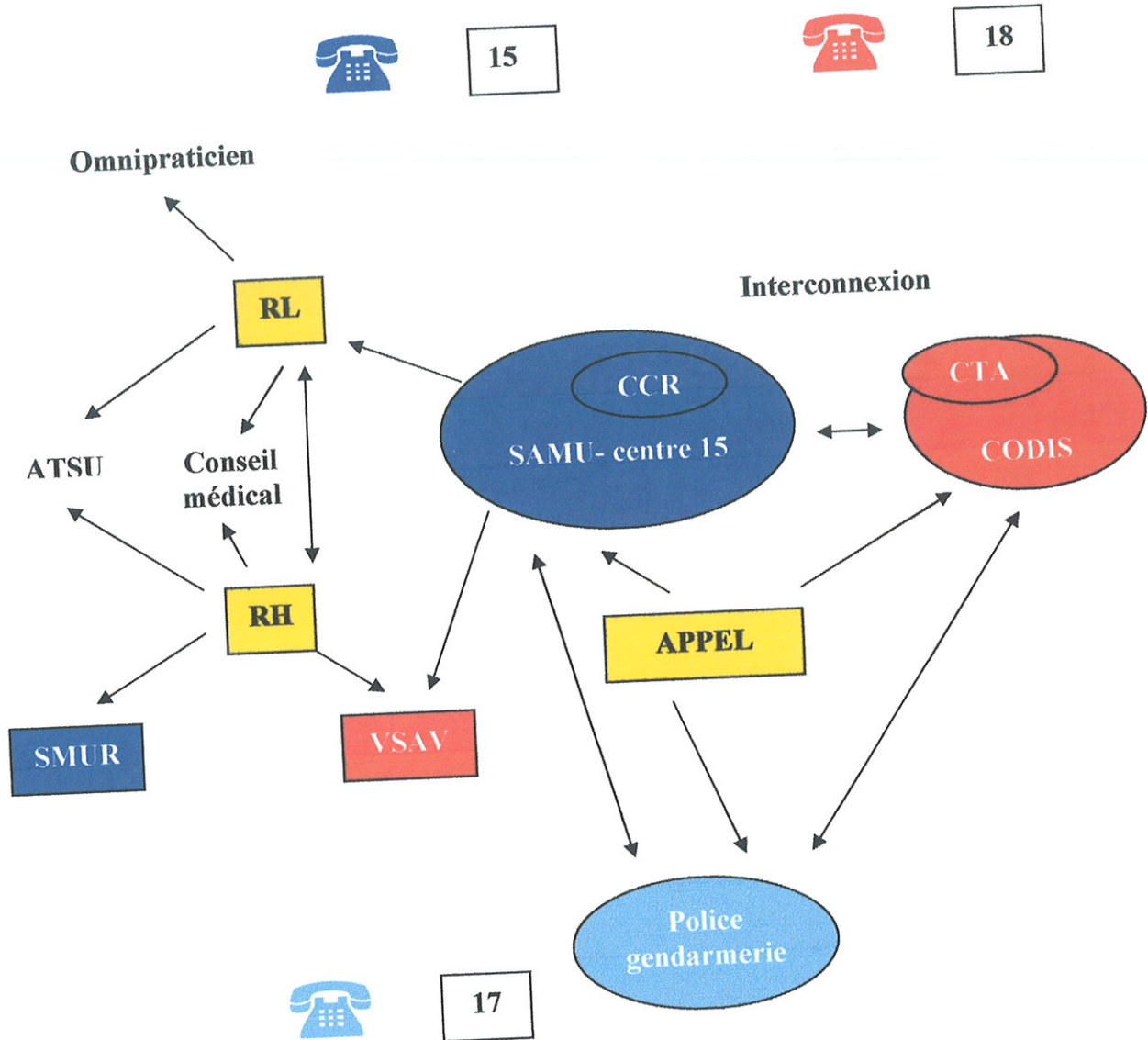
La circulaire n° 151 du 29 mars 2004 relative « au rôle des SAMU, des SDIS (Services Départementaux d'Incendie et de Secours) et des ambulanciers dans l'aide médicale urgente » précise que la mise en œuvre d'une réponse adaptée aux besoins du patient, nécessite des **relations étroites entre les CRRA du SAMU et les centres de traitement de l'alerte (CTA) du SDIS**. Ces relations sont assurées grâce à l'interconnexion des deux dispositifs de traitement des appels. Tout déclenchement d'une opération de secours à victimes impliquant les deux

services doit être accompagné d'une information opérationnelle réciproque. Cette information mutuelle entre le 15 et le 18 concerne non seulement la retransmission initiale des données de l'alerte, mais également le déclenchement des opérations et leur suivi. Lorsqu'un service prend seul en charge une intervention dont l'alerte lui a été retransmise par l'autre, il est indispensable que celui-ci communique au centre ayant transmis l'appel, le type de moyen déclenché ainsi que les délais d'intervention de ce moyen.

Lorsque l'appel est arrivé au stationnaire du 18, l'interconnexion des centres 15 et 18 doit intervenir systématiquement et comporter, chaque fois que c'est possible, le transfert de l'appel ou une conférence téléphonique à trois afin de faciliter la régulation médicale.

De même, lorsque l'appel est arrivé au permanencier du centre 15 et nécessite l'envoi de moyens du SDIS, l'interconnexion des centres 15 et 18 doit intervenir systématiquement et comporter, chaque fois que c'est possible, le transfert de l'appel ou une conférence téléphonique à trois afin de faciliter et accélérer l'envoi de ces moyens.

Lorsque le Service de Santé et de Secours Médical (SSSM) intervient pour un secours d'urgence ou dans le cadre de l'aide médicale urgente, les messages médicaux qu'il envoie parviennent de façon aussi simultanée que possible au Centre Opérationnel Départemental d'Incendie et de Secours (CODIS) et au CRRA du SAMU ; un dialogue peut ainsi s'établir directement entre le médecin du SSSM et le médecin régulateur du SAMU.



**Schéma n° 1 : Organisation des secours [72]**

- RH : Régulateur Hospitalier
- RL : Régulateur Libéral
- ATSU : Association des Transporteurs Sanitaires d'Urgence
- SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
- VSAV : Véhicule de Secours aux Asphyxiés et Victimes
- CTA : Centre de Traitement de l'Alerte
- CODIS : Centre Opérationnel Départemental d'Incendie et de Secours
- CRRA : Centre de Régulation et de Réception des Appels

### **C - Départ primaire : l'extrême urgence** [14]

Il nécessite le départ d'une équipe SMUR et mobilise théoriquement trois personnes : un médecin anesthésiste-réanimateur (ou urgentiste), un infirmier anesthésiste et un conducteur ambulancier. Le véhicule utilisé peut être un véhicule léger médicalisé ou une ambulance de réanimation (Unité Mobile Hospitalière) qui comporte une cellule sanitaire dans laquelle s'effectue la médicalisation du patient. Si la localisation géographique ou le facteur temps le justifient, le départ s'effectue en hélicoptère. Il est cependant nécessaire que les conditions météorologiques le permettent.

Quelque soit le moyen de transport utilisé, l'équipe médicale dispose du matériel de réanimation permettant de pallier une détresse respiratoire, cardio-vasculaire ou neurologique et d'un matériel de surveillance des fonctions vitales (défibrillateur, trousse à médicaments, trousse de réanimation, oxygène en bouteille...).

Arrivée sur les lieux de l'intervention, l'équipe SMUR prodigue les premiers soins. Elle doit **assurer les fonctions vitales du patient** : ventilatoires, circulatoires et neurologiques. Il s'agit de maintenir au mieux ces constantes afin que le personnel des urgences ou d'un autre service puisse assurer la prise en charge du patient dans les meilleures conditions. La victime est immobilisée sur un matelas et mise en condition. Une surveillance clinique et para-clinique (de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle, de la fréquence respiratoire et du degré d'oxygénation du sang) est effectuée de manière continue pendant le transport vers l'établissement de soins. Le médecin SMUR contacte le médecin régulateur qui propose, à partir du bilan transmis, le lieu de l'hospitalisation et prépare l'accueil du patient.

### **D - Transfert secondaire** [14]

Le médecin régulateur reçoit également des appels pour des **transferts inter-hospitaliers** (TIH) que l'on appelle également « transferts secondaires » : ils concernent des patients initialement traités et hospitalisés dans un établissement de soins et qui doivent être transférés vers un autre établissement. Il s'agit, soit de compléter et d'adapter le traitement, soit de mettre en place une thérapeutique qui n'est pas réalisée dans l'établissement initial. Les pathologies sont essentiellement la neurochirurgie, la pédiatrie, l'obstétrique, la cardiologie et

la réanimation. Le plus souvent les fonctions vitales du patient sont stabilisées et l'urgence est moindre. Dans ce type de situation, le médecin régulateur dispose d'un délai d'action plus long dans la mesure où le patient est déjà dans un environnement médical : il peut en effet différer le transfert si une intervention plus urgente mobilise une équipe.

#### **E - Transfert tertiaire [14]**

Il existe également un autre type d'intervention : le transfert tertiaire. Il concerne un patient qui a fait l'objet de thérapeutiques médicales ou chirurgicales conséquentes et dont la **suite du traitement doit être assurée dans un autre établissement** : il en est ainsi des patients tétraplégiques qui doivent être transférés vers un centre de réadaptation. Plus simplement, il peut s'agir du retour d'un patient vers son établissement hospitalier d'origine.

### **V - Les personnels présents au SAMU**

La prise en charge pré-hospitalière, du fait de la multitude de intervenants et du caractère isolé des équipes, nécessite une capacité d'adaptation importante et surtout un esprit d'équipe indispensable au bon déroulement des interventions dans le seul intérêt du patient. Chaque catégorie de personnel a un rôle bien défini [24].

#### **A - Les Permanenciers Auxiliaires de Régulation Médicale (PARM)**

Les PARM se relaient vingt-quatre heures sur vingt-quatre, sept jours sur sept pour recevoir l'ensemble des appels du département. Leur **mission est essentielle** et ils sont des auxiliaires de santé indispensables au bon fonctionnement de la régulation médicale. En effet, **ils reçoivent les appels, ont des fonctions d'écoute, de tri, de réponses**. Par des questions clés, ils doivent identifier la victime, localiser l'endroit de la détresse, qu'il s'agisse d'un lieu public (accident de la route...) ou d'une urgence à domicile pour laquelle ils commencent obligatoirement par noter le numéro de téléphone et l'adresse dans ses moindres détails (rue,

nom de l'immeuble, étage...). L'interrogatoire se poursuit afin d'évaluer le degré de l'urgence. En fonction de ce dernier, les PARM orientent l'appel vers le médecin régulateur du SAMU ou du centre 15 [14]. Eventuellement, ils peuvent anticiper le départ d'une équipe SMUR et « biper » les intervenants. Des compétences individuelles sont mobilisées : capacité à poser les bonnes questions, maîtrise de soi, ton rassurant, prise de décision rapide et capacité à collecter les informations essentielles [5]. Il n'existe pas actuellement de stages de communication qui permettraient pourtant d'optimiser l'exploitation de ces compétences.

### **B - Les secrétaires médicales**

Outre leur travail spécifique, elles assurent la facturation des interventions et le suivi des dossiers médicaux [72]. Par leur activité de gestion administrative des missions de l'ensemble du service, elles représentent donc l'un des piliers du SAMU.

### **C - Les ambulanciers**

Ils sont titulaires du Certificat de Capacité d'Ambulancier (CCA). Leur rôle est de **préparer les itinéraires, conduire** les différents types de véhicules, assurer leur **entretien** et participer au **brancardage** [72]. L'ambulancier doit conduire l'équipe SMUR sur les lieux de l'intervention dans les meilleurs délais. Il a une connaissance de la géographie locale qui lui permet de situer rapidement le lieu et le moyen le plus efficace d'y accéder. Il peut s'aider des cartes routières. Il développe ainsi une bonne connaissance du département et une capacité à lire rapidement une carte routière [5]. Par ailleurs, lors du transport, l'ambulancier doit adapter sa conduite au type de patient pris en charge et à sa pathologie [24] (par exemple, conduite sans à-coups pour les détresses circulatoires [75]). Idéalement, les véhicules comportent un logiciel de navigation embarquée de type GPS (Global Positioning System) qui permet à l'équipe de se repérer sur une carte apparaissant sur un écran. La saisie du lieu d'intervention permet au logiciel de proposer un ou plusieurs itinéraires [22, 70].

## **D - Les pilotes et les mécaniciens d'hélicoptère [9]**

Par leur contrat avec le SAMU, les pilotes attestent d'un minimum de 1200 heures de vol en hélicoptère avec plus de 100 heures de vol de nuit.

Une fois la régulation médicale effectuée, le pilote a la fonction de commandant de bords car c'est à lui que revient la **décision finale** d'accepter, de refuser, de continuer ou d'interrompre une intervention hélicoptérée.

## **E - Les infirmiers**

Le personnel infirmier peut être soit IDE (Infirmier Diplômé d'Etat) soit IADE (Infirmier Anesthésiste Diplômé d'Etat). Leur rôle est **d'aider le médecin à la prise en charge du patient et de son entourage, à la réalisation de gestes techniques, ainsi qu'à la surveillance du patient**. Les infirmiers travaillent sous la responsabilité du médecin [24].

Par ailleurs, les infirmiers peuvent, sur prescription médicale, réaliser seuls certains transferts tertiaires.

En dehors des interventions, les infirmiers doivent exécuter un certains nombres de tâches quotidiennes, variables d'un SMUR à l'autre : gestion du matériel médical et des médicaments, vérification du matériel embarqué par exemple [24]. A Limoges, une IADE participe à l'activité du SMUR, dans le cadre d'une rotation hebdomadaire, et a également comme tâche la gestion de la pharmacie du service [72].

## **F - Les médecins**

### **1 - Les médecins régulateurs**

Le médecin régulateur est un Docteur en médecine au moins titulaire de la capacité de médecine d'urgence, bénéficiant d'une formation médicale continue et d'une évaluation régulière de ses pratiques cliniques. Les médecins régulateurs hospitaliers sont en priorité des **praticiens des services d'urgence** participant régulièrement à l'activité des SMUR. Les **médecins libéraux**, dans le cadre de l'organisation d'une régulation conjointe, peuvent

participer à la régulation médicale. Cette participation de la médecine libérale au service public est régie par convention départementale.

Le médecin régulateur, avant d'accéder à la régulation médicale doit posséder une expérience avérée du terrain. Il doit continuer la pratique régulière de la médecine d'urgence. On est médecin d'intervention avant d'être médecin régulateur [24]. Son rôle consiste à prendre l'appel et à **évaluer une situation clinique et son évolution** afin d'envoyer les secours les mieux adaptés dans le délai le plus court [5]. En effet, il ne doit engager les quelques moyens médicaux lourds dont il dispose qu'à bon escient, afin de garantir leur disponibilité pour les urgences à caractère vital immédiat. Rien de plus inapproprié que d'avoir envoyé, par manque de renseignements, une équipe de réanimation auprès d'un accidenté de la route ne souffrant que de contusions légères et de se retrouver sans médecin disponible face à un patient dont le pronostic vital est engagé [75]. Le médecin régulateur peut être amené à **prodiguer des conseils** en attendant l'arrivée de l'équipe SMUR. Il développe ici des compétences médicales, une capacité d'écoute et de synthèse [5].

## **2 - Les médecins SMUR**

Le médecin SMUR est soit un anesthésiste-réanimateur, soit un urgentiste (titulaire de la capacité de médecine d'urgence). Les internes de spécialités ayant validé quatre semestres peuvent assurer les interventions primaires et secondaires.

C'est le médecin qui est **responsable de l'intervention**. Il examine le patient, évalue la gravité, pose le diagnostic, procède à la mise en condition en vue du transport, initie le traitement, informe le SAMU par un bilan médical et assure la surveillance pendant le transport [24].

Il peut, avant le départ, demander à l'infirmier un complément de matériel à emporter dans le véhicule. Selon le type d'intervention, il a la capacité d'anticiper l'utilisation de produits ou de matériels supplémentaires « non embarqués » dans une configuration standard [5].



## **G – Le Pharmacien**

Bien que n'appartenant pas directement au SAMU, celui-ci, comme tout service hospitalier, bénéficie de la collaboration d'un Pharmacien de la Pharmacie centrale. Ce dernier **gère le choix et le stock des médicaments** en collaboration avec les équipes médicale et paramédicale. Il s'assure également du **respect de la réglementation des substances vénéneuses** décrite dans l'arrêté du 31 mars 1999. De plus, il est **responsable de la dotation médicale du poste sanitaire mobile de premier ou de deuxième niveau.**

## **VI - La régulation, une difficulté grandissante** [14]

Le nombre important d'appels reçus par les CRRA montre l'ampleur du travail de tri et de régulation réalisé par les permanenciers et les médecins régulateurs. Le CRRA procède à distance à une première appréciation de la situation de manière à mettre en œuvre les moyens appropriés. Le SAMU s'appuie ainsi sur le concept de diagnostic d'orientation à distance. Le médecin régulateur doit apprécier sans faille la situation. Appréciation de plus en plus difficile à faire pour ces médecins confrontés à de nouveaux paramètres.

Tout d'abord, le SAMU est de plus en plus exposé à une détresse sociale importante et à un besoin d'assistanat prononcé (appel au 15 pour un chien qui a avalé du shampoing). Cela génère de nombreux appels qui n'ont aucun caractère urgent mais encombrent les lignes téléphoniques et mobilisent les personnels. D'autre part, certains appelants, forts d'un apprentissage téléphonique, exagèrent très largement la symptomatologie, pour obtenir le départ d'une équipe SMUR.

**Les demandes de la population sont en augmentation** et reflètent les difficultés socio-économiques auxquelles se trouvent confrontées une part importante de la population en situation de précarité, voire de détresse sociale (chômage, toxicomanie, alcoolisme...). Cette population ne consulte plus de « médecins de famille » et trouve dans le 15, qui est un numéro gratuit, un moyen facile d'avoir un interlocuteur.

C'est pourquoi le régulateur doit **affiner son interrogatoire afin d'évaluer correctement le degré d'urgence** et ne pas se laisser influencer par des appels de personnes angoissées. Pour celui qui appelle, tout est urgence. Il n'en reste pas moins que les demandes clairement identifiées comme étant de nature médicale sont en progression. Cette augmentation est pour une part, due à la généralisation des centres 15 sur l'ensemble du territoire ainsi qu'à l'interconnexion des numéros 15 et 18 qui permet aux services concernés de se tenir informés réciproquement de leurs interventions. Ces interconnexions, qui permettent les échanges d'informations téléphoniques entre le SAMU et les sapeurs-pompiers lors de certains appels, montrent la coopération qui s'est développée au fil des années entre les services de secours. L'interconnexion a été mise en place par la circulaire du 18 septembre 1992.

Aboutissement contemporain du concept de soins de l'avant en France, le SAMU combine technicité médicale, moyens de transport et de télécommunication dans une véritable course contre la montre pour répondre aux urgences vitales hors des murs de l'hôpital. Il appartient à chacun de ne pas abuser d'un véritable choix de santé publique unique au monde. **L'urgence médicalisée est d'autant plus efficace que son utilisation est justifiée.**

## **VII - Activité du CRRA de la Haute-Vienne** [10, 76, 77, 78]

### **A - Activité téléphonique du CRRA**

En 2003, le CRRA de la Haute-vienne a géré 67 836 communications téléphoniques (nombre de « décrochés » de toutes les communications reçues ou émises) dont :

- 52 473 appels (augmentation de 8,45 % par rapport à 2002), moyenne de 144 appels par jours
- 6 792 recherches de personnes
- 5 620 erreurs dont 361 malveillants
- 2 951 autres dont 2 001 renseignements standard.

Chaque année, le nombre d'appels augmente. En effet, en 2004, le CRRA a géré 10 % d'appels supplémentaires par rapport à l'année précédente, ce qui correspond à 183 communications par jour.

### 1 - Origine des appels

L'origine des appels arrivant au CRRA se répartit ainsi :

Années	2002	2003	Pourcentage d'évolution 2002-2003 (%)	2004	Pourcentage d'évolution 2003-2004 (%)
Tiers	22 475	26 406	+17,49	25 603	-3,04
CODIS / pompiers	10 466	10 661	+1,86	10 276	-3,61
Sujets	9 596	9 744	+1,54	10 062	+3,26
Médecins non hospitaliers	1 573	1 548	-1,59	2 983	+92,70
SAMU	1 519	1 540	+1,38	1 180	-1,00
Hôpitaux	1 056	950	-10	5 536	+482,73
Paramédicaux	700	734	+4,85	865	+17,84
Police / gendarmerie	452	370	-1,81	318	-14,05
Cliniques	183	180	-1,64	241	+25,31
Ambulanciers	169	144	-14,79	130	-9,72
SMUR	84	75	-10,71	57	-24,00
Associations de secouristes	49	55	+12,24	325	+490,90
Autres	48	44	-8,33	92	+109,09
Sociétés d'assistance	15	22	+46,66	58	+1,64

Tableau n° 1 : Origine des appels au CRRA

Ce tableau reflète la diversité de l'origine des appels. En effet, le CRRA peut être sollicité aussi bien par un tiers, par un professionnel de santé que par les forces de l'ordre. La majorité des appels proviennent des tiers puis, loin derrière, du CODIS qui précède de peu les sujets eux-mêmes.

Le CRRA se trouve également confronté à des appels provenant d'autres SAMU, d'hôpitaux, de cliniques. Ceci indique les différents types de transferts (primaires, secondaires ou tertiaires) réalisés.

La répartition de l'origine des appels est constante entre les années 2002 et 2003. En 2003, les établissements hospitaliers ont moins appelés le CRRA. Les deux catégories dont l'augmentation des appels est la plus importante sont les sociétés d'assistance et les tiers. En 2004 on retrouve une répartition à peu près similaire des appels à l'exception de quatre catégories que sont les médecins non hospitaliers, les origines autres, les hôpitaux et les associations de secouristes. Pour ces deux dernières, l'augmentation est de près de 500 % par rapport à l'année 2003. L'augmentation des appels en provenance des hôpitaux est due à un nouveau système dans lequel un hôpital périphérique doit appeler le CRRA pour obtenir une ambulance.

## **2 - Mode d'arrivée des appels**

Les appels arrivent en grande majorité par le 15 (39 004 appels sur les 52 473 soit 74,33 %) puis grâce au 05.55.33.33.33 (8 395 soit 16 %). En 2004, le nombre d'appels parvenant au 15 a augmenté (49 147) alors que l'utilisation du numéro 05.55.33.33.33 a baissé (1 100).

## **B - Activité du SMUR de Limoges**

### **1 - Sorties et missions effectuées**

Sur l'année 2002, ont été enregistrées 3 343 sorties dont 3 245 missions.

3 522 sorties ont été réalisées en 2003 dont :

- 2 556 sorties primaires
- 966 sorties secondaires dont
  - 218 transferts inter-hospitaliers
  - 79 SMUR tertiaire.
  -

Sur les 3 522 sorties il y a eu 3 416 missions de réalisées. En effet, 106 missions n'ont pas entraîné d'intervention sanitaire pour différents motifs :

- 75 demi-tours
- 24 renforts techniques
- 3 surveillances (feux, tour du Limousin, meeting)
- 4 exercices plan rouge.

Sur l'année 2004, le nombre de sorties enregistré est resté quasiment stable (3 486), de même pour le nombre de missions (3 404).

## **2 - Nombre de malades vus**

En 2003, le SAMU a vu 3 420 malades contre 3 273 en 2002, ce qui représente une augmentation de 4,49 %, le nombre de malades vus est donc stable. Il en est de même pour l'année 2004 (3 404) Sur les 3 273 patients, les hommes représentent la majorité des patients (58 %).

## **3 - Durée des interventions**

La durée totale des interventions est de 4 336 heures 24 minutes soit une moyenne de 12 heures 03 minutes par jour ce qui représente une augmentation importante par rapport à 2002 où elle était de 7 heures 31 minutes par jour. La durée moyenne des interventions pour l'année 2004 est quasiment égale à celle de 2003 soit 12 heures 28 minutes par jour.

## **4 - Durée des médicalisations**

La durée totale des médicalisations est de 2 877 heures 57 minutes soit une moyenne de 7 heures 53 minutes par jour.

### 5 - Nombre de kilomètres effectués par le SMUR terrestre

Les équipes ont parcouru 80 049 en 2002 et 83 600 kilomètres en 2003, ce qui représente une augmentation de 4,43 %. En 2004, ce nombre de kilomètres a augmenté de 2,41 %, ce qui correspond à 85 615 kilomètres parcourus. Ce nombre est donc quasiment stable d'une année à l'autre.

### C - L'âge des malades

Au cours de l'année 2002, la répartition par tranches d'âge des patients pris en charge est la suivante :

Tranches d'âge	Nombre de patients pris en charge	Pourcentage (%)
1 jour / 1 an	276	8,56
1 / 20 ans	253	7,85
20 / 40 ans	561	17,41
40 / 60 ans	731	22,68
60 / 80 ans	969	30,07
80 / 100 ans	433	13,43

Tableau n° 2 : Répartition des patients par tranches d'âge

La tranche d'âge de 60 à 80 ans représente la majorité des interventions.

### D - Destination des patients pris en charge par le SMUR de Limoges

En 2003, sur un total de 2 797 patients transportés, 2 665 sont orientés vers le Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, les autres (132) sont amenés dans les différentes cliniques (Chénieux, Colombier, Emailleurs).

En 2004, ces nombres restent constants : 2 798 patients transportés dont 2 683 au CHU de Limoges et 115 dans les différentes cliniques.

Les patients transportés au CHU sont admis dans différents services. Leur répartition est la suivante :

Services	2003	2004	Pourcentage d'évolution (%)
Urgences	1 896	1 956	+3,16
Cardiologie	210	184	-14,13
Pédiatrie	175	137	-21,71
Maternité	106	122	+15,09
Réanimation médicale	85	88	+3,53
Réanimation néonatale	62	77	+24,19
Prématurés	40	46	+15
Chirurgie pédiatrique	20	19	-5
Neurochirurgie	18	7	-61,11
Pathologie respiratoire	16	9	-43,75
Gynécologie	13	11	-15,38
Chirurgie thoraco-vasculaire	7	10	+42,85
Divers	17*	17**	0

Tableau n° 3 : répartition des patients pris en charge par le SMUR Limoges dans les services du CHU de Limoges

*Divers 17\* : Alurad (Association limousine pour l'utilisation du rein artificiel à domicile) (1), Centre Hospitalier Spécialisé (CHS) Esquirol (3), Gastro-entérologie (2), Médecine nucléaire (2), Service mortuaire (1), Oncologie (1), Ophtalmologie (1), Radiologie (1), Scanner (2), Chirurgie (1), Neurologie (1), Domicile (1).*

*Divers 17\*\* : CHS Esquirol (1), Oncologie (1), Ophtalmologie (1), Radiologie (1), Chirurgie (5), Neurologie (2), Néphrologie (3), O.R.L. (1), Orthopédie (1), Maladies Infectieuses (1).*

En 2003 et 2004, les patients transportés par le SMUR de Limoges ont pour destination principale le service des Urgences puis, ceux de Cardiologie et de Pédiatrie. Viennent ensuite les services de maternité et de réanimation (médicale et néonatale). Une quarantaine de prématurés ont été adressés à ce service.

En 2004, les urgences neurochirurgicales, respiratoires et thoraco-vasculaires sont celles ayant le plus diminué. Le nombre de patients admis aux urgences a augmenté de 3,16 % en raison de la saturation des autres services en particulier de l'Unité de Soins Intensifs de Cardiologie (l'U.S.I.C.).

## **VIII - Plans de secours**

Face à des sinistres de grande ampleur, il est nécessaire de prévoir une organisation pré-établie à la fois matérielle et administrative, c'est la notion de plan de secours.

### **A - Le plan rouge**

Le plan rouge est un plan opérationnel qui trouve son origine dans les attentats perpétrés en France dans les années 1980-85. Il s'agit d'un plan destiné à porter secours à de nombreuses victimes, il **prévoit les procédures de secours d'urgence** à engager en vue de remédier aux conséquences d'un accident catastrophique à effet limité entraînant ou pouvant entraîner de nombreuses victimes. Il détermine les moyens, notamment médicaux, à affecter à cette mission. Enfin, le plan rouge consiste en une montée en puissance des moyens de soins et de secours afin de traiter un **afflux massif et soudain de victimes** (le chiffre de **dix patients** est généralement retenu) [14].

La mise en œuvre des moyens composant la chaîne médicale nécessite une coordination visant à assurer cohérence et continuité dans l'engagement des services appelés à intervenir et à éviter en particulier la désorganisation des structures hospitalières [35].



## 1 - Le déclenchement du plan rouge [35]

Dès réception de l'alerte, les services d'incendie et de secours et le SAMU prennent les dispositions opérationnelles pour l'envoi de moyens nécessaires sur les lieux de l'évènement. Ils rendent compte immédiatement au Préfet du premier bilan. **La décision de déclencher le plan rouge appartient au Préfet** conformément aux dispositions de l'article 5 du décret du 6 mai 1988.

## 2 - L'organisation opérationnelle

### a - Le commandement opérationnel [35]

Le plan rouge est caractérisé par une unicité de commandement. Le **Préfet** (ou son représentant) prend alors le titre de **Directeur des Opérations de Secours (DOS)**.

Le **Directeur Départemental des Services d'Incendie et de Secours** (ou son représentant) assure l'**organisation des secours** et a la responsabilité de la **coordination et de la mise en œuvre de ces moyens de secours** sous l'autorité du Préfet. Il doit être aisément identifiable sur le terrain par toutes les personnes participant aux opérations, pour cela il doit porter une chasuble avec l'inscription **Commandant des Opérations de Secours (COS)**.

La prise en charge d'un nombre important de victimes ne peut être assurée que sous la conduite d'un médecin ayant compétence et autorité sur l'aspect médical des opérations de soins et de secours. Le **Directeur des Secours Médicaux (DSM)** est désigné par le Préfet. Le DSM est soit le **médecin responsable du SAMU**, soit le **médecin chef des services d'incendie et de secours** ou leurs adjoints présents, soit éventuellement tout autre responsable médical, en tenant compte de la spécificité de l'accident et de l'expérience des intervenants. Cette désignation intervient au moment du déclenchement du plan. Le DSM est seul compétent pour **prendre les décisions d'ordre médicales**. Il est placé sous l'autorité du COS pour toutes les décisions n'ayant pas un caractère médical. Le directeur des secours médicaux est identifiable grâce au port d'une chasuble portant l'inscription DSM.

### *b – Les moyens opérationnels [35]*

Ils comprennent les services appelés à intervenir dans le cadre de leurs missions habituelles. Il s'agit notamment des **services d'incendies et de secours**, de **police**, de **gendarmerie** et de ceux chargés de **l'aide médicale urgente** auxquels peuvent se joindre, si le Préfet le juge utile, d'autres organismes tels que les transporteurs sanitaires privés, la Croix-Rouge française et les associations de secourisme.

Le nombre de personnes et la quantité de matériels à mettre en œuvre seront fonction des ressources locales et de l'ampleur de l'évènement. Il importe que les services recensent leurs moyens disponibles en personnel et en matériel médical et non médical. Ils en assurent la logistique.

En toutes circonstances, les services préserveront un dispositif suffisant pour assurer les missions courantes.

### *c - Les procédures d'organisation opérationnelle*

#### *α - Les premiers intervenants [35]*

Les renseignements recueillis lors de la reconnaissance initiale effectuée par les premiers intervenants, à laquelle participe un médecin, portent sur la **localisation exacte du sinistre et de son environnement**, **sa nature**, **le nombre présumé des victimes** ainsi que tout autre élément d'information susceptible d'intéresser l'organisation des secours. L'évolutivité de la situation doit être également prise en compte. Ces renseignements ont pour objet d'acheminer les moyens de secours complémentaires dans les meilleures conditions.

Les services d'incendie et de secours apprécient les risques subsistants ainsi que la nature et l'importance des besoins. Le médecin évalue globalement le nombre de victimes et apprécie autant que possible celui des cas graves. Un premier bilan est transmis au commandant des opérations de secours qui en informe sans délai le centre de réception du SAMU et le CODIS. Ce bilan comporte une première demande en équipes médicales, secouristes et véhicules de transport sanitaire.

Dès réception de ce premier bilan, le SAMU prend les dispositions suivantes :

- rappel dans les plus brefs délais des personnels nécessaires ;
- mise en alerte des établissements de soins et d'accueil ainsi que des structures indispensables [Etablissements Français du Sang (E.F.S.) par exemple] ;
- envoi sur les lieux de l'accident des moyens nécessaires ;

Les services d'incendie et de secours prennent les dispositions suivantes :

- mise en alerte des moyens des centres de secours, y compris les moyens médicaux ;
- recherche et mobilisation des moyens supplémentaires.

Les moyens de secours et de soins sont engagés conjointement par les deux services et sont coordonnés par le COS assisté par le DSM.

Le responsable général des secours informe régulièrement le Préfet de la situation et de son évolution.

### β - La chaîne médicale

L'organisation médicale des secours dans le cadre de la mise en œuvre du plan rouge comporte trois étapes précédées d'une phase de **reconnaissance**

- le **ramassage**
- la **catégorisation** des blessés effectués au Poste Médical Avancé (PMA) ;
- l'**évacuation** du PMA vers l'hôpital après régulation par le SAMU [35].

#### *œ - Le ramassage [35]*

La relève des victimes est effectuée par des équipes constituées par des secouristes et des sapeurs-pompiers qui prodiguent les gestes de premiers secours. Des médecins et des infirmiers désignés par le DSM y sont intégrés pour assurer la médicalisation des victimes dès que celles-ci sont accessibles. Chaque victime est dotée d'une **fiche médicale** dite fiche médicale de l'avant.

Les équipes de ramassage assurent le convoyage des victimes jusqu'au PMA ou jusqu'au dépôt mortuaire dans le cas d'une victime décédée.

L'ensemble des intervenants chargés du ramassage doit être identifiable grâce au port d'une chasuble ou d'un brassard de couleur **rouge**.

### *œ - Le Poste Médical Avancé (PMA) [35, 24]*

Il est installé dans un lieu :

- situé le plus près possible du sinistre mais à l'abri de tout risque évolutif ;
- aisément accessible aux équipes de ramassage et aux moyens d'évacuation ;
- si possible vaste, abrité, aéré, chauffé, éclairé et disposant au minimum de deux accès ;
- l'implantation géographique du PMA est déterminée par le responsable général des secours, après consultation du DSM.

L'ensemble des victimes non décédées est adressé au PMA. L'accueil de chacune y fait l'objet d'une **mention descriptive** portée sur un registre tenu par le secrétariat du PMA.

La victime subit un **examen médical**. Si elle n'en a pas été pourvue au ramassage, elle est dotée de la **fiche médicale** de l'avant où sont consignés les renseignements relatifs à son état civil présumé ou à sa description sommaire dans le cas d'un sujet inconscient ainsi que les lésions, l'état clinique, le diagnostic médical, les traitements entrepris, la priorité d'évacuation et les modalités. Cette **fiche pré-numérotée suit en permanence la victime**.

L'examen médical permet de catégoriser les victimes suivant leurs lésions. Placé sous la responsabilité d'un médecin-chef désigné par le DSM, le PMA est divisé en zones :

- zone de soins réservée aux victimes les plus graves classées en « **urgences absolues** » (UA). Les urgences absolues comprennent les extrêmes urgences qui nécessitent des **soins immédiats** (brûlures du 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> degré supérieure à 50 % du corps) et les premières urgences pour lesquels les soins doivent être réalisés dans les **deux à six heures** (blessure de l'abdomen et du thorax, plaie pénétrante de l'œil) ;
- zone de soins légers réservée aux victimes classées « **urgences relatives** » (UR). Ces dernières sont classées en deuxième urgence qui doivent être traitées dans un délai

maximum de **dix-huit heures** (plaies articulaires) et en troisième urgence qui doivent recevoir des soins avant trente-six heures.

Les victimes y bénéficient d'un traitement adapté à leur état ainsi que d'une mise en condition leur permettant de supporter les contraintes de l'évacuation.

Le personnel médical, paramédical et secouriste nécessaire au fonctionnement du PMA est déterminé par le DSM. Il se compose notamment de médecins sapeurs-pompiers, de sapeurs-pompiers, d'équipes du SMUR et de secouristes. Les intervenants chargés du fonctionnement du PMA sont identifiables grâce au port de chasubles ou de brassards de couleur **blanche**.

Le **DSM** dispose d'un **poste de commandement (PC) mobile**, spécialement aménagé pour permettre un travail de secrétariat efficace et des transmissions de bonne qualité par radiotéléphonie, téléphonie et télécopie.

#### *œ - Le dépôt mortuaire [35]*

Un dépôt mortuaire est aménagé dans un endroit retiré mais situé près du PMA. Ce lieu est déterminé par le responsable général des secours en liaison avec le DSM. Il est destiné à recueillir les corps des victimes décédées sur le site ou au PMA. Le dépôt mortuaire est placé sous la responsabilité des services de police judiciaire auxquels sont associés un ou plusieurs médecins, des secouristes et des agents des entreprises spécialisées. Le recensement des victimes décédées est réalisé sous le contrôle des autorités judiciaires qui procèdent aux formalités d'identification et d'état civil nécessaires (les corps ne doivent pas être déplacés tant qu'ils n'ont pas été identifiés). Il est porté à la connaissance du responsable général des secours ainsi que du DSM.

#### *œ - L'évacuation du PMA vers l'hôpital [35]*

Le bilan médical effectué au PMA détermine la procédure d'évacuation. Le médecin-chef du PMA rend compte au DSM de l'évolution de la situation. Puis, Le DSM informe le SAMU qui oriente les victimes vers les services des établissements de soins adaptés à leur état, qu'ils se trouvent à proximité ou à distance du site de l'accident. Cette information fait état du

diagnostic, de la catégorisation déterminée par le tri et du moyen de transport utilisé. Les informations sur la destination des victimes sont portées immédiatement à la connaissance du responsable général des secours. Les transports sanitaires sont effectués à l'aide des moyens des SMUR, des services d'incendie et de secours, des associations conventionnées ainsi que des entreprises privées de transports sanitaires agréées.

Il faut organiser les points d'embarquement aux abords du PMA afin de garantir une circulation aisée des véhicules arrivants et partants, en tenant compte notamment des problèmes de stationnement.

Les intervenants chargés de l'évacuation sont identifiables grâce au port de chasubles ou de brassards de couleur **bleu**. L'aménagement d'une zone d'héliport doit également être prévue afin de permettre l'atterrissage d'hélicoptères lourds ou légers.

#### *d - Les transports [35]*

Les personnes impliquées dans le sinistre mais **indemnes** ne doivent pas perturber les secours ni les besoins. Si, compte tenu des circonstances, elles ne peuvent quitter par leurs propres moyens les lieux de l'évènement, des **transports collectifs** seront prévus.

Les victimes blessées sont transportées dans les conditions exposées dans le paragraphe précédent.

Le dégagement et le transport des victimes décédées sont assurés de façon à ne pas gêner les opérations médico-légales et notamment l'identification. Ces victimes sont évacuées par les services spécialisés, du dépôt mortuaire vers la chapelle ardente ou vers les instituts médico-légaux. En aucun cas, les hôpitaux dépourvus d'institut médico-légal ne peuvent recevoir les victimes décédées relevées sur les lieux de l'accident.

### *3 - Information [35]*

Une cellule spécialisée est mise en place sous l'autorité directe d'un membre du corps préfectoral. Elle est destinée à **assurer l'information du public et des médias**, d'une part, **des autorités**, d'autre part.

Elle tient une **main courante** et collecte à cet effet, auprès du responsable général des secours et du DSM, l'ensemble des données relatives :

- au lieu, aux circonstances de l'accident ;
- au bilan du sinistre comprenant l'évaluation du nombre de victimes, de blessés, de blessés graves ou décédés ;
- aux établissements d'accueil des victimes ;
- à l'identité présumée des victimes.

#### *a - Information du public et des médias*

L'identité des victimes est établie par les services de police judiciaire. Elle est alors portée à la connaissance des familles concernées par les autorités préfectorales.

#### *b - Information des autorités*

Le Préfet est tenu informé sans délai de l'évolution de la situation par le COS.

Lors du déclenchement du plan rouge, le Centre Opérationnel de la Direction de la Sécurité Civile (CODISC) et le Centre Inter-Régional de Coordination Opérationnelle de la Sécurité Civile (CIRCOSC) de la zone de défense concernée en sont immédiatement informés.

Le Ministère de l'Intérieur, direction de la sécurité civile transmet sans tarder cette information au Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection Sociale, direction générale de la santé.

L'information des élus locaux est organisée sous l'autorité du Préfet.

#### *4 - Bilan – Evaluation [35]*

Un **bilan définitif** du sinistre et des opérations de secours retraçant **l'ampleur des moyens engagés, l'organisation des secours, les modalités de mises en œuvre du dispositif, les horaires des interventions** ainsi que les **résultats** obtenus sera dressé.

Tous les intervenants sont réunis en vue d'un **examen critique** des opérations de secours, afin d'en faire apparaître les points positifs et les dysfonctionnements et d'apporter les améliorations qui doivent être apportées au plan.

Le **compte-rendu** des opérations de secours, accompagné de leur analyse critique, sera adressé au Ministère de l'Intérieur (sous-direction des moyens opérationnels, bureau de l'organisation des secours) ainsi qu'au Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection Sociale, (direction générale de la santé, bureau des secours d'urgence).

### **B - Le plan blanc**

Le plan relatif à l'afflux de victimes à l'hôpital est prévu par la circulaire DHOS/HFD du 3 mai 2002 (qui abroge la circulaire précédente du 24 décembre 1987). Celle-ci a trait à l'organisation de **l'accueil d'un grand nombre de victimes dans les établissements de santé**. Elle met en place un schéma départemental des plans d'accueil hospitaliers désormais appelés plans blancs [39].

Le plan blanc est un **plan de mobilisation des ressources internes d'un établissement hospitalier**. Il est déclenché, soit à la suite d'un **afflux massif de blessés « extérieurs »** (à la suite d'un plan rouge) ou « *intérieurs* » (incendie, destruction de bâtiment...). Ce plan s'appuie sur une cellule de crise [14].

Ce plan fait l'objet d'un **ré-examen annuel**. Il est soumis aux différentes instances consultatives et délibératives de l'établissement (conseil d'administration, commission médicale d'établissement, comité technique d'établissement et commission d'hygiène de sécurité et des conditions du travail). Le **Directeur de l'établissement**, ou par délégation **l'administrateur de garde**, déclenche le plan blanc. Le Préfet du département, le Directeur des Affaires Sanitaires et Sociales et le Directeur de l'Agence Régionale de l'Hospitalisation sont informés de cette décision [39]. Le **SAMU** est l'élément d'information et de renseignement qui assure **l'interface entre le milieu hospitalier et l'extérieur**. Il informe en temps réel la cellule de crise du développement de la situation extérieure et achemine les éventuelles demandes de renfort.



Le but est donc de répondre à une **augmentation soudaine et brutale des besoins** (besoins en lits, en personnels, en nourriture...) et surtout d'éviter « *d'emboliser* » l'établissement, ce qui implique une gestion rigoureuse et policière des abords et des accès. C'est en fait la mise en place d'un réseau de secours et d'entraide hospitalière [14].

### *1 – La cellule de crise* [39]

#### *a - Mission*

La cellule de crise est **pluridisciplinaire**. Elle **coordonne les actions à mettre en œuvre** et **prend les décisions** nécessaires.

#### *b - Composition*

Chaque établissement en fixe la composition détaillée en fonction de spécialités présentes en son sein. Elle est formalisée par une **fiche opérationnelle** qui est régulièrement actualisée. Chaque fonction représentée dans cette cellule est déclinée en fiches opérationnelles. L'ensemble de ces fiches constitue une partie du plan blanc de l'établissement.

#### *c - Fonctions de la cellule de crise*

- Fonction « **direction** »
  - Responsabilité générale du plan d'alerte
  - Relations avec les Autorités
  - Relations avec les médias
  - Secrétariat de la cellule de crise
  
- Fonction « **coordonnateur médical** » désigné par la commission médicale de l'établissement
  - Coordination avec le SAMU, le service des urgences, le Poste de Commandement (PC) du centre de tri et, en tant que de besoin, avec le centre hospitalier le plus proche, détenteur d'un Poste Sanitaire Mobile de premier (PSM I) ou de deuxième niveau (PSM II).
  - Mobilisation des personnels médicaux et rappels

- Recensement des victimes
  - Activation du plateau technique en fonction de la situation
  - Placement des victimes (coordinateur médical/soins infirmiers)
  - Coordination avec les Cellules d'Urgence Médico-Psychologique (C.U.M.P.S) et les cellules d'aide aux victimes
  - Adjonction de conseils médicaux à la cellule selon le type de risque (nucléaire, radiologique, biologique ou chimique)
  - Adjonction du médecin du travail
- Fonction « **personnels** »
    - Mobilisation des personnels et rappels
    - Bilan des lits disponibles
    - Répartition des personnels
    - Placement des victimes (coordinateur médical/soins infirmiers)
- Fonctions « **économique** » et « **logistique** »
    - Installation du centre d'accueil des victimes
    - Installation du centre d'accueil des familles
    - Approvisionnement (pharmacie, laboratoires, blanchisserie, restaurations...) et équipements des centres d'accueil, des unités médicales, médico-techniques, logistiques et administratives
    - Maintenance des équipements, notamment biomédicaux
    - Liaisons informatiques
- Fonction « **intérieure** »
    - Standard
    - Police générale
    - Surveillance et gardiennage éventuels des installations
    - Transports ambulanciers et généraux
    - Chambre mortuaire
    - Chapelle ardente
- Fonction « **accueil** »
    - Gestion des victimes (coordonnées, traçabilité, dépôt des valeurs...)

- Accueil des familles
- Cultes
- Fonction « **hygiène, sécurité et conditions du travail** »
  - Hygiène
  - Médecine du travail
  - Médecine légale
- Pour les risques spécifiques « NRBC » (Nucléaires, Radiologiques, Biologiques, Chimiques)
  - Mise en relation avec le Préfet de zone et le centre hospitalier référent, selon la nature du risque.

## **2 - Les principes directeurs du plan blanc**

### **a - L'adaptation des moyens de l'établissement [39]**

Le déclenchement de l'alerte correspond à un protocole précis qui comprend notamment la **vérification de la validité de la demande de déclenchement** (procédure de vérification du numéro de l'appelant et rappel). Une fois l'alerte confirmée, les personnels présents sont maintenus sur place.

La cellule obtient toutes les indications utiles concernant les personnels et les lits disponibles et **fait prendre toutes les mesures nécessaires à l'augmentation du potentiel d'accueil hospitalier**. Les malades dont l'état le permet sont soit dirigés vers des services moins impliqués, soit transférés vers d'autres établissements. Les moyens de transports sont également mobilisés. Les admissions programmées et non urgentes sont différées.

Les **blocs** opératoires sont **libérés** et leurs programmes allégés. L'ensemble des autres **services médico-techniques** (pharmacie, laboratoires, imagerie...) mais aussi logistiques et généraux dressent **l'état quantitatif et qualitatif des moyens disponibles ou des rappels de personnels possibles**. L'E.F.S. doit être alerté. La cellule est informée de toutes ces mesures.

La cellule a différentes responsabilités :

- superviser les transferts de personnels d'un service à l'autre
- s'assurer de la bonne répartition des victimes dans l'établissement
- veiller à la mise en place des dispositifs d'accueil et d'orientation des personnes non régulées.

Le coordonnateur médical et les responsables de la fonction « personnels » aident le SAMU dans sa tâche de régulation en l'informant de l'évolution des capacités en lits et des potentiels de soins.

Schématiquement, l'établissement peut avoir à faire face à deux afflux successifs.

- Le **premier afflux**, quasi immédiat, concerne l'**arrivée spontanée** et par leurs **propres moyens** de personnes en **situation d'urgence** (personnes impliquées et victimes debout). Il peut être difficile de distinguer les urgences réelles des urgences ressenties et de cerner la nature du risque dont ces personnes peuvent être porteuses. Il s'agit de les accueillir et de leur donner les premiers soins, tout en limitant les risques de contamination, tant que ceux-ci ne sont pas identifiés. Le but est de circonscrire les risques encourus par le personnel et de ne pas rendre les structures rapidement inutilisables. Ces personnes doivent être dirigées afin d'emprunter le même chemin pour accéder à l'intérieur de l'établissement hospitalier ce qui limite le risque de contamination.

Le **second afflux**, régulé, concerne les personnes les **plus gravement atteintes**, qui ont reçu les premiers soins sur place et ont été conditionnées (« victimes couchées »). Dans ce cas, l'établissement dispose de plus de temps pour redéployer ses moyens.

Si les soins sont prioritaires et doivent être dispensés rapidement, la saisie des informations de base doit être immédiatement opérationnelle, surtout en cas de risque NRBC. Ces informations concernent l'identité, les coordonnées et les possibilités de rappel de la victime ou de sa famille. Ces renseignements peuvent se révéler déterminants à posteriori.

*b - Le rappel des personnels [39]*

Dans la perspective d'un rappel du personnel, notamment en cas de catastrophe nocturne ou durant des jours fériés, une **procédure téléphonique** doit être prévue sur la base d'un message pré-établi et simple. Une procédure reposant sur la **démultiplication des appels** semble la mieux adaptée pour toucher rapidement le personnel nécessaire.

Afin de permettre ce rappel téléphonique, chaque établissement arrête le lieu de dépôt d'une **liste de coordonnées** et fixe les modalités permettant à tout moment à la cellule de crise et au standard d'en prendre connaissance.

Les listes sont placées sous enveloppe scellée qui ne doivent être ouvertes que sous ordre du Directeur de garde. Le rythme de **mise à jour** est **semestriel ou en tant que de besoin**.

L'expérience a montré que les personnels rappelés, comme ceux qui se présentent spontanément, se dirigent vers leurs services respectifs, évitant par là tout désordre. Lorsque la nature du risque n'est pas identifiée au moment du rappel, il faut envisager des points de ralliements isolés. Des équipements de protection adaptés sont distribués aux personnels appelés à prendre en charge les patients potentiellement à risque.

*c - Les télécommunications et les liaisons informatiques [39]*

Les moyens du standard sont renforcés. Des lignes téléphoniques sont isolées et réservées à la seule et exclusive utilisation du plan blanc. Une évaluation du volume des appels doit permettre de définir préalablement les capacités techniques des lignes à mettre en place. Le SAMU gestionnaire de l'évènement peut recourir à l'utilisation d'un réseau tactique de radiocommunication VHF (Very High Frequency), en dotation dans le PSM II, dans le cas de risques NRBC, le SAMU coordonnateur est celui de l'établissement de référence et, pour tout autre évènement, celui du département correspondant.

Les liaisons informatiques sont régulièrement évaluées.

#### *d - L'accueil des victimes [39]*

Le plan blanc doit envisager plusieurs scénarii en tenant compte non seulement du nombre de victimes mais aussi de la nature des risques connus ou potentiels.

L'établissement prévoit un **lieu d'accueil** des victimes suffisamment **vaste** pour permettre leur tri et leur répartition. Ce point d'accueil est distinct de celui affecté aux familles et aux médias et ne peut pas être le service d'accueil des urgences.

Le fonctionnement de ce lieu est assuré par un **médecin** habitué au tri, **assisté d'une équipe médicale et paramédicale**.

Certaines procédures telles que le recueil des papiers d'identité, de l'argent, des objets de valeur, leur dépôt et leur récupération doivent être prévus.

Par rapport aux risques envisagés, des **protocoles de décontamination** sont mis en œuvre avant l'admission des victimes au sein de l'établissement. Dans ce cadre, il convient de prendre en compte le stockage des vêtements contaminés et la nécessité de disposer de moyens de substitution.

#### *e - L'accueil des familles [39]*

Il s'agit d'informer les familles qui se présentent ou téléphonent à l'établissement, l'objectif étant d'éviter la perturbation des secours et des soins. Dans certaines circonstances, il est indispensable de canaliser la circulation des personnes voire de suspendre les visites.

Un « **point d'accueil familles** » est prévu. L'aménagement et l'équipement doivent permettre un accompagnement psychologique des personnes, une aide dans les démarches administratives.

#### *f - L'accueil des médias [39]*

Il convient de concilier le droit à l'information des journalistes et la confidentialité des renseignements nominatifs. Un « **point médias** » accueille les journalistes.

Le **directeur** veille à ce que l'information donnée émane de lui-même ou de son représentant au sein de la cellule de crise. Un médecin peut être adjoint pour informer les médias de manière satisfaisante. Les communications ou les conférences de presse sont effectuées à un rythme régulier, sous la coordination de la cellule préfectorale.

*g - Les conditions d'accès, de circulation et de stationnement [39]*

Toutes ces dispositions doivent permettre l'accès à l'établissement. La circulation et le stationnement font l'objet d'une réflexion pour chaque catégorie de véhicule (moyens de secours, personnels, familles...). Les axes de circulation, les parkings et les accès à l'établissement sont identifiés et balisés.

Lorsqu'il n'existe pas d'hélistation, il convient de prévoir une aire de pose pour l'atterrissage des hélicoptères ainsi que le balisage des circuits et l'organisation des norias.

*h - Les stocks [39]*

Des **fiches-réflexe** définissent les **approvisionnements** indispensables de la pharmacie et des laboratoires ainsi que les **équipements** nécessaires aux centres d'accueil, aux unités médicales, médico-techniques et administratives. Une réflexion doit être menée plus particulièrement sur l'approvisionnement en oxygène médical. En cas de besoin, la dotation médico-pharmaceutique du PSM II peut contribuer à renforcer le dispositif de l'établissement de santé.

*i - La logistique [39]*

Des **fiches-réflexe** définissent les prestations de blanchisserie, de restauration, d'approvisionnement et de réapprovisionnement des magasins.

Les transports ambulanciers et généraux ainsi que les brancardages font l'objet d'un protocole d'engagement gradué qui tient compte des procédures de désinfection et de décontamination.

### *j - Chambres mortuaires provisoires*

Les établissements ne doivent en aucun cas recevoir de personnes décédées relevées sur les lieux de l'évènement.

Il peut être nécessaire de prévoir localement un lieu spécifique pour les personnes décédées pendant leur transport ou depuis leur arrivée dans l'établissement. Cette unité est placée sous autorité judiciaire aux fins d'identification des personnes. Un lieu spécifique doit être prévu dans le cas de victimes décédées et contaminées pour lesquelles toutes mesures devront être prises avant de procéder aux formalités.

Il est important de prendre toute disposition utile pour l'accueil matériel et psychologique des familles.

Chaque établissement de santé complète et adapte cette organisation à sa configuration. Il la décline en fiches-réflexe, accompagnées en tant que besoin de divers plans (plans masses, plans de circulation et stationnement, plans de signalisation...).

Le plan blanc est constitué par l'ensemble de ces **fiches-réflexe**, complétées par les **éléments réglementaires** nécessaires et le rappel de l'**organisation générale** (zone, région, département voire agglomération). Il comprend également les coordonnées des partenaires de l'établissement, les fiches-réflexe et les protocoles relatifs aux risques NRBC ainsi que tout autre document utile.

L'établissement désigne un **responsable de l'élaboration et de la maintenance du plan blanc**. Ces procédures et protocoles s'inscrivent dans le cadre de la « politique qualité » de l'établissement.

Le document plan blanc est diffusé à tous les services susceptibles d'intervenir (services de soins, logistique...) [39].

**Les plans rouges et blancs sont une parfaite illustration de la capacité des différents services à coordonner leur action en cas d'évènement grave et de grande ampleur [14].**



## **IX - Les risques nucléaires, radiologiques, biologiques et chimiques**

Ces risques sont désignés sous le terme NRBC pour Nucléaires, Radiologiques, Biologiques et Chimiques.

Le risque peut être d'origine humaine, matérielle ou la combinaison de plusieurs de ces facteurs. Il peut s'agir d'un risque industriel ou d'un acte criminel.

La menace nucléaire ou radiologique consiste en la survenue d'un événement exposant les victimes à une contamination ou à une irradiation.

Le risque biologique concerne l'exposition de la population à des agents pathogènes (charbon, virus de la variole, toxine du bacille botulique...) pouvant entraîner des syndromes infectieux, des épidémies ou des pandémies.

La gravité des attentats ou des accidents mettant en œuvre des matières chimiques (agents sous forme de vapeur, de liquide, de poudre, d'aérosol, de gaz...) est liée à la dangerosité des produits, à leur mode de contamination insidieux et évolutif et à leur persistance. Des dispositifs s'appliquent pour les expositions chimiques perpétrées en milieu urbain contre une population civile à forte densité, se trouvant à l'air libre ou dans un site semi-ouvert (métro, grand magasin...) [34].

### **A - Les nouvelles formes de terrorisme** [37]

Les attentats au sarin survenus en juin 1994 dans la ville japonaise de Matsumoto et le 20 mars 1995 dans le métro de Tokyo au Japon, ont prouvé qu'une action terroriste mettant en œuvre des **substances toxiques** était possible. Entre 1986 et septembre 2001, plusieurs indices relevés lors d'enquêtes sur des mouvements terroristes ont confirmé ce risque, en particulier dans la période 2000-2001. Le 11 septembre 2001, les attentats aux Etats-Unis ont montré que la stratégie des terroristes pouvait désormais chercher à faire un **nombre massif de victimes et d'impliqués**. En septembre-novembre 2001, les « enveloppes au charbon » ont constitué une

première forme de **terrorisme biologique**, tandis que les investigations conduites par les services sur les réseaux en Europe confirmaient la nécessité d'une vigilance accrue.

## **B - Les annexes NRBC du plan blanc**

Le risque NRBC est envisagé, pour chaque plan blanc, dans des annexes spécifiques. La prise en charge de ce risque dépend du rôle joué par l'établissement dans le schéma départemental et au niveau zonal.

Pour chaque risque, il existe des procédures nationales qui sont déclinées pour l'établissement. La prise en charge NRBC inclut :

- l'identification de **personnes ressources**. Une personne ressource médicale formée à la gestion des risques est identifiée et joignable en permanence. Une astreinte « médecine de catastrophe » peut être envisagée. Par ailleurs, une astreinte départementale au niveau du SAMU (ou interdépartementale) est identifiée en dehors du système de garde des établissements.
- la **cellule de crise** à laquelle participe une personne compétente au moins dans un risque NRBC et chargée d'assurer la liaison zonale.
- la **disponibilité de matériels de protection et de médicaments spécifiques** [24].

### **1 - Les risques nucléaires et radiologiques** [39]

En fonction du rôle attribué à l'établissement, l'annexe du plan blanc prévoit :

- les **moyens de décontamination** dont notamment les systèmes de douches réquisitionnés ou installés,
- les **moyens de protection** du personnel et des locaux, notamment des urgences et des plateaux techniques,
- la disponibilité éventuelle des **moyens thérapeutiques** (antidotes).

### **2 - Les risques biologiques** [39]

Les protocoles thérapeutiques correspondant aux différents agents pathogènes ciblés prioritairement sont élaborés au niveau national.

Pour chaque agent pathogène, une **procédure d'alerte** doit être prévue à l'échelon départemental en coordination avec le niveau zonal.

Cette procédure doit permettre aux établissements :

- de connaître les **mesures de protection** à prendre pour le personnel, pour le matériel et pour les locaux,
- de **définir leur rôle** notamment par rapport à la prise en charge ou non de ces patients et le cas échéant, leur transfert sur d'autres établissements,
- de préciser les **services et les catégories de personnel à réquisitionner**,
- de connaître la **disponibilité des moyens thérapeutiques** pouvant être mis à leur disposition et les modes d'acheminement.

La liste des agents pathogènes ciblés n'est pas exhaustive car d'autres agents peuvent être concernés. Il convient d'envisager les conséquences sur le système hospitalier de pandémies.

### 3 - Les risques chimiques [39]

Comme pour les risques nucléaires et radiologiques, selon le rôle attribué à l'établissement l'annexe du plan blanc prévoit :

- les **moyens de décontamination** et notamment, les systèmes de douches pouvant être acquis ou réquisitionnés en cas de besoin (internes ou externes à l'établissement),
- les **moyens de protection** du personnel (tenues, gants, masques),
- les **services réquisitionnés** exclusivement pour ces patients,
- la disponibilité des **moyens thérapeutiques** (antidotes), leur mode d'acheminement et celle des moyens matériels si nécessaire,
- l'**organisation des urgences** mise en place,
- la **liste de services spécialisés** susceptibles d'être sollicités.

Des **fiches de protocole thérapeutique** pour les principaux agents chimiques sont disponibles sur le site internet du Ministère de la Santé.

### **C - L'organisation des soins médicaux en cas d'accident nucléaire ou radiologique [34]**

Le plan gouvernemental **Piratome** définit l'organisation nationale en cas d'alerte radiologique ou nucléaire.

Servant de base à l'élaboration de l'annexe nucléaire des plans blancs, la circulaire n° 277 du 2 mai 2002 organise la **prise en charge des victimes le premier jour de l'évènement dans les établissements de santé.**

Sont ainsi définies des **mesures préventives** à mettre en place dès la survenue d'un évènement entraînant un rejet d'isotopes radioactifs et les modalités de la prise en charge des victimes classées en trois catégories selon la gravité de leurs atteintes : organisation d'une noria pour évacuer les victimes hors de la zone de contamination, établissement d'un poste médical avancé, accueil dans les établissements de santé, moyens de décontamination, moyens de protection du personnel, disponibilité de moyens thérapeutiques (antidotes).

### **D - Le plan Biotox [34]**

Réservé aux situations de **risque biologique**, le plan Biotox définit les responsabilités respectives de chaque département ministériel concerné et fixe les grands axes d'actions : prévention, surveillance, alerte, intervention en cas de crise.

Dans le cadre du plan Biotox, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a établi des recommandations thérapeutiques pour les personnes exposées à un agent infectieux en diffusant d'une part des **fiches de protocole** à l'intention des professionnels de santé et d'autre part des notices d'information sur les médicaments à l'intention des personnes traitées.

## **E - Le dispositif relatif aux risques chimiques [34]**

La circulaire n° 700 du 26 avril 2002 traite des moyens de secours et de soins face à une action terroriste mettant en œuvre des matières chimiques.

Elle s'applique à un attentat chimique perpétré ouvertement en milieu urbain contre une population civile à forte densité, à l'air libre ou dans un site semi-ouvert tel que métro, grand magasin... **Ses dispositions s'appliquent tant qu'il n'a pas été prouvé avec certitude que le produit utilisé n'a pas de caractère contaminant.** Dès lors qu'il est établi avec certitude que le produit n'est pas contaminant, les dispositions de la présente circulaire ne s'appliquent plus. En cas de doute, le produit toxique est considéré comme possédant un pouvoir de contamination. Elle peut également s'appliquer lors d'accidents. Son objectif principal est le **sauvetage et la préservation des vies humaines.**

Le pouvoir de contamination d'un agent résulte de sa persistance sous forme solide, liquide ou visqueuse, sur tout ce qu'il a touché (objets, vêtements, peau...) conduisant à le transférer vers des personnes qui ne se trouvaient pas initialement dans la zone d'attentat.

L'application de cette circulaire permet de :

- **Gérer l'alerte** grâce à un canevas de questionnement qui permet d'obtenir des renseignements clés lorsque la prise d'appel peut laisser craindre une menace chimique. Les informations doivent être échangées entre les centres de traitement de l'alerte des services d'urgence. Les personnels non protégés attendent dans une zone protégée du vent alors que le personnel en tenue de protection intervient. Le Préfet est prévenu dès que l'évènement est connu.
- Mettre en place des **actions réflexes des premiers secours**

Les personnels exposés doivent porter des tenues de protection individuelles, ils peuvent alors pratiquer les gestes de survie. L'interrogation des témoins et l'observation des symptômes aident à déterminer le type de produit chimique concerné. Les zones de danger sont déterminées. La zone d'exclusion est contaminée ou contaminable : le port de la tenue de protection y est obligatoire. Elle comprend la zone de danger immédiat (rayon de 100 mètres autour du point d'attentat) et la zone de danger sous le vent (zone

s'étendant sur 500 mètres pour un attentat à ciel ouvert, avec un angle d'ouverture de 40°). La source d'émission du produit doit être arrêtée ou confinée.

- **Préserver les vies humaines**

Les populations se trouvant à l'intérieur de la zone d'exclusion doivent être alertées et informées sur l'attitude à adopter notamment quant à la mise à l'abri. Les personnes venant des zones de danger sont déplacées vers les points de regroupement au niveau desquels les victimes bénéficient de soins médicaux.

- **Décontaminer et transférer vers l'hôpital**

Les personnels de secours engagés initialement sans protection et les victimes sont décontaminés d'urgence avec de l'eau. Les intervenants protégés sortant de zone se douchent et se déshabillent.

## **X - Le Poste Sanitaire Mobile de deuxième niveau (PSM II)**

Sous la conduite du Haut Fonctionnaire de Défense chargé de la santé, des PSM ont été mis en place en France en des points stratégiques du réseau des SAMU et des SMUR, dans le cadre d'un programme de défense sanitaire national adapté à l'évolution de l'aide médicale urgente [72].

### **A - Présentation des PSM sur le territoire national [72]**

Il existe en France des postes sanitaires mobiles de premier niveau (PSM I) au nombre de 59 et de deuxième niveau (PSM II) au nombre de 21. Les PSM ont pour vocation de renforcer, dans des délais très courts, les potentiels des SAMU et des services de soins spécialisés confrontés à un **afflux massif de victimes** ou à une **rupture brutale d'approvisionnement en produits pharmaceutiques** (médicaments et dispositifs médicaux).

Le PSM II est conçu pour assurer des soins spécialisés relevant de l'aide médicale urgente et de l'anesthésie-réanimation pour environ **500 victimes** et pendant au moins **24 heures**.

### 1 - Constitution

Le PSM II se compose :

- **d'une dotation médicale**, composée de produits pharmaceutiques (médicaments, dispositifs médicaux, matériel médico-chirurgical) répartie dans :
  - 4 lots polyvalents A, B, C et D : chaque lot polyvalent est constitué de 10 malles et permet la prise en charge de 25 blessés graves (urgence absolue) sur n'importe quel type de terrain dans des conditions de fonctionnement d'un poste médical avancé ;
  - 2 lots principaux 1 et 2 : chaque lot est constitué de 55 malles et permet la prise en charge de 200 blessés ;
  - 2 lots hors malles.

Le poids de la dotation médicale est de 5,5 tonnes pour un volume de 24 m<sup>3</sup>. Le PSM II présente l'avantage d'une souplesse d'emploi en raison de son autonomie ; ce dispositif est fractionnable grâce à un conditionnement dans des containers situés sur des palettes, il peut donc être utilisé dans son intégralité ou de façon morcelée.



Le stockage sur palettes permet une plus grande mobilité

- d'équipements logistiques :
  - une remorque,
  - une tente gonflable avec un système de chauffage et d'éclairage,
  - un groupe électrogène mobile,
  - un lot de brancards et de couvertures,
  - un réseau tactique de radio-communication.

## 2 - Gestion

Le Pharmacien a pour mission de s'occuper de la gestion de l'ensemble de cette dotation, et plus particulièrement de la dotation médicale. Il est donc chargé de :

- l'élaboration et de la réactualisation régulière de diverses procédures pour une meilleure mise en œuvre du PSM II ; de la rédaction d'une fiche pré-imprimée de prescription en collaboration avec les médecins du SAMU, utilisable au niveau du Poste Médical Avancé,
- l'agencement des malles du PSM II,
- la rotation des stocks, en interne, avec celui de la Pharmacie centrale,
- l'aide logistique sur le terrain lors d'exercices ou lors d'utilisation du dispositif en situation réelle.

Un guide impliquant les modalités de transfert et de mise en œuvre du PSM II sur le terrain a été réalisé dans un but pratique pour le personnel amené à l'utiliser. Des procédures ont été rédigées d'une part, pour compléter le PSM II avant sa mise en œuvre et d'autre part, pour le nettoyage et la désinfection de divers matériels immergeables et non immergeables.

Il est précisé que depuis 1999, deux vacations par semaine sont attribuées par le Ministère de la Santé au détenteur de PSM pour la gestion de ce dernier.



## **B - Identification des malles du PSM II**

Chaque malle est identifiée avec un double étiquetage :

- une première étiquette « PSM II 87 » où le nombre 87 correspond au département où siège le SAMU détenteur du PSM II,
- une deuxième étiquette permet d'identifier avec précision son appartenance à un lot (polyvalent ou principal) et son contenu [72].

### **1 - Lots polyvalents** [68, 72]

Chaque lot est représenté par une **lettre A, B, C et D** et les dix malles sont **numérotées de 1 à 10**. En fonction de son contenu, chaque malle est cerclée par une bande de couleur :

- bleu (matériel respiratoire n° 1-2),
- rouge (matériel à perfusion n° 3-4-5),
- vert (médicaments n° 6),
- jaune (pansements, contention n° 7 et 10),
- gris (petit matériel n° 8),
- marron (gros matériel n° 9).



Malles de lots polyvalents

### **2 - Lots principaux**

Les malles sont désignées par un **code à trois chiffres**, le chiffre des centaines représente le lot et le chiffre des dizaines et celui des unités correspondent aux numéros des malles [72]. La numérotation des malles commence à 11 (pour éviter toute confusion avec les lots polyvalents) et se poursuit jusqu'à 65 [68]. Ainsi, la malle 111 est la malle n° 11 du lot principal 1 soit la première malle [72].

### **C - Doctrine d'emploi des PSM [72]**

Toute **situation d'exception** (accident grave, catastrophe, déplacement important de population, exercice d'entraînement, plan de secours spécialisé) peut entraîner le déclenchement d'un PSM. Le PSM II peut être utilisé en préventif ou en curatif.

La décision d'engager un PSM revient soit au **médecin responsable du SAMU** dans sa zone d'emprise ou d'intervention (région) ou au **Ministère chargé de la santé** pour l'utilisation d'un PSM II en renfort d'un autre PSM II déjà engagé ou dans le domaine de l'aide internationale.

### **D - Exemples d'utilisation [63]**

#### En couverture sanitaire :

- Cinquantenaire du débarquement (1994),
- Journées mondiales de la jeunesse (1997),
- Coupe du monde de football (1998).

#### En intervention sanitaire :

- en Roumanie (1985),
- au stade de Furiani (1992),
- à Paris, lors des attentats (1995),
- au Nicaragua, à la suite du cyclone MITCH (1998),
- au Kosovo (1999),
- à Toulouse, lors de l'explosion de l'usine AZF (2001).

### **E - Le PSM II au CHU de Limoges [63]**

Le vingt et unième et dernier PSM II a été implanté au CHU de Limoges en 1997.

Son installation s'est faite grâce à la collaboration du personnel de la Pharmacie centrale et du SAMU.

Il est situé dans un bâtiment fermé à clé, protégé par une alarme, facilement et rapidement accessible 24h/24.

Ce bâtiment est composé d'une pièce réservée à deux lots polyvalents (C et D) et d'une pièce attenante pour les deux lots principaux et les deux palettes (= lots hors malle). Deux lots polyvalents (A et B) sont prêts à partir : un dans une remorque et un autre dans un véhicule dédié au PSM II avec la dotation médicale et les équipements logistiques correspondants.

A l'intérieur de chaque malle se trouve la liste complète de tous les produits disponibles avec leur quantité.

Un guide indiquant les modalités de transfert et de mise en œuvre du PSM II sur le terrain a été réalisé dans un but pratique pour le personnel amené à l'utiliser.

Des procédures ont été rédigées pour :

- compléter le PSM II avant sa mise en œuvre,
- le nettoyage et la désinfection du matériel immergeable et non immergeable.

Le Pharmacien est responsable de la gestion de la dotation. Il doit assurer la rotation des produits en les intégrant dans le stock du CHU.

La dotation médicale du PSM II présente une grande souplesse d'utilisation et de rotation ce qui lui permet de bien s'intégrer dans l'économie générale de l'hôpital.

#### **F - Le dynamisme du PSM [63]**

Celui-ci résulte d'une collaboration active entre différents partenaires :

- le Ministère de la Santé avec le Haut Fonctionnaire de Défense pour son suivi des PSM et leur évolution,
- des Médecins,
- des Pharmaciens,
- des Infirmiers Anesthésistes Diplômés d'Etat (IADE), des Cadres de Santé,
- des Ambulanciers...

La commission nationale de suivi des PSM a un intérêt primordial dans la réactualisation permanente de cette dotation nationale en fonction des avancées thérapeutiques, des nouvelles techniques sans négliger l'aspect économique.

## **XI - Exemple d'organisation pratique de la prise en charge : l'arrêt cardiaque** [24]

En médecine d'urgence, plus que dans tout autre domaine médical, l'organisation des soins prend une dimension capitale. C'est en effet un facteur majeur de diminution du taux de mortalité et de morbidité. Chaque intervenant doit avoir en sa possession tous les moyens permettant de prodiguer des soins sans délai et d'orienter le patient sans hésitation. La diversité des pathologies rencontrées, la difficulté de déterminer l'anamnèse des patients ou la limitation des moyens d'investigation rendent le travail dans les SAMU-SMUR particulièrement difficile. Des **protocoles simples et didactiques**, basés sur les connaissances scientifiques mais tenant compte des structures locales impliquées, s'imposent dans chaque service afin de permettre à chaque patient de bénéficier d'une prise en charge optimale.

### **A - Consensus scientifique international**

Prototype même de l'urgence vitale, l'arrêt cardiaque a depuis quarante ans fait l'objet de recommandations promulguées par des sociétés savantes. La création depuis ces dernières années d'un langage commun, le style d'Utstein, a permis l'évaluation des différentes pratiques, la comparaison et l'évaluation des systèmes et la description des différents groupes et sous-groupes de patients pris en charge. Les principaux paramètres permettant l'évaluation des systèmes dans le style d'Utstein figurent ci-dessous :

- n population desservie par le système ;
- n arrêts cardiaques réanimables et réanimés ;
- n étiologies cardiaques probables ;
- n arrêts cardiaques devant témoins ;
- n fibrillations ventriculaires tachycardies ventriculaires et n autres rythmes ;

- n réanimations cardiopulmonaires (RCP) par les témoins ;
- n retour à une circulation spontanée ;
- n admis vivants à l'hôpital ;
- n sortis vivants ;
- n vivants à un an.

Cette communauté de langage a aussi permis la réalisation d'études internationales d'une forte valeur statistique, apportant ainsi soit la justification de l'emploi d'une molécule ou d'une technique, soit la preuve de l'inefficacité d'une habitude.

Pour la première fois, en 2000, au cours d'une réunion d'experts internationaux, des recommandations uniques ont été éditées et publiées simultanément par deux revues internationales (Ressuscitation et Circulation) facilitant ainsi leur diffusion et donc leur connaissance. En effet, la création de recommandations doit permettre une **prise en charge rapide et automatique** de tout patient présentant un arrêt cardiaque par toutes les personnes (témoins, secouristes professionnels, personnels médical ou paramédical) participant à la réalisation de la réanimation cardiopulmonaire. Pour cela, ces recommandations doivent être simples mais précises afin d'en faciliter l'enseignement à l'ensemble des acteurs de la prise en charge de la réanimation cardiopulmonaire. Elles sont soumises à des réactualisations régulières afin d'inclure les dernières nouveautés techniques ou thérapeutiques et de tenir compte des nouvelles données scientifiques.

## B - Organisation de la chaîne de survie en France

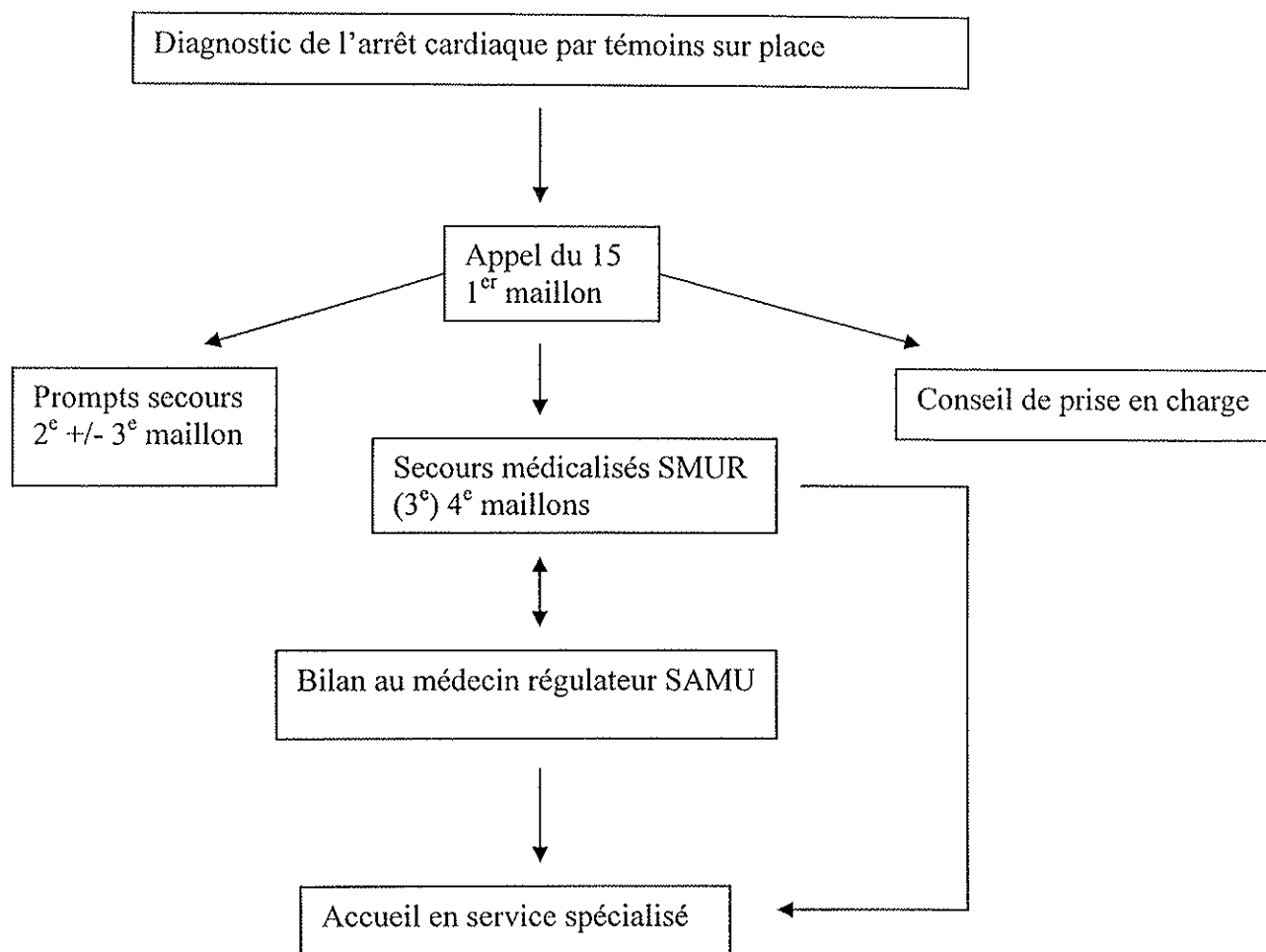


Schéma n° 2 : Organisation de la prise en charge de l'arrêt cardiaque

## C - Chaîne de survie

Proposée depuis 1992, la chaîne de survie a pour objectif la **sensibilisation des acteurs potentiels de la prise en charge** de l'arrêt cardiaque aux quatre étapes de la réanimation cardiopulmonaire :

- alerte précoce,
- réanimation cardiopulmonaire de base précoce,



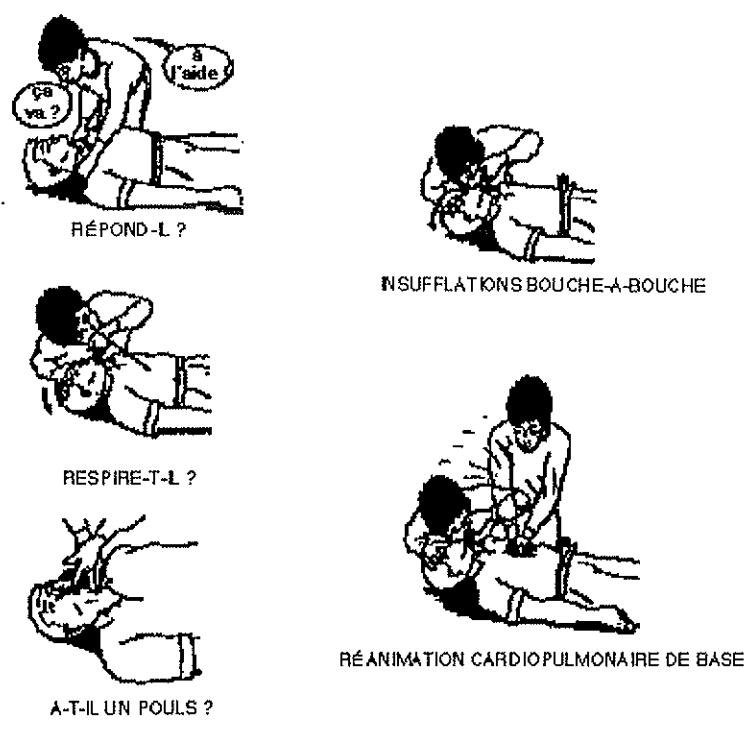


Figure n° 2 : Réanimation cardiopulmonaire de base [13]

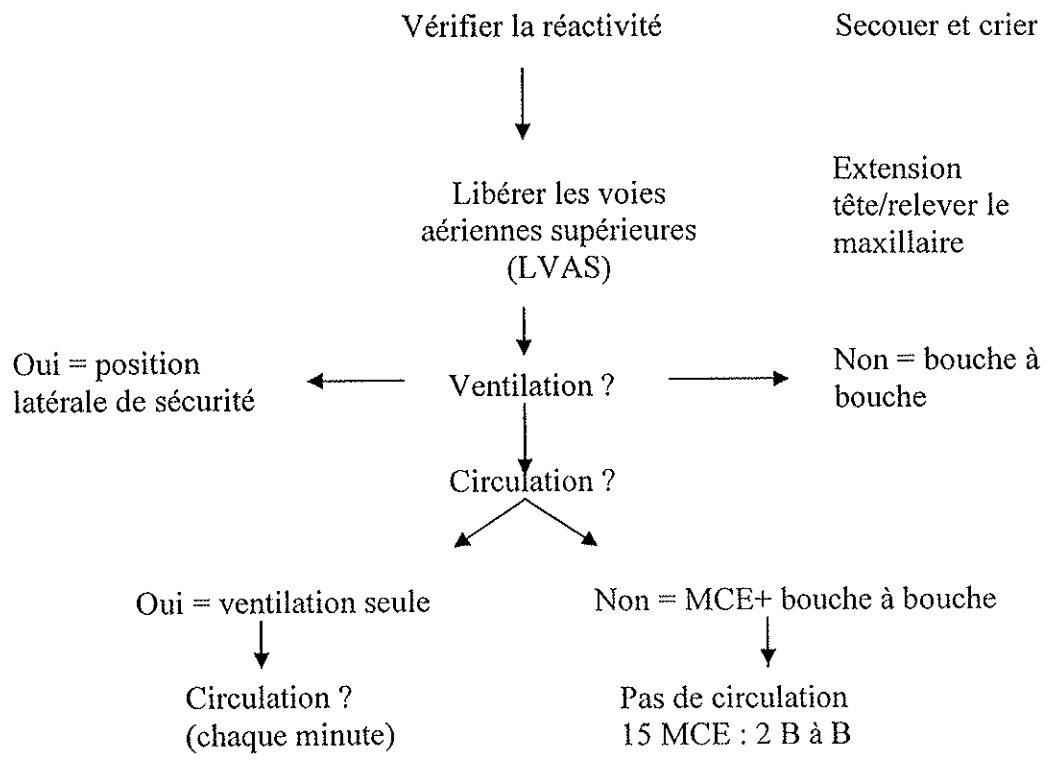


Schéma n° 3 : Algorithmme de la réanimation cardiopulmonaire de base  
 (B à B : Bouche à Bouche)  
 (MCE : Massage Cardiaque Externe)



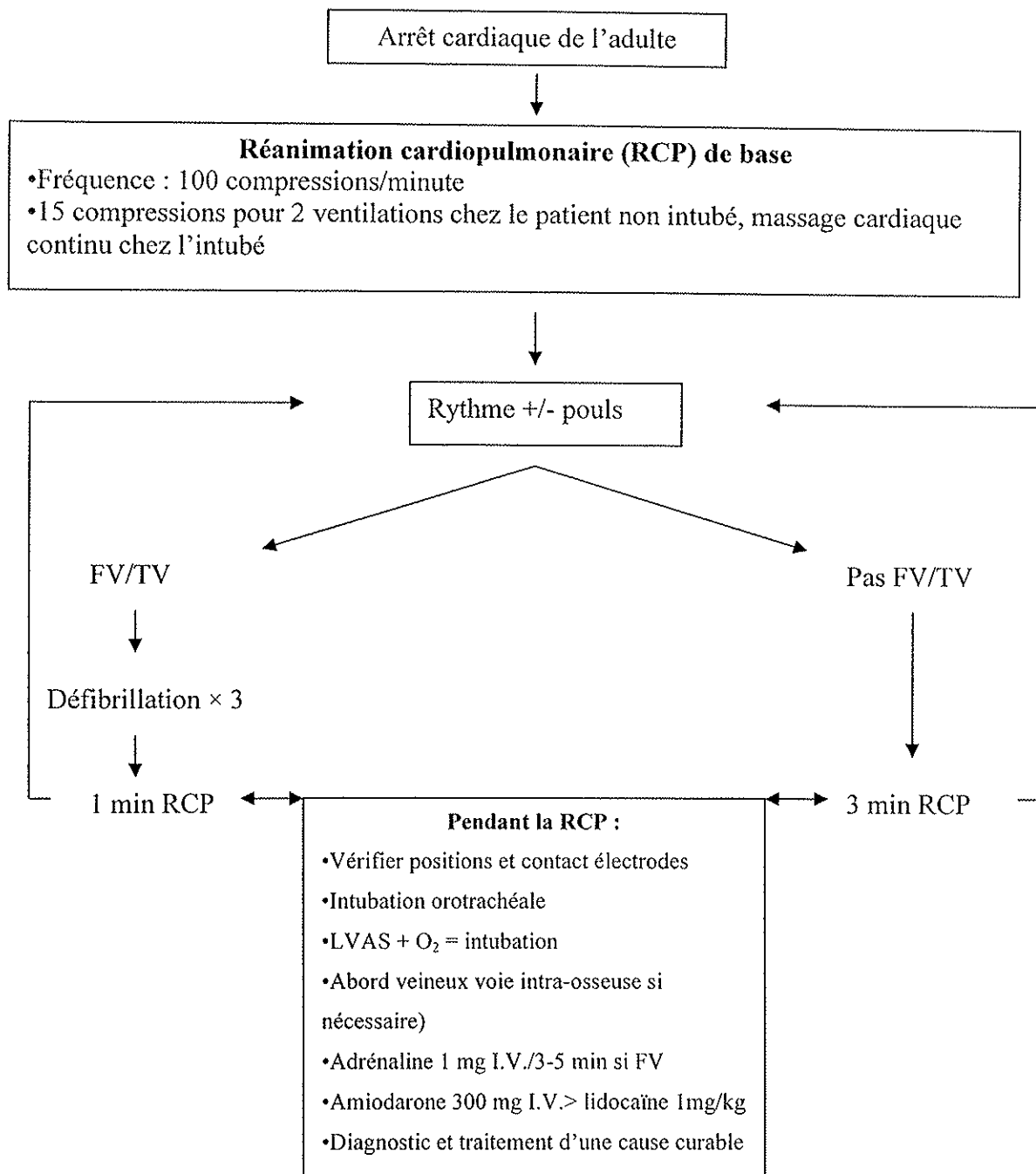
Ces manœuvres peuvent être réalisées sur les conseils téléphoniques précis du médecin régulateur. En effet, en Grande-Bretagne, moins de 5 % de la population sont formés à la réanimation cardiopulmonaire de base. Tout retard à la mise en œuvre de la réanimation cardiopulmonaire aggrave de façon considérable le pronostic neurologique du patient et diminue ses chances de survie. Il est donc important de développer cet enseignement à partir du plus jeune âge et de réaliser régulièrement des formations permettant à chacun de se remémorer ces gestes élémentaires indispensables.

### **3 – Le troisième maillon**

Il est représenté par le **diagnostic et le traitement précoce** de toute fibrillation ou tachycardie ventriculaire (TV). Le succès de la défibrillation dépend de sa rapidité. Le taux de survivants parmi les patients présentant une fibrillation ventriculaire (FV) décroît de 7 à 10 % par minute de retard à la défibrillation. Toute fibrillation ventriculaire détectée doit être choquée le plus rapidement possible. L'importance de la précocité de la défibrillation est à l'origine du développement des défibrillateurs semi-automatiques (DSA). Ainsi aux Grande-Bretagne des DSA ont été mis à la disposition du public dans tous les lieux publics. En Grande-Bretagne, la défibrillation semi-automatique est réservée à des secouristes bénéficiant d'une formation spécifique. Rien par contre ne s'oppose, aux Grande-Bretagne comme en Europe, au large développement de l'utilisation des DSA dans les services hospitaliers qui ne disposent pas d'une présence médicale permanente.

### **4 – Le quatrième maillon**

Il correspond à l'administration de la réanimation cardiopulmonaire spécialisée par les équipes des SAMU-SMUR.



**Prendre en considération les étiologies curables d'arrêt cardiaque de l'adulte (5H et 5T)**  
**Hypovolémie, Hypoxie (acidose), Hyper/Hypokaliémie, Hypothermie**  
 « Tablets » (intoxication médicamenteuse), Tamponnade cardiaque, Tension pneumothorax,  
 Thrombose coronaire, Thrombose pulmonaire

Schéma n° 4 : Algorithme universel de la réanimation cardiopulmonaire [1]

L'efficacité de la RCP spécialisée est dépendante de la rapidité et de l'efficacité des trois précédents maillons. Elle a pour objectif la récupération d'une activité cardiaque spontanée (RACS). Mais la reprise d'une activité cardiaque n'est que la première étape d'une réanimation longue et spécifique. Ce quatrième maillon extrahospitalier est aussi le maillon de liaison avec la réanimation intrahospitalière.

## **DEUXIEME PARTIE**

### **LES MEDICAMENTS DE L'URGENCE**

L'analyse de l'ordonnance représente habituellement une des fonctions du Pharmacien. Cependant, dans le cadre d'une prise en charge pré-hospitalière, cette activité paraît difficilement réalisable. Au sein du SAMU, le Pharmacien a donc d'autres attributions. Parmi ces dernières, figure la mise en place de la dotation des médicaments urgents (appartenant soit aux listes I, II des substances vénéneuses, soit à aucune liste ou à celle des stupéfiants) conformément à l'arrêté du 31 mars 1999 relatif « à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé ». Conformément à cet arrêté, la dotation doit être revue annuellement. Par ailleurs, le Pharmacien hospitalier vérifie la conformité de l'étiquetage à la réglementation pour les spécialités retenues pour la dotation en collaboration avec l'équipe médicale et stockées dans la pharmacie du SAMU (article 16 de l'arrêté du 31 mars 1999). De plus, les médicaments sont délivrés globalement au SAMU soit directement par le Pharmacien soit sous sa responsabilité par des internes en pharmacie, des étudiants de cinquième année hospitalo-universitaire ou des préparateurs en pharmacie. Enfin, le Pharmacien doit veiller au bon suivi des dates de péremption des produits pharmaceutiques (médicaments et dispositifs médicaux stériles) afin d'assurer la sécurité des soins prodigués au patient en situation d'urgence.

Le SAMU utilise seulement un petit nombre de spécialités médicamenteuses car chaque classe comporte des médicaments dont le nombre est restreint et reste stable :

- anesthésiques généraux (ETOMIDATE<sup>®</sup>, MIDAZOLAM<sup>®</sup>, NESDONAL<sup>®</sup> PROPOFOL<sup>®</sup>) et locaux (MARCAÏNE<sup>®</sup>, XYLOCAÏNE<sup>®</sup>)
- curares (CELOCURINE<sup>®</sup>, ESMERON<sup>®</sup>),
- sympathomimétiques (ADRENALINE<sup>®</sup>, NORADRENALINE<sup>®</sup>, DOPAMINE<sup>®</sup>, DOBUTAMINE<sup>®</sup>),
- parasympholytique (ATROPINE<sup>®</sup>),
- anti-arythmiques (CORDARONE<sup>®</sup>),
- glucosides cardiotoniques (DIGOXINE<sup>®</sup>),
- antihypertenseurs (LOXEN<sup>®</sup>, EUPRESSYL<sup>®</sup>),
- diurétiques (LASILIX<sup>®</sup>),
- dérivés nitrés injectable et sublingual (RISORDAN<sup>®</sup>, NATISPRAY<sup>®</sup>)
- antiagrégants plaquettaires et antithrombotiques (KARDEGIC<sup>®</sup>, METALYSE<sup>®</sup>),
- corticoïdes (SOLUMEDROL<sup>®</sup>),
- antiépileptiques (GARDENAL<sup>®</sup>, VALIUM<sup>®</sup>),

- antibiotiques (AUGMENTIN<sup>®</sup>, CEFOTAXIME<sup>®</sup>)
- antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens (PROFENID<sup>®</sup>),
- anxiolytiques (TRANXENE<sup>®</sup>),
- neuroleptiques (HALDOL<sup>®</sup>),
- antidotes (ANEXATE<sup>®</sup>),
- bronchodilatateurs (VENTOLINE<sup>®</sup>, BRICANYL<sup>®</sup>) et corticoïdes (PULMICORT<sup>®</sup>) en aérosol,
- antiseptiques (BETADINE<sup>®</sup> dermique),
- cristalloïdes (CHLORURE DE SODIUM 0,9%, GLUCOSE 5%, RINGER LACTATE<sup>®</sup>, BICARBONATE De SODIUM<sup>®</sup>),
- solutés de remplissage (HYPERHES<sup>®</sup>, VOLUVEN<sup>®</sup>, GELOFUSINE<sup>®</sup>)

Cependant, de par l'activité de ce service, ce dernier doit faire face à des situations variées, il est donc nécessaire de disposer de plusieurs spécialités d'urgence pour la prise en charge des patients d'où la nécessité de la multiplicité du nombre de valises : adultes, enfants, accouchements (annexe n° 2). Ceci permet de répondre rapidement à différentes pathologies touchant tous les âges de la vie. Au SMUR, il est distingué des véhicules légers et des véhicules lourds, déjà équipés en médicaments de première urgence et matériel médical (pousse-seringue électrique, respirateur, aspirateur de mucosités).

Dans ce travail, nous nous proposons d'étudier les principales classes de médicaments administrés dans le cadre d'une prise en charge vitale. Il faut préciser que cet exposé ne se veut pas exhaustif.

## **I – Les anesthésiques généraux**

L'anesthésie générale est caractérisée par la **perte de toute sensation sous l'effet d'un médicament**. Les anesthésiques généraux peuvent être administrés par différentes voies, mais l'administration par voie intraveineuse et par inhalation est préférée, car la dose efficace et l'évolution de l'action de l'anesthésique sont plus faciles à prévoir. Dans le cas présent, seuls les anesthésiques administrés par voie intraveineuse seront traités. Le choix de l'anesthésique à utiliser repose sur ses propriétés pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, ses effets secondaires et sur les caractères physiopathologiques du patient [64].

### **A – Historique de l'anesthésie** [64]

Avant 1846, les interventions chirurgicales étaient rares pour différentes raisons : les connaissances physiopathologiques étaient rudimentaires, les méthodes d'asepsie et la prévention de infections en partie inconnues, l'absence de moyen pour obtenir une anesthésie satisfaisante dissuadait. La chirurgie avait donc un caractère d'urgence.

Quelques moyens existaient pour tenter de soulager la douleur chirurgicale : des substances prises par voie orale (alcool, haschisch), des méthodes physiques pour induire une analgésie (envelopper un membre dans la glace), une perte de conscience induite par un choc donné sur la tête, immobilisation du patient par la force (méthode la plus utilisée).

Bien que les propriétés analgésiques du protoxyde d'azote et de l'éther éthylique étaient connues depuis des années, ces substances ne furent utilisées chez l'homme qu'à partir du milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle. Dans les années 1840, l'intérêt des humanistes se tournait vers le besoin de soulager la douleur ce qui contribua à l'introduction de l'anesthésie.

Les dentistes ont joué un rôle décisif dans l'introduction à la fois de l'éther éthylique et du protoxyde d'azote. Un dentiste, Horace WELLS, remarqua l'effet anesthésique du protoxyde d'azote et voulu démontrer sa découverte. Malheureusement, le patient cria pendant l'opération et sa démonstration fut considérée comme un échec.

En 1846, William T.G. MORTON, dentiste de Boston et étudiant en médecine, voulut prouver publiquement l'intérêt de l'utilisation de l'éther comme anesthésique en chirurgie. Durant l'opération, le patient ne montra aucun signe de douleur ; pourtant il était en vie et

respirait. La nouvelle de cette démonstration réussie se répandit à grande vitesse. En un mois, l'éther était utilisé non seulement dans d'autres villes des Etats-Unis mais aussi en Grande-Bretagne. Et son emploi fut bientôt reconnu comme une thérapeutique médicale autorisée.

**L'éther fut le « premier » anesthésique idéal.** Sur le plan chimique, il est facilement synthétisé à l'état pur. Son administration est relativement simple, puisque c'est un liquide à température ambiante, mais il s'évapore facilement. L'éther est également un puissant anesthésique car de faibles concentrations peuvent induire une anesthésie sans diluer la teneur en oxygène de l'air ambiant jusqu'à des seuils hypoxiques. La respiration et la circulation sont toutes deux maintenues, propriété essentielle à l'époque où la respiration et la circulation assistées n'étaient pas envisageables. De plus, l'éther n'exerce aucune toxicité sur les organes vitaux.

Un autre anesthésique fut très utilisé : le **chloroforme**. Introduit en 1847 par James SIMPSON, un obstétricien écossais, il est devenu rapidement populaire. Il possède une odeur agréable et est ininflammable. En dehors de cela, peu d'arguments justifient son utilisation. En effet, il est hépatotoxique et déprime de façon importante la fonction cardiaque. Malgré l'incidence relativement élevée des décès per- et post-opératoires associés à l'utilisation du chloroforme, il a surclassé pendant près de cent ans l'utilisation de tout autre anesthésique en Grande-Bretagne. En raison des risques encourus lors de l'utilisation du chloroforme et des difficultés liées à son administration, des médecins anglais se sont intéressés aux anesthésiques et à leur modalité d'administration.

Le **protoxyde d'azote**, tombé en désuétude après l'échec de la démonstration de WELLS, fut réintroduit en 1863 en parodontologie et en chirurgie grâce à Gardner Q. COLTON. Le protoxyde d'azote est toujours très employé aujourd'hui.

Les propriétés anesthésiques du **cyclopropane** ont été découvertes fortuitement en 1929, alors que des chimistes analysaient les impuretés obtenues après synthèse d'un isomère, le propylène. Après son introduction en thérapeutique il fut peut-être l'anesthésique général le plus employé durant les trente années qui suivirent. Toutefois avec le risque croissant d'explosion dans la salle d'opération, lié à l'emploi d'équipements électroniques, la nécessité d'utiliser un anesthésique sûr et ininflammable s'imposa. La recherche aboutit à la synthèse de l'**halothane**. Introduit en clinique en 1956, il révolutionna l'anesthésie par inhalation. La plupart des molécules nouvelles, qui sont des hydrocarbures halogénés et des éthers, ont été synthétisées sur le modèle de l'halothane.



Les **myorelaxants** furent également découverts et leurs propriétés pharmacologiques démontrées bien avant leur introduction dans la pratique. En effet, le curare sous forme brute a longtemps été utilisé par les Indiens d'Amérique du Sud comme poison : ils en enduisaient leurs flèches. Dans les années 1940, les anesthésistes utilisèrent le curare pour induire une myorelaxation qui ne pouvait être obtenue auparavant qu'à un stade profond de l'anesthésie générale.

Bien que les avantages des anesthésiques par injection aient été évidents pour les médecins du début du XX<sup>ème</sup> siècle, ces substances étaient relativement peu nombreuses et ne donnaient pas entière satisfaction. La situation changea radicalement en 1935, lorsque LUNDY démontra l'intérêt clinique du **thiopental**, un thiobarbiturique de courte durée d'action. Son utilité comme anesthésique était initialement reconnue en monothérapie, mais les doses nécessaires induisaient une importante dépression circulatoire, respiratoire et du système nerveux central. Toutefois, son utilisation comme anesthésique d'induction rapide fut accueillie avec enthousiasme en anesthésie générale.

## **B – Principes de l'anesthésie générale [80]**

### ***1 – Composantes de l'anesthésie générale***

L'état d'anesthésie comporte l'**hypnose** (perte de conscience) et l'**analgésie** (abolition de sensation de douleur). Pendant la période d'anesthésie, il existe en général une **amnésie antérograde** (perte de mémoire incomplète). L'abolition de la sensation de douleur s'accompagne de la **perte des réactions volontaires et involontaires à la douleur**. Ceci entraîne une **diminution ou une abolition de l'activité réflexe** empêchant les mouvements de défense et un **freinage des fonctions végétatives** (bloc sympathique). Dans les stades les plus profonds de l'anesthésie, on obtient une **myorelaxation** (relâchement des muscles striés squelettiques) par limitation de l'activité motrice au niveau médullaire.

## 2 – Stades de l'anesthésie générale

Les différents stades de l'anesthésie et leurs signes cliniques sont les suivants :

Stades	Appellation	Fonction cérébrale	Signes cliniques	
I	Stade d'analgésie	Baisse de l'activité corticale	Conscience préservée, mais diminuée (sommolence) ; altération de la composante affective de la douleur, mais pas d'analgésie somatique	
II	Stade d'agitation	Inhibition corticale Activation sous-corticale	Perte de conscience Hyperréactivité, agitation	
III	Stade chirurgical	Inhibition corticale et sous-corticale	Analgésie somatique réactivité diminuée	→ Possibilité d'actes chirurgicaux
III <sub>1</sub>				→ Intervention superficielle
III <sub>2</sub>		Début de l'inhibition médullaire	Début de relâchement musculaire	→ Intervention superficielle et profonde
III <sub>3</sub>		Inhibition médullaire	Relâchement musculaire	→ Majorité des interventions abdominales
III <sub>4</sub>		Début de l'inhibition du tronc cérébral	Abolition du réflexe de toux	→ Intubation trachéale
IV	Stade de surdosage	Inhibition du tronc cérébral	Abolition de la régulation respiratoire et cardiocirculatoire	

Tableau n° 4 : Les stades de l'anesthésie [80]

## C – Mécanismes d'action des anesthésiques généraux

### 1 – Les agents de l'anesthésie

Les mécanismes par lesquels les anesthésiques généraux induisent une hypnose ont fait l'objet de multiples travaux depuis près d'un siècle. Ces produits sont manipulés quotidiennement mais leurs **mécanismes d'action restent encore imparfaitement connus** [53]. Ces substances pharmacologiques ont des **structures chimiques**, et donc des **propriétés physico-chimiques, totalement différentes** mais elles induisent toutes l'anesthésie.

Les barbituriques (thiopental NESDONAL<sup>®</sup>, PENTHOTAL<sup>®</sup>) sont considérés comme anesthésiques. La kétamine (KETALAR<sup>®</sup>) a, en raison de son effet psychodysléptique, une place à part. Sont considérés comme hypnotiques (sans effet analgésique et par conséquent sans puissance anesthésique au sens strict) :

- le propofol (DIPRIVAN<sup>®</sup>) ;
- l'étomidate (HYPNOMIDATE<sup>®</sup>) ;
- les benzodiazépines : midazolam (HYPNOVEL<sup>®</sup>) et flunitrazépam (NARCOZEP<sup>®</sup>).

Du fait de l'origine hétérogène des agents anesthésiques, il est peu probable qu'une théorie unique de leur mécanisme d'action puisse être proposée [80]. Il existe donc plusieurs théories dont quelques unes sont exposées ci-après.

### 2 – De la théorie lipidique aux protéines cibles

La théorie lipidique de l'anesthésie est actuellement en perte de vitesse [61]. Elle est **basée sur l'action non spécifique sur les membranes cellulaires neuronales des anesthésiques**. Les molécules organiques se fixent sur les doubles couches phospholipidiques des membranes cellulaires en fonction de leur degré de lipophilie [80]. La puissance d'un anesthésique est donc corrélée à sa lipophilie (loi de MEYER et OVERTON). D'après cette théorie, les anesthésiques se dissolvent dans les membranes neuronales et en perturbent l'organisation, notamment par augmentation de leur volume [61]. Ceci a pour conséquence d'altérer la perméabilité cellulaire en réduisant l'ouverture des canaux ioniques influençant ainsi les courants ioniques neuronaux. Il se produit alors des changements de charges électriques et, par conséquent, l'excitabilité membranaire est modifiée. Ces effets sont réversibles [80]. Il faut cependant souligner que les modifications de volume ne sont réellement

perceptibles qu'à des concentrations d'anesthésiques nettement supérieures à celles utilisées en clinique [61]. De plus, les effets des anesthésiques sur les couches lipidiques sont minimes puisqu'ils sont reproduits par des variations de température inférieures à 1 °C.

Aussi, le rôle des lipides est passé au second plan au profit de celui des **constituants exclusivement protéiques**. Il n'est toutefois pas exclu que certains « domaines » lipidiques soient non seulement sensibles aux anesthésiques, mais encore déterminants pour le fonctionnement de la membrane. Alternativement, on postule que les protéines cibles sont naturellement entourées de constituants lipidiques, et que toute altération de ceux-ci implique de profondes transformations de ces protéines.

Les anesthésiques généraux ont un mode d'action essentiellement basé sur **des liaisons à des protéines spécifiques**. La nature des liaisons qui détermine la spécificité n'est pas élucidée, bien que certains auteurs impliquent en priorité les liaisons hydrogènes générées par les anesthésiques (donneurs) contre les protéines cibles (accepteurs) [84].

### ***3 – Modulation de canaux ioniques dépendants de ligands***

Aux concentrations chirurgicales, les effets des anesthésiques généraux sont dirigés sur des canaux ioniques dépendants de ligands plutôt que sur des canaux ioniques dépendants du potentiel [84].

Le GABA (acide gamma-amino-butérique) est le neurotransmetteur inhibiteur le plus répandu du système nerveux central (SNC). Il existe deux sous-types de récepteurs : GABA A et GABA B. Seul le récepteur **GABA A** constitue une cible pour les anesthésiques généraux. Ce récepteur comporte un site de liaison pour le GABA dont la fixation active un canal chlore situé à l'intérieur de la protéine. La potentialisation directe ou indirecte de l'action du GABA sur son récepteur constitue la base des mécanismes d'action des anesthésiques généraux à l'heure actuelle. La plupart des anesthésiques (exception faite de la kétamine) **potentialisent l'action du GABA** sur son récepteur par au moins deux mécanismes :

- **augmentation de l'affinité du GABA pour son récepteur** avec le propofol et certains barbituriques ;
- **augmentation de la durée et/ou de la probabilité d'ouverture du canal chlore** lié au récepteur. Cette activation du canal chlore induit une hyperpolarisation de la membrane neuronale post-synaptique empêchant la propagation de potentiel d'action. Ceci a pu

être vérifié par *patch-clamp* pour les barbituriques, les benzodiazépines, le propofol et l'étomidate.

Les différents sites d'action des anesthésiques sur le récepteur GABA A ne sont pas encore connus avec précision. Ces effets se produisent à des concentrations faibles d'anesthésiques, ce qui rend leur survenue hautement probable en clinique [61].

Pour certains anesthésiques généraux, **l'inhibition de systèmes excitateurs** constitue le mécanisme principal. En effet, la kétamine bloque dans une position ouverte le canal ionique couplé aux récepteurs à l'acide glutamique (acide aminé excitateur le plus important du SNC) de type NMDA (N-méthyl-D-aspartate) ce qui entraîne une hyperpolarisation des neurones et donc une inhibition de la transmission synaptique. Les barbituriques seraient également capables d'inhiber les courants induits par l'activation des récepteurs à l'acide glutamique de type kaïnate [84].

#### ***4 – Effets sur les fonctions astrocytaires*** [61]

Les astrocytes pourraient constituer une cible des anesthésiques généraux, ce qui les feraient contribuer à la production de l'anesthésie. Les astrocytes, sous-population de cellules gliales, sont couplées entre elles par des jonctions communicantes (« gap junctions ») qui sont perméables aux petites molécules chargées (ions  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ) ou neutres (inositoltriphosphate). L'état d'ouverture de ces jonctions est régulé par de nombreux paramètres physiologiques comme les concentrations intracellulaires en  $Ca^{2+}$  et en  $H^+$ , ou en certains seconds messagers. Le **propofol** et **l'étomidate** sont capables de **découpler les astrocytes** en fermant ces jonctions. Cet effet est dose-dépendant. La fermeture des « gap junctions » est responsable de l'altération de l'organisation du réseau astrocytaire qui est susceptible de diminuer la capacité d'épuration métabolique ( $K^+$ ) de l'environnement périneuronale. Ces phénomènes pourraient être à l'origine de changements de l'excitabilité neuronale. Bien qu'il s'agisse probablement d'effets mineurs des anesthésiques, il est probable que l'action de certains agents anesthésiques sur les astrocytes contribue indirectement à la production de l'hypnose.

## 5 - Conclusion [61]

L'action des anesthésiques sur le récepteur GABA A ne résume pas à elle seule les mécanismes de la perte de conscience. En effet, la plupart des agents de l'anesthésie interfèrent avec d'autres types de neurotransmission. Ainsi, le blocage de la transmission excitatrice assurée par le glutamate et ses dérivés constitue vraisemblablement une base pharmacologique de l'anesthésie. Un même agent anesthésique possède donc probablement **plusieurs actions** au niveau du système nerveux central qui contribuent toutes, à divers degrés, à la production de l'hypnose.

### **D - Les anesthésiques généraux barbituriques : exemple du thiopental**

Les barbituriques possèdent une action hypnotique utilisée en anesthésie générale [95]. Ils sont responsables d'une dépression non spécifique du système nerveux central s'exerçant essentiellement sur la substance réticulée mésencéphalique [95, 90]. Le thiopental sodique est un barbiturique soufré commercialisé sous le nom de PENTHOTAL<sup>®</sup>, NESDONAL<sup>®</sup> ou THIOPIENTAL<sup>®</sup>. Il fut le **premier barbiturique** introduit car possédant une durée d'action suffisante pour être compatible avec la chirurgie. Le thiopental est le produit **le plus utilisé de sa classe** [95].

#### **1 - Propriétés physicochimiques**

Les barbituriques sont des dérivés de synthèse résultant de la condensation d'une molécule d'urée et d'une molécule d'acide malonique. Cette condensation aboutit à la formation d'une molécule de malonylurée dépourvue d'activité mais sur laquelle de nombreuses substitutions sont possibles. Ces substitutions conditionnent l'activité, la diffusion, la fixation et le métabolisme des barbituriques [95]. Le thiopental a, du fait de la fixation d'un soufre en C<sub>2</sub> (carbone en position 2), une **forte liposolubilité**.

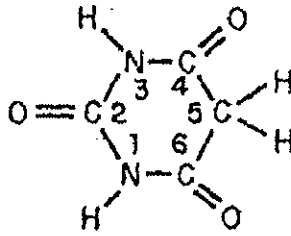


Figure n° 3 : Structure chimique de la molécule de malonylurée [90]

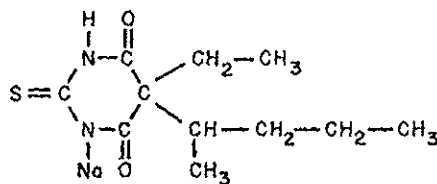


Figure n° 4 : Structure chimique du thiopental [90]

Le thiopental est soluble dans l'eau, c'est un **acide faible** dont le pKa est de 7,6, la fraction non ionisée représente 61 % à pH 7,4 [17]. Il se présente sous forme d'une poudre (flacon de 0,5 et de 1 g) [15, 21]. Utilisée sous forme de sel de sodium, la solution à 2,5 % a un pH de 10,5 et est isotonique. A cette concentration et en dépit de son pH alcalin, son administration intraveineuse n'entraîne pas de douleurs. Cette solution peut être très irritante lorsque l'injection n'est pas parfaitement intraveineuse [95]. Comme toutes les substances barbituriques, il est instable en solution aqueuse, ce qui nécessite qu'il soit **préparé extemporanément** [17]. Les **incompatibilités physico-chimiques avec d'autres produits sont nombreuses** (curares non dépolarisants, catécholamines, neuroleptique de la classe des phénothiazines : chlorpromazine LARGACTIL<sup>®</sup>) [21, 95].

## 2 – Pharmacocinétique [82, 21]

Délai d'action 30 secondes à 1 minute

Durée d'action 15 à 30 minutes

### *a - Distribution*

Immédiatement après l'injection I.V., le thiopental est **fixé à 70 % sur les protéines** [21]. La liposolubilité du thiopental détermine sa fixation aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'**albumine**. Cette fraction est donc diminuée dans toutes les situations pathologiques comportant une hypo-albuminémie et en cas d'utilisation de concentrations élevées (injection rapide, doses élevées). Ainsi on aboutit à une saturation des protéines plus rapidement, et à une concentration élevée dans certains organes.

Seule la forme libre est capable de passer à travers la barrière hémato-encéphalique et provoque l'effet hypnotique [95].

La diffusion transmembranaire dépend de la liposolubilité, le thiopental **franchit** donc la **barrière hémato-encéphalique** et **diffuse rapidement à travers le placenta** [90]. La diffusion vers les tissus est aussi proportionnelle au débit de perfusion tissulaire [95]. Le thiopental se distribue en majorité au niveau du cerveau, du cœur, des reins, du foie, du tube digestif et des glandes endocrines (tissus richement vascularisés) [17, 95]. Ainsi, la narcose et la dépression cardio-vasculaire surviennent rapidement [95]. Dans un second temps, il existe une redistribution vers les territoires moins bien vascularisés (peau, muscles, organes creux) [17, 95]. La **courte durée d'action** du thiopental n'est donc pas liée à une dégradation rapide mais à une **rapide redistribution** tissulaire [21]. Enfin, il se produit une diffusion du thiopental dans les tissus graisseux et les tissus peu vascularisés avec une diminution de la concentration dans les autres tissus [95].

### *b - Métabolisme*

Le thiopental est métabolisé au niveau du foie par le système des **mono-oxygénases** hépatiques du cytochrome P450 [95]. La vitesse des réactions métaboliques est lente. Il s'agit essentiellement de réaction d'oxydation aboutissant à la formation d'acide thiobarbiturique qui est pharmacologiquement inactif. Une très faible fraction (2 % à 3 %) du thiopental est désulfurée au niveau hépatique en pentobarbital. La vitesse de formation de ce dernier est très lente et ne peut pas rendre compte d'une activité pharmacologique après une injection unique de thiopental. En revanche, la perfusion continue de fortes doses de thiopental pendant plusieurs jours s'accompagne de concentrations pharmacologiquement actives de pentobarbital.



Ces métabolites sont ensuite glycuronoconjugués [17]. Une faible quantité est métabolisée dans des sites extrahépatiques, reins et probablement système nerveux central. Seule une altération profonde de la fonction hépatique peut prolonger de manière significative la durée d'action de ce produit [95].

### *c - Elimination*

L'élimination est essentiellement **rénale** [95].

### *3 - Pharmacodynamie*

Les signes en faveur d'une anesthésie réussie ne sont pas vraiment caractéristiques ; les pupilles sont normales ou petites, les globes oculaires sont fixes, habituellement les réflexes centraux, ciliaires et tendineux sont diminués et la respiration ainsi que la circulation systémique sont partiellement déprimées [64].

#### *a - Action sur le système nerveux central*

Administré par voie I.V., le thiopental **agit rapidement** au niveau du système nerveux central grâce à sa liposolubilité et à la valeur de son pKa [95]. Lors d'une injection trop lente de thiopental, une phase d'agitation a pu être observée. Au contraire, si une dose trop importante est injectée trop rapidement, une anesthésie profonde associée à une apnée et à une hypotension peut survenir [64].

Les barbituriques n'ont **pas d'effet analgésique**. De plus, de faibles doses (25 mg à 150 mg) sont susceptibles de provoquer un abaissement du seuil de perception algique ce qui renforce la nociception [17].

Ce produit possède une **activité anticonvulsivante** aux doses anesthésiques [seuls les barbituriques porteurs d'un substituant phényl en C<sub>5</sub> (carbone en position 5), comme le phénobarbital, exercent cette action dès les doses faibles non hypnotiques].

Le thiopental entraîne une **diminution nette de la consommation d'oxygène par les cellules cérébrales** ; il en résulte une **baisse proportionnelle du débit sanguin cérébral** qui correspond à une vasoconstriction cérébrale [17, 95]. La diminution de la consommation

d'oxygène cérébral paraît secondaire à la **baisse d'activité cérébrale** induite par le thiopental. La baisse de l'activité métabolique cérébrale et du débit sanguin cérébral entraîne une **diminution de la pression intracrânienne** [64]. Ainsi, il est recommandé d'utiliser le thiopental pour l'induction anesthésique de patients présentant une hypertension intracrânienne [95]. Le thiopental permet une protection cérébrale.

#### *b - Action sur le système cardio-vasculaire*

L'administration de thiopental par voie I.V. s'accompagne d'une **dépression cardio-vasculaire** qui peut avoir des conséquences néfastes chez les patients ayant une réserve cardiaque ou coronaire limitée par l'existence d'une cardiopathie [90]. Cette dépression cardio-vasculaire est dépendante de la rapidité d'injection du thiopental [95].

La **baisse du débit cardiaque** observée après administration I.V. de barbiturique s'explique par trois facteurs : une **diminution de la précharge** secondaire à une veinodilatation, un effet direct **inotrope négatif** dû à la diminution de la pénétration du calcium dans la cellule myocardique pendant la phase de plateau du potentiel d'action, une **diminution transitoire du tonus sympathique** rapidement suivie d'une augmentation, secondaire à la mise en jeu du baroréflexe par l'hypotension artérielle

Cette diminution du débit cardiaque se traduit par une **augmentation de la fréquence cardiaque** (10 % à 36 %) et des **résistances périphériques** (10 %) après diminution initiale modérée (4 %). Des **troubles du rythme** sont parfois observés surtout à type d'extrasystoles ventriculaires. Cette tachycardie est responsable d'une **augmentation de la consommation d'oxygène myocardique** et par voie de conséquence d'une **augmentation du débit sanguin coronaire** [17, 95]. L'augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde peut atteindre 50 % et peut être délétère chez l'insuffisant coronarien. Les effets du thiopental sur la précharge et sur la force de contraction myocardique expliquent qu'il soit **contre-indiqué dans les cas sévères d'hypovolémie et d'insuffisance cardiaque** [17].

La **pression artérielle diminue** seulement de façon **transitoire** et retrouve ensuite spontanément une valeur normale [64]. Cette chute de pression est principalement due à une vasodilatation périphérique, conséquence d'une dépression des centres médullaires vasomoteurs et de l'inhibition du système sympathique [95]. L'injection I.V. provoque une

veinodilatation et une séquestration liquidienne périphérique non négligeables, responsables d'une baisse de la précharge et du volume sanguin intrathoracique [90]. Les patients hypovolémiques seront à haut risque de chute tensionnelle après une induction I.V. de thiopental.

Quelque soit la rapidité d'injection I.V. chez un patient normovolémique, on observe une chute de la pression artérielle et une tachycardie. Ces effets hémodynamiques sont sans conséquence chez le sujet à cœur sain [95]. Au contraire, en cas d'hémorragie ou de toute autre forme d'hypovolémie, d'instabilité circulatoire, d'état septique, de toxémie ou de choc, l'administration d'une dose « normale » de thiopental peut provoquer une hypotension, un collapsus circulatoire et un arrêt cardiaque [64].

### *c - Action sur la ventilation*

Le thiopental administré par voie I.V. entraîne une **dépression ventilatoire rapide et brutale** même pour de faibles doses. Le seuil de sensibilité des centres respiratoires bulbaires est déprimé [90]. Après une administration lente de thiopental, apparaissent quelques inspirations profondes (augmentation du volume courant) suivies d'une apnée transitoire [17, 90]. Si une faible dose a été administrée, la dépression ventilatoire se traduit par une diminution du volume courant et de la fréquence respiratoire [90]. La dépression respiratoire est plus marquée sur le volume courant que sur la fréquence respiratoire chez les patients maintenus en ventilation spontanée [17]. Pour des doses plus fortes, la diminution du rythme respiratoire conduit à une apnée [90]. Le thiopental diminue la réponse respiratoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie [64].

**La réactivité trachéo-bronchique et les réflexes de toux** ne sont **déprimés** que pour de **fortes doses** [17, 95]. Cependant, les incidences de la toux et du hoquet, à l'induction, sont particulièrement faibles avec le thiopental [17]. Une induction trop légère expose au risque de laryngo et/ou de bronchospasme lorsque le patient est stimulé. Le laryngospasme peut être provoqué par différents stimuli tels que l'insertion prématurée du laryngoscope, des sécrétions pharyngées. Cet effet peut être délétère chez les patients présentant une hypertension intracrânienne, un anévrisme de l'aorte ou de l'asthme. Ce laryngo et/ou bronchospasme cède lors de l'approfondissement de l'anesthésie [95].

#### *d - Action sur la fonction hépatique*

Les actions du thiopental semblent, dans les conditions cliniques, extrêmement faibles [90]. Utilisé seul, il provoque une **diminution du flux sanguin hépatique, sans altération des fonctions hépatiques**. Les barbituriques stimulent un grand nombre de systèmes enzymatiques, et modifient le catabolisme et donc l'activité de nombreux médicaments, à commencer par les barbituriques eux-mêmes. Cette **induction enzymatique** est observée après administrations répétées sur plusieurs jours. Les barbituriques injectables augmentent la formation de cytochromes P450, accélèrent l'utilisation de l'hème et favorisent l'induction de l'acide aminolévulinique synthétase sous sa forme dextrogyre (acide d- aminolévulinique synthétase). Ces modifications favorisent la production et l'accumulation des dérivés porphyriques ; ainsi l'administration des barbituriques par voie I.V. peut déclencher une poussée aiguë de porphyrie avec troubles abdominaux, neurologiques et psychiques [95]. L'administration de barbiturique est donc formellement **contre-indiquée chez des sujets présentant une porphyrie** [90].

#### *e - Autres actions*

La **relaxation des muscles squelettiques** est transitoire et apparaît seulement au début de l'anesthésie [64].

Les barbituriques **diminuent la motilité et la tonicité gastro-intestinale** ; ces effets résultent d'une action directe sur les fibres lisses et d'une action centrale.

La **fonction rénale n'est pas modifiée de façon durable** après administration du thiopental. Le débit sanguin rénal est transitoirement diminué, parallèlement à la baisse du débit cardiaque. Aucun effet secondaire prolongé sur la fonction rénale n'a été rapporté après administration du thiopental [95].

Aux doses habituellement utilisées, la **motilité utérine est diminuée**. Au cours de la grossesse, le thiopental passe facilement la barrière placentaire et induit chez le fœtus les mêmes actions que chez la mère [90]. Cependant, ce produit peut être utilisé lors de **l'induction anesthésique pour césarienne**. En effet, administré à la dose de 3-4 mg.kg<sup>-1</sup>, le thiopental se

redistribuée de façon très rapide chez la mère, ne provoquant pas de dépression respiratoire chez le nouveau-né [95].

Le thiopental, par le radical soufré, a une **discrète activité antithyroïdienne** [17].

#### **4 - Complications**

##### *a - Réactions allergiques* [17]

En dehors des manifestations sous forme de **rashs cutanés**, les accidents anaphylactiques graves à type de **collapsus cardiovasculaire** sont **très rares** : 1 pour 30 000 anesthésies. Les mécanismes de ces accidents font intervenir une **histaminolibération** directe à partir des mastocytes et des basophiles.

##### *b - Complications locales* [17]

La fréquence de complications locales est avant tout en rapport avec la **dilution**. L'injection intraveineuse de thiopental est rarement douloureuse à la concentration de 2,5 % ; la fréquence des douleurs à l'injection quand celle-ci est réalisée au niveau d'une veine du dos de la main est de 9 %, avec 4 % de séquelles veineuses (thromboses) au site d'injection. L'injection **sous-cutanée** ou **intramusculaire** cause une **irritation locale** et une **nécrose cutanée** est possible. L'injection **intra-artérielle** est une **erreur grave** et heureusement rarement observée (1 pour 35 000 à 56 000 administrations). Cet accident se traduit par une **ischémie locale** avec **disparition des pouls distaux**, **pâleur** et **cyanose**. Une gangrène et des séquelles nerveuses sont possibles. Le traitement consiste à maintenir en place le trocart où a été injecté le thiopental et à diluer la solution injectée par un soluté de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9 % associé à 50 mg de lidocaïne et à de l'héparine.

#### **5 - Utilisation en pratique clinique**

##### *a - Utilisation en anesthésie* [95]

Le thiopental est très largement employé comme **agent d'induction d'une anesthésie générale** ; un bolus de **3,5 mg.kg<sup>-1</sup> à 5 mg.kg<sup>-1</sup>** en solution aqueuse à 2,5 % administré en I.V.

pendant 20 secondes permet la survenue d'une anesthésie générale rapide. Cette rapidité d'induction en fait l'agent de choix pour l'induction de patients ayant un **estomac plein**.

La douleur à l'injection doit faire arrêter immédiatement l'administration du produit, et faire rechercher une injection extravasculaire responsable de nécroses tissulaires ultérieures. En cas d'injection intra-artérielle, le vasospasme provoqué par le thiopental peut conduire à une gangrène et donc à l'amputation du membre.

**L'apnée** fréquente est dose-dépendante et fonction de la vitesse d'injection, mais elle est **transitoire**.

Du fait de ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, il existe un certain nombre de **contre-indications** :

- sa liposolubilité entraîne une accumulation dans les tissus périphériques qui doit être évitée par la **diminution des doses de réinjection** ;
- l'utilisation au cours de l'anesthésie générale se fera en **association avec un analgésique** et un **curare** si une myorelaxation est indiquée ;
- le risque de dépression cardio-vasculaire nécessite de **diminuer les doses d'induction** qui seront **injectées lentement**, notamment chez le **sujet âgé, fragile, insuffisant cardiaque et hypovolémique** ;
- une **obstruction des voies aériennes supérieures, une difficulté prévisible d'intubation, l'absence de matériel d'intubation et de ventilation** doivent faire contre-indiquer l'utilisation du thiopental ;
- **éviter son utilisation chez l'asthmatique** du fait du risque de laryngospasme ;
- l'induction enzymatique contre-indique son utilisation en cas de **porphyrie** ;
- lors de la **césarienne**, la dose de thiopental administrée est limitée à **4 mg.kg<sup>-1</sup>** à cause du passage transplacentaire.

#### *b - Utilisation en réanimation*

Le thiopental est utilisé pour traiter les **hypertensions intracrâniennes** qu'elles soient post-traumatiques ou secondaires à une encéphalite. Son utilisation nécessite la mise sous ventilation assistée avec monitoring cardio-vasculaire. L'efficacité de l'administration du thiopental pour limiter l'œdème cérébral post-traumatique et son effet protecteur vis-à-vis des séquelles de l'anoxie cérébrale n'ont pas été démontrés [95]. Il est indiqué dans le traitement de

**l'état de mal convulsif résistant aux benzodiazépines injectables.** En effet, pour ces dernières, contrairement au thiopental, le rapport de l'activité anticonvulsivante à l'activité anesthésique est élevé, l'effet anticonvulsivant des benzodiazépines apparaissant pour les plus faibles concentrations plasmatiques. Le thiopental constitue le produit de référence dans **l'induction en séquence rapide pour estomac plein** (« crash induction ») associé à la succinylcholine en l'absence de problèmes hémodynamiques ou de polytraumatismes. Ceci concerne notamment **l'anesthésie pour césarienne** en urgence lorsqu'une anesthésie loco-régionale n'est pas possible [17].

## **6 - Conclusion**

Le thiopental demeure actuellement **l'agent intraveineux le plus utilisé pour l'induction** de l'anesthésie. Ce produit permet une induction rapide, profonde, de durée courte et relativement sûre si ses contre-indications sont respectées. Des effets prolongés peuvent être remarqués en cas de doses répétées ou de dose unique importante. La baisse de l'activité métabolique cérébrale et du débit sanguin cérébral est mise à profit en réanimation neurologique et neurochirurgicale, bien que l'accumulation du thiopental soit importante ce qui rend la réversibilité malaisée pour l'évaluation neurologique itérative [95].

Du fait de l'importance de ses effets secondaires (accumulation lors d'administration répétée ou de perfusion continue et dépression myocardique), le thiopental a une **utilisation limitée** en médecine pré-hospitalière. Son indication principale est **l'état de mal épileptique** [87].

## **E - Les anesthésiques généraux hypnotiques : exemple de l'étomidate**

L'étomidate, commercialisé sous le nom d'HYPNOMIDATE® est un agent hypnotique intraveineux déjà ancien puisque les premiers essais cliniques ont débutés en 1972 [58]. Il a une **très courte durée d'action** et est **dépourvu de propriété analgésique** [64]. Son administration en perfusion permet à la fois l'induction et l'entretien de l'anesthésie. Il supprime l'activité corticale [80]. Ses **effets secondaires** notamment **neurologiques** ont largement freiné sa diffusion. Cependant, ses **répercussions cardio-vasculaires minimales** en font un agent anesthésique précieux chez les patients hémodynamiquement instables et expliquent le regain d'intérêt porté à ce produit [58].

### 1 - Propriétés physico-chimiques

L'étomidate est un dérivé imidazolé carboxylé. Il s'agit d'une **base faible** ( $pK_a = 4,24$ ), ce qui explique son absence d'ionisation au pH physiologique. La moindre ionisation, la **lipophilie** et une fixation protéique limitée à 76 % rendent compte du franchissement rapide de la barrière hémato-encéphalique [58].

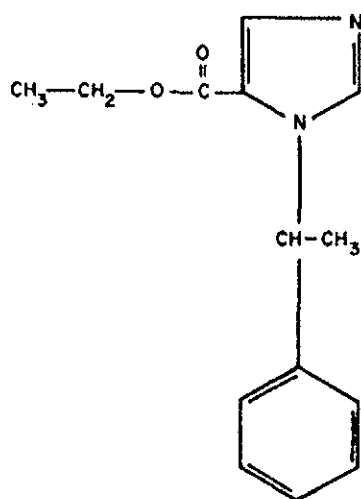


Figure n° 5 : Structure chimique de l'étomidate [58]

L'étomidate est présenté en ampoule de 20 mg (10 ml) et de 125 mg (1 ml). Cette dernière forme est réservée à l'utilisation en perfusion [15].

En raison des effets secondaires (douleur à l'injection, hémolyse, thrombophlébite) dus au propylène glycol, une nouvelle forme galénique où une **émulsion lipidique** remplace le propylène glycol est actuellement disponible [58]. Cette émulsion causerait moins de douleurs et de réactions cutanées à l'injection et diminuerait le risque de thrombophlébite et de myoclonie [84].



## **2 - Pharmacocinétique**

### **a - Distribution**

Après administration, la distribution du produit est **extrêmement rapide** (dans les premières minutes) vers les **organes bien perfusés** : cerveau (pic de concentration atteint en moins d'une minute car le produit est très liposoluble et la fraction libre est presque totalement non ionisée), rein, cœur, poumons, muscles et foie [23, 58]. Une **seconde distribution** a lieu vers l'estomac, les intestins et le tissu adipeux [18, 58].

### **b - Fixation aux protéines plasmatiques** [18]

L'étomidate se fixe **majoritairement sur les protéines plasmatiques** (surtout l'albumine) et de façon moins importante sur les hématies. Les variations de concentrations d'albumine créent des modifications de fixation protéiques ; les concentrations faibles d'albumine entraînent des augmentations importantes de fraction libre.

### **c - Métabolisme**

L'étomidate est rapidement métabolisé sous l'action d'**estérases hépatiques** [58]. Son coefficient d'extraction hépatique est élevé : 0,8 [23]. La voie métabolique principale est l'**hydrolyse de la fonction ester** conduisant à la formation d'acide carboxylique. Ce composé subit ensuite une **N-désalkylation** conduisant à la formation d'acide benzoïque et mandélique. **Ces métabolites sont dépourvus de toute activité pharmacologique** [58].

### **d - Elimination**

L'élimination des métabolites se fait essentiellement par **voie urinaire** et un peu par les selles [18]. Une élévation de la demi-vie a été observée chez les patients cirrhotiques. Chez les sujets âgés, il a été montré une diminution du volume initial de distribution et de la clairance, toutes deux corrélées avec l'âge, entraînant un allongement de la demi-vie d'élimination [23].

### **3 - Pharmacodynamie**

#### **a - Action sur le système nerveux central**

L'étomidate est un anesthésique intraveineux d'**action rapide et brève**. A la dose de  $0,30 \text{ mg.kg}^{-1}$ , injectée en 10 à 30 secondes, le sommeil débute au bout de 30 secondes [23, 58]. Le délai d'induction augmente lorsque la vitesse d'injection est diminuée [23]. La durée du sommeil profond est dose-dépendante, elle est de 5 minutes pour une posologie de  $0,30 \text{ mg.kg}^{-1}$  [18]. Cette durée est prolongée par l'utilisation d'une prémédication [58]. Le réveil est plus rapide qu'avec le thiopental [18].

L'étomidate **n'abolit pas tous les réflexes** ; les réflexes photomoteurs et cornéens sont conservés ainsi que la réflectivité pharyngolaryngée [23]. Par ailleurs, l'étomidate est totalement **dénué d'effet analgésique** d'où la nécessité de compléter son action par l'administration d'un analgésique central lors d'un acte chirurgical douloureux [18, 58]. L'adjonction de fentanyl permettant de réduire les posologies d'étomidate (de 34 %), le délai de réveil n'est pas augmenté, il peut même être raccourci [23].

L'étomidate peut entraîner des **effets moteurs** : il apparaît une activité musculaire sous forme de myoclonies, de tremblements, de mouvements saccadés des membres [18]. Une **prémédication par benzodiazépines ou par morphiniques** (efficacité fonction de la dose) une à deux minutes avant l'injection d'étomidate permet d'éviter ces incidents [23]. Ces mouvements s'expliquent par l'inhibition corticale qui entraîne une désinhibition sous-corticale [80]. Chez certains patients non prémédiqués, ces mouvements anormaux s'accompagnent à l'électro-encéphalogramme de signes témoignant d'une activité épileptiforme. Cette constatation chez des patients indemnes de pathologie neurologique doit donc inciter à la plus grande **prudence quant à l'utilisation de l'étomidate chez les sujets épileptiques** [58].

L'étomidate **diminue la consommation cérébrale d'oxygène, le débit sanguin cérébral et la pression intra-crânienne**. L'importance de ces effets est identique à celle du thiopental pour une dose comparable [18].

### *b - Action sur le système cardio-vasculaire*

Contrairement à la plupart des autres anesthésiques intra-veineux, l'étomidate exerce des **effets hémodynamiques très faibles** quelque soit la dose [18]. En effet, à la dose de  $0,30 \text{ mg.kg}^{-1}$ , chez l'homme sain, la pression artérielle moyenne, les pressions pulmonaires, la pression veineuse centrale, le volume d'éjection systolique, l'index cardiaque et les résistances vasculaires systémiques demeurent stables. La fréquence cardiaque ne subit qu'une légère augmentation initiale. L'étomidate entraîne une vasodilatation coronaire avec élévation du débit sanguin coronaire de 19 %, sans modification significative de la consommation d'oxygène du myocarde [23]. Ces caractéristiques hémodynamiques font de l'étomidate un anesthésique particulièrement intéressant pour **l'induction des patients aux fonctions cardio-vasculaires altérées** [18].

### *c - Action sur la respiration*

La **dépression respiratoire** induite par l'étomidate est moins importante que celle exercée par le thiopental : une dose unique de  $0,30 \text{ mg.kg}^{-1}$  administrée en l'absence de prémédication entraîne une accélération de la fréquence respiratoire qui compense la diminution de volume courant [18, 23]. L'étomidate modifie peu la ventilation minute. Le maintien de la ventilation spontanée n'est cependant pas constant et des cas d'apnée ont été décrits notamment lors de l'association à des benzodiazépines et à des morphiniques. Ce maintien de la ventilation sous étomidate se fait cependant au prix d'une discrète hypercapnie, mais il semble que l'étomidate puisse causer une stimulation ventilatoire indépendante du taux de  $\text{CO}_2$ , ce qui limiterait la dépression respiratoire [58]. Enfin, il est **pratiquement sans action sur l'arbre bronchique** (absence de bronchospasme et quelques rares cas de laryngospasmes ont été rapportés dans la pharmacovigilance) [18, 23].

### *d - Action sur la fonction corticosurrénalienne*

L'étomidate interfère avec le métabolisme des corticostéroïdes [58]. Il déprime fortement la synthèse du cortisol et à un degré moindre celle de l'aldostérone [18]. Les concentrations plasmatiques de 11-désoxycortisol et de 11-désoxycorticostérone augmentent considérablement. Cette augmentation est caractéristique d'un **blocage de l'hormone corticosurrénalienne** [58]. La synthèse d'ACTH est accrue ; sa concentration sanguine

démontre son incapacité à induire la synthèse du cortisol. L'injection d'ACTH ne modifie d'ailleurs pas la cortisolémie. Le blocage a lieu à de **faibles concentrations** (dose inductrice de 0,3 mg.kg<sup>-1</sup>, dose totale ne dépassant pas 1,2 mg.kg<sup>-1</sup>) et consiste en une inhibition des réactions d'hydroxylation des enzymes mitochondriales, en particulier la 11 β-hydroxylase, par interaction entre le radical imidazole de l'étomidate et le cytochrome P450.

Cette inhibition est **dose-dépendante** et **réversible**. Elle disparaît en quelques heures après une injection unique ; après une perfusion de 90 à 120 minutes, les différentes concentrations plasmatiques sont normalisées dans les 24 heures [23]. Les conséquences cliniques peri-opératoires d'une induction anesthésique réalisée par l'étomidate en bolus ou en perfusion sont quasi inexistantes [58]. Il n'en est pas de même lors de l'utilisation prolongée pour sédation en réanimation où l'insuffisance corticosurrénalienne sensibilise les patients aux agressions. Ainsi, il est actuellement **proscrit** d'utiliser l'étomidate comme **agent de sédation en réanimation de longue durée** [18].

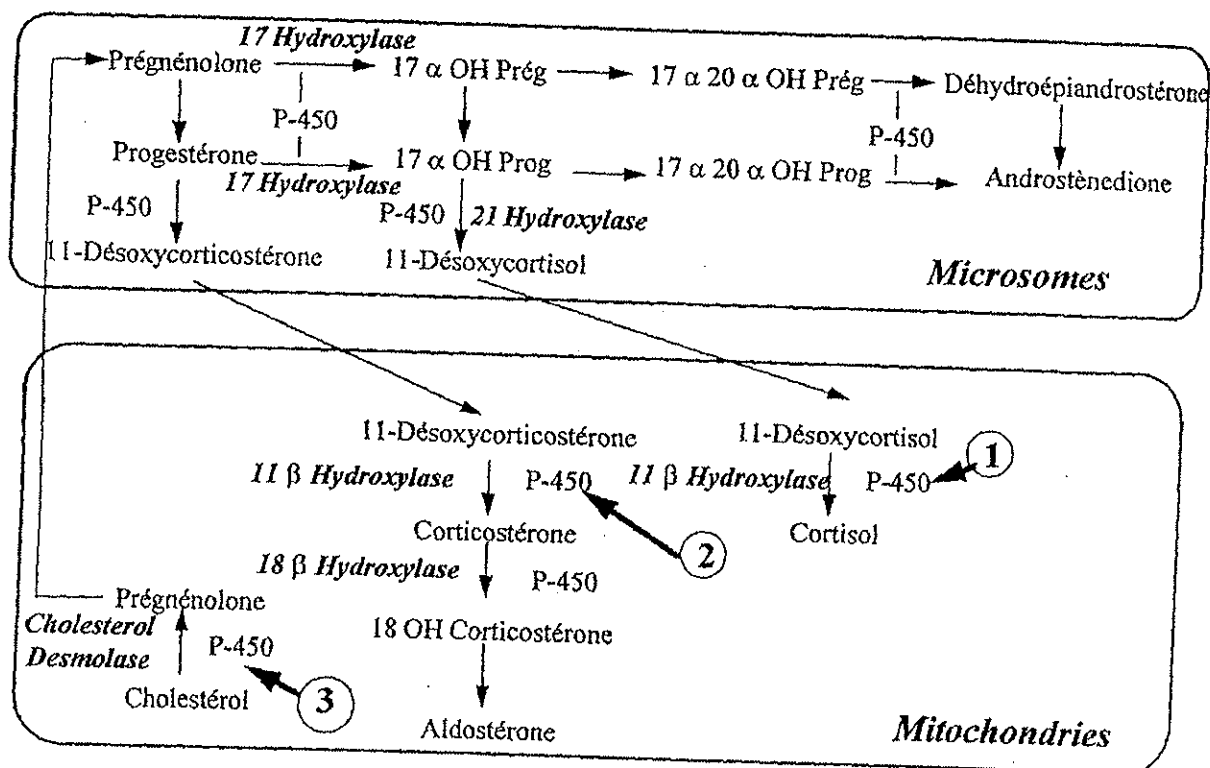


Schéma n° 5 : Stéroïdogénèse et inhibition enzymatique mitochondriale dépendante du cytochrome P450 induite par l'étomidate [58]

①, ② et ③ : principaux sites de blocage de l'étomidate

Prog : progéstérone

Preg : prégnénolone

#### e - Autres effets

L'étomidate entraîne une **diminution de la pression intra-oculaire** grâce à un meilleur drainage de l'humeur aqueuse ; en association avec du fentanyl et du dropéridol, la baisse de la pression intra-oculaire peut atteindre 61 % [58, 23]. Cependant, il pose le problème de **mouvements anormaux** qui par leur intensité peuvent augmenter la pression intra-oculaire. Ceci est particulièrement délétère lorsqu'il existe des plaies ouvertes du globe oculaire [58].

**Il ne modifie pas les fonctions hépatiques et rénales.**

Il peut entraîner à l'induction des accès de **toux** et de **hoquet** [18]. Au réveil, les **nausées** et les **vomissements** sont fréquents et bien supérieurs à ceux observés avec le thiopental [58].

**Aucun phénomène d'histaminolibération** n'a été décrit avec l'étomidate [82].

#### 4 - Posologies

En fonction de l'âge et de l'état du sujet, la posologie utilisée est de **0,2 mg.kg<sup>-1</sup> à 0,4 mg.kg<sup>-1</sup>** en **IV lente** [15]. La dose peut être renouvelée au maximum jusqu'à 3 ampoules de 20 mg c'est-à-dire **60 mg**. La dose doit être **réduite** chez l'**insuffisant hépatique**, le malade susceptible d'avoir un **débit cardiaque abaissé**, ou les patients ayant reçu des **neuroleptiques**, des **morphiniques** ou des **agents sédatifs** [27]. La pharmacocinétique justifie une réduction de dose chez le **sujet âgé** (0,2 mg.kg<sup>-1</sup>) bien que l'excellente tolérance hémodynamique du produit ne la rende pas indispensable. Chez l'**enfant**, la dose d'induction est majorée : **0,4 mg.kg<sup>-1</sup> à 0,5 mg kg<sup>-1</sup>** [23].

#### 5 - Critères d'utilisation

Les effets hémodynamiques modestes de l'étomidate en font un agent anesthésique de choix chez les **sujets à risque cardiovasculaire élevé**, ce d'autant plus si la ventilation spontanée doit être maintenue. La rapidité de son action permet son utilisation pour l'**induction anesthésique chez des patients fragiles à estomac plein**.

L'étomidate est également préconisé chez les patients en **état de choc** ou chez ceux ayant une **hypertension intracrânienne**. L'absence d'histaminolibération et les très rares cas d'accidents anaphylactiques décrits avec cette molécule la font préconiser pour l'induction anesthésique des patients ayant un **terrain allergique**, tels les patients asthmatiques [58].

La discrétion de ses effets ventilatoires et cardio-vasculaires et la diminution de la pression intra-crânienne justifient son emploi pour l'**anesthésie pré-hospitalière** des **polytraumatisés** [23].

La Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) recommande pour l'intubation en séquence rapide (ISR) l'utilisation de l'étomidate associé à un curare d'action brève (suxaméthonium) et la réalisation de la manœuvre de Sellick. Le protocole recommandé est le suivant :

**Equipement prêt à l'emploi et vérifié :**

- Matériel de ventilation, d'aspiration
- Monitoring cardiovasculaire, oxymétrie (SpO<sub>2</sub>) et capnographie (ETCO<sub>2</sub>)
- Techniques alternatives à la laryngoscopie directe

**Préoxygénation en FIO<sub>2</sub> = 100% (durée : 3 minutes)**

**Sédation dans le cadre d'une ISR**

- Etomidate (HYPNOMIDATE®) : 0,3 mg.kg<sup>-1</sup> à 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> I.V.L. (intraveineuse lente) suivi par suxaméthonium (CELOCURINE) : 1 mg.kg<sup>-1</sup> I.V.L.
- Manœuvre de Sellick : pression cricoïdienne maintenue dès la perte de conscience jusqu'au gonflement de ballonnet de la sonde. A lever en cas de vomissement actif.
  - Intubation endotrachéale
  - La sédation en entretien doit débuter le plus rapidement possible [87].

**6 – Contre- indications et précautions d'emploi**

La seule contre-indication retenue pour l'étomidate, en dehors de l'hypersensibilité au principe actif ou excipients (dont la lécithine d'œuf), est son utilisation chez l'**enfant de moins de 2 ans**. Chez la femme enceinte, aucune étude clinique n'a démontrée les effets de l'étomidate durant la grossesse. En ce qui concerne les patients épileptiques, la fréquence des mouvements anormaux observés et leur association à des modifications de l'E.E.G. doivent inciter à la plus grande prudence et ce produit ne sera pas choisi en première intention [58]. L'inhibition de la sécrétion de cortisol contre-indique son emploi en **perfusion de longue durée**. Dans le cas où les avantages de cet agent paraissent majeurs, une supplémentation par cortisone doit pallier les conséquences de son défaut de synthèse. Pour la même raison, les sujets déjà susceptibles d'être victimes d'une **insuffisance corticosurrénalienne** doivent être exclus [23].

L'association de l'étomidate avec des analgésiques morphiniques majore la sédation [27].

Des précautions d'utilisation sont décrites avec l'étomidate dosé à 125 mg.ml<sup>-1</sup> qui est réservé à la perfusion continue. Sa dilution doit être réalisée dans du glucosé à 5 % ou dans du chlorure de sodium à 0,9 %. Lorsque la solution obtenue est conditionnée dans des poches en plastique elle doit être administrée dans les trois heures suivant sa préparation. Il n'existe pas de phénomène d'adsorption lors de l'utilisation de récipients en verre [58].

### **F - Les anesthésiques généraux benzodiazépiniques : exemple du midazolam**

Les benzodiazépines sont très largement utilisées en anesthésie et en réanimation pour leurs propriétés **amnésiastes, sédatives, hypnotiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes**. Elles font partie de la classe des tranquillisants dans le groupe des psycholeptiques. Le noyau commun des benzodiazépines a été synthétisé par STERNBACK dès 1930, mais il a fallu attendre les années 50 pour disposer de la première molécule du groupe, le chlordiazépoxyde (LIBRIUM®). Tout d'abord prescrits par voie orale pour le traitement de l'anxiété, ce n'est qu'à partir de 1966 qu'elles ont été utilisées pour l'induction anesthésique. Le diazépam VALIUM® a longtemps été considéré comme le produit de référence. La recherche d'une molécule **éliminée plus rapidement et mieux tolérée localement** a conduit à l'avènement de la première benzodiazépine hydrosoluble, le midazolam, dont l'usage, en France, est réservé à l'anesthésie et à la réanimation [52].

#### **1 - Propriétés physicochimiques**

Les benzodiazépines ont une structure chimique commune dérivée du noyau 1,4-benzodiazépine (cycles A et B). L'originalité de la molécule réside dans l'existence d'un **cycle imidazole** lui conférant trois propriétés importantes : **basicité** (l'azote en 2 a un pKa de 6,15), **stabilité en solution aqueuse** et **courte durée d'action** [45, 52, 55].

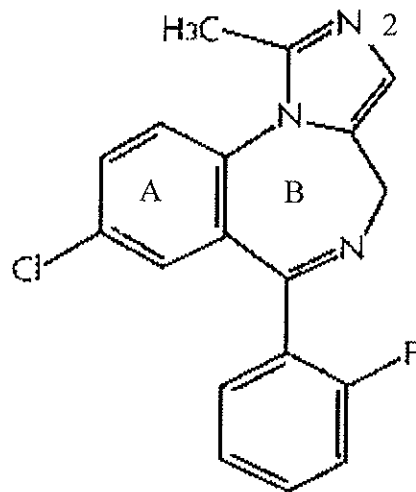


Figure n° 6 : Structure chimique du midazolam [45]

A pH inférieur à 4, le cycle est partiellement ouvert : la molécule est ainsi hydrosoluble et très stable. Cette structure permet la conservation dans un solvant aqueux, sous forme de chlorhydrate, ce qui explique l'excellente tolérance locale du produit. Au pH physiologique, la fermeture du cycle imidazole est complète ce qui confère à la molécule une grande lipophilie et le midazolam sous forme non ionisée bénéficie d'un coefficient de partage huile dans eau (H/E) à peine inférieur à celui du diazépam [52]. La présence d'un radical méthyl sur le noyau imidazole est à l'origine de sa demi-vie brève, car ce radical est rapidement inactivé au niveau hépatique [45, 55].



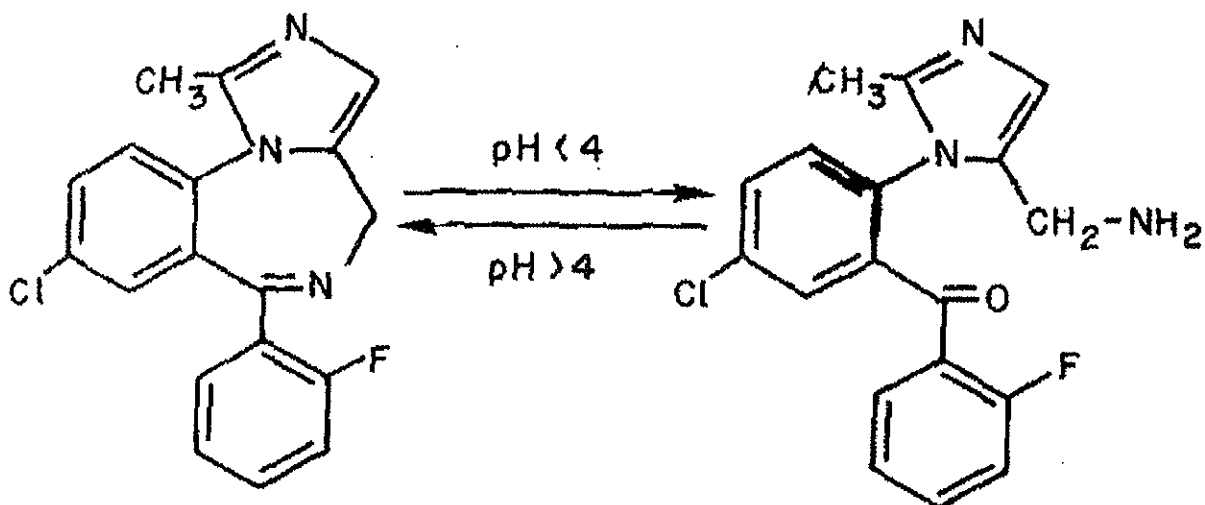


Figure n° 7 : Ouverture du cycle en fonction du pH [55]

## 2 - Pharmacocinétique

Délai d'action : 2 minutes

Durée d'action :

- narcose 10 à 20 minutes
- sédation 1 à 2 heures [82]

### a - Distribution

La grande lipophilie du midazolam au pH physiologique explique sa **distribution rapide**. Il est distribué dans tous les tissus, et en particulier au niveau du liquide céphalo-rachidien, du cerveau et des tissus adipeux.

La **fixation protéique** des benzodiazépines est quantitativement **importante** et se fait principalement sur l'**albumine** [55]. Du fait du très haut degré de liaison aux protéines, une variation minime de cette liaison est susceptible de modifier dans une grande proportion la fraction libre et pharmacodynamiquement active : cette hypothèse pourrait en partie expliquer l'importance de **variations interindividuelles**, indésirables mais caractéristiques des benzodiazépines [52].

Le midazolam est la seule benzodiazépine à bénéficier d'une relation linéaire entre les concentrations plasmatiques et les effets pharmacodynamiques, l'effet clinique le plus important est obtenu pour la concentration plasmatique la plus élevée. La décroissance de l'effet clinique est parallèle à celle des concentrations plasmatiques [55]. Cependant, la dose initiale à injecter pour atteindre une concentration plasmatique efficace et constante est sujette à d'importantes variations individuelles [52].

#### *b - Métabolisme*

Le métabolisme est **hépatique** [55]. Le principal métabolite du midazolam est l' $\alpha$ -hydroxymidazolam (ou 1-hydroxy-méthyl-midazolam), celui-ci ne prolonge pas la demi-vie du produit car il est peu actif et rapidement glucuroconjugué [48, 52]. Les autres métabolites sont le 4-hydroxymidazolam et l' $\alpha$ ,4-dihydroxymidazolam, qui sont également glucuroconjugés et non détectables dans le plasma à l'état libre. L'extraction hépatique élevée (40 % à 50 %) du midazolam et une oxydation microsomiale rapide par le cytochrome P450-3A4, avec inactivation du radical méthyl sur le noyau imidazole, sont à l'origine de sa courte durée d'action [45, 52].

#### *c - Elimination*

La principale forme présente dans les **urines** est l' $\alpha$ -hydroxymidazolam glucuroconjugué [45]. Près de 80 % de ce métabolite est excrété dans les urines avant la vingt-quatrième heure après une administration intraveineuse de midazolam [52]. De faibles quantités de 4- hydroxymidazolam et d' $\alpha$ ,4-dihydroxymidazolam sont excrétées dans les urines sous forme conjuguée [45].

#### *d - Facteurs modifiant la pharmacocinétique*

##### $\alpha$ - Age et sexe

La **demi-vie d'élimination** du midazolam tend à **augmenter après 65 ans** [52, 55].

Le **volume de distribution et la fixation protéique ne sont pas altérés** [52].

La **femme** semble posséder un **volume de distribution** et une **clairance plus élevés** que l'homme [55].

Chez le fœtus la **fixation protéique** des benzodiazépines est **plus faible** et **l'immaturation hépatique** retarde leur élimination chez le nouveau-né [52].

#### $\beta$ - Obésité [52]

L'accumulation des benzodiazépines dans le tissu adipeux **augmente** considérablement le **volume de distribution** et **retarde l'élimination** sans toutefois **modifier la clairance plasmatique**, les effets sont moins intenses pour le midazolam que pour les benzodiazépines non liposolubles d'action longue.

#### $\gamma$ - La femme enceinte [55]

Le midazolam **traverse peu le placenta**. Chez la mère, l'accouchement s'accompagne d'une modification importante de la distribution de la benzodiazépine qui entraîne une augmentation de 50 % à 100 % de la demi-vie d'élimination, imposant une **réduction de la posologie**. Enfin, ce médicament est **retrouvé dans le lait maternel** mais il faut des doses élevées chez la mère pour provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né.

#### $\sigma$ - Les atteintes hépatiques

L'altération du métabolisme hépatique peut entraîner une **augmentation importante des concentrations plasmatiques de midazolam et une faible concentration du métabolite**. L'amélioration de la fonction hépatique fait apparaître une production du métabolite et une diminution de la molécule mère [48]. La demi-vie d'élimination des patients cirrhotiques peut être plus longue et la clairance plasmatique plus faible que celles observées chez les volontaires sains [8, 27].

#### $\epsilon$ - L'insuffisance rénale

Le **métabolisme du midazolam n'est pas altéré chez l'insuffisant rénal**. Néanmoins, l'hypoprotéinémie tend à augmenter la fraction libre du produit, et l'administration répétée expose au risque d'effets prolongés par accumulation de métabolites [52]. En cas d'insuffisance rénale, l'hydroxymidazolam conjugué atteint des concentrations plasmatiques élevées qui ont été corrélées à des **retards de réveils** [48].

## $\zeta$ - L'insuffisance cardiaque [27]

La **demi-vie d'élimination est plus longue** chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive que chez les volontaires sains.

### 3 - Pharmacodynamie

#### $\alpha$ - Action sur le système nerveux central

##### $\alpha$ - Au niveau encéphalique

Les benzodiazépines agissent sur :

- le **système limbique** qui est composé du noyau amygdalien, de l'hippocampe et des aires septales. Son inhibition est responsable de l'effet **anxiolytique** ;
- l'**hypothalamus**. Les benzodiazépines diminuent l'activité électrique de l'hypothalamus et l'inhibition des connexions hypothalamo-corticales explique les troubles de la **mémorisation antérograde** et la **baisse du tonus émotionnel** [55]. La durée de l'amnésie est proportionnelle à la dose et elle apparaît pour des posologies assez faibles, inférieures à celles entraînant la sédation [52] ;
- le **noyau caudé thalamique** qui agit directement sur le système d'éveil. En supprimant la réaction d'éveil, les benzodiazépines provoquent le **sommeil** ;
- la **substance réticulaire**. Par l'inhibition du système limbique et de la fonction réticulaire, les benzodiazépines **diminuent le tonus musculaire** [55].

##### $\beta$ - Au niveau médullaire [55]

Les benzodiazépines **dépriment le réflexe H**. Celui-ci consiste en une réponse motrice lors de l'excitation des faisceaux sensitifs du nerf. Les benzodiazépines l'inhibent soit par action sur la corne antérieure, soit plus bas, sur le trajet du nerf.

### $\gamma$ - Effet hypnotique

Le passage de la sédation au sommeil est fonction de la dose administrée. A ce propos, il faut insister sur l'importance des **variations individuelles**, certains sujets ne dormant pas malgré l'administration d'une dose supposée hypnotique, et sur la lenteur d'installation du sommeil [55].

Le sommeil induit par les benzodiazépines est caractérisé par :

- un **délai d'action plus long** qu'avec la plupart des anesthésiques intraveineux ;
- la **phase de sommeil est de courte durée** par rapport à celle de la sédation ;
- le sommeil obtenu ne s'accompagne **pas d'analgésie** ;
- un **allègement du sommeil lors des stimulations nociceptives** ;
- un **réveil calme mais progressif** [52, 55].

L'effet du midazolam est bien corrélé avec la concentration plasmatique, sédation à partir de 40 ng.ml<sup>-1</sup>, somnolence à 50-75 ng.ml<sup>-1</sup> et perte de conscience au-delà de 300-400 ng.ml<sup>-1</sup>, mais la dose à injecter pour obtenir ce taux plasmatique n'est pas constante d'un sujet à l'autre [52].

Le sommeil induit par le midazolam s'accompagne d'une perte du réflexe cornéen dans 50 % des cas pour une dose de 0,15 mg.kg<sup>-1</sup> et dans 100 % des cas pour une posologie de 0,20 mg.kg<sup>-1</sup>[55].

### $\sigma$ - Effet amnésiant [52]

La capacité pour les benzodiazépines d'induire une **amnésie antérograde** totale ou partielle est maintenant bien établie. Cet effet s'observe surtout après administration intraveineuse et survient pour des **doses assez faibles** avant même l'apparition de l'effet sédatif. Cette amnésie est mise à profit chez l'enfant ou à l'occasion de procédures désagréables comme les intubations sous fibroscopie, les endoscopies, les cathétérismes.

#### $\varepsilon$ - Effet anticomitial [52]

L'effet **anticonvulsivant** des benzodiazépines est puissant : elles sont capables de prévenir ou de stopper tous les types de convulsions. Cette propriété contribue à leur large utilisation sur **terrain épileptique**, chez le **traumatisé crânien** et en **milieu neurochirurgical**.

#### $\zeta$ - Action hypotonisante musculaire

Les benzodiazépines **prolongent l'action des myorelaxants** mais ne semblent pas exercer de réelle potentialisation [52].

Le midazolam n'a **aucune influence sur l'action des curares dépolarisants ou non**.

Les benzodiazépines **peuvent réduire l'incidence des fasciculations et des douleurs musculaires induites par le suxaméthonium** [55].

#### $\eta$ - Action sur la pression intracrânienne

Le midazolam entraîne une **baisse de la pression intracrânienne**. Cependant, il ne s'oppose pas à l'élévation de la pression intracrânienne provoquée par l'hypercapnie, la laryngoscopie ou l'intubation trachéale.

A la dose de  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$  administrés en intraveineux, le midazolam entraîne une **diminution du débit sanguin cérébral** (11 %) sans variation de la consommation d'oxygène cérébrale. La diminution de cette consommation ne survient que pour des doses supérieures à  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$  [55]. Expérimentalement, le midazolam a montré un effet protecteur contre l'ischémie cérébrale [48]. Enfin, il **abaisse la pression intra-oculaire** [55].

#### $\theta$ - Analgsie [48]

**Aucun effet analgsique propre** n'est reconnu aux benzodiazépines, mais elles **potentialisent l'analgsie des morphiniques**.

### 1 - Effet anxiolytique et psychosédatif [48]

Cet effet contribue à une large utilisation des benzodiazépines comme agent de **prémédication**. De façon rare, cette action est dominée par une **désinhibition** marquée qui peut libérer des comportements paradoxaux d'agitation ou d'agressivité.

### b - Effet sur le système cardio-vasculaire

Le midazolam entraîne une **baisse modeste de la pression artérielle** chez le sujet sain. C'est un effet indépendant de la dose mais la variabilité individuelle est considérable [52]. Le degré d'hypotension artérielle dépend en grande partie du niveau préalable de la pression artérielle, de l'état d'anxiété du patient et de l'activité adrénérergique. Les variations observées s'installent plus lentement et durent plus longtemps qu'avec les autres anesthésiques intraveineux. L'évolution de la pression artérielle est parallèle à l'installation du sommeil et la dépression des centres adrénérergiques à l'origine d'une vasodilatation, explique en grande partie la baisse de la pression artérielle.

Les **modifications de la fréquence cardiaque** sont **modestes** ; la plupart du temps une accélération de la fréquence cardiaque est observée mais ce phénomène est inconstant. Là encore, la fréquence de départ est un élément déterminant dans les variations observées.

Le **débit cardiaque diminue** avec le midazolam. Ceci est responsable de l'**hypotension** car le midazolam ne possède **pas d'effet sur les résistances périphériques**. Il n'entraîne **pas de dépression myocardique** aux doses usuelles.

Chez l'insuffisant cardiaque, le midazolam n'a pas d'effets délétères. Il **améliore la précharge, la postcharge et la performance myocardique**. Au cours de l'insuffisance coronarienne, il entraîne une **diminution de la consommation myocardique d'oxygène**, élément favorable chez le sujet coronarien. De plus, il **respecte l'autorégulation coronaire**.

Le midazolam a donc un **retentissement hémodynamique modeste** chez le sujet sain et chez le cardiopathe. Il peut donc être utilisé comme agent d'induction au cours de l'anesthésie chez le cardiaque en sachant qu'il ne met pas à l'abri de manifestations cardiovasculaires (hypertension, tachycardie) lors de l'intubation trachéale [55].

### *c - Action sur la respiration*

Aux doses intraveineuses habituelles ( $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), le midazolam entraîne une **dépression du réflexe laryngé** et une **dépression respiratoire** avec diminution du volume courant de 30 % à 60 % de la valeur initiale. Pour des doses supérieures, l'**apnée** est possible et peut durer une trentaine de secondes.

La fréquence respiratoire suit une évolution biphasique (accélération suivie d'un ralentissement). L'hypoventilation alvéolaire se manifeste par une hypoxie et une hypercapnie sur les résultats de la gazométrie sanguine artérielle [55].

Une **augmentation de la résistance des voies aériennes** est observée après un bolus intraveineux de  $0.1 \text{ mg.kg}^{-1}$ . En revanche, la **compliance thoraco-pulmonaire augmenterait** en rapport avec l'hypotonie musculaire [52].

Le mécanisme de la dépression respiratoire est une diminution de la réponse ventilatoire au dioxyde de carbone par inhibition directe des centres respiratoires. Les effets de cette dépression sont réputés modestes, lorsque les benzodiazépines sont utilisées seules chez le sujet sain. Mais en pratique clinique habituelle, la dépression respiratoire est aggravée, par l'association avec d'autres déprimeurs centraux comme les morphiniques, par l'existence concomitante d'autres circonstances altérant la physiologie respiratoire comme en période de réveil anesthésique, ou par un terrain particulier comme l'insuffisance respiratoire chronique. En effet, chez le bronchopathe chronique, la dépression respiratoire est toujours plus intense et plus prolongée. En pratique, l'administration intraveineuse de benzodiazépine est **déconseillée pour la sédation des insuffisants respiratoires** [52].

### *d - Autres actions*

#### *α - Au niveau du tube digestif*

Une action indirecte, d'origine centrale, doit probablement expliquer la **diminution des sécrétions digestives et le ralentissement modéré du transit gastrique et intestinal** [55]. Par leur effet anxiolytique, les benzodiazépines limitent les manifestations digestives indésirables liées au stress [52].



## $\beta$ - Effets métaboliques [48]

Les benzodiazépines sont responsable d'une **tendance à l'hypothermie** par baisse du métabolisme de base et vasodilatation cutanée. La sensibilité au froid est conservée et favorise parfois la survenue de frissons violents au réveil.

### 4 – Interactions médicamenteuses

#### $\alpha$ - Interactions pharmacocinétiques

##### $\alpha$ - Au niveau de la biotransformation

L'association du midazolam avec l'**itraconazole** (SPORANOX<sup>®</sup>) ou le **kétoconazole** (NIZORAL<sup>®</sup>) est **déconseillée**. Par diminution de son métabolisme hépatique, les concentrations plasmatiques de midazolam augmentent, ce qui majore la sédation (de façon importante avec l'itraconazole) [27].

L'**augmentation de la biotransformation** et l'**accélération de l'élimination** s'observent lorsque sont administrés des **inducteurs enzymatiques** (phénobarbital, rifampicine...). La nicotine possède un effet d'induction microsomiale et la demi-vie du midazolam est raccourcie chez le fumeur ; mais il n'est pas complètement établi que la diminution de sensibilité aux benzodiazépines chez le fumeur soit due uniquement à des modifications pharmacocinétiques [55].

Au contraire l'**érythromycine augmenterait les effets du midazolam** par diminution de son métabolisme hépatique. De même la **cimétidine** (TAGAMET<sup>®</sup>) majore l'activité du midazolam [27].

##### $\beta$ – Interaction avec l'éthanol [27, 55]

Cette interaction dépend des modalités d'absorption de l'éthanol :

- en **aigu**, l'éthanol **diminue la métabolisation** des benzodiazépines et augmente leurs concentrations plasmatiques ;
- en **chronique**, l'éthanol se comporte comme un **inducteur enzymatique**.

### γ - Modification de la pharmacocinétique d'autres médicaments par les benzodiazépines [52]

Les interactions médicamenteuses avec les benzodiazépines sont bien souvent sans retentissement clinique important. Les benzodiazépines pourraient elles-mêmes être à l'origine de phénomènes d'induction ou d'inhibition enzymatiques.

#### *b - Interactions pharmacodynamiques*

Les **effets sédatifs, respiratoires et hypotonisants** des benzodiazépines sont **potentialisés** par les **anesthésiques intraveineux et volatils**, les **neuroleptiques** et les **morphiniques**, cette potentialisation est réciproque. La synergie est bénéfique puisqu'elle permet de diminuer les doses efficaces de ces composants, mais elle a aussi un effet délétère sur l'incidence de survenue d'une dépression respiratoire [52]. Les benzodiazépines sont volontiers utilisées en association avec la **kétamine**, dont elles **réduisent les effets dysphoriques** [15, 52]. De plus, le **midazolam diminue les effets convulsivants du GAMMA-OH® (hydroxybutyrate de sodium)**, les **myoclonies de l'HYPNOMIDATE® (étomidate)** et la toxicité des digitaliques [15]. Malgré leurs effets hypotonisants, les benzodiazépines **ne semblent pas potentialiser les effets des curares dépolarisants ou non** [52].

#### *c - Incompatibilités physico-chimiques [55]*

Il existe une incompatibilité physico-chimique entre le midazolam et les **curares non dépolarisants, les morphiniques, les butyrophénones, le chlorure de calcium, le bicarbonate de sodium** et de façon générale **avec toutes les solutions alcalines**.

### 5 - Posologies [27]

Sédation :

- en unité de soins intensifs :
  - dose de charge :  $0,03 \text{ mg.kg}^{-1}$  à  $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$  par fractions de 1 mg à 2,5 mg injectés en 20 à 30 secondes en attendant 2 minutes entre deux injections successives. Chez les patients en hypovolémie, ou en vasoconstriction, ou en hypothermie, la dose de charge devra être réduite ou supprimée.

- dose d'entretien : 0,03 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> à 0,2 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>. Chez les patients en hypovolémie, ou en vasoconstriction, ou en hypothermie, la dose d'entretien devra être réduite.
- vigile :
  - adulte < 60 ans
    - \* dose initiale : 2 mg à 2,5 mg
    - \* dose de titration : 1 mg
    - \* dose totale : 3,5 mg à 7,5 mg
  - adulte ≥ 60 ans ou en mauvais état général ou avec une maladie chronique
    - \* dose initiale : 0,5 mg à 1 mg.
    - \* dose de titration : 0,5 mg à 1 mg.
    - \* dose totale < 3,5 mg.

L'injection I.V. doit être réalisée lentement à une vitesse d'environ 1 mg en 30 secondes.

#### 6 - Contre-indications [27]

Les contre-indications à l'utilisation du midazolam sont rares :

- hypersensibilité connue aux benzodiazépines ou à tout autre composant du produit ;
- sédation vigile de patients avec une insuffisance respiratoire sévère ou une dépression respiratoire aiguë.

#### 7 - Précautions d'emploi [27]

Le midazolam doit être utilisé uniquement lorsque des **équipements de réanimation** sont **disponibles**.

Une prudence particulière doit être exercée lorsque le midazolam est administré à des **patients à haut risque** :

- adulte âgé de plus de 60 ans.
- patients atteints de maladie chronique ou en mauvais état général, par exemple :
  - en cas d'insuffisance respiratoire chronique,
  - en cas d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance cardiaque,
  - enfants, particulièrement ceux ayant une instabilité cardiovasculaire.

Ces patients à haut risque nécessitent des **posologies plus faibles**.

Les benzodiazépines doivent être utilisées avec **précaution** chez les patients ayant des **antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie**.

Comme avec tout médicament dépresseur du système nerveux central et/ou ayant des propriétés myorelaxantes, une **attention particulière** doit être exercée lorsque le midazolam est administré à un patient atteint de **myasthénie grave**.

## **8 - Utilisation**

### **a - Présentation galénique**

Le midazolam est commercialisé, sous le nom d'HYPNOVEL<sup>®</sup> en solution aqueuse injectable de 5 mg dans 1 ml, de 5 mg dans 5 ml et de 50 mg dans 10 ml [27, 45]. Les ampoules sont conservées à température ambiante [15].

### **b - En réanimation**

Les benzodiazépines sont très largement utilisées en réanimation [52]. Les propriétés amnésiantes, anxiolytiques, sédatives du midazolam lui confèrent diverses indications :

- **sédation vigile** avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale,
- **adaptation à la ventilation artificielle,**
- **sédation en unité de soins intensifs** [27, 52].

## **9 - Conclusion**

Le midazolam présente des avantages par rapport aux autres benzodiazépines utilisées en anesthésie (diazépam VALIUM<sup>®</sup>). En effet, il est disponible sous forme de sel aqueux et son injection n'occasionne ni douleur, ni irritation. De plus, son **délai d'action est plus court** et son **élimination plus rapide**. Cependant, le problème qui reste à résoudre est la dose à administrer pour obtenir une concentration plasmatique désirée, en raison des **variations individuelles** dont le mécanisme est encore inconnu [52]. En outre, il existe un antagoniste des

benzodiazépines qui agit par inhibition compétitive sur le système nerveux central : le flumazénil ANEXATE<sup>®</sup>. Il est utilisé lors de surdosages en benzodiazépines [15].

En pré-hospitalier, le midazolam est un anesthésique de choix mais il ne doit pas être administré lors d'une hypotension artérielle pré-existante.

Le propofol commercialisé sous le nom de DIPRIVAN<sup>®</sup> a des effets anxiolytiques et amnésiants mais pas d'action analgésique [89]. Il procure un effet hypnotique rapide, un réveil rapide et de qualité. Son principal effet secondaire est une dépression cardiovasculaire le contre-indiquant en cas d'hypovolémie non contrôlée, d'insuffisance coronaire, cardiaque et chez le patient traumatisé crânien en phase pré-hospitalière. Même chez le patient stable, il convient de surveiller étroitement les paramètres hémodynamiques [87].

DCI	SNC	Système cardio-vasculaire	Système respiratoire	Autres effets	Indications
Thiopental	Anticonvulsivant Hypnotique ↳ PIC Pas d'analgésie	↳ DC Inotrope – Tachycardie Hypotension transitoire	Dépression respiratoire  Laryngo bronchospasme	Inducteur enzymatique  ↳ flux sanguins hépatique et rénal  Relaxation muscle squelettique transitoire  ↳ motilité utérine	Induction de patients à estomac plein  Anesthésie pour césarienne  Hypertension intracrânienne
Etomidate	Anticonvulsivant Hypnotique Protecteur cérébral Pas d'analgésie ↳ PIO  Attention aux effets moteurs	Effets très faibles	Dépression respiratoire minime	Blocage synthèse cortisol  Absence d'histaminolibération	Risque cardio-vasculaire élevé  Terrain allergique  Estomac plein Etats de choc  Hypertension intracrânienne  Anesthésie pré-hospitalière polytraumatisé  ISR avec célocurine

Tableau n° 5 : Tableau synthétique des anesthésiques généraux administrés en pré-hospitalier

DCI	SNC	Système cardio-vasculaire	Système respiratoire	Autres effets	Indications
Midazolam	Anticonvulsivant Anxiolytique Amnésiant (antérograde) Sédative Hypnotique ↘ PIC ↘ PIO Pas d'analgésie	Hypotension	Dépression respiratoire	↘ sécrétions digestives ralentissement modéré du transit gastro-intestinal  Tendance à l'hypothermie	Sédation vigile Sédation en USI Adaptation au respirateur

Tableau n° 6 : Tableau synthétique des anesthésiques généraux administrés en pré-hospitalier

## **II - Les morphinomimétiques**

Les morphinomimétiques utilisés actuellement sont :

- la morphine (MORPHINE®) ;
- le fentanyl (FENTANYL®) ;
- le sufentanil (SUFENTA®) ;
- l'alfentanil (RAPIFEN®) ;
- le rémifentanyl (ULTIVA®).

### **A - Historique**

Bien que les effets psychologiques de l'opium aient pu être connus du temps des Sumériens, la première référence indiscutable concernant le jus de pavot remonte aux écrits de **THEOPHRASTE** au III<sup>ème</sup> siècle avant Jésus-Christ. Le mot opium lui-même dérive d'un mot

grec signifiant jus, ce produit étant obtenu à partir du jus de pavot *Papaver somniferum* [79]. La médecine arabe de la fin du I<sup>er</sup> millénaire reconnut l'action antidiarrhéique de l'opium. On attribue à **PARACELSE** son introduction dans la Pharmacopée occidentale au début du XVI<sup>ème</sup> siècle où il entra dans la composition de nombreuses préparations (laudanum, élixir parégorique) [60].

L'opium contient plus de **vingt alcaloïdes différents**. En 1806, SERTÜNER parvint à isoler une substance pure de l'opium qu'il nomma **morphine**, en référence à Morphée, dieu grec du sommeil [60, 79]. La découverte des autres alcaloïdes de l'opium suivit rapidement celle de la morphine (codéine par ROBIQUET en 1832, papavérine par MERCK en 1848) [79]. Face au problème de dépendance aux opioïdes les chimistes et les pharmacologues ont dirigé leurs recherches vers le développement d'autres analgésiques dépourvus de potentiel de dépendance [60, 79]. Ceci aboutit aux dérivés morphiniques semi-synthétiques et synthétiques dont certains se révèlent être des antagonistes compétitifs de la morphine. Cette observation suggéra l'existence de **récepteurs spécifiques** pour la morphine et ses dérivés.

En 1975, KOSTERLITZ et HUGHES découvrirent l'existence dans le cerveau de deux pentapeptides opioïdes endogènes [42], la **leucine-enképhaline** et la **méthionine-enképhaline** dont les actions, semblables à celles de la morphine, sont neutralisées par la naloxone (antagoniste spécifique au niveau des récepteurs aux opiacés) [60]. Les morphiniques agissent donc en mimant une action normalement dévolue à des endorphines [42]. Les interactions complexes de la morphine et des médicaments possédant des propriétés à la fois agonistes et antagonistes, comme la nalorphine, ont conduit MARIN à proposer l'existence de **plusieurs classes de récepteurs opioïdes**. Puis, **trois classes de peptides opioïdes endogènes** ont été individualisées : les enképhalines, les endorphines et les dynorphines [79].

### **B - Les récepteurs morphiniques**

Les morphinomimétiques se fixent de façon réversible à des récepteurs spécifiques, les récepteurs morphiniques, qui acceptent aussi des ligands endogènes [80]. Trois classes de récepteurs appelés **Mu** ( $\mu$ ), **Kappa** ( $\kappa$ ) et **Delta** ( $\delta$ ) ont été définies, chaque classe possède des sous-types. Un quatrième type, le récepteur **Sigma** ( $\sigma$ ) n'est plus considéré à l'heure actuelle



comme un récepteur aux opiacés [60]. En effet, il fixe des substances comme la kétamine, et les effets initiés ne sont pas reversés par les antagonistes morphiniques [80].

### *1 - Les récepteurs $\mu$*

La plupart des morphinomimétiques utilisés en clinique sont relativement spécifiques des récepteurs  $\mu$ , ce qui reflète leur similarité avec la morphine. Les  **$\beta$ -endorphines** et les **enképhalines** ont une affinité élevée pour ces récepteurs. La dynorphine A se lie aussi fortement aux récepteurs  $\mu$ , mais son affinité est plus importante pour les récepteurs  $\kappa_1$  [79].

Deux types de récepteurs  $\mu$  sont distingués, il s'agit des récepteurs  $\mu_1$  à forte affinité pour la morphine et des récepteurs  $\mu_2$  à plus faible affinité [60]. La stimulation des récepteurs  $\mu$  génère un **effet analgésique aux niveaux supraspinal** (relais de la douleur au niveau du tronc cérébral et sous cortical :  $\mu_1$ ) et **spinal** (substance gélatineuse de la moelle :  $\mu_2$ ) [80]. La **dépression respiratoire** et la **constipation** due à l'inhibition du transit gastro-intestinal semblent être liées aux récepteurs  $\mu_2$  [79].

### *2 - Les récepteurs $\kappa$*

Les récepteurs  $\kappa$  sont actuellement séparés en trois sous-types. L'activation du sous-type  $\kappa_1$  est responsable d'une **analgésie spinale** [60]. La **dynorphine A** est le ligand endogène des récepteurs  $\kappa_1$  [79]. L'activation des sous-types  $\kappa_2$  et  $\kappa_3$  produit une **analgésie supraspinale** [60].

### *3 - Les récepteurs $\delta$*

Les **enképhalines** sont les ligands endogènes des récepteurs  $\delta$  [79]. La stimulation des récepteurs  $\delta_1$  est responsable d'une **analgésie spinale** et celle des récepteurs  $\delta_2$  d'une **analgésie supraspinale** [60].

Récepteurs	Actions principales
$\mu$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analgésie supraspinale, spinale et périphérique (<math>\mu_1</math>)</li> <li>- Antitussif</li> <li>- Rigidité thoracique</li> <li>- Constipation</li> <li>- Dépendance physique</li> <li>- Dépression respiratoire</li> <li>- Bradycardie, hypotension artérielle</li> <li>- Myosis</li> <li>- Euphorie</li> </ul>
$\kappa$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analgésie spinale</li> <li>- Sédation</li> <li>- Dysphorie</li> </ul>
$\delta$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analgésie induite par le stress</li> <li>- Modulation de l'activité des récepteurs <math>\mu</math></li> </ul>

Tableau n° 7 : Actions principales des morphinomimétiques en fonction des récepteurs morphiniques [80]

#### **4 - Transduction du signal [42]**

L'activation du récepteur opioïde induit une cascade d'événements cellulaires non spécifiques. **L'opioïde** lui-même, **premier messenger**, active un complexe récepteur couplé à une protéine G. En changeant de conformation, la **protéine G** peut soit inhiber ( $G_i$ ) soit stimuler ( $G_s$ ) un **deuxième messenger**, l'**adényl-cyclase**. La plupart des effets des opioïdes résulte d'une interaction entre un récepteur et une protéine  $G_i$ , inhibitrice entraînant une diminution du taux d'AMPc intracellulaire. Cependant, le récepteur opioïde peut aussi être couplé à un **canal ionique** (calcique ou potassique), ce qui correspond à un mécanisme d'action complémentaire n'excluant pas la participation d'une protéine  $G_i$ . Le **calcium intracellulaire** est donc aussi un **second messenger**, chargé de réguler les processus cellulaires (libération de neurotransmetteurs, génération de potentiels d'action). L'effet des **agonistes  $\kappa$**  résulterait d'une **diminution de la conductance calcique** par liaison directe aux canaux calciques. A l'opposé, les **agonistes  $\mu$  et  $\delta$**  exercent leurs effets principalement en **augmentant la conductance**

**potassique**, ce qui raccourcit la durée des potentiels d'action, et accessoirement en diminuant la conductance calcique. Les canaux potassiques couplés aux récepteurs  $\mu$  et  $\delta$  sont identiques à ceux liés à d'autres récepteurs (tels que ceux de l'acétylcholine, de la noradrénaline et de la dopamine).

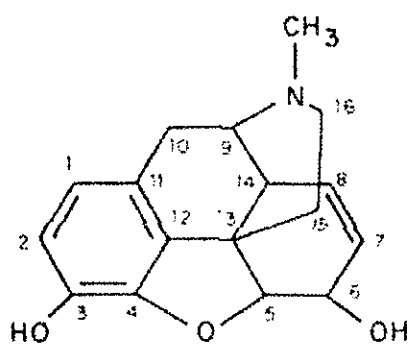
L'ensemble des processus (diminution d'AMPC intracellulaire, diminution de la conductance calcique ou augmentation de la conductance potassique) induit une **diminution de la libération de neurotransmetteur** et donc une **mise au repos de la cellule**. Toutefois, les opioïdes peuvent aussi induire des effets excitateurs directs.

### 5 - Action des morphinomimétiques sur leurs récepteurs [80]

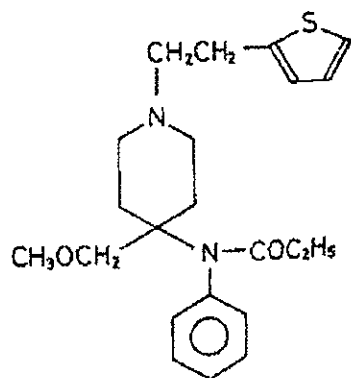
**Fentanyl, alfentanil, sufentanil et rémifentanil** sont tous des **agonistes  $\mu$  purs**. Les différences se situent essentiellement au niveau de leur affinité pour le récepteur. Ainsi, si le fentanyl est pris comme référence, les doses équianalgésiques de l'alfentanil, du rémifentanil et du sufentanil sont, respectivement, 5 à 10 fois supérieures, 1 à 1,5 fois supérieures et 5 à 10 fois inférieures. Les quatre substances se lient aussi modérément au récepteur  $\kappa$ . L'affinité à ce récepteur est plus forte pour le sufentanil par rapport au fentanyl, à l'alfentanil et au rémifentanil, ce qui explique les propriétés analgésiques supplémentaires et la sédation nette observée sous sufentanil. Les effets résultant de la stimulation des récepteurs  $\delta$  sont d'une importance clinique mineure.

### C - Structure chimique

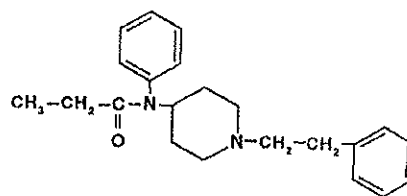
Les morphiniques sont tous des bases faibles. Le pKa de l'alfentanil est le plus bas (6,5) et celui du fentanyl le plus haut (8,4), entre les deux se trouvent le rémifentanil (7,1) et le sufentanil (8,0) [16].



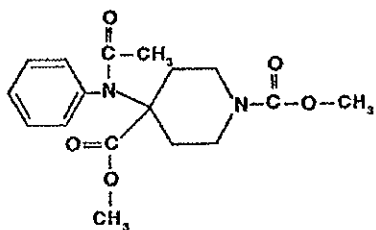
Morphine [19]



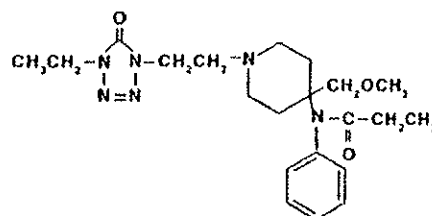
Sufentanil [60]



Fentanyl [16]



Rémifentanil [16]



Alfentanil [16]

Figure n° 8 : Formules chimiques de la morphine et des principaux agonistes morphiniques

## D - Pharmacocinétique

	Morphine	Fentanyl	Sufentanil	Alfentanil	Rémifentanil
pKa	7,9	8,4	8,0	6,5	7,1
Base à pH 7,4 (%)	23	9	20	89	65
Liposolubilité (octanol/eau)	1,4	813	1778	128	17,9
Liaison protéique (%)	30	85	92	92	70

Tableau n° 8 : Facteurs influençant la pharmacocinétique des morphiniques [16, 27]

Le **fentanyl** et le **sufentanil** se caractérisent par une **liposolubilité importante**. Leur **durée d'action relativement courte** s'explique par une rediffusion rapide vers le muscle et la graisse. Ces deux substances sont essentiellement **métabolisées par le foie**, seulement une part infime est éliminée, inchangée, par les reins.

L'**alfentanil** est nettement moins liposoluble, mais aux valeurs de pH physiologique, il se présente essentiellement sous forme non ionisée (pKa le plus bas). Pour cette raison, son **passage hémato-encéphalique est rapide** et l'effet maximal est atteint après une minute. L'accumulation, après injections répétées, est moindre avec l'alfentanil qu'avec le fentanyl et le sufentanil. L'alfentanil est pratiquement complètement inactivé par le **foie** et éliminé par voie rénale.

Le **rémifentanil** est l'opioïde possédant le **délai et la durée d'action les plus courts**. Sa liposolubilité lui confère un petit volume de distribution et une clairance élevée, d'où une grande maniabilité, sans effet cumulatif. Contrairement aux autres opioïdes, il est hydrolysé par des **cholinestérases non spécifiques** (métabolisme rapide extra-hépatique) [80].

## E - Pharmacodynamie

### *1 - Action sur le système nerveux central*

Les morphiniques peuvent soit inhiber, soit stimuler le système nerveux central. La dépression du système nerveux central rend compte de l'analgésie, de la dépression respiratoire,

de la somnolence et de certaines modifications électro-encéphalographiques. Les actions excitatrices sont constituées notamment par le myosis, les nausées et vomissements et la possibilité d'activation du système limbique (amygdale et hippocampe) [16].

#### *a - Analgesie*

L'analgesie consiste en une diminution objective de la **sensation douloureuse ne s'accompagnant pas de perte de conscience** [60]. L'analgesie engendrée par les morphiniques agonistes purs est intense, constante, dépendante de la dose et se manifeste à l'égard de tous les types de douleurs (thermique, chimique, électrique, à la pression) [16].

Aux doses thérapeutiques, les patients signalent que la **douleur est moins intense, moins inconfortable** ou même qu'elle a **disparu** ; une somnolence est fréquemment signalée. En plus du soulagement de la douleur, certains patients présentent une euphorie. **Une douleur continue et lancinante est soulagée plus efficacement qu'une douleur forte et intermittente** [79].

Il faut ajouter que la douleur est constituée d'une sensation originale et d'une réaction à cette sensation. Les morphinomimétiques diminuent les symptômes de réaction liés à la perception douloureuse (anxiété, peur voire panique) et rend ainsi la **perception de la douleur plus tolérable** [60].

#### *b - Actions psychomotrices [16]*

Les morphiniques peuvent être à l'origine de deux comportements opposés :

- soit un état de **sédation**, fréquent quand le morphinique est administré chez le patient douloureux ;
- soit un état d'**agitation psychomotrice** plus particulier à certains terrains : personnes âgées, enfants jeunes, sujets cachectiques.

#### *c - Actions psychoaffectives [16]*

Les réactions psycho-affectives peuvent être également de deux natures différentes. Le plus souvent, surtout chez le sujet algique, les morphiniques créent **euphorie, impression de bien-être associées à une dépression de l'émotivité et de l'agressivité**. Plus rarement, les

morphiniques provoquent une **dysphorie** avec une **impression générale de malaise, d'angoisse et d'hallucinations**.

#### *d - Actions sur l'électro-encéphalogramme [16]*

Les modifications électro-encéphalographiques des morphiniques ressemblent à celles enregistrées au cours du sommeil.

### **2 - Action sur la respiration**

#### *a - Dépression respiratoire*

Les morphinomimétiques provoquent une réduction dose-dépendante de la réponse des centres respiratoires bulbaires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques. La perte de sensibilité de ces centres au CO<sub>2</sub> apparaît dès les plus faibles doses analgésiques [169, 60].

Les morphiniques dépriment aussi les centres bulbaires impliqués dans la régulation de la fréquence respiratoire, ce qui se traduit par une **bradypnée**, une **prolongation de l'expiration** et une **respiration périodique de type Cheynes-Stokes**. Au-delà d'une certaine dose, une **apnée** apparaît. A la bradypnée s'associe une **augmentation compensatrice du volume courant, insuffisante** pour éviter une hypercapnie [16].

Certains facteurs peuvent influencer l'intensité et la durée de la dépression respiratoire induites par les agonistes purs. Il s'agit essentiellement de :

- **l'âge**. Les personnes âgées sont plus sensibles aux effets dépressifs respiratoires des morphinomimétiques que les patients jeunes. Les concentrations plasmatiques plus élevées rencontrées chez ces patients pourraient expliquer une telle sensibilité ;
- la **douleur** : elle antagonise la dépression respiratoire des morphiniques ;
- les **interactions médicamenteuses** : la dépression respiratoire est potentialisée par les dépresseurs centraux (hypnotiques, anesthésiques généraux, tranquillisants...) [19].

### *b - Rigidité thoracique*

Les morphiniques peuvent provoquer une **rigidité musculaire** [16]. Cette dernière s'explique par un déséquilibre entre les activités dopaminergiques et cholinergiques au niveau du système extrapyramidal, avec prédominance cholinergique [80].

Cette rigidité musculaire peut créer une diminution importante de la compliance thoracique rendant impossible l'insufflation pulmonaire. L'incidence de la rigidité varie avec le morphinique en fonction de sa rapidité et de sa puissance d'action et, pour un même morphinique, avec la dose et la vitesse d'injection [16]. La rigidité est prévenue ou antagonisée par l'injection d'un curare non dépolarisant [16, 19]. L'administration lente des morphiniques diminue la rigidité musculaire [19].

Des **myoclonies** ressemblant à des convulsions épileptiques ont été observées après l'administration de fentanyl et de sufentanil. Elles peuvent survenir quelle que soit la dose. Ces épisodes peuvent débuter par des **tremblements des extrémités**, puis être suivis par des **mouvements tonico-cloniques** des quatre membres. L'enregistrement électro-encéphalographique contemporain de ces événements n'a pas montré d'anomalie, si bien que la plupart des auteurs écartent l'hypothèse de crises épileptiques mais les attribuent à une forme de rigidité musculaire provoquée par les morphiniques [16].

### *c - Dépression de la toux*

Les morphiniques exercent une **action inhibitrice sur le centre de la toux** situé au niveau du bulbe rachidien (*medulla oblongata*). Cette action apparaît dès les plus faibles doses. Il n'y a pas de relation entre la dépression respiratoire et la diminution de la toux. Elle permet la bonne tolérance des sondes trachéales mais expose aux risques d'encombrement bronchique et exige des aspirations soigneuses et répétées [16, 19].

### *d - Bronchoconstriction*

**En rapport avec l'histaminolibération** et avec une action directe exercée sur le muscle lisse bronchique, la bronchoconstriction induite par la morphine peut s'avérer majeure chez les sujets présentant un terrain allergique. L'importance de cette action varie d'un produit à l'autre,



ainsi la morphine et la péthidine créent plus souvent des épisodes de dyspnée asthmatiforme que le fentanyl. En fait, ce qui est habituellement attribué à une bronchoconstriction sous fentanyl n'est autre qu'une rigidité thoracique [19]. Fentanyl, sufentanil, alfentanil et rémifentanil ne sont histaminolibérateurs qu'à très fortes doses [80].

### **3 - Action cardio-vasculaire**

Les morphiniques en comparaison avec les anesthésiques généraux, ont **peu d'actions cardio-vasculaires** [16].

Les morphiniques créent habituellement une **bradycardie sinusale** dont le mécanisme est exclusivement d'origine centrale par diminution du tonus sympathique et une augmentation de l'activité vagale, ceci entraîne une diminution du tonus veineux, des résistances périphériques et donc de la pression artérielle et de la consommation d'oxygène myocardique. La vasodilatation provoque une augmentation du système capacitif [80]. L'atropine supprime la bradycardie engendrée par les morphiniques [16].

Au total les répercussions hémodynamiques sont faibles aux posologies courantes, tant qu'il n'existe pas de contexte d'hypovolémie [80].

### **4 - Action sur le tube digestif**

Les actions digestives des morphiniques associent vomissements et actions sur les fibres musculaires.

#### **a - Nausées et vomissements**

Les mécanismes des nausées et des vomissements produits par les morphiniques sont centraux et périphériques. L'action centrale principale est la **stimulation de la zone chémoréceptrice au niveau de l'area postrema dans le bulbe rachidien** [16, 60]. Les nausées et les vomissements surviennent plus fréquemment en ambulatoire que chez les patients alités ce qui suggère la participation d'une composante vestibulaire [79]. Enfin, les neuroleptiques, en particulier l'halopéridol (HALDOL®) et le dropéridol (DROLEPTAN®) s'opposent de façon très importante à l'action émétisante des morphiniques [16, 19].

### *b - Action sur les fibres musculaires [60]*

**Le tonus de la musculature lisse de tous les segments du tractus gastro-intestinal augmente et les contractions propulsives sont considérablement diminuées.** Il en résulte un ralentissement prononcé du temps de passage du bol alimentaire et une réabsorption augmentée de l'eau. L'effet global est donc **constipant**.

**La pression à l'intérieur du tractus biliaire augmente.** Cet effet, dont l'expression clinique peut aller de simples douleurs épigastriques jusqu'à une colique biliaire, est dû à un spasme du sphincter d'Oddi dont la conséquence est une stase biliaire. Cette action peut expliquer les augmentations des activités plasmatiques d'amylase et de lipase, observées parfois après administration de morphine.

Toutes ces actions sur le tractus gastro-intestinal sont en partie inhibées par de fortes doses d'atropine.

### *5 - Action sur l'œil*

Les morphiniques exercent un effet **myotique** par stimulation centrale du noyau parasympathique du nerf moteur oculaire commun [16]. Dans le cas de doses toxiques, le myosis est très serré et des pupilles en tête d'épingle sont pathognomoniques ; cependant une mydriase apparaît lorsque l'asphyxie survient [79]. Le myosis des morphiniques est inhibé par l'atropine, les ganglioplégiques et la naloxone [16].

### *6 - Action sur l'appareil urinaire*

Les morphiniques augmentent le **tonus des fibres circulaires du sphincter vésical, diminuent la tonicité et l'activité des fibres longitudinales** [16]. Ces effets sont responsables d'une **tendance à la rétention d'urine**. Il s'agit d'une action médullaire fréquemment observée après administration péri-durale ou sous-arachnoïdienne de morphine [19].

## F - Posologies

### 1 - Morphine MORPHINE® [27]

Chez l'adulte, la morphine est le plus souvent administrée par voie **intraveineuse** de manière fractionnée (par titration), à la dose de **1 mg à 3 mg** (en fonction du terrain, principalement de l'âge du patient), toutes les **10 minutes** environ jusqu'à l'obtention d'une analgésie satisfaisante (ou apparition d'effet indésirable) et avec surveillance continue du patient. Si un traitement relais s'avère nécessaire, il peut être fait appel soit à des injections **sous-cutanées de 5 à 10 mg** toutes les **4 à 6 heures**, soit à une **analgésie autocontrôlée** par voie **intraveineuse** avec des boli de **0,5 mg à 1 mg** suivi d'une période sans injection possible (période réfractaire) d'environ 10 minutes. La morphine en **perfusion intraveineuse** ( $1 \text{ mg.h}^{-1}$  à  $5 \text{ mg.h}^{-1}$ ) est habituellement réservée à des patients en ventilation contrôlée en service de **réanimation**.

Chez l'enfant, la morphine est le plus souvent administrée par voie intraveineuse de manière fractionnée (par titration). Une **dose initiale** de  $0,025 \text{ mg.kg}^{-1}$  à  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  (en fonction du terrain, principalement de l'âge du patient) est suivie, si besoin, de boli d'environ  $0,025 \text{ mg.kg}^{-1}$  toutes les **5 à 10 minutes** environ jusqu'à l'obtention d'une analgésie satisfaisante (ou apparition d'effet indésirable) et avec surveillance continue du patient. Si un **traitement relais** s'avère nécessaire, il peut être fait appel à une **perfusion intraveineuse continue** de  $0,01 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  à  $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  sous surveillance. L'**analgésie autocontrôlée** par voie intraveineuse peut être réalisable à partir de **6 ans** ; les boli sont de  $0,015 \text{ mg.kg}^{-1}$  à  $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}$ , suivis d'une période réfractaire de 10 à 15 minutes. Il peut y être associé une **dose continue** de  $0,005 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  à  $0,02 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ .

### 2 - Rémifentanyl ULTIVA® [27]

Au début, le débit de perfusion peut varier de  $0,1 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  à  $0,15 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . Le débit de perfusion peut être augmenté par **paliers** de  $0,025 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  jusqu'au niveau désiré d'analgésie. Un intervalle d'au moins **5 minutes** doit être prévu entre deux ajustements posologiques.

Le rémifentanyl peut être administré, en unité de soins intensifs ou en réanimation, dans le but d'obtenir une sédation prolongée.

### 3 - Sufentanil *SUFENTA*<sup>®</sup> [15]

Pour l'analgésie de courte durée la posologie varie de  $0,2 \mu\text{g.kg}^{-1}$  à  $2 \mu\text{g.kg}^{-1}$  en I.V. lente, une ré-injection de  $15 \mu\text{g}$  à  $20 \mu\text{g}$  est possible en I.V.D.

### 4 - Alfentanil *RAPIFEN*<sup>®</sup> [27]

En ventilation spontanée, la dose d'induction est comprise entre  $7 \mu\text{g.kg}^{-1}$  et  $12 \mu\text{g.kg}^{-1}$ . Les ré-injections toutes les 10 à 15 minutes varient entre  $5$  et  $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$ .

### 5 - Fentanyl *FENTANYL*<sup>®</sup> [27]

L'analgésie est obtenue par l'administration d'une dose d'induction comprise entre  $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$  et  $100 \mu\text{g.kg}^{-1}$  en I.V.D.L. La dose d'entretien varie entre  $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$  et  $10 \mu\text{g.kg}^{-1}$  en I.V.D. ou  $0,3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  à  $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  en perfusion continue au pousse-seringue électrique.

## G - Indications [27]

En pré-hospitalier, les morphinomimétiques sont administrés dans le but d'obtenir une analgésie.

## H - Contre-indications [27]

	Fentanyl	Sufentanil	Alfentanil	Rémifentanil
Hypersensibilité	X	X	X	X
Dépression respiratoire non assistée	X		X	
Femme enceinte	X	X	X	X
Pneumopathie chronique obstructive			X	
Myasthénie			X	
Voie péridurale ou intrathécale				X (excipient : glycine)

Tableau n°9 : Contre-indications des morphinomimétiques

## I - Interactions médicamenteuses [27]

Ils sont **tous** contre-indiqués avec les **agonistes-antagonistes morphiniques** (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) : diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

L'administration de **SUFENTA<sup>®</sup>** est contre-indiquée avec les **I.M.A.O.**

## J - Conclusion

La prise en charge de la douleur tient une place importante aussi bien en pré-hospitalier qu'en hospitalier. En effet, la morphine est administrée au niveau des salles de réveil, des blocs opératoires mais également lors des interventions du SMUR. La douleur est de plus en plus prise en compte ce qui a amené à augmenter la prescription des analgésiques morphiniques.

### **III - Les curares**

#### **A - Historique, origine et chimie**

Le mot curare vient de l'indigène « ouari » qui signifie **la mort qui tue tout bas** (on ne sait pas d'où vient le coup) [20]. Le curare est un terme générique qui désigne différents poisons d'Amérique du Sud utilisés sur les flèches [92]. Les premières observations sur les curares remontent au XVI<sup>ème</sup> siècle, c'est-à-dire au temps des conquistadores. Cependant, il est fort peu probable que les espagnols furent confrontés aux curares. En effet, les descriptions des effets entraînés par les poisons présents sur les flèches ne correspondent pas à ceux attribués aujourd'hui aux curares. De plus, les indiens n'utilisaient pas les curares contre l'être humain mais pour tuer les animaux sauvages utilisés comme nourriture ; la mort était provoquée par la paralysie des muscles squelettiques [20, 92].

Pendant longtemps les curares ont été classés en fonction des récipients qui les contenaient car leur origine et leur composition étaient ignorées. Il existait trois types de curares :

- les curares en tubes ou **tubocurares** (d-tubocurarine), qui étaient conservés dans des tubes formés par des bambous ;
- les curares en **pots**, conservés dans des pots en terre ;
- les curares en **calebasse** conservés dans des calebasses (fruit d'une espèce de Bignoniacées).

Suivant l'origine géographique des curares, les espèces végétales utilisées pour la préparation étaient tantôt des **strychnos** (famille des Loganiacées), tantôt des **chondrodendron** (famille des Ménispermacées), parfois les deux genres étaient utilisés. Cependant, les curares étaient rarement préparés à partir d'une seule plante, des ingrédients d'origine végétale (variétés de piments) ou animale (serpents, crapauds) y étaient ajoutés. Leur présence avait pour but d'améliorer soit l'action du poison pour le rendre plus efficace (c'est-à-dire plus toxique et plus foudroyant) ou la conservation [20].

Très tôt après la découverte du continent américain, Sir Walter RALEIGH et d'autres explorateurs et botanistes s'intéressèrent au curare à la fin du XVI<sup>ème</sup> siècle, des préparations effectuées par les indigènes étaient ramenées en Europe pour y être étudiées.

Le curare fut le principal instrument utilisé par le physiologiste français Claude BERNARD pour démontrer les aspects particuliers de la **communication neuromusculaire** (1856). En 1912, LÄWEN fut le premier à décrire l'utilisation du curare en anesthésie [85] En 1932, WEST eut l'idée de se servir de curarisant pour **traiter le tétanos et les désordres spastiques**.

La recherche sur le curare a été considérablement accélérée par les travaux de GILL (1940), qui ont permis l'obtention de données chimiques et pharmacologiques. Le premier essai d'utilisation du curare (d-tubocurarine) pour **favoriser la relaxation musculaire** lors d'une anesthésie générale a été mentionné par GRIFFITH et JOHNSON. L'avantage évident est représenté par l'obtention du degré souhaité de relaxation musculaire sans avoir à utiliser des concentrations élevées et donc dangereuses d'anesthésiques [92]. La **d-tubocurarine** reste la substance de référence des **curarisants non dépolarisants**. C'est un extrait purifié du *Cholodendron tomentosum* [85]. La structure de cette molécule a été établie par KING en 1935 [11].

En 1947, BOVET a synthétisé le deuxième curarisant non dépolarisant, la gallamine. Elle a été utilisée en clinique et est aujourd'hui abandonnée. Le suxaméthonium a été découvert par HUNT et DE TAVEAU en 1906, mais ce n'est qu'en 1949 que BOVET décrit les effets de ce premier curarisant dépolarisant. Utilisé depuis plus de quarante ans, le **suxaméthonium** est encore à ce jour le seul **curarisant dépolarisant** de brève action utilisé en clinique. Le dexaméthonium a disparu de l'arsenal thérapeutique. Parmi les curarisants non dépolarisants synthétisés par la suite, le pancuronium (PAVULON<sup>®</sup>) est de moins en moins utilisé. Deux autres curarisants plus puissants que le pancuronium, à savoir le rocuronium (ESMERON<sup>®</sup>) et le mivacurium (MIVACRON<sup>®</sup>) sont actuellement disponibles en clinique. Le cisatracurium (NIMBEX<sup>®</sup>) et l'atracurium (TRACRIUM<sup>®</sup>) sont également des curares non dépolarisants.

Le **curarisant non dépolarisant idéal** est toujours recherché. Il s'agit d'un curare à brève durée d'action, d'installation rapide (pour convenir à l'intubation). Il devrait se distribuer exclusivement dans l'espace extracellulaire, agir uniquement sur la jonction neuromusculaire, être éliminé sans subir de biotransformation ou être métabolisé en éléments inactifs et non toxiques pour l'adulte et pour le fœtus ; il ne devrait pas causer d'effets cardiocirculatoires

indésirables, ni libérer d'histamine ou d'autres médiateurs de réaction anaphylactique, ni causer d'interactions médicamenteuses. Il assurerait spontanément une myorelaxation rapide et totalement réversible, sans effet cumulatif dû au renouvellement des doses, il serait donc facilement utilisable en perfusion. Le vécuronium (NORCURON<sup>®</sup>), l'atracurium (TRACRIUM<sup>®</sup>), le rocuronium (ESMERON<sup>®</sup>) tous trois de durée d'action intermédiaire, semblent se rapprocher le plus de cette définition.

Bien que la d-tubocurarine ait été utilisée comme test de confirmation de la myasthénie, les curarisants sont presque exclusivement **réservés à l'anesthésie-réanimation**. La recherche s'attache à trouver un curarisant exprimant encore moins d'effets indésirables que le rocuronium mais agissant aussi rapidement et brièvement que le suxaméthonium [85].

## **B - La transmission neuromusculaire**

La jonction neuromusculaire constitue le **point d'impact des curarisants**. Par l'intermédiaire d'un neurotransmetteur, l'influx électrique est transformé à l'extrémité de la fibre nerveuse en activité mécanique (contraction musculaire) [85].

### ***1 - La synapse neuromusculaire***

Une cellule nerveuse se divise en plusieurs terminaisons, dont les extrémités ont une structure spécialisée, appelée **synapse ou jonction neuromusculaire**, dans laquelle nerf et muscle sont en contact très étroit mais ne fusionnent pas. A la synapse, en regard de l'arborisation terminale d'une telle fibre nerveuse, les fibres musculaires forment une excroissance riche en sarcoplasme, en mitochondries et en vésicules. Cette zone est appelée **plaque motrice** [85]. Cette dernière est une dépression de la membrane musculaire qui est formée de sillons dont les plis dessinent des puits. Les **récepteurs de l'acétylcholine** sont situés sur les berges des puits de la membrane post-synaptique [31].

### ***2 - Mécanismes de la transmission neuromusculaire***

L'acétylcholine est synthétisée dans les terminaisons des fibres nerveuses à partir de la **choline** et de l'**acétylco-enzyme A** lors d'une réaction catalysée par la **choline acétyl-**



**transférase**. L'acétylcholine est **stockée dans des vésicules**. Lorsque survient un influx nerveux, les **vésicules d'acétylcholine** s'accolent à la paroi de la fibre nerveuse et **libèrent leur contenu** dans la fente synaptique (libération calcium-dépendante). L'acétylcholine va se lier sur les **récepteurs nicotiniques post-synaptiques**. Le récepteur de l'acétylcholine est implanté dans la couche lipidique de la membrane post-synaptique. Il est formé de cinq sous-unités : deux  $\alpha$ , une  $\beta$ , une  $\delta$  et une  $\epsilon$ . Les molécules d'acétylcholine se fixent sur les sous-unités  $\alpha$  du récepteur, ce qui a pour effet de modifier sa configuration et d'ouvrir son isthme afin de permettre **l'entrée du sodium extra-cellulaire dans la cellule** [31]. L'entrée de sodium cause une dépolarisation brutale et est suivie d'une sortie de potassium [85]. La **dépolarisation de la membrane post-synaptique** génère un potentiel d'action qui se propage de proche en proche à la membrane de la fibre musculaire, provoquant la **contraction** (interdigitation de l'actine et de la myosine) [31, 85]. L'acétylcholine est **hydrolysée** par une enzyme présente dans la fente synaptique, l'**acétylcholinestérase**. La choline et l'acide acétique ainsi obtenus sont inactifs. La **choline** ainsi libérée est **captée** par la fibre nerveuse pour alimenter la synthèse d'acétylcholine. La membrane de la fibre musculaire retrouve son imperméabilité aux **ions sodium** qui sont **expulsés** de la cellule et partiellement **remplacés par les ions potassium**, ce qui occasionne la **repolarisation** de la plaque motrice de la fibre musculaire [85].

Il existe des **récepteurs pré-synaptiques** dont le rôle est d'**augmenter la mobilisation d'acétylcholine** pour que sa libération puisse satisfaire à la demande. Ainsi, une partie d'acétylcholine libérée dans la fente synaptique parvient à se lier à ces récepteurs pré-synaptiques et à les activer, ce qui favorise la mobilisation des vésicules d'acétylcholine.

Les **curares bloquent la transmission neuromusculaire du muscle strié squelettique par une action sur le récepteur post-synaptique à l'acétylcholine** [29].

### **C - Remarque sur le bloc neuromusculaire** [80]

Un myorelaxant doit **se lier à un grand nombre de récepteurs** (plus de 70 %) avant que n'apparaisse un bloc neuromusculaire. Ceci est connu sous le terme de « marge de sécurité ». Après injection d'un myorelaxant, sont atteints **en premier les petits muscles**, bien innervés (yeux, doigts, orteils, langue). La **paralysie des muscles des extrémités, du tronc, du**

cou et du pharynx suit et ce n'est qu'en dernier lieu que le **diaphragme** et les **muscles intercostaux** sont touchés. **Le bloc neuromusculaire disparaît en sens inverse.**

## D - Les curarisants dépolarisants : exemple du suxaméthonium

### 1 - Propriétés physico-chimiques

Les myorelaxants dépolarisants sont représentés par la **succinylidicholine**. Le chlorure de succinylidicholine est commercialisé sous le nom de **CELOCURINE®** (ampoules de 100 mg/10 ml et de 100 mg/2 ml). Il s'agit d'un composé très basique et présent sous forme complètement ionisée. Une fois injecté, le principe actif est le cation succinylcholine.

La succinylidicholine est encore appelée suxaméthonium. Ce myorelaxant a une **structure chimique linéaire et symétrique** comportant deux molécules d'acétylcholine associées [30, 66].

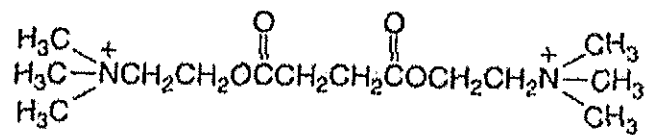


Figure n° 9 : Structure chimique du suxaméthonium [92]

En raison de cette structure linéaire et flexible, cette classe de myorelaxants est encore appelée **leptocurares**. Ces agents se comportent comme des **bases fortes** (radicaux ammoniums quaternaires) et sont présents sous forme **complètement ionisée** quelque soit le pH local [30]. Le suxaméthonium est **dégradé par la lumière et la chaleur**. En raison de cette dernière, le suxaméthonium doit être **conservé entre + 4 °C et + 8 °C** [15, 66].

### 2 - Mécanisme d'action

Les curares dépolarisants ont un mécanisme d'action compliqué qui entraîne des effets secondaires gênants, voire graves. C'est pourquoi l'on tente, si possible, de leur substituer des agents non dépolarisants. Toutefois, le suxaméthonium reste un curare dépolarisant utilisé

fréquemment en clinique. En effet, aucun curare non dépolarisant ne rivalise avec le suxaméthonium quant aux **courtes durées d'installation et d'action** [29].

En raison d'une capacité d'hydrolyse plasmatique élevée, seule une petite fraction du suxaméthonium injecté atteint la jonction neuromusculaire [80]. La succinylcholine, tout comme l'acétylcholine, se lie aux **récepteurs cholinergiques**, provoque l'ouverture de ces canaux et produit aussi une dépolarisation au niveau de la plaque motrice [29]. Toutefois, contrairement à l'acétylcholine qui est hydrolysée rapidement dans la fente synaptique, la succinylcholine reste fixée un moment au niveau des récepteurs car, elle n'est hydrolysée que par les **butyrylcholinestérases** (pseudocholinestérases d'origine hépatique) [80]. Cette présence prolongée rend la fibre musculaire inexcitable, même si l'on applique de l'acétylcholine à la plaque motrice. Deux théories s'affrontent quant au mécanisme de cette inexcitabilité. Selon la première, les récepteurs constamment baignés dans un milieu contenant un agoniste deviendraient insensibles à celui-ci (désensibilisation des récepteurs cholinergiques), c'est-à-dire que même lié à l'agoniste, le canal permettant le passage d'ions demeure fermé. La seconde hypothèse veut que la dépolarisation se propage et se maintienne au niveau de la plaque motrice, dans la zone périjonctionnelle. Ceci provoque au départ une activation des canaux sodiques, due au changement de potentiel, suivie d'une inactivation de ceux-ci [66, 85]. Normalement les canaux sodiques deviennent réactivables lorsque la membrane revient au potentiel de repos. Toutefois, la dépolarisation autour de la plaque motrice garde les canaux sodiques dans un état inactivé, empêchant donc la propagation du potentiel d'action au niveau de la fibre musculaire [29].

Cette dépolarisation pourrait être la cause des contractions musculaires désorganisées ou fasciculations. Ces dernières pourraient également s'expliquer par une activation des récepteurs pré-synaptiques à l'acétylcholine [30]. En effet, le potentiel d'action se propage de façon antidromique et lorsqu'il atteint une bifurcation de l'axone, il peut se propager à toutes les terminaisons nerveuses de l'axone, donc produire une contraction de toutes les fibres musculaires rattachées à cet axone [29].

Lorsque la succinylcholine est administrée pendant au moins 30 à 60 minutes, une **tachyphylaxie** est observée (les doses doivent être augmentées pour obtenir le même effet) et les caractéristiques du bloc changent. Au départ, le **bloc dépolarisant** (= non compétitif ou de phase I) se caractérise par :

- des fasciculations musculaires typiques qui précèdent l'apparition de la myorelaxation clinique ;
- une rapidité d'apparition du bloc neuromusculaire ;
- un léger affaiblissement progressif de la réponse musculaire à la suite de stimuli groupés très lentement (train de quatre : T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>). La valeur de T<sub>4</sub> par rapport à T<sub>1</sub> est supérieure à 70 % donc toujours proche de 100 % ;
- une absence d'affaiblissement progressif de la réponse musculaire à la suite de stimuli groupés rapidement (stimulations téaniques à 50 HZ). La réponse téanique reste donc bien soutenue ;
- une absence de facilitation post-téanique, c'est-à-dire pas d'amélioration de la réponse musculaire à la suite d'une stimulation isolée après stimulation téanique ;
- une rapide décurarisation spontanée ;
- ce bloc est partiellement antagonisé par l'administration d'un curarisant non dépolarisant ;
- ce bloc augmente d'intensité avec un inhibiteur des cholinestérases (par exemple la néostigmine) [29, 85].

Après une phase de transition, le **bloc non dépolarisant** (= compétitif ou de phase II) s'installe. Celui-ci a toutes les caractéristiques du bloc après administration de curares non dépolarisants soit :

- un affaiblissement prononcé du train de quatre avec un rapport de T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> de moins de 40 % ;
- une facilitation post-téanique (augmentation de la réponse musculaire à des stimulations isolées et répétées de 1 HZ) ;
- une décurarisation spontanée progressive prolongée
- une réversibilité avec les inhibiteurs des cholinestérases : l'intensité du bloc diminue alors rapidement [29].

Lors de ce bloc, la dépolarisation initiale diminue en fonction du temps. La membrane post-synaptique tend vers sa repolarisation habituelle mais reste cependant insensible à l'acétylcholine [30]. Le mécanisme retenu serait lié à une activation persistante des récepteurs nicotiques pré-synaptiques entraînant une baisse de la libération d'acétylcholine. De plus, les fortes doses de succinylcholine agiraient en bloquant la synthèse d'acétylcholine [66].

### 3 - Pharmacocinétique

Après son injection intraveineuse, la succinylcholine se distribue dans l'espace extracellulaire et aux jonctions neuromusculaires. Simultanément son hydrolyse dans le plasma commence. A la dose de 0,5 mg à 1 mg, l'effet myorelaxant apparaît en 30 à 45 secondes. Ce délai d'installation est très dépendant du débit sanguin musculaire [30, 85]. C'est le seul curarisant qui permette d'obtenir des conditions idéales d'intubation moins d'une minute après son injection [85]. La disparition de l'effet myorelaxant est due à la baisse de concentration synaptique de la succinylcholine qui retourne vers le sang selon le gradient de concentration [30]. Il est indiqué pour l'intubation des patients à l'estomac plein [87].

La succinylcholine subit deux hydrolyses successives : en succinylmonocholine et en choline puis en acide succinique et en choline. L'hydrolyse de la succinylcholine est catalysée par la pseudocholinestérase présente dans le plasma et le foie [30]. Cette réaction est mille fois plus lente que celle de l'acétylcholine [85]. La succinylmonocholine et la choline ont une action myorelaxante très faible [30].

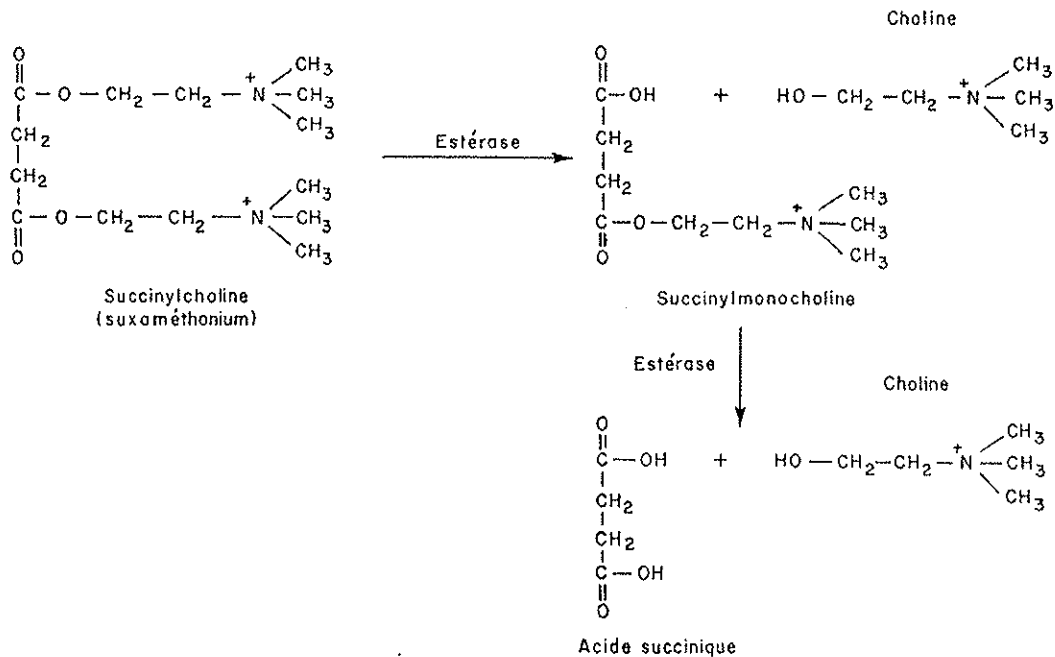


Figure n° 10 : Métabolisme de la succinylcholine [30]

Moins de 5 % de la dose de succinylcholine est **éliminée** sous forme inchangée dans l'**urine** [30].

Sa faible capacité à pénétrer les membranes cellulaires **limite les transferts transplacentaires et hémato-encéphaliques**. Une dose unique comprise entre 300 mg et 500 mg peut être injectée à la mère sans que l'on en détecte de trace chez le fœtus à terme. La succinylcholine est un curarisant de choix pour l'**induction d'une anesthésie générale lors d'une césarienne** [85].

#### *4 - Effets secondaires*

Certains effets secondaires sont graves et relativement imprévisibles tels les accidents d'hyperthermie maligne et le choc anaphylactique. Les autres effets indésirables sont pour la plupart prévisibles mais peuvent revêtir le tableau d'accidents graves tels les cas d'hyperkaliémie aiguë chez les patients tétraplégiques [30].

##### *a - Habituels*

##### *α - Troubles musculaires*

Les **fasciculations** s'observent **transitoirement** durant l'installation du blocage neuromusculaire et coïncident avec la période de dépolarisation de la membrane post-synaptique [30]. L'injection de petites doses (1 mg) de curares non dépolarisants (pancuronium, vécuronium) trois minutes avant l'administration de suxaméthonium permet de prévenir les fasciculations [30, 66]. Cette technique (« priming dose ») expose à des troubles de la déglutition ou de la ventilation liés aux effets du curare non dépolarisant [66].

Les **myalgies** apparaissent préférentiellement au deuxième jour après l'opération et sont plus volontiers observées lors d'anesthésie ambulatoire ou de lever précoce [30, 57]. Une corrélation a été établie entre la fréquence des myalgies et l'intensité des fasciculations [30]. Dans le cas de la laparoscopie, une étude de 1989 (Z AHL) a montré qu'il n'y avait pas de différences significatives dans la fréquence post-opératoire des myalgies après suxaméthonium ou après vécuronium (curare non dépolarisant). Leur intensité peut être diminuée par l'administration préalable de diazépam ou de faibles doses de curare non dépolarisant mais au

prix d'un allongement de 30 % du délai d'installation de la curarisation. Il est nécessaire d'augmenter d'environ 50 % la dose de suxaméthonium pour avoir un bloc neuromusculaire d'intensité comparable.

Le **spasme des masséters** se définit comme une rigidité des muscles masséters après administration de suxaméthonium, pouvant gêner l'intubation, alors que les autres muscles sont relâchés. Cet effet dure une à deux minutes et semble être dose-dépendant et maximal pendant les fasciculations. La mise en évidence de cette hypertonie ne signe pas forcément l'apparition d'une hyperthermie maligne mais, l'attention de l'anesthésiste devra être attirée par ce signe et impose la recherche des autres manifestations de l'hyperthermie maligne [66].

### β - Hyperkaliémie

Chez tout patient sain, le suxaméthonium cause une mobilisation du potassium intracellulaire vers l'espace extracellulaire. La conséquence est une **augmentation transitoire** d'environ 0,5 mmol.L<sup>-1</sup> de la kaliémie [85]. Cette élévation se corrige spontanément lors de la repolarisation de la membrane musculaire [30]. Dans certaines situations, en particulier dans le cas de dénervation ou de paralysie d'origine périphérique par atteinte du motoneurone, la mobilisation peut être plus importante et l'hyperkaliémie qui en résulte (allant jusqu'à 11-13 mmol.L<sup>-1</sup>) peut causer des **arythmies ventriculaires**, voire un **arrêt cardiaque en fibrillation** [85].

Le mécanisme de ces accidents est connu. La section du motoneurone entraîne une modification de la plaque motrice avec une extension de la sensibilité de la zone réceptrice à la quasi-totalité de la membrane musculaire. La **dépolarisation de la quasi-totalité de la membrane musculaire** par le suxaméthonium entraînera une **sortie très importante de potassium musculaire** proportionnelle au nombre de territoires musculaires atteints. Cette période débute trois à six jours après l'atteinte nerveuse et persiste au moins six mois tant qu'il existe une masse musculaire suffisante. Des accidents d'hyperkaliémie ont également été observés lors d'autres circonstances mais leur mécanisme est moins bien explicité ; le rôle de l'immobilisation serait prépondérant chez les brûlés graves, les polytraumatisés ayant des délabrements musculaires importants et immobilisés de façon prolongée, dans certains états septicémiques graves [30].

### $\gamma$ - Effets cardio-vasculaires

Les **troubles du rythme** causés par le suxaméthonium sont nombreux et variés. Ils sont liés aux effets neurovégétatifs du suxaméthonium qui stimule tous les récepteurs nicotiniques dans les ganglions sympathiques et parasympathiques ainsi que tous les récepteurs muscariniques cardiaques et en particulier sino-auriculaires [66]. Ces troubles du rythme peuvent être une bradycardie sinusale (stimulation des récepteurs muscariniques parasympathiques), des rythmes jonctionnels (absence d'onde P), des extrasystoles ventriculaires voire même des tachycardies ventriculaires (stimulation des récepteurs nicotiniques ganglionnaires des voies sympathiques et augmentation de la libération de noradrénaline) [30, 66]. Ils surviennent généralement peu de temps après l'administration du produit c'est-à-dire au moment de l'intubation trachéale. Ce geste est également responsable d'une stimulation intense du système nerveux autonome et il est souvent difficile d'attribuer certains troubles du rythme à l'action du suxaméthonium seul [30]. Les troubles du rythme ventriculaire sont favorisés par la sortie de potassium intracellulaire qui résulte des fasciculations musculaires [31].

### $\sigma$ - Effets oculaires

L'**augmentation de la pression intra-oculaire** n'est pas directement causée par les fasciculations mais par une élévation transitoire du tonus des muscles oculaires extrinsèques et n'est pas abolie par une précurarisation [30, 66]. L'augmentation de pression intra-oculaire est d'autant plus marquée que l'anesthésie est légère, elle est maximale lors de la laryngoscopie et de l'intubation. Cette propriété expose au risque d'expulsion du vitré en cas d'ouverture de la chambre antérieure ou de plaie du globe oculaire [66]. L'hyperpression est plus importante chez les patients ayant un glaucome [30].

### $\epsilon$ - Effets digestifs

L'**élévation de la pression intragastrique** est aussi en relation avec l'existence des fasciculations : elle est proportionnelle à l'intensité des fasciculations. L'hyperpression gastrique peut être responsable d'une **inhalation bronchique** de liquide gastrique [30]. Ceci impose la réalisation de la **manœuvre de Sellick** (compression manuelle du cartilage cricoïde) depuis l'injection jusqu'au gonflage du ballonnet de la sonde d'intubation, chez tous les patients à l'estomac plein [7, 43]. Cependant, il a été démontré que lors des fasciculations, la



pression du sphincter oesophagien inférieur augmentait plus que la pression intragastrique, ce qui limiterait le risque de régurgitations chez le patient à estomac plein [66].

### *b - Accidents graves*

#### *α - Choc anaphylactique*

Cet accident survient **brutalement** dans les premières minutes après l'injection de suxaméthonium. Les signes le plus souvent observés sont le **collapsus cardiovasculaire**, l'**éruption généralisée** avec **œdème de la face**, le **bronchospasme cardiaque**.

Le collapsus cardiovasculaire inaugural associé à l'éruption cutanée est très évocateur de l'accident anaphylactique. Le bronchospasme est présent dans un tiers des cas et aggrave ce tableau clinique déjà très alarmant en y associant cyanose et survenue plus fréquente de l'arrêt cardiaque d'origine hypoxique. Dans certains cas, l'arrêt cardiaque est inaugural.

Le mécanisme d'action évoqué est une libération massive d'histamine liée à un conflit antigène-anticorps, il s'agit d'une **anaphylaxie vraie**. Ces accidents surviennent plus fréquemment chez des patients ayant déjà reçu du suxaméthonium lors d'une anesthésie antérieure [30]. En effet, comme la molécule possède deux **radicaux ammonium quaternaire**, un patient peut avoir développé des anticorps contre ces radicaux lors d'une exposition préalable à ceux-ci et présenter au décours d'une injection même minime une histaminolibération immunoallergique pouvant entraîner au maximum un état de choc anaphylactique mortel. Ces sites ammonium quaternaire représentent donc la partie allergisante des curares, et expliquent l'existence d'une allergie croisée entre eux [43]. Il ne faut également pas exclure une **sensibilisation croisée** préalable par certains produits domestiques contenant des radicaux ammonium quaternaire. Une **prédisposition féminine** et le rôle favorisant d'un **terrain atopique** sont parfois retrouvés [30].

#### *β - Curarisation prolongée*

##### *∞ - Pseudocholinestérase atypique*

Une **curarisation prolongée d'une heure ou plus** après l'administration de succinylcholine à une dose habituelle correspond pratiquement toujours à un déficit en pseudocholinestérase normale d'origine congénitale. Quatre allèles différents déterminent le

phénotype d'un individu. Ces allèles sont désignées par « U » pour l'enzyme normal, par « A » pour l'atypique (résistant à l'effet inhibiteur de la dibucaïne), par « F » pour l'enzyme résistant au fluor et par « S » pour l'enzyme silencieux ou absent. Il existe plusieurs combinaisons possibles de gènes normaux et anormaux. Ces combinaisons de gènes déterminent la sévérité de la maladie. L'activité de la cholinestérase pour les homozygotes « U » et les hétérozygotes ayant un gène « U » et un gène « A » est respectivement normale et dans la limite inférieure de la normale. L'allèle « S » est celui qui **prolonge le plus le bloc neuromusculaire**. Le cas de curarisation prolongée de plusieurs heures après l'administration de succinylcholine correspondent aux homozygotes « A » ou « S » et aux hétérozygotes « A » et « S » [30].

En cas de survenue d'une curarisation prolongée, le **traitement** nécessite la poursuite de la **ventilation contrôlée** et la **sédation** jusqu'à la récupération d'une fonction musculaire normale [66].

#### *œ - Anomalies acquises [30]*

Dans le cas de déficits acquis, il persiste suffisamment d'activité estérasique normale pour assurer une dégradation rapide de la succinylcholine. La **durée d'action de la molécule n'est prolongée que de façon très discrète**.

Il existe des déficits par défaut de synthèse protéique s'observant principalement lors de **cirrhose du foie**. Le déficit présent lors **d'insuffisance rénale** est partiel et vraisemblablement causé par l'augmentation du volume plasmatique. L'**activité estérasique diminue en fin de grossesse et s'élève lors d'hyperthyroïdie**.

Les **autres diminutions** de l'activité estérasique sont liées à l'administration de certains **médicaments** à action anticholinestérasique (néostigmine) ou à **l'intoxication** par des **organophosphorés**.

#### γ - Hyperthermie maligne

Le suxaméthonium n'est pas un facteur déclenchant mais un **facteur aggravant** de l'hyperthermie maligne aux halogénés [86]. L'hyperthermie maligne est une **maladie héréditaire rare** [30]. Cet accident survient chez des patients le plus souvent **porteurs** d'une **myopathie rare à transmission autosomale dominante** (anomalie localisée sur le chromosome 19 qui entraîne une anomalie du récepteur à la ryanodine, responsable de la

libération de calcium dans le myoplasme) [30, 66]. La fréquence de l'hyperpyrexie maligne varie de 1/10 000 à 100 000 anesthésies. Ces crises sont exceptionnelles avant l'âge de deux ans et après cinquante ans. Enfin, la moitié de ces patients ont été soumis antérieurement à des anesthésies générales sans incident.

Le signe le plus précoce est la survenue de **troubles du rythme**. Il apparaît ensuite une **rigidité musculaire** qui est présente également au niveau des masséters empêchant toute ouverture de la bouche et toute possibilité d'intubation oro-trachéale. **L'hyperthermie** apparaît de façon **progressivement** croissante et évolue dans certains cas vers l'**aggravation rapide** avec survenue d'**arrêt cardiaque**. Les signes tardifs sont un myoedème, une insuffisance ventriculaire gauche et une coagulation intravasculaire disséminée.

Les perturbations biologiques sont une hypoxémie, une acidose respiratoire et métabolique, une hyperkaliémie et des troubles de l'hémostase.

L'évolution peut être mortelle soit en quelques heures en raison d'un arrêt cardiaque dans un tableau d'hyperpyrexie, de troubles du rythme et d'acidose avec hyperkaliémie, soit avec une évolution plus lente en quatre heures, malgré le traitement, dans un tableau de coma profond aréflexique ou convulsif.

Le mécanisme exact de ces accidents est mal connu. Il existerait une **concentration excessive et maintenue de calcium** qui ne serait plus repris par les mitochondries et le réticulum sarcoplasmique, où le calcium est normalement stocké. L'élévation du calcium myoplasmique entraînerait un emballement des systèmes de la phosphorylase avec catabolisme excessif du glycogène musculaire et production de chaleur. L'existence d'une concentration élevée de calcium expliquerait le maintien du système contractile sous forme activée, cause de rigidité.

Le traitement symptomatique consiste en la ventilation artificielle en oxygène pur, l'apport intraveineux de bicarbonate de sodium, le refroidissement du patient, et les diurétiques osmotiques (mannitol) ou le furosémide. Le traitement spécifique consiste en l'administration intra-veineux de dantrolène DANTRIUM® à la dose initiale de  $1 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  répétée jusqu'à une dose moyenne nécessaire pour antagoniser les signes de  $2,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ . La dose à ne pas dépasser est de  $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ . Le dantrolène a une action inhibitrice de la libération de calcium dans le myoplasme [30].

D'après la circulaire du 18 novembre 1999 relative « au traitement de l'hyperthermie maligne peranesthésique », chaque établissement pratiquant l'anesthésie doit avoir en sa possession 36 flacons de dantrolène répartis en 18 flacons immédiatement disponibles et 18 autres complémentaires facilement accessibles 24 heures sur 24 (voir annexe n° 3) [38].

### **5 - Posologies**

La succinylcholine s'utilise habituellement à la posologie d'induction de **1 mg.kg<sup>-1</sup>** en intraveineuse directe (possibilité de renouveler la dose une fois mais déconseillé), le délai d'action est de 30 à 60 secondes chez l'adulte et provoque une paralysie totale de la musculature volontaire pendant 5 à 10 secondes [4] et [7]. En cas de **précurarisation**, par une faible dose de curare non dépolarisant (un dixième de la dose usuelle), la posologie de succinylcholine doit être portée à **1,5 mg.kg<sup>-1</sup>** chez l'adulte pour avoir une vitesse d'installation et une intensité de curarisation comparables à celles d'un bolus isolé de 1 mg kg<sup>-1</sup> [66]. Chez les **enfants** et les **nourrissons** la posologie est de **1,5 mg.kg<sup>-1</sup>** [4, 66].

### **6 - Indications**

La succinylcholine, malgré ses effets indésirables fréquents, est le seul curarisant qui offre l'avantage de procurer une **myorelaxation d'installation rapide, profonde et de brève durée**, donc contrôlable [84]. Elle est donc indiquée dans l'intubation :

- **en urgence d'un patient à estomac plein** après un hypnotique d'action rapide (thiopental ou kétamine) et sous couvert de la manœuvre de Sellick ; ou pour les patients présentant un risque d'inhalation du liquide gastrique, notamment au cours des césariennes ;
- **difficile**, chaque fois qu'un patient est susceptible d'être difficile à intuber, soit en raison de critères d'examen limites, soit parce qu'il n'a jamais eu d'intubation antérieure documentée, la prudence doit faire préférer la succinylcholine qui procure un relâchement intense et rapidement réversible ;
- **pour les actes brefs** en chirurgie programmée ;
- le **laryngospasme**, en particulier chez l'enfant, un laryngospasme qui ne cède pas rapidement à la ventilation au masque en oxygène pur doit faire administrer 1 mg.kg<sup>-1</sup> de succinylcholine.

Enfin elle peut être utilisée lors de la **réduction de fractures et de luxations** et aussi lors des **traitements par électroconvulsivothérapie** [15, 27, 31, 85].

### **7 - Contre-indications**

La succinylcholine ne doit être utilisée que lorsqu'un matériel d'anesthésie ou de réanimation permettant la ventilation artificielle est disponible. Son utilisation suppose le recours à l'intubation trachéale et à l'utilisation de la ventilation assistée [66]. La succinylcholine **ne doit pas être utilisée à doses efficaces chez le sujet conscient sans administration préalable d'agents anesthésiques** d'après la conférence d'experts de 1999 relative aux « modalités de la sédation et/ou de l'analgésie en situation extrahospitalière » [87].

Certaines **contre-indications** sont **formelles**, il s'agit :

- des antécédents personnels ou familiaux d'hyperthermie maligne,
- des myopathies, de la maladie de Steinert,
- des antécédents d'allergie à la succinylcholine ou d'allergie croisée aux myorelaxants,
- des déficits congénitaux en pseudocholinestérases,
- des hyperkaliémies ou des situations exposant à une fuite potassique majeure (paraplégie ou hémiplegie d'installation récente, syndrome de dénervation, brûlures, tétanos).

D'autres **contre-indications** sont **relatives** mais imposent la prudence dans l'utilisation :

- terrain atopique,
- troubles du rythme, insuffisance cardiaque,
- chirurgie à globe oculaire ouvert, en cas de païe du globe oculaire,
- myasthénie [66].

### **E - Les curarisants non dépolarisants : exemple du rocuronium**

Les curarisants non dépolarisants ont le même mécanisme d'action. Toutefois, ils se distinguent les uns des autres par leur délai d'action, leur pharmacocinétique, leur métabolisme, leur durée d'action, leurs effets cardiovasculaires et leur coût. Ainsi, le choix d'un curare dépend des circonstances [29].

## 1 - Propriétés physico-chimiques

Les curarisants non dépolarisants sont des molécules contenant **un ou plusieurs radicaux ammonium quaternaire** qui confèrent à ces agents leur action de blocage neuromusculaire voire même leurs actions sur le système nerveux autonome et leur caractère très basique. Ces molécules sont toutes des **bases fortes**, les radicaux ammonium quaternaire sont toujours **sous forme dissociée** quelque soit le pH du milieu [30].

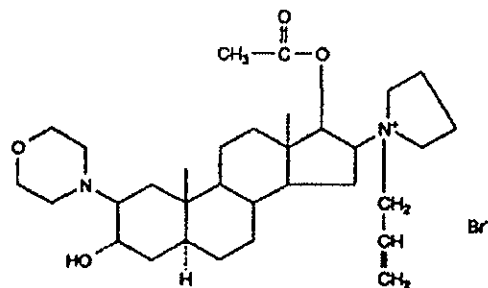


Figure n° 11 : Structure chimique du bromure de rocuronium [54]

Sur la base de leur structure chimique, les curarisants non dépolarisants sont classés en **deux groupes** :

- **benzylisoquinoléines**
  - atracrium TRACRIUM<sup>®</sup>
  - cis-atracrium NIMBEX<sup>®</sup>
  - mivacurium MIVACRON<sup>®</sup>
  
- **substances d'origine stéroïdes**
  - pancuronium PAVULON<sup>®</sup>
  - rocuronium ESMERON<sup>®</sup>
  - vécuronium NORCURON<sup>®</sup> [31]

## 2 - Mécanisme d'action

Les curarisants non dépolarisants utilisés en clinique **bloquent** avant tout **la combinaison de l'acétylcholine aux récepteurs nicotiques post-synaptiques**, sous leur

forme inactivée, en se liant de façon préférentielle et réversible aux sous-unités  $\alpha$  [30, 85]. Ils ne provoquent pas de dépolarisation (bloc non dépolarisant). Ils agissent donc comme **antagonistes compétitifs** et provoquent d'emblée une paralysie flasque [80]. Il existe un équilibre dynamique entre le curarisant (antagoniste) et l'acétylcholine (agoniste) [85]. En effet, selon la loi d'action de masse, tant que la concentration en acétylcholine n'est pas suffisante pour déplacer le curare, celui-ci reste fixé et son action est donc prolongée [3, 85].

D'autre part, ils **diminuent la libération d'acétylcholine** par l'extrémité de la fibre nerveuse motrice en saturant les récepteurs cholinergiques présynaptiques chargés de contrôler cette libération [85]. De petites doses de curare non dépolarisant suffisent à bloquer ces récepteurs, qui sont activés par la succinylcholine. Ceci expliquerait, par exemple, l'efficacité de petites doses de curare non dépolarisant pour empêcher les fasciculations produites par la succinylcholine [29]. Le bloc de ces récepteurs présynaptiques produit l'affaiblissement progressif de la réponse musculaire. Il reste à confirmer un troisième mécanisme d'action : **l'obstruction des canaux ioniques des récepteurs**. Les curarisants, en présence d'acétylcholine, seraient déplacés des récepteurs, pénétreraient dans ces canaux ioniques et, en les obstruant, empêcheraient la poursuite de la dépolarisation [85]. Ce mécanisme d'action non compétitif est toutefois d'importance limitée, puisque l'augmentation de concentration d'acétylcholine secondaire à l'administration d'anticholinestérasiques, qui a pour effet d'ouvrir des canaux supplémentaires, n'augmente pas le bloc [298]. Ce troisième mécanisme pourrait contribuer à l'affaiblissement post-tétanique [85].

Le **bloc neuromusculaire non dépolarisant** ou bloc de phase II présente les caractéristiques suivantes :

- des fasciculations musculaires ne précèdent pas l'apparition de la myorelaxation clinique ;
- un affaiblissement progressif de la réponse musculaire à la stimulation en train de quatre (2 HZ répétées à plus de 10 secondes d'intervalle). La valeur de  $T_4$  par rapport à  $T_1$  est inférieure à 30 %. Cet affaiblissement est plus prononcé lors de la dècurarisation que lors de la curarisation. Son importance varie aussi le curarisant non dépolarisant administré et selon les patients ;
- un affaiblissement progressif ou épuisement tétanique de la réponse musculaire à la suite de stimuli groupés rapidement (stimulation tétanique à 50 HZ de 5 secondes). Le muscle curarisé est dans l'impossibilité de soutenir une telle contraction tétanique, alors que non curarisé, il est capable de maintenir sa force de contraction au moins 5

secondes. Entre deux stimulations téaniques de 50 HZ, il faut attendre au moins 5 à 6 secondes pour ne pas être induit en erreur par une facilitation post-tétanique ;

- une facilitation post-tétanique (c'est-à-dire une augmentation de la réponse musculaire à des stimulations isolées et répétées de 1 HZ) fait suite à cet épuisement téanique si le muscle est stimulé sans attendre 2 minutes ;
- ce bloc est neutralisé par les inhibiteurs de la cholinestérase ;
- ce bloc est renforcé par les curarisants dépolarisants [85].

### **Remarque sur l'antagonisation** [80]

L'effet de la plupart des curarisants non dépolarisants peut être antagonisé par des anticholinestérasiques comme la néostigmine PROSTIGMINE®. Elle inhibe de manière réversible l'acétylcholinestérase, et donc la dégradation d'acétylcholine. La concentration de cette dernière au niveau de la plaque motrice augmente, de sorte que l'effet des curares peut être antagonisé par compétition au niveau des récepteurs. Cependant, les anticholinestérasiques agissent aussi au niveau des récepteurs ganglionnaires nicotiniques et au niveau des récepteurs muscariniques cardiaques des muscles lisses et des glandes exocrines. Pour prévenir les effets secondaires parasympathiques, la néostigmine est toujours associée à l'atropine (mélange en apport 2/1). Le début d'action de l'atropine précède celui de la néostigmine. Une antagonisation des curares non dépolarisants devrait en principe toujours se faire après la reprise d'une ventilation spontanée (témoin d'une activité déjà bien réduite du curare). Ainsi, les effets rebonds liés aux demi-vies différentes de l'agoniste et de l'antagoniste et les recurarisations sont évitées. Le mivacurium a une inactivation pseudocholinestérase-dépendante donc l'antagonisation d'une myorelaxation induite par le mivacurium n'a pas de sens.

### **3 – Pharmacocinétique**

Les myorelaxants non dépolarisants peuvent être classés en fonction de leur structure chimique mais également en fonction de leur durée d'action. Ainsi, le rocuronium appartient à la classe des myorelaxants non dépolarisants à **durée d'action intermédiaire** [31].



### *a - Distribution*

Il s'agit d'une molécule à poids moléculaire élevé qui contient un groupe ammonium quaternaire. Très ionisée et très hydrosoluble, elles ne traversent les membranes cellulaires que lentement. La **distribution est ainsi limitée avant tout à l'espace extracellulaire**. L'effet myorelaxant est fonction de la concentration maximale atteinte dans l'espace extracellulaire.

A la suite de l'injection intraveineuse d'une dose d'intubation de rocuronium, le taux plasmatique s'élève rapidement, mais, par rapport au pic plasmatique, la myorelaxation n'apparaît qu'avec un certain retard : c'est l'**hystérèse**. Ce retard est d'autant plus prolongé que la dose est injectée lentement. L'hystérèse dépend de la perfusion musculaire, de la dose administrée (il faut que 70 % à 80 % des récepteurs soient bloqués pour que la curarisation deviennent cliniquement évidente) et de la sensibilité de la jonction neuromusculaire aux curarisants [85]. Le délai d'installation du rocuronium est plus court que celui des autres curarisants non dépolarisants, l'hypothèse d'un effet pré-synaptique a été soulevé pour expliquer cela [31].

### *b - Métabolisme [66]*

Le rocuronium est **capté par le foie** avant d'être éliminé. Les métabolites du rocuronium (17-désacétylrocuronium et N-désallylrocuronium n'ont qu'une très faible activité pharmacologique et ne sont retrouvés dans le plasma qu'à de très faibles concentrations.

### *c - Elimination [12, 66, 93]*

L'élimination se fait par la **bile** (à 75 %), essentiellement sous **forme non métabolisée** et à 10 % par le **rein** également sous **forme inchangée**.

### *d - Influence du terrain [66]*

#### *α - Age*

A la dose de 0,6 mg.kg<sup>-1</sup>, le délai d'action du rocuronium est **plus court chez l'enfant** âgé de 1 à 5 ans que chez l'adulte. Ce **délai est encore plus court chez le nourrisson**. La **durée d'action clinique est allongée chez le jeune enfant et chez le nourrisson**. En revanche,

chez le **sujet âgé**, le **délai d'action est plus long**, ceci est lié à la réduction du débit cardiaque avec l'âge, et la **durée d'action est également prolongée**.

#### *β - Insuffisance rénale*

Après administration d'un bolus de  $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$  de rocuronium au cours de la transplantation rénale aucune modification de la clairance plasmatique n'a été mise en évidence. Le **délai d'installation de la paralysie n'est pas modifié** chez l'insuffisant rénal par rapport aux sujets sains. En ce qui concerne la **durée d'action**, certains auteurs notent une **augmentation** de celle-ci alors que d'autres ne décrivent **aucune variation**.

#### *γ - Insuffisance hépatique*

En cas de cirrhose, il existe un allongement du délai d'installation de la paralysie qui s'expliquerait par une augmentation du volume du compartiment central. En revanche, il n'existe pas de modification significative de la clairance d'élimination. La **demi-vie d'élimination est augmentée** chez le cirrhotique et la **durée d'action totale est modérément prolongée**.

### **4 - Effets secondaires**

#### *a - Effets sur le système nerveux végétatif*

Les effets vagolytiques sont caractéristiques des produits à noyau stéroïdien donc du rocuronium. Cependant, lors de l'administration du rocuronium à des **posologies usuelles aucun effet cardiovasculaire** n'a été constaté. Les troubles observés se retrouvent à des doses correspondant à 3 à 4 fois la  $DA_{95}$  soit  $0,9 \text{ mg.kg}^{-1}$  à  $0,12 \text{ mg.kg}^{-1}$  [29] ( $DA_{95}$  : dose active 95, c'est la dose nécessaire pour produire 95 % de dépression de la force musculaire au niveau de l'adducteur du pouce [73]).

#### *b - Histaminolibération [31]*

Certains curares non dépolarisants comme la d-tubocurarine par l'intermédiaire des groupements ammonium quaternaire peuvent provoquer une libération d'histamine par action

directe, non immunologique sur les mastocytes. Cet effet, fonction de la dose et de la vitesse d'injection, n'est pas retrouvé avec le rocuronium.

### *c - Manifestations allergiques*

Entre janvier 1995 et février 2001, une enquête de pharmacovigilance a été conduite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) à partir de notifications spontanées de manifestations allergiques peranesthésiques survenant après administration d'ESMERON®. Cette enquête, de même que les différentes enquêtes réalisées par le GERAP (Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques) ont mis en évidence un **nombre plus élevé de manifestations allergiques graves notifiées avec ESMERON® qu'avec les autres curares**. Ces effets rares se partagent en manifestations anaphylactoïdes et anaphylactiques, ces dernières occupant une place prépondérante en terme de chocs [65]. Les « Recommandations pour la pratique clinique, prévention du risque allergique peranesthésique » précisent qu'en cas de survenue d'une réaction anaphylactoïde au cours d'une anesthésie, il est nécessaire de mettre en place une investigation immédiate et à distance à la **recherche d'une anaphylaxie immunoglobulines E dépendante, de l'agent causal, et d'une sensibilisation croisée s'il s'agit d'un curare**. Ces investigations réclament un partenariat avec une consultation d'allergo-anesthésie [88].

### *5 - Posologies [15, 66]*

Chez l'adulte, la dose d'induction est de **0,6 mg.kg<sup>-1</sup>** administrée en intraveineuse directe. Elle permet d'obtenir de bonnes conditions d'intubation, comparables à celles obtenues avec la succinylcholine, en **60 à 90 secondes** et l'action du curare persiste pendant 30 à 40 minutes.

### *6 - Indications*

Le rocuronium est indiqué pour faciliter l'intubation endotrachéale par myorelaxation, en association avec un anesthésique chez les **patients à jeun** [15]. Le délai d'installation peut être raccourci par une « **priming dose** » (ou précurarisation). Cette technique consistait à injecter une dose préalable subparalysante (environ 1/10 de la DA<sub>95</sub>), qui allait occuper une bonne partie des récepteurs. Après un intervalle de quelques minutes, le restant de la dose

active pouvait être administré. Par ce moyen, le délai d'action du rocuronium arrivait à des valeurs proches de celles de la succinylcholine avec, cependant une dose nécessaire totale égale au triple de la DA<sub>95</sub>. Cette dose importante entraîne un allongement de la durée d'action totale à deux heures [74, 80]. Cette technique a dû être abandonnée car il a été démontré qu'elle entraînait une diminution significative de la force musculaire des groupes de muscles participant à la perméabilité des voies aériennes supérieures. Indépendamment de l'inconfort observé chez certains patients (sensation d'obstruction, diplopie, faiblesse généralisée), des cas cliniques d'inhalation ont été rapportés dans la littérature [74].

« Priming dose » (mg.kg <sup>-1</sup> )	Dose totale d'intubation (mg.kg <sup>-1</sup> )	Délai d'intubation (secondes)
0,1	0,9	60
0,1	0,6	75

Tableau n° 10 : Modification du délai d'intubation avec la technique de la « priming dose » [80]

Le rocuronium permet **l'adaptation au ventilateur d'un patient anesthésié** [15].

Bien qu'il soit possible d'intuber dans de bonnes conditions 1 minute après son administration, le rocuronium n'est pas une alternative au suxaméthonium en cas d'anesthésie du patient à l'estomac plein en raison de sa durée d'action et des risques encourus si le patient ne peut être intubé. Le rocuronium peut être éventuellement employé chez le patient à l'estomac plein en cas de contre-indication au suxaméthonium [65].

### **7 - Contre-indications [27]**

La contre-indication absolue est **l'antécédent connu de réaction anaphylactique au rocuronium ou à l'ion bromure**.

La **grossesse** et **l'allaitement** sont des **contre-indications relatives**. En effet, en l'absence de données chez la femme enceinte ou allaitante, le rocuronium ne devra être administré que si le prescripteur estime que les bénéfices espérés dépassent les risques. L'allaitement doit être suspendu au moins 12 heures après l'administration.

## F - Interactions avec les curares dépolarisants et non dépolarisants

### 1 - Association de curares

Le cas le plus fréquent est l'association d'un **curare non dépolarisant** avec la **succinylcholine**. Avant l'injection de succinylcholine, une faible dose, subparalysante, de curare non dépolarisant est administrée (environ 1/4 de la DA<sub>95</sub>). Cette méthode est appelée « précurarisation » et a pour but de supprimer, ou du moins de minimiser, les effets indésirables liés à l'action dépolarisante de la succinylcholine (fasciculations, myalgies, bradycardie). Le délai d'installation de la succinylcholine est ainsi allongé et une **légère augmentation de la dose** est nécessaire car son action myorelaxante est partiellement antagonisée [30, 80].

L'administration de la **succinylcholine préalablement à celle d'un curare non dépolarisant** entraîne une **majoration en intensité et en durée du blocage neuromusculaire** des myorelaxants non dépolarisants sans que les caractéristiques du blocage ne soient modifiées [30].

Une **association de curares non dépolarisants** est souvent **additive**, avec augmentation de la durée d'action, car leur site d'action ne se limite pas aux récepteurs post-synaptiques de l'acétylcholine, mais comprend aussi la membrane pré-synaptique [80].

### 2 - Les anesthésiques volatils [80]

Ils possèdent essentiellement une activité myorelaxante centrale, mais ils exercent aussi une action directe, inhibitrice sur les propriétés de la membrane de la cellule musculaire. Ils **renforcent et allongent le bloc neuromusculaire des curares non dépolarisants** ; l'importance de cet effet est concentration dépendante. Aussi la dose de curare nécessaire pour un certain degré de relaxation peut être réduite.

### 3 - Les anesthésiques locaux

A fortes doses, les anesthésiques locaux utilisés seuls ont tous une action de blocage neuromusculaire et à **faibles doses**, ils **potentialisent l'action des myorelaxants dépolarisants et non dépolarisants**.

Les anesthésiques locaux pénètrent à l'intérieur de la cellule et bloquent ainsi l'orifice intracellulaire du canal sodique, ils inhibent donc la dépolarisation et la conduction nerveuse [80]. Il s'agit d'un effet stabilisant de membrane. C'est ce mécanisme qui est invoqué pour expliquer la potentialisation de l'action des myorelaxants par les anesthésiques locaux. En pratique, l'effet de potentialisation des myorelaxants par les anesthésiques locaux peut s'observer lors de l'administration de doses élevées de lidocaïne à visée antiarythmique [30].

#### **4 - Autres médicaments**

Quatre groupes d'antibiotiques ont une action de **blocage neuromusculaire** pouvant se manifester isolément ou en association avec les myorelaxants. Selon les doses utilisées en pratique, ce sont les **aminosides**, les **polymyxines**, les **tétracyclines** et la **lincomycine**.

L'effet de tous les myorelaxants est **majoré** par l'administration de **magnésium**. Celui-ci diminue la sécrétion pré-synaptique d'acétylcholine, son effet dépolarisant sur la membrane post-synaptique et l'excitabilité de la fibre musculaire [30].

Les **diurétiques de l'anse** comme le furosémide LASILIX<sup>®</sup> par inhibition pré-synaptique des mouvements d'entrée du calcium et les **inhibiteurs calciques** par blocage pré et post-synaptique des canaux calciques peuvent **renforcer le bloc neuromusculaire** induit par les curares non dépolarisants [80].

Expérimentalement, le lithium potentialise l'effet de la succinylcholine et à un moindre degré celui des myorelaxants non dépolarisants. Cependant, aux concentrations habituellement utilisées en clinique il n'y a aucune interférence avec l'action des myorelaxants [30].

La **phénytoïne** DI-HYDAN<sup>®</sup> et la **carbamazépine** TEGRETOL<sup>®</sup> en administration chronique sont susceptibles de **diminuer l'action des curares non dépolarisants** [15].

#### **5 - Facteurs généraux** [80]

Un **renforcement ou un allongement de l'activité des curares** peut s'observer en cas d'**hypothermie** (réduction des réactions physico-chimiques membranaires), de **troubles de l'équilibre acido-basique** et de **troubles électrolytiques** tels qu'une hypokaliémie (diminution du potentiel de repos membranaire), une hypocalcémie (diminution du potentiel de repos membranaire) ou une hypermagnésémie (inhibition de la libération présynaptique d'acétylcholine).

## **G - Conservation des curares [15]**

La **CELOCURINE®** se conserve au froid entre + 4 °C et + 8 °C.

L'**ESMERON®** se conserve à une température entre + 3 °C et + 8 °C, à l'abri de la lumière. Il peut être maintenu entre + 8 °C et + 30°C pendant **douze semaines**, à l'abri de la lumière. Dans ce cas, la **date de sortie du réfrigérateur** doit être mentionnée sur le conditionnement à l'emplacement prévu à cet effet.

Le **TRACRIUM**, le **NIMBEX** et le **PAVULON** doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C. Le **MIVACRON** et le **NORCURON** peuvent être gardés à **température ambiante**.

## **H - Conclusion**

Les myorelaxants sont utilisés en pré-hospitalier dans le but de **faciliter l'intubation trachéale**. Le suxaméthonium est le seul curarisant permettant d'obtenir des conditions idéales d'intubation moins d'une minute après son injection [85]. Cependant, le rocuronium administré à la dose de 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> permet d'avoir au bout d'une minute des conditions d'intubation identique à celles obtenues avec 1 mg.kg<sup>-1</sup> de suxaméthonium. De plus, les effets hémodynamiques et histaminolibérateurs sont moindres avec le rocuronium qu'avec le suxaméthonium même si le produit est injecté rapidement. Le rocuronium peut être utilisé à la place du suxaméthonium pour l'intubation ce qui diminue voire supprime les myalgies en postopératoire. Le seul problème réside au niveau de sa durée d'action et, pour un geste court, il peut être nécessaire d'antagoniser le curare ce qui a pour conséquence d'aggraver la fréquence des nausées et des vomissements en post-opératoire [57].

DCI	Mécanisme d'action	Indications : intubation	Effets secondaires	Dose d'intubation	Délai d'intubation
Succinylcholine	Dépolarisant	Estomac plein Intubation difficile Actes brefs chirurgie programmée Laryngospasme Réduction fractures et luxations Traitement par électroconvulsivothérapie	Choc anaphylactique Curarisation prolongée Hyperthermie maligne Troubles musculaires Hyperkaliémie Troubles du rythme ↗ PIO ↗ PIG	1 mg.kg <sup>-1</sup>	30 à 60 secondes
Rocuronium	Non dépolarisant	Patient à jeun Adaptation au respirateur d'un patient anesthésié	Manifestations allergiques	0,6 mg.kg <sup>-1</sup>	60 à 90 secondes

Tableau n°11 : Tableau synthétique des curares administrés en pré-hospitalier

#### IV - Les médicaments sympathomimétiques

Les catécholamines, **adrénaline**, **noradrénaline** et **dopamine**, sont des médiateurs **endogènes**. Elles exercent leur action à travers la stimulation des récepteurs adrénergiques. Les médicaments qui ont des effets du même type que ceux des catécholamines sont appelés sympathomimétiques. Ces agents, actuellement produits industriellement, peuvent stimuler les récepteurs adrénergiques en raison de leur similitude structurale avec les catécholamines [81].



## **A - Le système nerveux sympathique**

Le système nerveux sympathique comprend les axones provenant de la corne latérale de la moelle épinière thoracique ainsi que des trois premiers niveaux lombaires et arrivant dans la chaîne sympathique para-vertébrale par l'intermédiaire des rameaux communicants. Les ganglions sympathiques de cette chaîne, unis entre eux par les rameaux interganglionnaires, sont disposés entre la base du crâne et le coccyx ; la portion cervicale se compose de trois ganglions, la portion thoracique de dix à onze, les portions lombaires et sacrée de quatre en général [83]. Les ganglions sympathiques sont répartis dans trois régions différentes :

- **para-vertébrale** (innervation des glandes sudoripares, des muscles pilo-érecteurs, des vaisseaux sanguins, des muscles squelettiques et de la peau) ;
- **pré-vertébrale** (innervation des glandes et des muscles lisses de l'abdomen et des viscères du bassin) ;
- **terminale** (innervation de la vessie, du rectum, de la tête et du cou).

L'**acétylcholine** est le neurotransmetteur au niveau **ganglionnaire**. La **noradrénaline** est le neurotransmetteur du système nerveux **sympathique** [59].

## **B - Métabolisme des catécholamines endogènes**

### **1 - Historique et biogénèse**

La première catécholamine découverte est l'**adrénaline** (ou épinéphrine) isolée de la **médullosurrénale**. BACQ montre en 1936 que le médiateur du système sympathique est la noradrénaline qui diffère de l'adrénaline par l'absence d'un méthyle sur l'azote : le préfixe nor tient à l'azote (= N) **Ohne Radical** (expression allemande) ou no radical (expression anglo-saxonne). Les catécholamines doivent leur nom à leur noyau, orthodiphénol découvert dans le catéchou ou cachou, ainsi qu'à l'amine fixée sur la chaîne latérale à deux maillons. La dopamine diffère de la noradrénaline par l'absence d'un radical hydroxyle sur la chaîne latérale à deux maillons, en position  $\beta$  par rapport à l'amine ; c'est le précurseur de la noradrénaline [59].

Grâce à l'intervention d'enzymes, la phénylalanine est transformée successivement en tyrosine, en dihydrophénylalanine (dopa), en dopamine puis en adrénaline et en noradrénaline [81].

Cette biogénèse est soumise à une **régulation neuronale** qui s'exerce essentiellement par l'intermédiaire de la **tyrosine hydroxylase**. Cette dernière, présente dans le cytoplasme, est l'enzyme limitante de la synthèse des catécholamines. La stimulation des neurones augmente l'activité de la tyrosine hydroxylase après sa phosphorylation par des protéines kinases dépendantes de l'AMP cyclique. L'activité de l'enzyme nécessite la présence de tétrahydrobioptérine, elle-même régénérée par le (NADH + H<sup>+</sup>), nicotinamide adénine dinucléotide réduit.

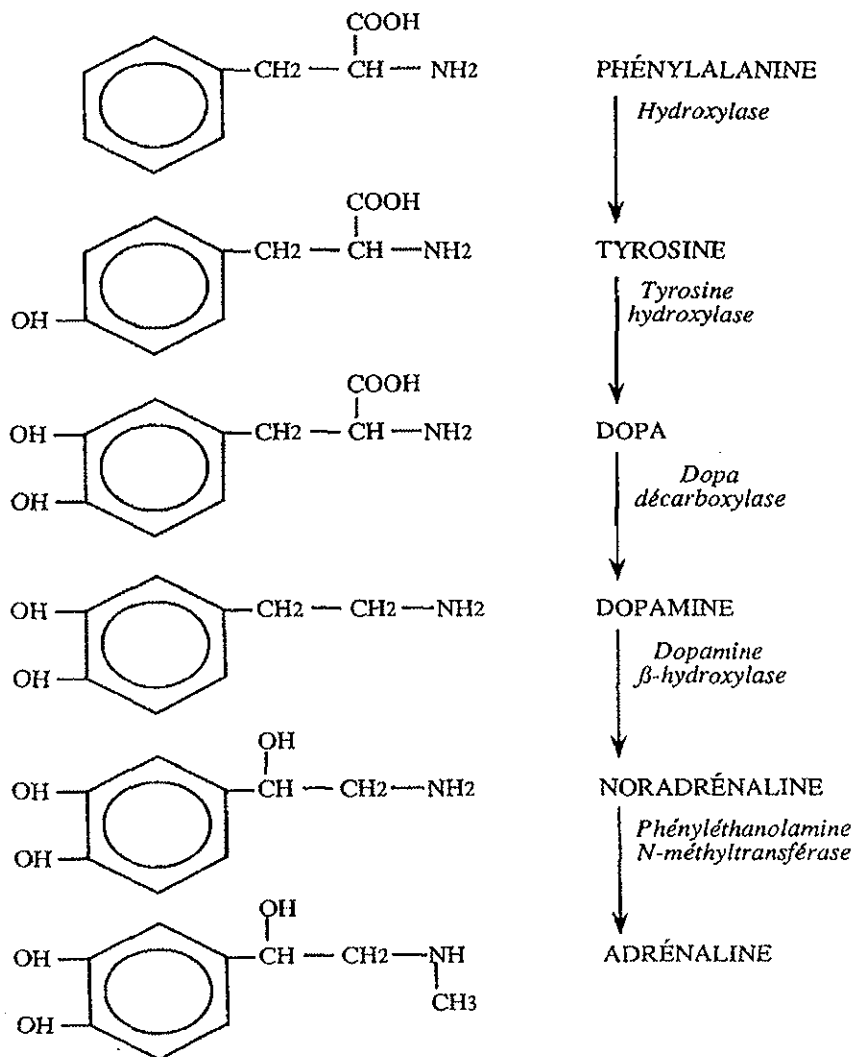


Figure n° 12 : Biogénèse des catécholamines endogènes [81]

Les étapes de la synthèse des catécholamines se déroulent dans des structures cellulaires différentes : la tyrosine pénètre dans le neurone où elle est transformée en dopa puis en dopamine ; celle-ci pénètre dans les vésicules de stockage où elle peut être transformée en noradrénaline [3].

## **2 - Distribution tissulaire** [3]

La glande **médullosurrénale** est l'organe le plus riche en catécholamines. Elle contient beaucoup plus **d'adrénaline** que de **noradrénaline**.

La **noradrénaline** est synthétisée et stockée dans les **terminaisons nerveuses postganglionnaires** du système nerveux sympathique. Les tissus à innervation sympathique, comme le cœur et les vaisseaux contiennent donc de la noradrénaline. Ils peuvent, en outre, fixer les catécholamines circulantes comme l'adrénaline.

Le **cerveau** est riche en **noradrénaline** et **dopamine** (système extrapyramidal) mais contient peu d'adrénaline.

## **3 - Libération**

Sous l'effet de l'influx nerveux, les **terminaisons sympathiques** libèrent la **noradrénaline**, la glande **médullosurrénale** libère l'**adrénaline** et la **noradrénaline** [3]. Au niveau des terminaisons, la libération de noradrénaline se fait par exocytose (fusion des vésicules de stockage avec la membrane plasmique) qui est dépendante du calcium [83].

## **4 - Fixation**

Etant donné que les récepteurs adrénergiques sont en contact avec les terminaisons sympathiques, la **noradrénaline agit essentiellement sur les organes où elle est libérée** et ne passe que secondairement dans la circulation générale, alors que **l'adrénaline et la noradrénaline libérée par la médullosurrénale passent directement dans la circulation** [3].

La noradrénaline libérée par le neurone peut agir sur les sites présynaptiques  $\alpha_2$  et  $\beta$ , inhibant ou stimulant respectivement la libération du neurotransmetteur [83].

## 5 - Catabolisme

Les effets physiologiques des catécholamines sont fugaces en raison d'une inactivation enzymatique par la **catéchol-oxyméthyltransférase (COMT)** et la **mono-amine oxydase (MAO)**, ainsi qu'une **recapture neuronale et extraneuronale** [83].

La COMT est essentiellement extraneuronale et méthyle les catécholamines en position 3 avant ou après désamination de la chaîne latérale sous l'action conjuguée de la MAO et des aldéhydes réductase et déshydrogénase [3, 83].

L'**acide vanilmandélique** est le métabolite principal de la **noradrénaline**.

La **dopamine** subit également une biotransformation par les mêmes enzymes (COMT, MAO, aldéhyde déshydrogénase), son métabolite principal est l'**acide homovanillique** [83].

Les catécholamines et leurs métabolites peuvent être sulfoconjugués ou glycuronoconjugués.

Les catécholamines libérées par les terminaisons adrénergiques sont en grande partie recaptées par les terminaisons adrénergiques elles-mêmes : recapture intraneuronale et par d'autres tissus : recapture extraneuronale [3].

## C - Les récepteurs adrénergiques

La diversité des effets des sympathomimétiques reflète l'existence de plusieurs types de récepteurs adrénergiques, sensibles à la liaison d'un neurotransmetteur (noradrénaline), d'une hormone circulante (adrénaline) ou d'un de leurs analogues structuraux. L'effet des sympathomimétiques est déterminé par leur liaison à une ou plusieurs classes de récepteurs, divisés en récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques,  $\beta$ -adrénergiques et dopaminergiques [81].

## 1 - Récepteurs $\beta$ -adrénergiques

Les récepteurs  $\beta_1$  sont impliqués dans les **effets sympathiques cardiaques** (inotrope, chronotrope, dromotrope et bathmotrope positifs) et **stimulent la lipolyse** [81].

Les récepteurs  $\beta_2$  sont essentiellement **post-synaptiques** et présents au niveau des muscles lisses (parois bronchique et artériolaire) et des cellules glandulaires [83]. Ils ont une action de **relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires et bronchiques** et **stimulent la glycogénolyse** [81]. Ils provoquent également un **relâchement de l'utérus** et une **stimulation cardiaque** indiscutable mais moindre que celle de la stimulation  $\beta_1$ . La stimulation des récepteurs  $\beta_2$  augmente la captation de potassium par le muscle, ce qui peut entraîner une diminution de sa concentration plasmatique. Les récepteurs  $\beta_2$  **pré-synaptiques stimulent la libération de noradrénaline** [3].

Les récepteurs  $\beta_3$  post-synaptiques jouent un rôle dans la **lipolyse**.

Les récepteurs  $\beta$  sont métabotropes car ils sont couplés avec une sous unité Gs  $\alpha$  d'une protéine G (s : stimulatrice).

Les  $\beta$ -stimulants augmentent la concentration d'AMP cyclique (AMPc) cellulaire par stimulation de l'adénylate cyclase intégrée dans la membrane. L'AMPc joue le rôle de second messenger (le premier étant l'agoniste  $\beta$ -adrénergique), il agit sur le premier maillon d'une cascade de réactions, l'activation de la protéine kinase A contrôlant la phosphorylation d'une série d'enzymes (phosphorylases, lipases) ou d'autres protéines fonctionnelles. L'action inotrope et chronotrope cardiaques des  $\beta$ -stimulants va de pair avec une augmentation du taux d'AMPc [83].

## 2 - Récepteurs $\alpha$ -adrénergiques [83]

Ils sont classés en récepteurs  $\alpha_1$  et récepteurs  $\alpha_2$ . Les récepteurs  $\alpha_1$  sont présents au niveau des sites **post-synaptiques**. Leur stimulation peut influencer le métabolisme de certains phospholipides membranaires (phospho-inositides) et favoriser la production d'inositol triphosphate (IP3). Ce composé entraîne une augmentation de la concentration cytoplasmique de calcium qui est libéré du réticulum endoplasmique. Ces mouvements intracellulaires de

calcium expliquent les **activations** (contractions) **de la musculature lisse vasculaire** médiées par les agonistes  $\alpha_1$ -adrénergiques. Dans d'autres tissus cibles tels que l'**intestin**, leurs actions sont de type **inhibiteur**, par suite d'une hyperpolarisation et d'une diminution de potentiel d'action dans ces cellules.

Au niveau du myocarde, il existe quelques récepteurs  $\alpha_1$  qui ont une action inotrope positive [6].

Les récepteurs  $\alpha_2$  sont essentiellement **pré-synaptiques** et jouent un rôle dans la régulation de la neurotransmission, exerçant un **rétrocontrôle négatif** sur la sécrétion de noradrénaline. Les récepteurs  $\alpha_2$  sont couplés à l'adénylate cyclase mais par l'intermédiaire de la sous-unité  $G_i$  ( $\alpha$  : inhibitrice) de la protéine G. Dans ce cas, l'activité de l'enzyme est réprimée et la concentration d'AMPc diminue à l'intérieur de la cellule. Cette baisse inhibe ou ralentit les phosphorylations dépendantes de l'AMPc. Il existe également des récepteurs  $\alpha_2$  **post-synaptiques** au niveau des **vaisseaux**, des **plaquettes** et de l'**utérus** ; leur stimulation engendre des **effets similaires à celle des récepteurs  $\alpha_1$** . Ce serait par le biais d'un canal dépendant du calcium que les agonistes  $\alpha_2$  agiraient sur le lit vasculaire.

### **3 - Régulation des récepteurs adrénérgiques**

**L'exposition prolongée à un agoniste adrénérgique** endogène ou exogène aboutit à une **diminution progressive de l'effet produit**. Elle correspond à une baisse de l'affinité du récepteur pour l'agoniste et du nombre de récepteurs sur la membrane, probablement par l'intermédiaire des récepteurs au niveau cytosolique [83].

Récepteurs Organes	$\alpha_1$ activation phospholipase C	$\alpha_2$ inhibition adénylcyclase	$\beta_1$ activation adénylcyclase	$\beta_2$ activation adénylcyclase
Coeur	• inotrope +	pré-synaptique : $\searrow$ libération de noradrénaline	• inotrope + • chronotrope + • dromotrope + • bathmotrope +	• inotrope + • chronotrope + • pré-synaptique : $\nearrow$ libération de noradrénaline
Vaisseaux	vasoconstriction	• vasoconstriction (effet plus lent) • pré-synaptique : $\searrow$ libération de noradrénaline		vasodilatation
Bronches	bronchoconstriction (en pathologie)	pré-synaptique : $\searrow$ libération de noradrénaline		bronchodilatation
Tube digestif	• $\searrow$ péristaltisme • $\searrow$ sécrétions	• $\searrow$ péristaltisme • $\searrow$ sécrétions		
Utérus	contraction			relaxation
Plaquettes	agrégation	agrégation		
Oeil	mydriase (contraction du dilatateur iridien)			
Métabolisme		$\searrow$ sécrétion d'insuline	• $\nearrow$ glycémie • $\nearrow$ acides gras libres • $\nearrow$ lactates	• $\searrow$ kaliémie • $\nearrow$ sécrétion d'insuline

Tableau n° 12 : Effets des récepteurs adrénergiques sur les organes [3]

### D - Les récepteurs dopaminergiques [3]

Les récepteurs dopaminergiques, qui peuvent être pré-synaptiques et post-synaptiques, sont au nombre de cinq et appartiennent à deux familles, les groupes de récepteurs de la famille D<sub>1</sub> (sous-types D<sub>1</sub> et D<sub>5</sub>) et de la famille D<sub>2</sub> (sous-types D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) [3].

Les récepteurs dopaminergiques sont distincts des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  et sont particulièrement importants dans le cerveau ainsi qu'au niveau mésentérique et rénal. Cependant, il est probable que la répartition périphérique de ces récepteurs soit beaucoup plus large. Au niveau du **rein**, on retrouve surtout des récepteurs **DA<sub>1</sub>**, mais également **DA<sub>2</sub>**, situés au niveau des **vaisseaux**, où leur stimulation détermine une **vasodilatation** et une **augmentation du flux sanguin**. Au niveau du **tube rénal**, des récepteurs **DA<sub>1</sub>** et **DA<sub>2</sub>** ont été identifiés à la fois sur la bordure en brosse et sur la membrane basale de la cellule tubulaire. Leur **stimulation** se solde globalement par une **augmentation de la diurèse et de la natriurèse**.

Au niveau des territoires **splanchniques** et **mésentériques**, des récepteurs **DA<sub>1</sub>** sont situés au niveau vasculaire et leur stimulation induit une **élévation des flux sanguins** dans les territoires concernés. Des récepteurs dopaminergiques ont été également mis en évidence au niveau de certains éléments du tube digestif tels que la paroi gastrique ou le pancréas exocrine.

Des récepteurs **DA<sub>1</sub>** ont été décrits sur des **vaisseaux à destinée cérébrale**, leur stimulation entraînant une **vasodilatation**.

Au niveau du **système sympathique périphérique**, des récepteurs **DA<sub>2</sub>** sont situés en **post-synaptique**, leur stimulation entraîne une **diminution de la sécrétion de noradrénaline**. Au niveau du **système nerveux central**, il existe une **interaction fonctionnelle entre récepteurs DA<sub>1</sub> et DA<sub>2</sub>** : les récepteurs **DA<sub>1</sub>** modulent l'expression des récepteurs **DA<sub>2</sub>**. Au niveau de la périphérie, il ne semble pas exister de données sur une possible interaction entre les récepteurs [6].



## **E - L'adrénaline**

L'adrénaline est synthétisée par la **médullosurrénale** en réponse à une stimulation du système nerveux sympathique. Elle agit directement sur les récepteurs  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  et  $\beta_2$  **adrénergiques** [81].

### **1-Les effets de l'adrénaline**

#### **a - Pression sanguine**

L'adrénaline est l'un des médicaments **vasopresseurs** les plus puissants connus à ce jour [44]. Elle associe de façon variable et en fonction de la dose des effets  $\alpha$  et  $\beta$  [83].

A **faibles doses** ( $0,01 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), l'effet principal de l'adrénaline est une stimulation des récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques, qui entraîne une **vasodilatation artérielle systémique et pulmonaire** et une **diminution de la pression artérielle** [81, 83]. Cet effet est dû à une sensibilité plus grande à l'adrénaline des récepteurs  $\beta_2$ -vasodilatateurs que celle des récepteurs  $\alpha$ -vasoconstricteurs et des  $\beta_1$ -inotropes positifs [44, 83].

Lorsqu'une **dose pharmacologique** est administrée rapidement par voie intraveineuse, la **pression artérielle** atteint rapidement un **pic d'élévation proportionnelle à la dose**. Cette augmentation prédomine au niveau de la pression systolique. Alors que l'effet s'estompe, la pression moyenne peut descendre en dessous de la normale avant de revenir au niveau témoin. Le mécanisme de l'élévation de la pression sanguine due à l'adrénaline est triple : une stimulation directe au niveau du myocarde qui augmente la force de contraction du ventricule (effet inotrope positif) ; une augmentation de la fréquence cardiaque (effet chronotrope positif) et une vasoconstriction au niveau de nombreux lits vasculaires, et plus particulièrement au niveau des vaisseaux précapillaires de la peau, des muqueuses et des reins associée à une constriction marquée des veines. La **fréquence cardiaque**, après une **accélération**, **peut nettement s'abaisser** au moment du pic d'élévation de la pression artérielle en raison d'une décharge vagale compensatrice [44].

A une **posologie supérieure à  $0.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$** , l'effet vasoconstricteur artériel et veineux, lié à la stimulation  $\alpha$ -adrénergique, devient prédominant, tandis que les effets

$\beta$ -adrénergique persistent. Les **pressions systolique et diastolique augmentent**, mais l'effet sur le débit cardiaque est variable selon les capacités du myocarde à faire face à l'augmentation de la postcharge [81].

#### *b - Les effets vasculaires*

Le principal effet vasculaire de l'adrénaline s'exerce sur les **plus petites artérioles** et sur les **sphincters précapillaires**, bien que les veines et les grosses artères répondent aussi au médicament. Les divers lits vasculaires réagissent différemment, ce qui entraîne une redistribution importante du débit vasculaire.

L'adrénaline injectée provoque une **diminution sensible du débit cutané**, avec une vasoconstriction des vaisseaux précapillaires et des veinules liée à l'activation des récepteurs  $\alpha$ . La vasoconstriction est responsable d'une baisse sensible du débit sanguin au niveau des mains et des pieds.

Le **débit sanguin au niveau du muscle squelettique est augmenté** aux doses thérapeutiques. Ceci s'explique par un puissant effet vasodilatateur lié aux récepteurs  $\beta_2$ , et qui n'est que partiellement contrebalancé par une action vasoconstrictrice des récepteurs  $\alpha$  qui sont aussi présents au niveau du lit vasculaire.

Aux doses thérapeutiques, l'adrénaline **modifie peu la circulation cérébrale** : le flux augmente en fonction de la pression artérielle moyenne, le médicament n'a pas d'action vasoconstrictrice significative sur les artérioles cérébrales. Les mécanismes d'autorégulation ont pour effet de limiter l'augmentation du débit sanguin cérébral résultant de l'élévation de la pression sanguine [44].

L'adrénaline à faibles doses, **n'élève pas le débit sanguin rénal**. Pour des doses supérieures à  $1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , les résistances vasculaires rénales augmentent et le débit sanguin rénal diminue parallèlement mais, la filtration glomérulaire est peu modifiée, la fraction filtrée étant majorée [6]. L'excrétion de sodium, de potassium et de chlore est diminuée et la sécrétion de rénine augmente en raison d'une action directe de l'adrénaline sur les récepteurs  $\beta_1$  au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire [2, 83].

Les **pressions artérielles et veineuses sont augmentées**. Bien qu'une vasoconstriction pulmonaire directe survienne, la redistribution du sang à partir de la circulation systémique vers la circulation pulmonaire, provoquée par la constriction de la musculature plus puissante des grosses veines systémiques, joue incontestablement un rôle important dans l'**augmentation de la pression pulmonaire**. Des concentrations très élevées d'adrénaline peuvent provoquer un œdème pulmonaire [44].

Le **débit coronaire augmente** pour des doses qui ne provoquent pas d'hypertension artérielle systémique [2]. Cette augmentation met en jeu deux facteurs. Le premier est représenté par l'augmentation relative de la durée de la diastole lorsque la fréquence cardiaque est la plus élevée ; ceci est partiellement inhibé par la baisse du débit sanguin durant la systole en raison de l'accroissement de la force de contraction du myocarde et de celui de la compression mécanique s'exerçant au niveau des vaisseaux coronaires. L'élévation du débit au cours de la diastole est encore accrue si la pression aortique est augmentée par l'adrénaline, et, par voie de conséquence, le débit coronaire total peut être majoré. Le second facteur repose sur un effet dilatateur métabolique qui résulte de l'élévation de la force de contraction du myocarde et de sa consommation en oxygène provoquée par les effets directs de l'adrénaline sur les myocytes cardiaques. Cette vasodilatation est due en partie à la libération d'adénosine à partir des myocytes cardiaques et elle masque un effet vasoconstricteur direct de l'adrénaline résultant de l'activation des récepteurs  $\alpha$  des vaisseaux coronaires [44]. Cependant, cette augmentation du débit coronaire est souvent insuffisante pour assurer l'élévation de la demande en oxygène en cas de sténoses coronarienne [2].

### *c - Les effets cardiaques*

L'adrénaline est un **puissant stimulant cardiaque**. Elle agit directement sur les récepteurs  $\beta_1$  qui prédominent au niveau du **myocarde** ainsi que sur les **cellules du tissu de contrôle de l'automatisme et de la conduction** ; les récepteurs  $\beta_2$  et  $\alpha$  sont aussi présents au niveau du cœur. La **fréquence cardiaque augmente** et le **rythme cardiaque est souvent modifié**. La systole cardiaque est raccourcie et plus puissante, le débit cardiaque est augmenté et le travail cardiaque ainsi que la consommation d'oxygène du cœur sont nettement augmentés. L'efficacité cardiaque (équivalente au travail par rapport à la consommation d'oxygène) est diminuée. Les effets directs de l'adrénaline comportent une augmentation de la force contractile (**inotrope positif**), une accélération de l'élévation de la tension isométrique, une augmentation

de la vitesse de relaxation, une diminution d'apparition du pic de tension, un accroissement de l'excitabilité (**bathmotrope positif**), une accélération du nombre de battements spontanés et une induction de l'automatisme (**chronotrope positif**) dans les zones cardiaques spécialisées [44].

L'accélération de la fréquence cardiaque est le fait d'un raccourcissement de la systole, sans modification de la durée de la diastole. Ainsi, l'activation des récepteurs  $\beta$  accélère la vitesse de relaxation du muscle ventriculaire. L'effet chronotrope positif est lié à une accélération de la phase de dépolarisation lente des cellules nodales sino-auriculaires qui survient au cours de la diastole [2, 44]. Ainsi, le potentiel transmembranaire des cellules « pace-maker » atteint plus rapidement le seuil de déclenchement du potentiel d'action. L'amplitude de ce potentiel et la vitesse maximale de dépolarisation sont ainsi accrues. Une modification de l'emplacement du « pace-maker » à l'intérieur du noeud sino-auriculaire se produit souvent, en raison de l'activation de cellules pace-maker à l'état de repos. L'adrénaline accélère aussi la vitesse de dépolarisation au niveau des fibres de Purkinje et peut ainsi activer les cellules « pace-maker » au repos. Des extrasystoles ventriculaires, une tachycardie ou même une fibrillation peuvent être favorisées par une libération d'adrénaline endogène lorsque le cœur a été sensibilisé à son action par certains anesthésiques ou en cas d'infarctus du myocarde. Les  $\alpha$ -bloquants ont un rôle protecteur vis-à-vis des troubles du rythme cardiaque provoqués par l'adrénaline au cours de l'anesthésie ; cette protection est due en partie à la suppression de l'élévation de la pression artérielle (qui sensibilise le myocarde aux rythmes ectopiques provoqués par l'adrénaline).

L'adrénaline raccourcit la période réfractaire au niveau du noeud auriculo-ventriculaire, bien que les doses qui ralentissent le cœur par une décharge vagale réflexe puissent indirectement l'allonger. Une baisse de la fréquence sinusale et de la conduction auriculo-ventriculaire sous l'effet d'une décharge vagale joue vraisemblablement un rôle dans les arythmies ventriculaires dues à l'adrénaline (puisque les médicaments qui inhibent l'effet vagal exercent un rôle protecteur). L'action de l'adrénaline en tant que stimulant de l'automatisme cardiaque et comme facteur favorisant les arythmies est inhibée par certains  $\beta$ -bloquants tels que le propranolol AVLOCARDYL<sup>®</sup>. Toutefois, les récepteurs  $\alpha_1$  sont présents dans de nombreuses régions du cœur, et leur activation provoque un allongement de la période réfractaire et une augmentation de la force contractile du myocarde (effet inotrope positif).

Sont observées des modifications de l'E.C.G. identiques à celles qui surviennent chez les patients présentant une angine de poitrine lors de crises douloureuses spontanées ou induites par l'adrénaline. Ces modifications électriques ont donc été attribuées à l'ischémie myocardique. L'adrénaline, comme les autres catécholamines, peut également provoquer la mort des cellules myocardiques, notamment après perfusion veineuse [44].

#### *d - Effets sur les muscles lisses [44]*

Les effets de l'adrénaline sur les muscles lisses de divers organes et systèmes sont fonction du type de récepteurs adrénergiques au niveau du muscle.

Le **muscle lisse gastro-intestinal** est, en général, **relaxé** par l'adrénaline. Cet effet est dû à l'activation des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ . Le tonus intestinal ainsi que la fréquence et l'amplitude des contractions spontanées sont diminuées. L'estomac est habituellement relaxé et les **sphincters pylorique et iléocæcal** sont **contractés**, mais ces effets dépendent du tonus musculaire pré-existant. Si celui-ci est déjà élevé, l'adrénaline provoque une relaxation, s'il est faible, une contraction.

La réponse du **muscle utérin** à l'adrénaline varie en fonction de la phase du cycle sexuel, de l'état de gestation et de la dose administrée. L'utérus humain contient des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta_2$ . En fin de grossesse, l'adrénaline inhibe le tonus et les contractions utérines. Les agonistes  $\beta_2$  sélectifs, tels que la terbutaline BRICANYL® ou le salbutamol SALBUMOL®, sont employés pour retarder un travail prématuré.

L'adrénaline entraîne une **relaxation du muscle de la vessie** par l'intermédiaire d'une activation des récepteurs  $\beta_2$  et une **contraction du trigone et des muscles sphinctériens** grâce à son effet agoniste  $\alpha$ . Ceci peut expliquer une difficulté de la miction et contribuer à une rétention d'urine.

#### *e - Effets respiratoires [44]*

Par activation des récepteurs  $\beta_2$  du muscle lisse bronchique, l'adrénaline exerce une action **bronchodilatatrice** puissante, particulièrement lorsque ce muscle est contracté en raison d'une pathologie telle que l'asthme, ou en réponse à des médicaments ou à d'autres substances autacoïdes. Dans ces conditions, l'adrénaline a un effet thérapeutique important en tant qu'agoniste de substances bronchodilatatrices.

Les effets bénéfiques de l'adrénaline, administrée en aérosol, dans le traitement de l'asthme peuvent aussi s'expliquer par l'inhibition de la libération par les mastocytes des médiateurs de l'inflammation provoquée par la réaction antigénique et, à un degré moindre, par la diminution des sécrétions bronchiques et de la congestion au niveau des muqueuses. La diminution des sécrétions mastocytaires est liée aux récepteurs  $\beta$ , tandis que les effets sur la muqueuse sont liés aux récepteurs  $\alpha$ .

Cependant, l'adrénaline stimulant également les récepteurs  $\beta_1$ , une tachycardie, des arythmies et l'aggravation d'une angine de poitrine peuvent survenir.

### *f-Effets métaboliques*

L'adrénaline a de nombreux effets sur les processus métaboliques. La **glycémie s'élève**. Elle augmente la glycogénolyse hépatique, ce qui provoque une élévation de la libération de glucose dans la circulation. L'effet stimulant de l'adrénaline sur la glycogénolyse de nombreux tissus et dans de nombreuses espèces implique les récepteurs  $\beta$ . La sécrétion d'insuline est inhibée par l'intermédiaire d'une interaction avec les récepteurs  $\alpha_2$  et augmentée par l'activation des récepteurs  $\beta_2$ , l'effet qui prédomine avec l'adrénaline est l'inhibition. La sécrétion de glucagon (hormone hyperglycémisante) est augmentée en raison d'une action sur les récepteurs  $\beta$  des cellules  $\alpha$  des îlots du pancréas. L'adrénaline diminue aussi la captation du glucose par les tissus périphériques, au moins en partie en raison de ses effets sur la sécrétion d'insuline [44].

Une **augmentation de la lactacidémie** est également constatée [2].

L'adrénaline **élève les concentrations d'acides gras libres** dans le sang en stimulant les récepteurs  $\beta_3$  au niveau des adipocytes. Il en résulte une activation de la triglycéride lipase, qui accélère la dégradation des triglycérides avec formation d'acides gras libres et de glycérol. L'adrénaline a un **effet calorigénique** marqué ; le métabolisme de base augmente de 20 % à 30 % aux doses conventionnelles ce qui se traduit par une augmentation identique de la concentration en oxygène. Cet effet est principalement dû au métabolisme des triglycérides dans le tissu adipeux brun, qui aboutit à une augmentation des substances oxydées [44].

L'activation des adrénorécepteurs  $\beta_2$  par l'adrénaline favorise l'entrée de potassium et de phosphore à l'intérieur des cellules et peut induire une **hypokaliémie et/ou une hypophosphorémie** [81].

### *g - Autres effets [44]*

Aux doses usuelles, l'adrénaline **ne modifie pas de façon significative le volume plasmatique ou l'hématocrite dans les conditions normales**, bien que de telles doses soient considérées comme ayant des effets variables en cas de choc, d'hémorragie, d'hypotension ou d'anesthésie. A fortes concentrations, l'adrénaline entraîne une hyperleucocytose, en partie due à une démargination des leucocytes sanguins séquestrés à l'écart de la circulation générale. Une éosinophilie est également observée. La coagulation sanguine est accélérée, probablement en raison d'une augmentation de l'activité du facteur V.

Les **effets de l'adrénaline sur les glandes endocrines ne sont pas significatifs**, la sécrétion de nombreuses glandes est habituellement inhibée ; en partie en raison de la diminution du débit sanguin découlant de la vasoconstriction. Cependant, l'adrénaline stimule la sécrétion lacrymale ainsi qu'une faible sécrétion muqueuse par les glandes salivaires. La piloérection et la sudation (activation des récepteurs  $\alpha_1$  de la peau) sont peu importantes après administration d'adrénaline par voie générale.

Le muscle dilatateur pupillaire radial de l'iris contient des récepteurs  $\alpha$  dont l'activation par l'adrénaline provoque une **mydriase**. Les agonistes  $\alpha$  augmentent l'écoulement de l'humeur aqueuse hors de l'œil ce qui entraîne une **baisse de la pression intra-oculaire**. Les stimulants  $\beta_2$  relâchent le muscle ciliaire à un degré insignifiant (gêne mineure de l'accommodation).

### **2 - Effets indésirables**

L'adrénaline peut provoquer des effets indésirables tels que **peur, anxiété, états de tension, agitation, céphalées pulsatiles, tremblements, faiblesse musculaire, somnolence, pâleur, gêne respiratoire et palpitations**. Ces effets disparaissent rapidement sous l'effet du repos, du maintien au calme, allongé, et en rassurant le patient. Les sujets hyperthyroïdiens et les hypertendus sont particulièrement exposés à ce type d'effets ainsi qu'à l'action hypertensive de l'adrénaline. Chez les individus névrotiques, les symptômes qui pré-existent peuvent être aggravés par l'adrénaline.

L'utilisation de fortes doses ou l'injection accidentelle et rapide d'adrénaline peuvent entraîner une **hémorragie cérébrale** secondaire à l'augmentation brutale de la pression sanguine.

Des **arythmies ventriculaires** peuvent survenir après l'administration d'adrénaline. Une fibrillation est favorisée par l'utilisation de ce médicament au cours de l'anesthésie avec des substances halogénées hydrocarbonées ou chez les patients présentant une pathologie cardiaque. L'adrénaline doit être employée avec une grande prudence chez les patients ayant un asthme bronchique ancien avec emphysème et, dont l'âge correspond à un risque de pathologie cardiaque dégénérative. Les patients coronariens peuvent présenter des crises angineuses après administration d'adrénaline [44].

Il existe un risque de **nécrose tissulaire** au point de ponction [15].

### **3 - Indications**

L'adrénaline est le traitement de référence de l'**arrêt cardio-circulatoire** et du **choc anaphylactique**. L'action bénéfique de l'adrénaline dans la réanimation de ces inefficacités circulatoires est surtout liée à la vasoconstriction périphérique de la stimulation  $\alpha$ -adrénergique. Dans l'arrêt cardiaque, la voie endotrachéale est une alternative à la voie intraveineuse [81].

En **aérosol**, elle est indiquée aussi dans le traitement de l'**œdème de la glotte** et de la **crise d'asthme sévère** ainsi que dans l'asthme aigu grave [3, 15].

L'adrénaline présente donc l'avantage de pouvoir être administrée par différentes voies.

### **4 - Posologies** [15]

#### **ADULTE**

- Etat de choc : débiter par **0,05  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$**  en augmentant progressivement les doses toutes les **15 minutes** jusqu'à obtention d'une pression artérielle optimale.
- Arrêt cardiaque :
  - *I.V.D.* : **1 mg** toutes les **3 minutes** (on peut augmenter progressivement jusqu'à 3 mg par injection).



- *Intratrachéale* : **2,5 mg à 3 mg** dilués dans 10 ml de NaCl 0,9 % en attendant la voie veineuse
- Asthme aigu grave
  - *S.C.* : **0,25 mg** en attendant la nébulisation
  - *Nébulisation* : **2 mg** dans 3 ml de NaCl 0,9 % (gaz vecteur O<sub>2</sub>= 6 L.min<sup>-1</sup>)
  - *I.V.* : **1 µg.min<sup>-1</sup> à 4 µg.min<sup>-1</sup>** à augmenter en fonction de la clinique

## ENFANT

- Arrêt cardiaque :
  - *I.V.*: **10 µg.kg<sup>-1</sup> / 5 min**
  - *Intratrachéale*: **30 µg.kg<sup>-1</sup> / 5 min et jusqu'à 100 µg.kg<sup>-1</sup>**

### 5 - Modalités d'administration

L'adrénaline (ADRENALINE®) est disponible en ampoules de 1 ml à 0,025 % et 0,05 % contenant respectivement 0,25 mg et 0,5 mg d'adrénaline, en ampoules de 1 ml et 5 ml à 0,1 % contenant respectivement 1 mg et 5 mg d'adrénaline et en solution à 0,5 % en ampoules de 2 ml contenant 10 mg d'adrénaline [81]. En pratique courante, sont à retenir les ampoules de 1 ml dosées à 1 mg et les ampoules de 5 ml dosées à 5 mg [6]. L'adrénaline est **instable en solution alcaline** et doit être **conservée à l'abri de la lumière** [81]. Sa durée de conservation est de **18 mois** [2].

L'adrénaline peut être administrée par voie intraveineuse directe, en bolus. L'effet obtenu étant de courte durée, son maintien nécessite une perfusion continue, administrée au mieux sur un cathéter veineux central. Lorsqu'une perfusion vectrice est utilisée, son débit doit être maintenu **constant**.

Les effets sur le rythme cardiaque, la pression artérielle et la fonction rénale doivent être régulièrement monitorés [81].

## 6 - Contre-indications [2]

### a - Absolues

Il n'existe aucune contre-indication absolue dans le choc anaphylactique ou l'arrêt cardiaque. Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas :

- d'allergie aux sulfites (excipients) sauf si le pronostic vital est en jeu
- troubles du rythme (surtout ventriculaire)
- cardiomyopathie obstructive

### b - Relatives

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez l'insuffisant coronarien.

## 7 - Interactions médicamenteuses [2, 15]

L'association de l'adrénaline est **déconseillée** avec :

- les **anesthésiques volatils halogénés** : troubles du rythme ventriculaire graves,
- les **antidépresseurs imipraminiques, sérotoninergiques-noradrénergiques** (milnacipran IXEL<sup>®</sup>, venlafaxine EFFEXOR<sup>®</sup>) : hypertension paroxystique avec possibilité de troubles du rythme (inhibition de l'entrée d'adrénaline et de noradrénaline dans la fibre sympathique).

Il existe une **précaution d'emploi** avec les **I.M.A.O.** : risque d'augmentation de l'action pressive par suppression d'un des modes d'inactivation de l'adrénaline dans l'organisme.

## F - La noradrénaline

La noradrénaline est le **neurotransmetteur naturel du système nerveux sympathique** [81]. Elle est libérée par les nerfs adrénergiques post-ganglionnaires des mammifères. Elle représente 10 % à 20 % de la quantité de catécholamines contenues dans la médullosurrénale [44]. Elle est rapidement éliminée du plasma (demi-vie d'élimination de 2 à

2,5 minutes) par catabolisme hépatique et rénal et par recaptage et dégradation au niveau d'effecteurs neuronaux et extraneuronaux [81]

### 1 - Propriétés pharmacologiques [44]

Les actions pharmacologiques de la noradrénaline et de l'adrénaline ont été comparées *in vitro* et *in vivo*. Toutes deux sont des agonistes directs vis-à-vis des cellules effectrices, et leurs actions diffèrent principalement du point de vue de leur activité relative comme stimulant des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta_2$ . Ils sont approximativement équivalents en tant que stimulants des récepteurs  $\beta_1$ . La noradrénaline est un puissant agoniste des récepteurs  $\alpha$ , mais n'a que peu d'effet sur les récepteurs  $\beta_2$ ; toutefois, elle est un peu moins efficace que l'adrénaline sur les récepteurs  $\alpha$  de nombreux organes.

### 2 - Effets cardio-vasculaires

Son effet sur le système cardio-vasculaire résulte de son action directe sur les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta_1$  adrénergiques, l'effet agoniste  $\alpha$ -adrénergique étant **très puissant** et prédominant sur l'effet  $\beta_1$  [81].

La stimulation  $\alpha$ -adrénergique est responsable d'une **augmentation de la pression artérielle systolique et diastolique** par élévation des résistances périphériques. Cette dernière entraîne une **diminution du débit sanguin au niveau du rein, du foie** et, en général, des **muscles squelettiques** [44, 81]. Il est important de noter que lorsque la noradrénaline est administrée pour corriger une hypotension artérielle profonde, elle peut améliorer le débit sanguin rénal en rétablissant une pression de perfusion suffisante, sauf en cas de diminution importante du débit sanguin rénal, la vitesse de filtration glomérulaire reste constante [44]. La constriction veineuse importante participe à l'augmentation des résistances périphériques totales et favorise la mobilisation du sang du secteur veineux vers le cœur [81].

Le **débit sanguin coronaire** est significativement **augmenté**, vraisemblablement en raison d'une dilatation coronaire d'origine indirecte et de l'élévation de la pression sanguine. Cependant, les patients présentant un angor de Prinzmetal peuvent être particulièrement sensibles aux effets  $\alpha$ -adrénergiques vasoconstricteurs de la noradrénaline, de l'adrénaline et d'une stimulation nerveuse sympathique. Chez de tels patients, la noradrénaline endogène ou

exogène peut provoquer une diminution du débit coronaire. Ils peuvent présenter un angor de repos même en l'absence d'athérosclérose, et la diminution du débit coronaire peut suffire à provoquer un infarctus du myocarde.

Le **débit cardiaque** reste **inchangé ou diminue**, et les résistances périphériques totales augmentent. L'activité vagale réflexe compensatrice provoque un ralentissement de la fréquence cardiaque (**effet chronotrope négatif**) en dépassant l'action cardio-accélétratrice directe, et le volume d'éjection augmente [44]. Des bradycardies réflexes sont observées plus fréquemment avec l'adrénaline mais les troubles du rythme sont moins fréquents avec celle-ci (**effet bathmotrope moins intense**) [6, 81].

Le **travail cardiaque et la consommation du myocarde en oxygène (MVO<sub>2</sub>)** **augmentent** d'une façon importante sans augmentation du débit du fait de l'augmentation majeure de la postcharge vasculaire. Classiquement, l'utilisation de la noradrénaline n'est pas conseillée en cas d'ischémie coronarienne ou de lésions significatives des artères coronaires [6].

Le **volume sanguin circulant diminue** : il y a passage d'eau dans les espaces extracellulaires par suite d'une veinoconstriction [44, 83].

La noradrénaline provoque une **vasoconstriction artérielle pulmonaire**, qui peut être majeure chez les sujets ayant une hypertension artérielle pulmonaire et conduire à une défaillance ventriculaire droite [81].

### **3 - Autres effets**

Les effets métaboliques de la noradrénaline sont de même nature mais **moins marqués que ceux de l'adrénaline**, l'**hyperglycémie** en particulier est **peu importante** [6, 81]. Ils surviennent lors de l'utilisation de fortes doses [44].

Chez la **femme enceinte**, la noradrénaline **augmente la fréquence des contractions utérines**. Son action sur les autres fibres musculaires lisses est modérée. Les autres effets à type de palpitations, pâleur, anxiété, céphalées, tremblements sont moins fréquents qu'avec l'adrénaline [81].

#### 4 - Effets indésirables

Les effets indésirables de la noradrénaline sont identiques à ceux de l'adrénaline, mais ils sont habituellement **moins marqués** et **moins fréquents**. Les plus souvent rencontrés sont : **anxiété, gêne respiratoire, sensation de battements cardiaques lents et puissants, céphalées transitoires** [44]. Les effets secondaires les plus importants sont la conséquence même de l'action cardio-vasculaire. La vasoconstriction peut entraîner, au niveau des extrémités, des **lésions ischémiques, irréversibles**, insensibles une fois qu'elles sont constituées aux  $\alpha$ -bloquants, se compliquant de nécroses distales. L'effet dromotrope positif peut être responsable de **troubles de la conduction**. Une hyperexcitabilité peut se manifester par des **extrasystoles ventriculaires et supraventriculaires**, une **tachycardie** rarement ventriculaire. La fibrillation ventriculaire demeure exceptionnelle [6]. Les doses usuelles ou un surdosage entraînent chez les patients anormalement sensibles (par exemple hyperthyroïdiens) une hypertension sévère avec céphalées, photophobie, douleur rétrosternale en coup de poignard, pâleur, hypersudation et vomissements.

Il existe un risque de **nécrose en cas d'extravasation** du médicament lors de son injection intraveineuse. Les perfusions doivent être réalisées à la partie supérieure du membre, de préférence à l'aide d'un cathéter central. L'utilisation de la noradrénaline comporte toujours le risque d'**hypoperfusion d'organes vitaux** [44].

#### 5 - Indications [81]

L'indication principale de la noradrénaline est la **correction d'une hypotension** liée à une anomalie du tonus vasculaire, comme dans le choc septique. Elle présente l'avantage de peu modifier la fréquence cardiaque, mais il faut se rappeler qu'elle augmente de façon importante les conditions de charge ventriculaire, sans exercer d'effet inotrope positif net. Son retentissement sur le débit cardiaque et sur les perfusions d'organes doit donc être impérativement monitoré.

## **6 – Posologies** [15, 81]

La posologie initiale est comprise entre  $0,02 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  et  $0,1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , augmentée progressivement jusqu'à  $1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  à  $3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ .

## **7 - Modalités d'administration**

La noradrénaline (NORADRENALINE<sup>®</sup>, LEVOPHED<sup>®</sup>) est disponible en ampoules de 4 ml contenant 8 mg de tartrate de noradrénaline. Son délai et sa durée d'action étant très courts, elle doit s'administrer en perfusion continue, sur une voie veineuse centrale en raison du risque de nécrose tissulaire en cas d'extravasation. Comme les autres catécholamines, elle est **instable en milieu alcalin** [6, 81]. Elle doit être utilisée uniquement après dilution dans du glucosé isotonique à 5 % [69].

## **8 - Contre-indications** [69]

Les **contre-indications absolues** sont les suivantes :

- troubles du rythme cardiaque quand ils sont responsables de collapsus
- insuffisance coronarienne aiguë
- infarctus du myocarde récent.

Elle est contre-indiquée chez les patients hypotendus dont le collapsus est lié à une hypovolémie, sauf en cas d'urgence pour maintenir la perfusion des artères coronaires et cérébrales jusqu'à ce qu'une technique de remplacement du volume sanguin puisse être mise en place.

## **9 - Interactions médicamenteuses** [69]

Elles sont **identiques aux interactions médicamenteuses de l'adrénaline** c'est-à-dire : son association est déconseillée avec les anesthésiques volatils halogénés, les antidépresseurs imipraminiques et les antidépresseurs sérotoninergiques-noradrénergiques. Il existe une précaution d'emploi avec les I.M.A.O.

## G - La dopamine

### 1 - Pharmacologie

La dopamine est le précurseur de la noradrénaline dans la cascade de synthèse des catécholamines endogènes. C'est un neurotransmetteur présent dans le système nerveux central et périphérique. Après administration intraveineuse, la dopamine est **rapidement éliminée** du plasma (demi-vie d'élimination de 6 à 9 minutes), mais il existe une **variabilité interindividuelle** importante, notamment en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, qui s'accompagne de la diminution de la clairance [44, 81].

Elle stimule les **récepteurs de la dopamine**, les  $\beta_1$  et les  $\alpha$ . Comme les autres catécholamines, elle n'a pas d'action centrale car elle ne passe pas la barrière hémato-encéphalique [83].

### 2 - Effets cardio-vasculaires

Les effets hémodynamiques observés lors d'une administration par voie intraveineuse résultent d'une action sympathomimétique directe par stimulation dose-dépendante des récepteurs  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  et  $\beta_2$  ainsi que les récepteurs dopaminergiques ( $DA_1$  et  $DA_2$ ), mais aussi indirecte par libération de noradrénaline. **L'effet de la dopamine diffère selon la dose administrée** [81]. Les effets dopaminergiques sont présents dès  $2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . L'augmentation de la dose n'augmente pas ces effets qui disparaissent pour une dose supérieure à  $5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . Les effets  $\beta$  apparaissent pour une dose de  $2,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  et augmentent en fonction de la dose. Cet effet semble croissant jusqu'à des doses d'environ  $30 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . La stimulation des récepteurs  $\alpha$  débute pour des doses comprises entre 12 et  $15 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  l'effet presseur devient alors dose-dépendant [6].

La dopamine à **dose dopaminergique** ou rénale ( $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  à  $3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) **augmente de façon expérimentale le débit sanguin rénal**. De nombreuses études, dont l'objectif était de prouver une amélioration de la fonction rénale, ont été réalisées. Les études contrôlées n'ont jamais pu démontrer une différence significative sur la fonction rénale chez les patients recevant de la dopamine à dose dopaminergique [47].

A des **doses un peu plus élevées** ( $5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  à  $12 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ), la dopamine exerce un effet **inotrope positif** sur le myocarde, par l'intermédiaire d'une action sur les récepteurs  $\beta_1$ -adrénergiques. La dopamine provoque, de plus, une **libération de noradrénaline** à partir des terminaisons nerveuses, ce qui contribue aux effets cardiaques [44]. Par l'effet inotrope positif, la dopamine entraîne une **augmentation du volume d'éjection ventriculaire gauche** responsable de l'**élévation du débit cardiaque** [6]. A ces doses, la fréquence cardiaque ou la tension artérielle ne sont pas modifiées de façon notable [83]. L'effet tachycardisant apparaît au-delà de la dose de  $12 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  [6].

A des **doses fortes** (supérieures à  $12 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ), la dopamine stimule les récepteurs vasculaires  $\alpha_1$ -adrénergiques entraînant une **vasoconstriction artérielle et veineuse** [6, 44]. Cet effet est responsable d'une **élévation des pressions de remplissage ventriculaires, des résistances vasculaires systémiques et de la pression artérielle** [81]. La vasoconstriction est responsable également d'une **baisse de la diurèse et de l'élimination sodée** secondaire à la diminution de la filtration glomérulaire [6]. La stimulation  $\beta$ -adrénergique reste présente mais est également en partie masquée et une **baisse du débit cardiaque** par obstacle à la vidange ventriculaire peut être observée [81].

Comme toutes les catécholamines, la dopamine **augmente la vitesse de conduction dans le tissu nodal auriculaire, le nœud auriculoventriculaire et le faisceau de His** en raccourcissant la période réfractaire ventriculaire. Cependant, cet effet demeure le plus faible de toutes les catécholamines utilisées en pratique clinique.

L'**amélioration de la performance cardiaque** ne s'accompagne que d'une **augmentation faible de la  $\text{MVO}_2$** , largement compensée par l'**augmentation du transport en oxygène**. En effet, l'augmentation du débit coronarien est secondaire pour une faible partie à l'effet  $\beta_2$  vasodilatateur, mais elle est surtout liée à l'effet vasodilatateur induit par l'augmentation de la demande métabolique. Il semble cependant que pour des posologies élevées, en cas de lésions coronariennes, la demande peut être supérieure aux capacités d'adaptation du débit coronaire. Son indication reste donc prudente dans les insuffisances cardiaques d'origine ischémique.

L'action sur la **circulation cérébrale** n'est pas spécifique : **vasodilatation** pour de **faibles doses** (effet inhibé par les neuroleptiques), **vasoconstriction** pour de **fortes doses** par stimulation des récepteurs  $\alpha$  présents surtout sur les gros troncs artériels. L'autorégulation



locale maintient cependant dans certaines limites un débit satisfaisant par des phénomènes de redistribution [6].

### 3 - Autres effets [81]

Les effets non hémodynamiques de la dopamine sont modestes. La stimulation des récepteurs corticaux rénaux **diminue la sécrétion d'aldostérone**. Elle **inhibe la libération de TSH et de prolactine**. Une action directe de la dopamine sur les récepteurs  $\alpha_2$  adrénergiques pancréatiques entraîne une inhibition de la sécrétion d'insuline, la **glycémie s'élève modérément**. Elle **diminue le péristaltisme gastro-intestinal**.

### 4 - Effets indésirables

L'**équilibre hydro-électrolytique** est **modifié** en fonction des pertes en sel et en eau provoquées par la vasodilatation rénale [71]. Avant d'administrer la dopamine, toute hypovolémie doit être corrigée par un remplissage vasculaire adéquat.

Les effets indésirables apparaissent lors d'un **surdosage**, une perfusion de dopamine peut s'accompagner de nausées, vomissements, tachycardie, douleur angineuse, hypertension artérielle et vasoconstriction. En raison de la très courte demi-vie plasmatique de ce médicament, ses effets indésirables disparaissent également rapidement après ralentissement ou arrêt de la perfusion.

L'**extravasation** de volumes importants de dopamine en cours de perfusion peut provoquer des **nécroses ischémiques**. Exceptionnellement, des **nécroses des doigts ou des orteils** ont été observées après des perfusions prolongées [44].

La dopamine exerce un **effet vasoconstricteur sur les vaisseaux pulmonaires**, qui peut être responsable d'une élévation marquée de la pression artérielle moyenne en cas d'hypertension artérielle pulmonaire. De plus, elle favorise la vasoconstriction de zones pulmonaires bien ventilées, et peut ainsi aggraver un shunt intrapulmonaire et majorer une hypoxie [81].

La **diminution de la vascularisation utérine** est présente dès la dose de  $5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , rendant l'administration de la dopamine dangereuse pour les échanges utéroplacentaires [6].

### 5 - Indications

La dopamine est indiquée dans la **correction des troubles hémodynamiques de l'état de choc : cardiogénique, septique, traumatique, hypovolémique**, après restauration de la masse sanguine si nécessaire [44]. Elle est aussi utilisée dans le **bas débit après chirurgie cardiaque à cœur ouvert et dans les chutes tensionnelles importantes** après anesthésie péridurale et rachianesthésie [27].

### 6 - Posologies

Chez l'**adulte**, les posologies utilisées habituellement sont comprises entre **2,5  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  et 10  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$** . Néanmoins elles peuvent être augmentées **jusqu'à 30  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  ou 50  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$**  sous contrôle hémodynamique strict [71]. Il est conseillé de débiter par des doses faibles que l'on augmentera progressivement en fonction de l'évolution des paramètres de surveillance [27].

Chez l'**enfant**, la posologie est de **2,5  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  à 7,5  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$**  [15].

### 7 - Modalités d'administration

Le chlorhydrate de dopamine se présente en ampoules de 200 mg (5 ml) et de 50 mg (5 ml) ou (10 ml). Il se conserve **à l'abri de la lumière**. Il est dilué dans du glucosé à 5 % ou dans du NaCl à 0,9 % avant d'être administré par voie intraveineuse à la seringue électrique (au mieux sur un cathéter central) [15]. Il est **incompatible avec les solutions alcalines** [81].

### 8 - Contre-indications [15]

Les contre-indications à l'administration de dopamine sont les suivantes :

- allergie aux sulfites (excipient)
- extrasystoles ventriculaires nombreuses, tachycardie ventriculaire
- cardiomyopathies obstructives
- phéochromocytome

## 9 - Interactions médicamenteuses [15]

Son association est **déconseillée** avec les anesthésiques volatils halogénés, les antidépresseurs imipraminiques.

Il existe une **précaution d'emploi** avec les I.M.A.O.

### H - La dobutamine

La dobutamine est une catécholamine de **synthèse** [71]. Elle est structurellement proche de la dopamine, mais elle comporte un volumineux substituant aromatique au niveau du groupe aminé [44]. La molécule possède un carbone asymétrique qui donne naissance à deux isomères optiques : **énantiomère (+)** et **énantiomère (-)**.

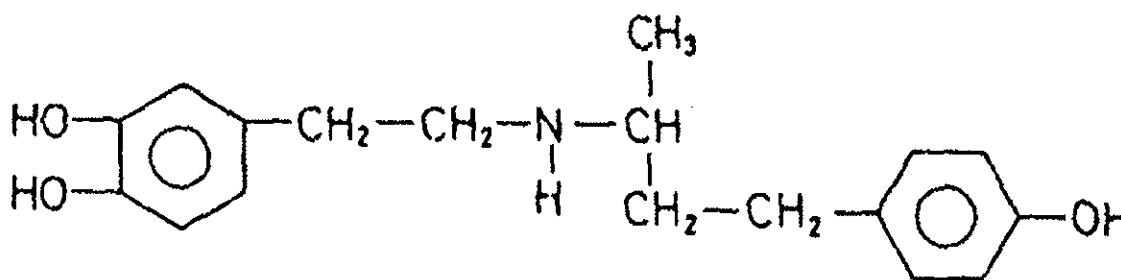


Figure n° 13 : Structure chimique de la dobutamine

Elle a des effets  $\beta_2$  et  $\beta_1$ -adrénergiques et  $\alpha_1$ -agoniste et  $\alpha_1$ -antagoniste. Cette action qui peut paraître paradoxale est liée à la présence des deux énantiomères. L'énantiomère (+) est  $\beta_1$  et  $\beta_2$ -agoniste et  $\alpha_1$ -antagoniste par compétition. L'énantiomère (-) possède une action  $\alpha_1$ -agoniste directe. Cependant la somme des effets  $\beta_2$ ,  $\alpha$ -agonistes et  $\alpha$ -antagonistes laisse une place prépondérante à une résultante vasodilatatrice [6]. A l'inverse de la dopamine, elle n'agit pas sur les récepteurs dopaminergiques et il n'existe pas d'action indirecte au niveau cardiaque par libération de noradrénaline [6, 41].

### I - Pharmacocinétique [71]

La demi-vie d'élimination plasmatique est courte, de l'ordre de deux minutes chez l'homme. La dobutamine est éliminée du plasma par **biotransformation hépatique** en dérivés

glycuroconjugués inactifs et en 3-O-méthyl dobutamine également inactif. La majeure partie de ces métabolites est **excréée dans l'urine** laissant un faible pourcentage dans les fécès.

## 2 - Effets cardiaques [6]

Sa propriété **inotrope positive** puissante est la conséquence principalement d'un effet  $\beta_1$ -adrénergique et  $\alpha_1$ -adrénergique modéré qui ne s'exprime qu'à fortes doses. Cette activation des récepteurs  $\alpha_1$  est spécifique de la dobutamine. L'avantage de la dobutamine est son action **inotrope sans effet chronotrope majeur**.

L'effet chronotrope est dose-dépendant. Chez le sujet sain, et dans l'insuffisance cardiaque aiguë, l'effet tachycardisant est modeste pour des doses de  $2,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  à  $8 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . Il faut généralement des posologies supérieures à  $15 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  pour qu'apparaissent des effets chronotropes marqués. Des études ont montré une **diminution de la période réfractaire de l'oreillette**.

Comme tous les  $\beta_1$ -stimulants, la dobutamine possède un effet **dromotrope positif**.

D'un point de vue théorique, l'**effet bathmotrope positif** de la dobutamine existe en raison de son mécanisme d'action, il demeure cependant très modeste, inférieur à celui de l'adrénaline et de la dopamine.

Comme tout agent  $\beta_1$  et  $\beta_2$ -agoniste, la dobutamine augmente la vitesse de relaxation de la fibre myocardique (**effet lusitrope positif**). Sur un tissu myocardique sain, cet effet ne joue que sur la rapidité de la relaxation. Dans le cas d'un trouble de la relaxation du muscle cardiaque qui peut exister lors d'une cardiomyopathie hypertrophique, la vitesse de relaxation augmente aussi, mais l'effet délétère de la dobutamine est lié à l'accélération de la fréquence cardiaque qui raccourcit la durée de la diastole ventriculaire.

La dobutamine **augmente le travail cardiaque** de 25 % à 40 % mais, elle entraîne aussi une **augmentation de la saturation en oxygène du sang du sinus coronaire** (35 %). Cependant, pour des doses de dobutamine supérieures à  $15 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , il n'est pas certain que la demande métabolique soit couverte par l'augmentation du transport surtout, s'il existe une lésion ischémique.

### 3 - Effets vasculaires [6]

Les effets vasculaires de la dobutamine sont dose-dépendants. Pour des posologies de  $2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  à  $3 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , il existe un effet  $\alpha$ -agoniste responsable d'une vasoconstriction très modérée. De  $4 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  à  $8 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , les effets  $\alpha$  et  $\beta$  se neutralisent et il n'existe aucune modification du tonus vasomoteur. En revanche, dès que les doses dépassent  $15 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , l'effet  $\beta_2$  vasodilatateur devient prépondérant.

L'effet sur la circulation coronaire est une augmentation du flux par vasodilatation. Cette dernière est sous la dépendance de deux mécanismes. D'une part l'effet  $\beta_2$  dominant de la dobutamine et d'autre part une vasodilatation des coronaires secondaire à l'augmentation de la demande métabolique, elle-même secondaire à l'augmentation de l'inotropisme. L'effet  $\alpha$ -agoniste demeure faible, masqué par l'action  $\beta_2$  dominante.

L'effet sur le rein de la dobutamine dépend de la dose administrée comme pour les autres vaisseaux. L'effet  $\alpha$ -agoniste est présent pour de faibles doses, puis l'effet  $\beta_2$  vasodilatateur domine pour des doses supérieures. L'augmentation de la diurèse et de la natriurèse n'est que la conséquence de ce mécanisme car aucune action sur les récepteurs dopaminergiques n'a été démontrée. L'amélioration de la fonction rénale avec l'augmentation de la clairance de la créatinine endogène est plus la conséquence de l'amélioration du débit que d'une action spécifique de la dobutamine sur la vascularisation rénale.

Les effets de la dobutamine sur le débit sanguin splanchnique sont complexes et dépendent de l'état de l'hémodynamique et de la pathologie sous-jacente. En l'absence de sepsis, surtout s'il existe une hypovolémie, l'administration de la dobutamine et de catécholamines en général, s'accompagne d'une redistribution de la perfusion vers les tissus à faible réserve d'extraction. Au cours du sepsis, la dobutamine n'entraîne pas de baisse des débits sanguins du foie et de l'intestin. Il semble même que la dobutamine soit capable, grâce à ses effets  $\beta_2$ , de redistribuer la perfusion intestinale de la musculature vers la muqueuse.

Les effets sur la circulation pulmonaire n'ont pas de spécificité propre : vasodilatation responsable d'une diminution des résistances vasculaires pulmonaires et baisse de la pression capillaire pulmonaire, d'autant plus que la dobutamine rétablit un travail ventriculaire gauche défaillant.

#### 4 - Effets indésirables

Ils rejoignent les effets secondaires des amines sympathomimétiques. La dobutamine, administrée, à fortes doses, peut entraîner des **troubles du rythme**. Les arythmies ventriculaires surviennent à une fréquence et à une intensité moindres qu'avec la dopamine. Tachycardie et hypertension systolique sont rapidement résolutive après réduction des doses [71]. Les patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle sont plus exposés à présenter une réponse excessive sur le plan tensionnel. Comme avec tout autre produit inotrope, la dobutamine risque potentiellement d'accroître la taille d'un infarctus du myocarde en augmentant la consommation en oxygène de celui-là [44]. Les autres manifestations : **nausées, maux de tête, crise angineuse et palpitations** sont rares. Enfin, l'utilisation au long cours ne semble pas avoir provoqué plus d'effets secondaires que les perfusions de courte durée [71]. Contrairement à l'adrénaline qui demeure sans effet, la dobutamine **augmenterait l'action « natural-killer »** des lymphocytes en modifiant le rapport CD4/CD8 des sous-populations lymphocytaires. Les réactions à type d'hypersensibilité sont exceptionnelles. La dobutamine est en général bien supportée en cas d'extravasation cutanée, la nécrose cutanée demeurant rare [6].

#### 5 - Indications

Elle est indiquée dans les **états de choc cardiogénique** (infarctus du myocarde en phase aiguë, embolies pulmonaires graves, valvulopathies et cardiomyopathies non obstructives décompensées, trouble de la conduction hissienne, états de choc septique lorsque la pression de remplissage est élevée) [15, 27]. La dobutamine augmente le débit cardiaque et le volume d'éjection, habituellement sans accélération de la fréquence cardiaque. Les modifications de la pression sanguine ou de la résistance périphérique sont le plus souvent minimales, bien que certains patients puissent présenter une nette augmentation de la pression sanguine ou de leur fréquence cardiaque [44].

#### 6 – Posologies [6]

La posologie de départ est de **2,5  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$**  et doit par la suite être adaptée en fonction de l'effet recherché. Jusqu'à des posologies de **15  $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$**  la balance apport en  $\text{O}_2$ /augmentation de la  $\text{MVO}_2$  semble conservée ce qui n'est pas le cas pour des posologies plus

élevées. Lorsque la dose nécessaire atteint  $20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , il semble préférable d'associer une autre substance inotrope.

### **7 - Modalités d'administration** [6]

La dobutamine (DOBUTREX<sup>®</sup>, DOBUTAMINE<sup>®</sup>) se présente en ampoules de 250 mg (20 ml). Elle est diluée dans un volume minimum de 50 ml de glucosé à 5 %, de NaCl à 0,9 %. L'administration se fait le plus souvent par voie veineuse centrale mais peut être réalisée sur une voie périphérique. **Toute préparation doit être perfusée dans les vingt-quatre heures qui suivent.** Une oxydation de la substance active peut donner une **coloration rosée qui ne contre-indique pas l'administration.**

### **8 - Contre-indications** [27]

Les **contre-indications absolues** sont les suivantes :

- allergie à la dobutamine ;
- obstacle mécanique au remplissage ou à l'éjection notamment cardiomyopathie obstructive, valvulopathie aortique, tamponnade ;
- obstruction dynamique intraventriculaire.

### **9 - Interactions médicamenteuses**

Son association est **déconseillée** avec les anesthésiques volatils halogénés et avec les antidépresseurs imipraminiques. Il existe une **précaution d'emploi** avec les I.M.A.O. [27].

**L'association à la dopamine est synergique** : le débit sanguin rénal, le débit urinaire, l'excrétion sodique et la pression artérielle systémique sont augmentés. Cette association s'oppose à l'augmentation de pression de remplissage ventriculaire [15].

DCI	Stimulation des récepteurs	Effets cardiaques	Effets vasculaires	Autres effets	Indications
Adrénaline	$\alpha_1$ $\beta_1$ $\beta_2$	Inotrope +  Chronotrope + si posologie ↗ : bradycardie  Dromotrope +  Bathmotrope +	Dose dépendant à faibles doses : hypotension si posologie ↗ : PA ↗	Bronchodilatation  ↗ glycémie ++  Effet calorigénique  Hypokaliémie et/ou hypophosphorémie	Arrêt cardio-circulatoire  Choc anaphylactique  Œdème de la glotte  Crise d'asthme sévère  Asthme aigu grave
Noradrénaline	$\alpha_1$ $\beta_1$	Inotrope + faible  Chronotrope -  Dromotrope +  Bathmotrope +	Dose dépendant vasoconstriction	↗ glycémie	Correction d'hypotension due à une anomalie du tonus vasculaire

Tableau n° 13 : Tableau synthétique des catécholamines administrées en pré-hospitalier



DCI	Stimulation des récepteurs	Effets cardiaques	Effets vasculaires	Autres effets	Indications
Dopamine	$\alpha_1$ $\alpha_2$ $\beta_1$ $\beta_2$ DA <sub>1</sub> DA <sub>2</sub>	Bathmotrope + (faible par rapport aux autres catécholamines)  5 à 12 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ inotrope +	< 5 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ vasodilatation rénale, mésentérique, coronaire  > 12 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ vasoconstriction artérielle et veineuse	↗ modeste de la glycémie  ↘ péristaltisme GI	Correction des troubles hémodynamiques de l'état de choc après restauration de la masse sanguine  Bas débit après chirurgie cardiaque  Chutes tensionnelles importantes après anesthésie péridurale et rachianesthésie
Dobutamine	$\alpha_1$ $\beta_1$ $\beta_2$	Inotrope +  Chronotrope + non majeur  Dromotrope +  Bathmotrope + très modeste	2 à 3 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ vasoconstriction modérée  4 à 8 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ pas de modification du tonus vasomoteur  > 15 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ vasodilatation		Etat de choc cardiogénique

Tableau n° 14 : Tableau synthétique des catécholamines administrées en pré-hospitalier

## V - Médicament anticholinergique : l'atropine

Les anticholinergiques sont des substances bloquant les effets de l'acétylcholine. En anesthésie, par anticholinergiques, on entend habituellement les agents qui **inhibent les effets muscariniques de l'acétylcholine**, bien qu'à proprement parler, cette dénomination inclue les substances qui bloquent les récepteurs nicotiniens des ganglions autonomes et de la jonction neuromusculaire. Le chef de file des anticholinergiques est l'atropine [32].

### A - Les récepteurs muscariniques [59]

**Cinq** sous-types de récepteurs muscariniques (de  $M_1$  à  $M_5$ ) ont été identifiés grâce au clonage moléculaire.

Les récepteurs  $M_1$  se trouvent dans les **ganglions** et dans les différentes **glandes sécrétrices** ; les récepteurs  $M_2$  prédominent dans le myocarde et sont également présents dans le **muscle lisse** ; les récepteurs  $M_3$  et  $M_4$  sont localisés dans le **muscle lisse** et les **glandes sécrétrices**. Les cinq sous-types existent dans le système nerveux central. Différents tissus peuvent contenir plusieurs sous-types de récepteurs muscariniques.

Les fonctions de base des récepteurs muscariniques, nécessitent des interactions avec la famille des protéines G, les changements induits par ces protéines modifiant les fonctions des molécules effectrices liées à la membrane. Les sous-types  $M_1$ ,  $M_3$  et  $M_5$  activent une protéine G appelée  $G_{q/11}$ , qui stimule l'activité de la phospholipase C : le résultat immédiat est l'hydrolyse des polyphosphates du phosphatidylinositol (qui sont des composants de la membrane plasmique) en polyphosphates d'inositol. Certains isomères de l'inositol phosphate (principalement l'inositol-1,4,5-triphosphate) déterminent la libération du calcium intracellulaire à partir des réserves contenues dans le réticulum endoplasmique. De cette façon, ces récepteurs interviennent dans des phénomènes dépendants du calcium tels que la contraction de la musculature lisse et la sécrétion. Le second produit de la réaction de la phospholipase C, le diacylglycérol, active la protéine-kinase C (en conjonction avec le calcium). Cette voie de transduction intervient dans la modulation de la fonction et dans les phases tardives de la réponse fonctionnelle. Une deuxième voie de transduction est mise en

jeu par les agonistes muscariniques lors de l'activation des récepteurs  $M_2$  et  $M_4$ . Ces derniers interagissent avec un groupe distinct de protéines G (en particulier des protéines  $G_i$  et  $G_o$ ) avec comme résultat l'inhibition de l'adényl cyclase, l'activation de canaux-récepteurs au potassium et la suppression de l'activité des canaux calcium dépendant du potentiel dans certains types de cellules. Les conséquences fonctionnelles de ces effets sont plus évidentes dans le myocarde, où l'inhibition de l'adényl cyclase et l'activation des conductances au potassium rendraient compte à la fois des effets négatifs chronotrope et inotrope de l'acétylcholine.

## **B - Historique**

L'usage des alcaloïdes antimuscariniques d'origine naturelle remonte à l'antiquité. Au Moyen-Âge, les préparations de belladone ont été utilisées en sorcellerie comme poisons ou comme cosmétiques. Le botaniste LINNE nomma l'arbuste responsable de ces effets *Atropa belladona* d'après Atropos, la plus âgée des trois Parques, celle coupant le fil de vie, et d'après l'usage mydriatique très en vogue à cette époque parmi les femmes italiennes (bella dona). L'atropine est isolée en 1831 par MEIN. En 1867, VON BEZOLD et BLOEBAUM décrivent **l'action stimulante de l'atropine sur le rythme cardiaque** préalablement ralenti par activation du nerf vague. L'antagonisme des effets de la muscarine sur cette même préparation sera rapporté deux ans plus tard par SCHMIEDEBERG et KOPPE. En 1887, KOBERT et SOHRT montrent la similitude des effets de l'atropine et de la scopolamine tout en reconnaissant l'action sédatrice prédominante de cette dernière [62]. Au début du XX<sup>ème</sup> siècle, l'atropine a été recommandée en anesthésie pour prévenir les arrêts cardiaques d'origine vagale lors de l'utilisation du chloroforme, et pour diminuer les sécrétions pendant l'anesthésie à l'éther puis, son utilisation systématique en prémédication a été remise en cause [32].

La famille des Solanacées fournit les principales sources naturelles d'antimuscariniques. Les alcaloïdes extraits d'*Atropa belladona* et de *Datura stramonium* (pomme du diable) contiennent une forte proportion de l-hyoscyamine qui se racémise en cours d'extraction en dl-hyoscyamine appelée atropine [59].

### C - Structure chimique

L'atropine est un ester formé d'une base organique, la **tropine**, qui possède une amine tertiaire, et d'**acide tropique**, qui comprend un carbone asymétrique.

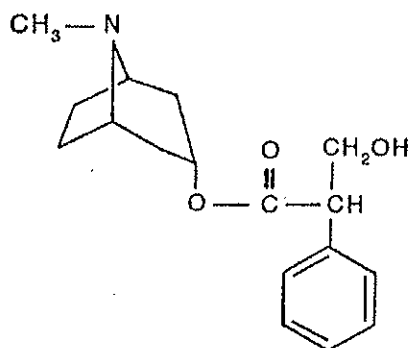


Figure n° 14 : Structure chimique de l'atropine [32]

La comparaison entre les effets pharmacologiques des deux énantiomères a montré que la forme lévogyre (*l*) est plus de cent fois plus active que la forme dextrogyre (*d*). La distance entre l'azote de la base organique (partie hydrophile de la molécule) et le carbone asymétrique (porteur d'un groupement hydrophobe) doit être comprise entre 50 nm et 90 nm pour que les propriétés antimuscariniques soient conservées [62]. Enfin, il semble que la présence d'un **groupement hydroxyle libre** dans la portion acide soit aussi essentielle pour l'activité antimuscarinique [11].

### D - Mécanisme d'action

Au pH physiologique, l'atropine possède un groupement chargé de type amine tertiaire. Il est vraisemblable que la partie de la molécule chargée positivement occupe le site anionique du récepteur muscarinique, la partie lipophile associée au carbone asymétrique empêchant l'accès de l'agoniste au récepteur. L'antagonisme peut être surmonté en augmentant la concentration de l'agoniste. L'atropine agit donc comme un **antagoniste compétitif** de l'acétylcholine et des autres agonistes muscariniques au niveau des récepteurs à l'acétylcholine [62].

Ces récepteurs sont soit ceux des structures périphériques qui sont soit stimulées, soit inhibées par la muscarine c'est-à-dire les glandes exocrines, le muscle lisse et cardiaque mais également les récepteurs muscariniques ganglionnaires et neuronaux. L'antagonisme est d'autant plus efficace qu'il est dirigé contre les drogues cholinergiques exogènes [32]. Il est levé par l'administration d'acétylcholine ou d'anticholinestérasiques [32, 56].

En général, l'atropine aux doses cliniques n'a **pas d'effet sur les récepteurs nicotiques**, et la **sensibilité des récepteurs muscariniques à l'atropine varie d'un organe à l'autre**. Les doses actives sur les sécrétions salivaires, bronchiques et sudorales sont inférieures aux doses actives sur le cœur. Les effets sur le système gastro-intestinal apparaissent seulement aux doses les plus élevées. De même, le délai d'apparition varie selon les organes.

L'atropine contrecarre l'effet inhibiteur de l'acétylcholine sur la libération de noradrénaline à la terminaison adrénergique et **facilite ainsi la stimulation sympathique** de sorte que les anticholinergiques ont des effets sympathomimétiques [32].

## **E - Pharmacocinétique**

### **1 - Absorption** [56]

Après administration **intramusculaire**, la concentration maximale (C<sub>max</sub>) est atteinte entre 15 et 30 minutes avec une **grande variabilité individuelle** dans les valeurs de T<sub>max</sub> (temps d'apparition de la concentration plasmatique maximale), C<sub>max</sub> et des concentrations plasmatiques témoignant d'une résorption irrégulière chez l'adulte. Chez l'enfant, l'absorption intramusculaire semble être beaucoup plus régulière. Cependant, ni chez l'adulte, ni chez l'enfant, on n'a trouvé de corrélation entre les concentrations plasmatiques et les effets pharmacodynamiques.

Par voie **intraveineuse**, après une **distribution rapide**, les concentrations plasmatiques d'atropine décroissent en 8 à 10 minutes : à ce moment le taux d'atropine circulant ne représente que 5 % de la dose administrée.

La **voie rectale** a été étudiée seulement chez l'enfant. Après administration intrarectale de 0,02 mg.kg<sup>-1</sup>, le pic de concentration est atteint en 30 minutes et il est 3,2 fois inférieur à celui observé avec la même dose par voie intramusculaire. Chez les enfants dont le poids est inférieur à 15 kg, les concentrations plasmatiques sont plus basses et décroissent plus

rapidement. Ceci est expliqué par un volume de distribution plus grand ou par un effet de premier passage hépatique plus important.

La **muqueuse trachéale** semble être une voie intéressante, les concentrations d'atropine après inhalation étant identiques à celles trouvées après la même dose intramusculaire chez le patient sain. Cependant, le processus d'absorption trachéale est limité et l'augmentation des doses n'entraîne pas d'augmentation proportionnelle des concentrations sanguines.

## **2 - Distribution**

L'atropine se distribue largement dans l'organisme. Environ 50 % de l'atropine circulante sont liées aux protéines plasmatiques. Après injection intraveineuse, l'atropine voit sa **concentration diminuer très rapidement** dans les 8 à 10 premières minutes, en raison de sa **courte demi-vie de distribution** (1 min). La **demi-vie d'élimination** est d'environ **4 heures**. Elle est **prolongée** chez les **enfants de moins de 2 ans** (jusqu'à 5 heures) et chez les **personnes âgées de plus de 65 ans** en raison d'un plus grand volume de distribution chez l'enfant et d'une clairance diminuée chez les sujets âgés [32].

Chez la femme enceinte, les concentrations plasmatiques fœtales équivalent à la moitié des concentrations maternelles qui ont pu être détectées 20 minutes après l'injection d'atropine. En fin de grossesse, le passage est plus rapide, atteignant 93 % de la concentration maternelle dans la veine ombilicale après 5 minutes. La pharmacocinétique de l'atropine n'est pas modifiée par la grossesse. Les effets cardiaques de l'atropine chez le fœtus sont superposables à ceux observés chez l'adulte : **bradycardie** aux **basses concentrations** par stimulation du centre vagal et **tachycardie** aux **concentrations élevées** [56].

Dans le **liquide céphalo-rachidien** lombaire, la **pénétration est lente et incomplète**. Néanmoins, dans le système nerveux central, la pénétration des médicaments est différente, ce qui peut expliquer les **effets centraux de l'atropine** [32].

## **3 - Métabolisme et excrétion** [32]

L'atropine subit une **hydrolyse enzymatique** en tropine et en acide tropique dans le foie et les tissus pour moitié, et le reste est excrété dans les urines de manière inchangée. Le

rein est la principale voie d'excrétion. **L'insuffisance rénale ou hépatique est donc susceptible de modifier la pharmacocinétique.**

#### **4 - Facteurs modifiant la pharmacocinétique** [56]

Le **sujet âgé** est très sensible aux effets centraux de l'atropine, ce qui pourrait expliquer en partie « **le délire** » décrit dans les unités de soins intensifs. De plus, chez le sujet âgé, la **réponse cardio-vasculaire** à l'atropine est **diminuée** par rapport au sujet sain.

**L'hypovolémie** entraîne une **diminution du volume de distribution** de l'atropine sans autre modification des paramètres pharmacocinétiques.

Au cours de l'**hypothyroïdie**, une **élévation des pics sériques** d'atropine, une augmentation de la biodisponibilité par voie intramusculaire et une réduction de 40 % de la clairance totale avec **allongement de la demi-vie d'élimination** sont observées.

La pharmacocinétique de l'atropine n'est **pas influencée par le sexe.**

### **F - Pharmacodynamie**

#### **1 - Le système nerveux central**

L'atropine, aux **doses thérapeutiques**, (0,5 mg à 1 mg), n'a **pas d'effet** cliniquement décelable sur le système nerveux central. Aux **doses toxiques**, survient une **excitation** avec agitation, irritabilité, hallucinations, désorientation et délire (syndrome cholinergique central). Si les **doses sont encore augmentées**, la **dépression** fait suite à l'excitation, avec collapsus, défaillance respiratoire et coma [32].

L'atropine a été longtemps le seul médicament à avoir une efficacité dans la maladie de Parkinson [11, 62].

## 2 - Le cœur

L'effet principal de l'atropine est une modification de la fréquence cardiaque [11]. Son action est **biphasique** avec une **bradycardie** suivie d'une **tachycardie** [56]. Une injection intraveineuse de **0,2 mg à 0,6 mg** produit souvent une **bradycardie** discrète (diminution de 4 à 8 battements par minute) et transitoire, qui n'apparaît pas si l'injection est rapide [32, 62]. Cette bradycardie s'explique par la présence au niveau cardiaque de **récepteurs pré-synaptiques muscariniques** dont le blocage entraînerait la libération d'acétylcholine. Des **doses plus élevées** entraînent une **tachycardie** progressivement croissante par action sur le nœud sino-auriculaire. En effet, au niveau cardiaque, les récepteurs muscariniques post-synaptiques sont de type **M<sub>2</sub>**. Leur antagonisme est responsable d'une tachycardie et d'une accélération de la conduction auriculo-ventriculaire [32]. La fréquence cardiaque de repos est augmentée d'environ 30 à 40 battements par minute mais l'atropine ne modifie pas la fréquence cardiaque maximale après un effort physique [11]. L'effet de l'atropine est d'autant plus marqué que la fréquence cardiaque est basse et le tonus vagal élevé, donc surtout chez l'adulte jeune [32]. L'effet cardiaque de l'atropine est moins marqué chez les enfants et les personnes âgées [62].

Après administration intraveineuse chez le sujet sain éveillé ou chez le patient anesthésié, on observe une **élévation du débit cardiaque** contemporain de la tachycardie. Le volume d'éjection est inchangé ou diminué. Les **résistances périphériques** et la **pression veineuse centrale diminuent**.

L'administration d'atropine peut conduire à la survenue d'**arythmies** (dissociation auriculo-ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, rythme nodal, extrasystoles ventriculaires). Ces arythmies peuvent être dangereuses lorsqu'elles s'accompagnent d'une hypotension et d'une diminution du débit sanguin coronaire. Ce sont les **faibles doses** (0,2 mg à 0,4 mg) qui provoquent le plus d'arythmies. Ces dernières sont plus fréquentes sous anesthésie et plus particulièrement sous anesthésie à l'halothane [56].

L'atropine **accélère la conduction auriculo-ventriculaire**, et en raccourcissant la période réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire peut augmenter la fréquence ventriculaire en cas de fibrillation auriculaire ou de flutter. Elle peut diminuer le degré du bloc pour lequel l'activité du vague est un facteur étiologique (comme dans l'intoxication par les digitaliques). En cas de bloc auriculo-ventriculaire complet, l'atropine peut stabiliser la fréquence



ventriculaire. Elle peut améliorer les conditions cliniques des patients souffrant d'un infarctus aigu du myocarde en soulageant un bloc sinusal sévère, une bradycardie nodale ou encore un bloc auriculo-ventriculaire [11].

### **3 – Le système vasculaire**

L'atropine administrée seule aux doses cliniques habituelles a peu ou pas d'effet sur les vaisseaux sanguins, ces derniers recevant peu ou pas d'innervation par le système nerveux parasympathique [32, 62]. Par contre, la présence de fibres sympathiques cholinergiques dans le lit vasculaire de la musculature squelettique peut être mise en évidence par la vasodilatation causée par les agonistes cholinergiques ; cette réponse pharmacologique est antagonisée par l'atropine. Cet effet indirect serait lié à la libération par les agonistes muscariniques de l'EDRF (facteur relaxant dérivé de l'endothélium) identifié comme étant l'oxyde nitrique (NO) [62].

Des quantités toxiques d'atropine, et occasionnellement des doses thérapeutiques, **dilatatent les vaisseaux sanguins cutanés** (flush cutané) ; le mécanisme de cette réponse anormale est incertain, mais pourrait être un mécanisme compensatoire permettant le rayonnement de la chaleur afin de compenser l'augmentation de température qui accompagne l'inhibition de la sudation due à l'atropine, ou un effet histaminolibérateur [11, 62].

### **4 - Le tractus respiratoire**

L'atropine **relâche les muscles lisses des bronches et des bronchioles** avec apparemment un effet prédominant sur les voies aériennes de gros calibre. Cet effet est relativement long à s'installer (20 à 30 minutes) que ce soit par inhalation ou par administration parentérale. La durée d'action est de 3 à 4 heures [32]. L'atropine antagonise efficacement la bronchoconstriction provoquée par les parasympathomimétiques directs et indirects, et, dans une moindre mesure, par l'histamine [62].

Une **augmentation de l'espace mort anatomique** a été observée, mais il a également été décrit une **augmentation du volume courant, de la fréquence respiratoire et du volume expiratoire maximal seconde (VEMS)** [32].

L'atropine **réduit les sécrétions trachéobronchiques**. Il existe cependant une grande **variabilité interindividuelle**. D'une façon générale, plus le volume des sécrétions bronchiques est important moins l'effet asséchant est marqué. Le blocage des sécrétions se situe

principalement au niveau des cellules muqueuses. L'augmentation de la viscosité a été incriminée dans la rétention des sécrétions mais cette élévation n'est pas corrélée au degré d'assèchement et, de plus, l'hyperviscosité peut améliorer l'activité mucociliaire. Enfin, dans une certaine mesure, l'atropine s'oppose au spasme laryngé, d'origine musculaire striée, en diminuant les sécrétions salivaires et muqueuses et en atténuant l'irritation que les sécrétions sont susceptibles de provoquer au niveau du larynx et de la trachée supérieure [56].

### **5 - Le tractus gastro-intestinal**

Une **diminution de la sécrétion salivaire** est un des effets les plus précoces des antimuscariniques mais avec de grandes variations individuelles. La bouche devient sèche de telle sorte que la parole et la déglutition sont difficiles [32]. L'intensité des effets est proportionnelle à la dose administrée. Pour une dose de 1 mg intraveineux d'atropine, 75 % des sécrétions salivaires sont bloqués et la durée d'action est de 3 heures [56]. Au niveau gastrique, après 1 mg d'atropine, le **volume des sécrétions gastriques basales est diminué** mais l'acidité elle-même n'est pas nécessairement diminuée ou en tout cas de manière moins efficace qu'avec la cimétidine (TAGAMET®) ou les anti-acides [32].

**Les sécrétions pancréatiques, hépatiques et intestinales sont peu modifiées** par l'atropine [62].

Chez les sujets normaux comme chez les patients ayant eu une pathologie gastro-intestinale, des **doses thérapeutiques maximales** d'atropine produisent des **effets inhibiteurs nets et prolongés de l'activité motrice de l'estomac, du duodénum, du jéjunum, de l'iléon et du côlon, caractérisés par une diminution du tonus, de l'amplitude et de la fréquence des contractions péristaltiques** [11]. Cette sensibilité est due, d'une part à la très dense innervation parasympathique du système contrôlant la motilité intestinale, et d'autre part à la nature cholinergique des neurones terminaux des plexus intramuraux responsables des contractions réflexes [62]. L'atropine peut bloquer efficacement l'activité motrice excessive du tractus gastro-intestinal provoquée par des parasympathomimétiques et des anticholinestérasiques [11]. Toutefois, l'effet des antimuscariniques est temporaire, et un certain degré de péristaltisme est rétabli après quelques jours lors d'un traitement de ce type [62].

## **6 - Le tractus génito-urinaire** [62]

L'atropine **diminue le tonus de la musculature lisse de l'urètre et de la vessie**, la vidange vésicale est ralentie. Elle peut provoquer une rétention urinaire peu souhaitable surtout chez les hommes âgés susceptibles d'avoir une hypertrophie prostatique.

Les **effets de l'atropine sur l'utérus humain sont peu marqués** et souvent négligeables.

## **7 - Les glandes sudoripares**

Les glandes sudoripares sont innervées par des fibres sympathiques cholinergiques. La **production de sueur est inhibée par l'atropine** et il peut en résulter une **augmentation de la température corporelle**. Chez les adultes, cet effet est surtout notable après administration de doses toxiques d'atropine, alors que chez les enfants même des doses usuelles peuvent provoquer cette fièvre [62]. Une température extérieure élevée favorise ce phénomène [11].

## **8 - L'œil**

Les **doses systémiques habituelles** d'atropine (0,6 mg) ont **peu d'effet** sur les yeux [11].

L'atropine bloque l'activation des cholinorécepteurs muscariniques et il en résulte une activité dilatatrice et une **mydriase**. Le second effet oculaire important de l'atropine est la paralysie des muscles ciliaires ou **cycloplégie**. Le résultat est une perte de la possibilité d'accommoder : l'œil complètement atropinisé ne peut pas faire le point dans la vision de près [3, 62].

Lors de la mydriase, l'accumulation de tissu iridien dans l'angle de la chambre antérieure de l'œil peut empêcher, surtout les sujets possédant une chambre antérieure à angle fermé, un drainage efficace de l'humeur aqueuse, et ainsi provoquer une augmentation dangereuse de la pression intra-oculaire : **glaucome à angle fermé** [62]. Chez les patients ayant un glaucome à angle ouvert, une augmentation aiguë de la pression intra-oculaire est inhabituelle [11].

Un troisième effet oculaire de l'atropine est la **réduction de la sécrétion lacrymale**. Les patients se plaignant occasionnellement d'avoir les yeux secs ou « remplis de sable » quand ils reçoivent de fortes doses d'atropine [62].

## **G - Indications**

L'atropine peut se révéler utile au **début du traitement** de patients ayant eu un **infarctus aigu du myocarde**, chez qui un tonus vagal excessif provoque une **bradycardie sinusale ou nodale**. La bradycardie sinusale est l'arythmie la plus communément observée lors d'un infarctus aigu du myocarde spécialement au niveau des parois postérieure ou inférieure. Il faut administrer des doses suffisantes pour éviter la bradycardie paradoxale, et pas trop importantes pour ne pas provoquer de tachycardie qui peut étendre l'infarctus en augmentant la demande en oxygène [11].

En cas de **bloc auriculo-ventriculaire complet**, l'atropine peut stabiliser la fréquence cardiaque en attendant la mise en place d'un pace-maker [32].

Elle est indiquée dans le **traitement des manifestations douloureuses aiguës d'origine spasmodique au niveau des voies urinaires** (coliques néphrétiques notamment), **des voies biliaires ou du tube digestif**.

Elle est administrée lors d'**intoxication par les parasymphomimétiques**. En effet, certains champignons (diverses variétés d'inocybes, de clitocybes) contiennent de la muscarine et leur ingestion s'accompagne rapidement d'un syndrome d'intoxication muscarinique (augmentation des sécrétions : larmes, salive, sueur, myosis, crampes abdominales, diarrhées, bronchospasme, bradycardie). **L'intoxication aiguë par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase** (néostigmine, organophosphorés), nécessite une administration d'atropine [62].

## **H - Posologies**

### **ADULTE**

Lors de bradycardie, la posologie est de **1 mg** en bolus **intraveineux** toutes les **5 minutes** jusqu'à obtention de l'effet **sans dépasser 2 mg** pour ne pas entraîner d'effets centraux.

En **intratrachéal**, la posologie va de **1,5 mg à 3 mg**.

Lors d'une **intoxication**, l'atropine est administrée par voie **intramusculaire** ou **intraveineuse** à la dose de **1 mg à renouveler toutes les 5 à 10 minutes** pour obtenir une dilatation pupillaire, l'arrêt des sécrétions salivaires et des sueurs.

Lors de son utilisation comme **antispasmodique**, elle est administrée à la posologie de **0,25 mg à 1 mg toutes les 6 heures** et par voie **sous-cutanée** [15].

## ENFANT

Elle est utilisée en **sous-cutanée** et uniquement comme **antispasmodique** à la dose **non renouvelable** de :

- 0,5 mg après 6 ans ;
- 0,25 mg entre 2 et 6 ans.
- 0,125 mg avant 1 an si le poids est supérieur ou égal à 3 kg
- 0,625 mg avant 1 an si le poids est inférieur à 3 kg [25]

### **I - Modalités d'administration** [15]

L'atropine (ATROPINE®) se présente en ampoules de 0,25 mg (1 ml), 0,5 mg (1 ml) et 1 mg (1 ml). Elle se conserve à température ambiante. Elle est **incompatible avec les solutés alcalins** et ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments dans la même seringue.

Lors de l'administration par voie intratrachéale, l'atropine doit être diluée dans une seringue de 10 ml avec du NaCl à 0.9 % puis injectée « flash » dans la sonde d'intubation puis il faut effectuer deux insufflations au ballon autoremplisseur.

### **J - Contre-indications** [56]

Les contre-indications à l'usage de l'atropine sont **relatives** et, non absolues. Elle est contre-indiquée chez les patients ayant un **glaucome à angle fermé** ; son administration risquant d'entraîner une augmentation de la pression intra-oculaire et un glaucome aigu chez les hommes âgés. De plus, l'atropine doit toujours être utilisée avec précaution, et jamais chez les patients ayant une **hypertrophie prostatique** car il existe un risque de rétention urinaire. Elle

doit être administrée avec **précaution** en cas de **sténose pylorique**, d'**ileus paralytique** (obstruction possible), de **fièvre**, de **tachycardie**, d'**hyperthyroïdie**.

#### **K - Interactions médicamenteuses [27]**

Il existe une potentialisation des contre-indications de type atropinique avec :

- les **antiparkinsoniens anticholinergiques** : trihexyphénidyle (PARKINANE<sup>®</sup>, ARTANE<sup>®</sup>), tropatépine (LEPTICUR<sup>®</sup>), bipéridène (AKINETON<sup>®</sup>) ;
- les **neuroleptiques phénothiaziniques** chlorpromazine (LARGACTIL<sup>®</sup>), lévomépromazine (NOZINAN<sup>®</sup>) ;
- les **benzodiazépines** : clotiazépam (VERATRAN<sup>®</sup>), alprazolam (XANAX<sup>®</sup>) ;
- les **antihistaminiques H<sub>1</sub>** : diphenhydramine (NAUTAMINE<sup>®</sup>)
- les **antidépresseurs tricycliques** : clomipramine (ANAFRANIL<sup>®</sup>), amitryptiline (LAROXYL<sup>®</sup>) ;
- **anti-arythmique de la classe Ia** : disopyramide (RYTHMODAN<sup>®</sup>).

# **TROISIEME PARTIE**

## **DISCUSSION**

Le Pharmacien joue un rôle dans la prise en charge aussi bien pré-hospitalière (SMUR) qu'hospitalière (service de soins à l'hôpital). En effet, il gère la dotation des médicaments, en collaboration avec l'équipe médicale, contrôle la rotation des stocks à travers la vérification des dates de péremption des produits pharmaceutiques (médicaments et dispositifs médicaux stériles) et s'assure par la même de la sécurité des soins prodigués aux patients. Le Pharmacien veille également au respect de l'arrêté du 31 mars 1999 relatif à « la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans un établissement de santé ». Il doit donc s'assurer de la conformité de l'étiquetage des spécialités retenues en dotation et stockées dans la pharmacie du service, il est responsable de la délivrance globale des médicaments en dotation commandés par les IADE. L'arrêté du 31 mars 1999 instaure une délivrance nominative aux patients hospitalisés dans les établissements de santé. Cependant, de par son activité pré-hospitalière, cet arrêté ne peut s'appliquer au service du SMUR et la délivrance globale reste donc la seule possibilité. A côté de cette fonction de gestion, le Pharmacien apporte sa connaissance approfondie de la thérapeutique et de la pharmacologie tandis que les médecins lui font bénéficier de leur savoir en matière de clinique médicale. Ces deux professions sont donc complémentaires et il s'agit d'une réelle collaboration dont la finalité est la même : l'optimisation et la sécurité des soins apportés au patient.

La diversité des situations auxquelles peuvent se trouver confrontées les équipes du SMUR impose une multiplicité du nombre de valises afin de parer à toute éventualité sur le terrain. En revanche, le nombre de spécialités est limité : dans chaque classe médicamenteuse, une voire deux produits sont sélectionnés. Cette quantité restreinte est imposée par l'activité pré-hospitalière. En effet, il semble impossible de disposer en intervention d'autant de spécialités que dans un service de soins hospitalier. La connaissance de ces médicaments (indications, posologies, contre-indications, interactions médicamenteuses et effets indésirables) spécifiques au domaine de l'anesthésie-réanimation doit être parfaitement maîtrisée à la fois par les équipes médicales et paramédicales dans le but de traiter le patient rapidement et en toute sécurité. Certaines spécialités utilisées en pré-hospitalier sont communes avec les services de réanimation médicale, les blocs opératoires, les salles de réveil et les unités de soins intensifs. Précisons que la plupart des médicaments d'urgence sont présents aussi dans les chariots d'urgence de chaque service de soins.



Le Pharmacien exerce également une fonction au niveau du PSM II. Au début du projet « restructuration du dispositif de secours Poste de Secours Mobiles », le Pharmacien-chef de l'hôpital de Blois en collaboration avec le responsable médical du SAMU a réalisé les prototypes des conteneurs destinés à ranger les produits. Actuellement, un travail de gestion du stock du PSM (date de péremption, localisation des produits dans les malles...) est confié au Pharmacien de l'hôpital détenteur du PSM I ou du PSM II, il est assisté par un logiciel de gestion spécifique édité par le Ministère de la Santé. Le Pharmacien assure la rotation du stock en l'intégrant à celui de la Pharmacie centrale. Le remplacement des produits périmés par suite du non respect des principes de rotation est à la charge de l'hôpital détenteur du PSM [68]. L'objectif pharmaco-économique est de gérer le stock de la dotation pharmaceutique (médicaments et dispositifs médicaux stériles) en fonction de deux critères : quantités et dates de péremption. Plus précisément, la gestion des quantités doit tenir compte de la consommation des différents services du centre hospitalier détenteur. En effet, certains médicaments tel que le VALIUM® injectable se trouve dans la dotation nationale en quantité supérieure à la consommation annuelle du CHU de Limoges. Ainsi, ce médicament doit avoir une rotation plus fréquente pour éviter sa péremption et donc la survenue d'un surcoût qui serait à la charge du CHU. Les produits sont réintégrés dans le stock de la Pharmacie centrale un an avant leur date de péremption mais cette échéance peut être adaptée en fonction des établissements hospitaliers, la consommation annuelle de chaque produit variant d'un hôpital à un autre. Il peut donc être nécessaire d'assurer une rotation plus fréquente dans un but économique.

De plus, le Pharmacien agence les produits dans les malles, rédige la liste des produits pour chaque conteneur et éventuellement réalise un plan d'agencement s'il existe beaucoup de produits différents dans la même malle. Pour être opérationnel et efficace, il est indispensable que les utilisateurs potentiels du PSM connaissent bien ce dispositif. Le Pharmacien assurant la gestion du PSM doit donc pouvoir accompagner l'équipe du SAMU lors de son départ qu'il s'agisse d'un exercice ou d'une intervention. Le Pharmacien renforcera ainsi l'efficacité des équipes soignantes grâce à sa bonne connaissance de la répartition des produits dans chaque conteneur [68]. Le Pharmacien responsable du PSM II du CHU de Limoges a mis en place un système de fiche de prescription permettant la délivrance des médicaments au niveau du PMA ;

Bien que n'appartenant pas directement au SAMU, le Pharmacien hospitalier travaille en étroite collaboration avec l'équipe médicale de ce service. Il exerce une fonction à la fois en amont de la prise en charge du patient lorsqu'il s'agit des missions journalières mais également

sur le terrain lors de l'engagement du PSM. Les connaissances complémentaires des médecins et des Pharmaciens permettent une meilleure prise en charge du patient tant dans la pratique quotidienne qu'en situation d'exception.

## CONCLUSION

Le SAMU est le seul service à sortir des murs de l'hôpital et à travailler en collaboration avec d'autres intervenants (sapeurs-pompiers, ambulances privées, autres SAMU de la région, autres hôpitaux).

La pratique de la médecine pré-hospitalière nécessite une connaissance approfondie des spécialités disponibles en intervention tant au niveau de la pharmacologie pure (contre-indications, interactions médicamenteuses) qu'en ce qui concerne les posologies et les incompatibilités physico-chimiques. Les médicaments administrés doivent être les plus appropriés à une pathologie donnée et ne pas interférer avec le traitement de fond du patient. Le SMUR joue donc non seulement un rôle primordial dans la prise en charge quotidienne des patients nécessitant des soins urgents mais de nombreuses autres missions, plus rarement effectuées, lui sont également confiées. Ces nouvelles attributions font intervenir différents acteurs : le Ministère de la Santé, le Pharmacien. Ce dernier s'occupe déjà, en collaboration avec l'équipe médicale, du stock et du choix des médicaments présents au SAMU ; à cette tâche, vient s'ajouter celle de la gestion de la dotation du poste sanitaire mobile de deuxième niveau et plus particulièrement de la dotation médicale.

L'implication du Pharmacien s'exerce à la fois en amont de l'utilisation du PSM II c'est-à-dire lors de la constitution des malles mais également sur le terrain, grâce à sa bonne connaissance des produits répartis dans chaque malle, il permet ainsi de seconder efficacement les équipes médicales et soignantes.

# **ANNEXES**

**Annexe n° 1 : Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la  
prescription, à la dispensation et à l'administration des  
médicaments soumis à la réglementation des substances  
vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats  
interhospitaliers et les établissements médico-sociaux  
disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à  
l'article L. 595-1 du code de la santé publique**

Le secrétaire d'Etat à la santé et à l'action sociale,

Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 356, L. 595-1, L. 605 (70), L. 626, L. 627, L. 714-12, L. 714-27, R. 712-2-1, R. 5143-5-1 à R. 5143-5-6, et la section III du chapitre Ier du titre III du livre V (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment l'article R. 161-45 ;

Vu la loi n° 95-116 du 4 février 1995 modifiée portant diverses dispositions d'ordre social, notamment les articles 3 et 4 ;

Vu le décret n° 83-785 du 2 septembre 1983 modifié fixant le statut des internes et des résidents en médecine, des internes en pharmacie et des internes en odontologie ;

Vu l'avis du Conseil national de l'ordre des médecins en date du 4 décembre 1998 ;

Vu l'avis du Conseil national de l'ordre des pharmaciens en date du 15 décembre 1998 ;

Vu l'avis du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé en date du 19 mars 1999,

Arrête :

Art. 1er. - Le présent arrêté fixe les modalités d'application de la section III du chapitre Ier du titre III du livre V du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux mentionnés à l'article L. 595-1 du même code qui disposent d'une pharmacie à usage intérieur, sans préjudice des dispositions des articles R. 5144-23 et suivants relatifs aux

médicaments dérivés du sang.

## Section 1

### Prescription des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses

Art. 2. - Le représentant légal de l'établissement établit la liste des personnes habilitées, en vertu de la législation et de la réglementation en vigueur, à prescrire des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses, sans préjudice des dispositions de l'article R. 5143-5-5. Il la communique au pharmacien assurant la gérance de la pharmacie à usage intérieur et en assure la mise à jour. Cette liste comporte le nom, la qualité, le cas échéant les spécialités, les qualifications ou les titres, et la signature de ces personnes ou tout autre mode d'identification et d'authentification de ces personnes avec l'intitulé précis de leurs fonctions.

Art. 3. - Pour les patients hospitalisés y compris dans les structures mentionnées à l'article R. 712-2-1 du code de la santé publique ou hébergés dans les établissements médico-sociaux, la prescription indique lisiblement, outre les mentions prévues à l'article R. 5194 du code de la santé publique à l'exception de celles figurant au 3o de cet article :

- la durée du traitement ;
- s'il y a lieu, l'identification de l'unité de soins ;
- les numéros de téléphone et, le cas échéant, de télécopie et de messagerie électronique auxquels le prescripteur peut être contacté.

L'original sur support papier de la prescription est conservé dans le dossier médical et une copie est remise à la pharmacie à usage intérieur. Toutefois, la prescription peut être rédigée, conservée et transmise de manière informatisée sous réserve qu'elle soit identifiée et authentifiée par une signature électronique et que son édition sur papier soit possible.

Les prescriptions sont conservées chronologiquement par le pharmacien durant trois ans.

Art. 4. - Toute prescription destinée à un patient non hospitalisé est rédigée sur l'ordonnance prévue au premier alinéa de l'article R. 5194 du code de la santé publique.

Elle indique lisiblement, outre les mentions prévues à l'article R. 5194 du code précité :

- le nom et l'adresse de l'établissement, s'il y a lieu, l'unité de soins ainsi que le numéro d'inscription de l'établissement, entité géographique, au fichier national des établissements sanitaires et sociaux ;
- les numéros de téléphone et, le cas échéant, de télécopie et de messagerie électronique auxquels le prescripteur peut être contacté ;
- lorsque le prescripteur agit, dans les conditions prévues par son statut, sous la responsabilité du chef de service ou de département ou du responsable de structure mentionné à l'article

L. 714-25-2 du code de la santé publique, le nom et la qualité de ce chef de service ou de département ou de ce responsable ainsi que son identifiant.

Art. 5. - Toutes précautions doivent être prises pour éviter les pertes, les vols et les falsifications des documents de prescription mentionnés à l'article 3. Ces documents et les tampons d'identification doivent être rangés sous clef. En cas de perte ou de vol, déclaration en est faite sans délai aux autorités de police.

Toutes autres précautions complémentaires en fonction des caractéristiques de chaque établissement peuvent être prises.

## Section 2

Dispensation et administration des médicaments soumis  
à la réglementation des substances vénéneuses

Art. 6. - La dispensation des médicaments s'effectue dans les conditions prévues à l'article R. 5015-48 du code de la santé publique.

Si la prescription du médicament est réservée à certaines catégories de prescripteurs en application du 1o de l'article R. 5143-5-5 du même code, le pharmacien s'assure que la spécialité du service dans laquelle le prescripteur exerce, ou la spécialité, la qualification ou le titre de ce prescripteur, apparaissant sur la prescription, en application de l'article 3 du présent arrêté, est conforme à ce que prévoit l'autorisation de mise sur le marché ou l'autorisation temporaire d'utilisation.

Pour accomplir cette dispensation, le pharmacien peut demander au prescripteur tous renseignements utiles.

Art. 7. - Les médicaments sont délivrés à l'unité de soins globalement ou individuellement sur prescription médicale par des pharmaciens ou sous leur responsabilité par :

- des internes en pharmacie et des étudiants de cinquième année hospitalo-universitaire ayant reçu délégation du pharmacien dont ils relèvent ;
- des préparateurs en pharmacie sous le contrôle effectif des pharmaciens.

Art. 8. - Avant toute administration des médicaments au malade, le personnel infirmier vérifie l'identité du malade et les médicaments, au regard de la prescription médicale.

Pour chaque médicament, la dose administrée et l'heure d'administration sont enregistrées sur un document conservé dans le dossier médical. Ce document peut être communiqué à tout moment au pharmacien sur sa demande.

Lorsque le médicament n'a pas été administré, le prescripteur et le pharmacien en sont informés.

## Section 3

## Détention et étiquetage des médicaments

soumis à la réglementation des substances vénéneuses

Art. 9. - Les médicaments sont détenus dans des locaux, armoires, ou autres dispositifs de rangement fermés à clef ou disposant d'un mode de fermeture assurant la même sécurité.

Dans tous les cas, ces armoires ou dispositifs de rangement ne doivent contenir que des médicaments quelles que soient les conditions particulières de leur conservation.

Art. 10. - Le pharmacien décide en accord avec le médecin responsable de l'unité de soins ou à défaut celui désigné par l'ensemble des prescripteurs concernés, de l'organisation, dans l'unité de soins, des dispositifs de rangement des médicaments destinés à répondre aux besoins urgents.

Art. 11. - Le surveillant ou la surveillante de l'unité de soins ou un infirmier ou une infirmière désigné par écrit par le responsable de l'unité de soins fixe, en accord avec le pharmacien, les dispositions propres à éviter toute perte, vol ou emprunt des clefs de ces dispositifs de rangement lorsqu'ils existent.

Les modalités de détention, de mise à disposition et de transmission des clefs font l'objet d'une procédure écrite.

Art. 12. - Le pharmacien et le médecin responsable de l'unité de soins ou à défaut celui désigné par l'ensemble des prescripteurs concernés déterminent après consultation du surveillant ou de la surveillante de l'unité de soins ou d'un infirmier ou d'une infirmière désigné par écrit par le responsable de l'unité de soins, la dotation de médicaments permettant de faire face, dans l'unité concernée, aux besoins urgents.

Ils fixent une liste qualitative et quantitative des médicaments composant cette dotation. Cette liste est établie en deux exemplaires datés et conjointement signés. Un exemplaire est conservé à la pharmacie et l'autre est affiché dans le dispositif de rangement.

Ils désignent un médecin responsable de l'utilisation des médicaments de la dotation.

La dotation est révisée au minimum une fois par an.

Art. 13. - Sans préjudice des dispositions de l'article 19, le renouvellement de la dotation pour besoins urgents ne peut être effectué que sur présentation des doubles des documents de prescription accompagnés d'un état récapitulatif établi selon le modèle ci-dessous et signé par le médecin responsable de l'unité de soins.

Etablissement de ..... No.....

Dotation pour besoins urgents

Unité de soins .....



Art. 14. - Tout transport de médicaments entre la pharmacie et les unités de soins doit se faire dans des chariots ou conteneurs clos et de préférence fermés à clef ou disposant d'un système de fermeture assurant la même sécurité.

Art. 15. - Le pharmacien ou toute personne désignée par lui doit régulièrement vérifier que la composition de la dotation de médicaments pour besoins urgents est conforme à la liste mentionnée à l'article 12. Il doit notamment contrôler les quantités au regard des prescriptions faites, le mode de détention et le respect des règles d'étiquetage et de conservation des médicaments.

Le procès-verbal de la visite doit être daté et cosigné par le pharmacien et le responsable de l'unité de soins.

Art. 16. - Les médicaments doivent être détenus de préférence dans leur conditionnement d'origine ou à défaut dans des récipients étiquetés selon les dispositions suivantes :

Stupéfiants : étiquette blanche avec large filet rouge ;

Liste I : étiquette blanche avec large filet rouge ;

Liste II : étiquette blanche avec large filet vert.

Ces étiquettes devront comporter :

a) Dans la partie supérieure, inscrites en lettres noires :

- la dénomination de la spécialité ;

- et le cas échéant, la dénomination commune internationale ou française du ou des principes actifs ;

- le dosage exprimé en quantité ou en concentration ;

- la forme pharmaceutique ;

- la voie d'administration.

b) Dans la partie inférieure, séparée du contexte par une ligne noire et inscrite en lettres noires, la mention bien lisible « Respecter les doses prescrites ».

L'étiquette du conditionnement doit mentionner le numéro de lot et la date de péremption du médicament qu'il contient. La notice d'information du médicament doit être jointe ou à défaut l'unité de soins doit disposer de la documentation nécessaire.

Art. 17. - Sauf accord écrit des prescripteurs mentionnés à l'article 2, il ne devra être mis ou laissé à la disposition des malades aucun médicament en dehors de ceux qui leur auront été prescrits et dispensés dans l'établissement. Les médicaments dont ils disposent à leur entrée leur seront retirés, sauf accord des prescripteurs précités.

Section 4

## Dispositions particulières concernant les médicaments

### classés comme stupéfiants

Art. 18. - L'administration de tout médicament classé comme stupéfiant ou soumis à la réglementation des stupéfiants fait l'objet d'une transcription sur un document spécial ou sur le document de prescription mentionné à l'article 3 des données suivantes :

- le nom de l'établissement ;
- la désignation de l'unité de soins ;
- la date et l'heure de l'administration ;
- les nom et prénom du malade ;
- la dénomination du médicament et sa forme pharmaceutique ;
- la dose administrée ;
- l'identification du prescripteur ;
- l'identification de la personne ayant procédé à l'administration et sa signature.

Les relevés d'administration sont datés et signés par le médecin responsable de l'unité de soins et adressés à la pharmacie qui les conserve pendant trois ans. Ils peuvent être effectués de manière informatisée sous réserve qu'ils soient identifiés et authentifiés par des signatures électroniques et que leur édition sur papier soit possible.

Art. 19. - Le renouvellement de quantités prélevées à partir de la dotation pour besoins urgents est réalisé sur présentation d'un état récapitulatif figurant sur un imprimé de couleur rose, établi selon le modèle mentionné à l'article 13.

Cet état récapitulatif est accompagné des relevés d'administration mentionnés à l'article 18 concernant les médicaments qui ont été prélevés dans cette dotation.

En outre, le pharmacien peut exiger que lui soient remis les conditionnements primaires correspondant aux quantités consommées.

Art. 20. - Les médicaments contenant des stupéfiants ne doivent être remis par le pharmacien ou les personnes définies à l'article 7 qu'au surveillant ou à la surveillante de l'unité de soins ou à un infirmier ou une infirmière conjointement désigné par le médecin responsable de l'unité de soins et le pharmacien ou le cas échéant au prescripteur lui-même.

Art. 21. - Dans les locaux, armoires ou autres dispositifs de rangement prévus à l'article 9, les stupéfiants sont détenus séparément dans une armoire ou un compartiment spécial banalisé réservé à cet usage et lui-même fermé à clef ou disposant d'un mode de fermeture assurant la même sécurité. Des mesures particulières de sécurité contre toute effraction sont prévues.

Art. 22. - L'arrêté du 9 août 1991 portant application de l'article R. 5203 du code de la santé publique dans les établissements mentionnés à l'article L. 577 du même code est abrogé.

Art. 23. - Le directeur général de la santé, le directeur des hôpitaux, le directeur de l'action sociale et le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 31 mars 1999.

Bernard Kouchner

Annexe n° 2 : Composition des valises et sacs du SAMU 87

SAMU 87		<b>VALISE ADULTE</b>		01.0	
Garrot / ambu (+ sachet de protection)					
Seringue calci ..... 1					
Electrodes ..... 6			Adrénaline :		
Gluconate Ca ..... 1	Aspégic 500 ..... 1		- 5 mg.....6	Lasilix..... 4	
Glucose à 30%.....2			- 1 mg.....2		
Sérum phy. 20 ml ..... 2	Robinets 3 voies.....1		Ephédrine.....2	Risordan inj..... 2	
Kocher ..... 1	Profenid 100 mg..... 1			Natispray ..... 1	
Sparadrap ..... 1					
Dosiseptine Bétadine .... 2					
Support à perfusion.....1					
Bistouri ..... 1					
Fil à peau 2/0 AD..... 1					
Marcaïne	Salbutamol		Pento 1g ..... 1	Atropine	
0,5 %.....1	0,5 ..... 3	Célo..... 1	Hypnomidate 2	1/2 mg....4	Dobutrex..... 1
Tranxene	5 mg ..... 1	Valium.....5	Narcan..... 2		Loxen..... 1
50 ..... 1	Sulfate de ma-	Droleptan.....1	Hypnovel	Xylocaïne	Digoxine.....1
Solumedrol	gnésium.....3	Anzemet.....2	50 ..... 1	2%..... 1	
120 mg.....2			5 ..... 2		
Compresses (paquet de 2, paquet de 4) : 2 de chaque					
Perfuseurs.....3			- 1 sac poubelle		
Tensiomètre..... 1			- 2 prolongateurs avec robinet		
Poches à urines..... 1			- 1 SG 5 % 100 ml		
Sondes gastriques (16-18-21)..... 1 de chaque					
Sondes aspiration (10-16-18) ..... 1 de chaque					
Gélofusine ..... 2					
Sérum physiologique 250 ml ..... 1					
Bicarbonate 4,2% 250 ml ..... 1					
Opsite ..... 2 grands - 1 petit					
Masque O2 ..... 1					
Perfalgan 1gr ..... 1					
Pincés de Magyil ..... 1			Canules de Guedel : 2 - 3		
Mandrin ..... 1			Sondes intubation : 7 - 7,5 - 8 - 8,5		
Ciseaux ..... 1					
Seringues : 20 ml - 10 ml - 5 ml - 2 ml			Laryngoscope + lame n°4		
Tulipe ..... 1			Bande de gaze..... 1		
Raccords Vacutainer.....2			Seringue 10 ml ..... 1		
Aiguilles à prélèvement éclipse.....1			Xylo spray ..... 1		
Aiguilles (2 de chaque) et (3 de 40 - 11)			Ventoline spray ..... 1		
Vacutainer (2 de chaque) : 1 gris, 1 bleu royal			Pince..... 1		
+ 1 sac examen			Raccord sonde Asp..... 1		
Intraflon : 16 x 2 - 18 x 2 - 20 x 2			Ampoules de laryngo ..... 2		
Bouchon femelle ..... 2			Aiguille à plexus.....1		
Bouchon mâle..... 1			Piles de rechange..... 2		
Valve anti-retour ..... 1					

# VALISE ENFANT

Electrodes enfants : 6 Sparadrap : 1 Canule Valium : 1 Glucose 30 % 10 ml : 1 Eau PI 20 ml : 4 Abaisse langue : 2 Seringue calci : 2			Garrot pédiatrique : 1 Epingles : 2 + 2 bouchons mâles et femelles Aiguilles (3 jaunes, 2 vertes et 2 bleues) Epicrâniennes 4 - 6 : 1 de chaque Intraflon : 20 - 22- 24 : 2 de chaque Groupe : 2 - RAI : 2 (enfants + adultes) Tulipe : 1 - Raccords vacutainer : 2 Raccord vacutainer : 2 Bétadine : 1 Chlorhexidine : 2 Sac examen : 1 Seringues 20 ml - 10 ml - 5 ml - 2 ml : 1 de chaque		
Adrénaline 1 mg : 4 5 mg : 1 Salbutamol 0,5 mg : 1	Pento 500 mg 1 Narcan 2	Valium : 3 Canules IR : 2 Zophren : 1	Solumédrol 120 mg : 1 Hypnovel 5 mg : 2	Atrop. 1/2 mg 3 Xylo 1 % : 1 Lasilix : 2	Aspegic : 1 Nubain : 1 Droleptan : 1
App. à TA : 1 Compresses : 2 paquets de 4 - 2 paquets de 2 Perfuseurs : 3 + 2 prolong. Sondes gastriques : 6, 8, 10, 12, 14 : 1 de chaque Sondes aspiration : 6, 8, 10, 12 : 1 de chaque Masque O2 pédiatrique : 1 Poche à urine : 1 Urinocol : fille et garçon Sérum physiologique 250 ml : 1 G 5 % 100 ml : 1 Gélofusine 500 ml : 1 Bicarbonate 42 % : 1 Opsite : 2 grands + 1 petit Perfalgan 500 mg : 1 KT intra-osseux 18 G : 1 1 sac poubelle					
Sondes intubation : 2,5 - 3 - 3,5 - 4 - 4,5 - 5 - 5,5 - 6 - 6,5 (1 de chaque) Canules de Guedel : 00 - 0 - 1 - 2 : 1 de chaque Pince Magyll enfant - Mandrin enfant Masque n° 0 - 1 - 2 Ciseaux					
Fil à peau : 1 Pince de Bar : 1 Pince à disséquer : 2 Ciseaux : 1 Pince hémostatique : 1 Bistouri à U.U. : 1 Bandes élastoplast : 2 Bouchons femelles : 2 Raccord pédiatrique violet SNG			Laryngoscope Lame Miller n°1 - Courbe n° 1 - 2 Lien : 1 Xylo spray Seringue 10 ml Raccord sonde asp. : 1 de chaque Piles : 2 - Ampoules : 2 Stop vide : 1		

## VALISE DE REANIMATION NEONATALE

2 menottes : bracelet identification 1 bonnet nouveau-né 1 paire de ciseaux stériles 2 urinicol F + G thermomètres nl + hypo		1 robinet 3 voies P de bar x 2	moustaches x 3 gaze x 1 élastoplast 3 cm sparadrap Stéristrip	Electrodes pédiatriques	
Adrénaline 1 mg : 2 NaCl 0,9 % : 3 amp.	Lasilix : 2 G 10 % amp : 3 Atropine 0,5 mg : 2	Valium x : 2 canules IR : 2 Hypnovel 5 mg : 1	Nubain : 1	Anexate : 1 Narcan : 2	Vit. K1
- poche poubelle x 1		- sondes gastriques : 6 x 1 - 8 x 1	- gants stériles : 6 - 6,5 - 7 - 7,5 8 - 8,5		
- perfuseur x 1		- glucosé 10 % 250 ml x 1			
- prolongateur 7 cm avec robinet		- compresses : pqts de 4 x 2 - pqts de 2 x 2			
- 2 opsité (petits)		- catheter ombilical : 2,5 x 1 - 5 x 1			
- 1 Accu-chek (Sensor) + lancet bandelettes					
- 4 épingles		- sondes de De Lee : 4 x 2 - 6 x 3 - 8 x 2 - 10 x 2 - 12 x 2 - 14 x 2			
- 1 stéthoscope enfant		(aspiration)			
- 2 saturomètres pédiatriques		- KT intra-osseux 18 G			
Pince Magill enfant 2 Abaisse-langue	1 paire de ciseaux masque 00 - 0/1 - 1	Sondes d'intubation : 2 - 2,5 - 3 - 3,5 (2 de chaque)			
laryngoscope - Miller n° 0 - courbe x 1 guedel 000 - 00 - 0 : x 1 - raccords (aspi.) 02 x 2 Ampoules x 2 - piles x 2 Raccord SNG péd. Violet x 1 Raccord sonde aspiration x 2		seringues 10 cc x 2 - 2 cc x 3 - garrot aiguilles : 40 - 11 x 3 - 25 - 6 x 3 - bouchons x 2 épicrâniennes 5 - 6 x 1 + Chlorhexidine (unidosé) + 1 bétadine - 1 garrot pédiatrique KT n°22G - 24 G (2 de chaque)			
1 ambu pédiatrique avec masque rond + tuyau annelé O2					

## GRANDE SACOCHE JAUNE : MEDICAMENTS

Partie droite	Partie centrale	Partie gauche : cardio
- solumedrol 120 mg x 2 - zophren x 2 - valium x 5 - tranxène 50 x 1 - marcaïne 0.5 % x 1 - étomidate x 2 - hypnovel 50 x 1 5 x 2 - pento 1 g - droleptan x 1 - celocurine x 1 - narcan x 2 - salbutamol 0.5 x 3 5 x 1 - glucose à 30 % x 2 - profenid 100 x 1	- électrodes x 6 - seringues : 20 - 10 - 5 - 2 ml x 2 de chaque - aiguilles : 2 de chaque et 4 de 40-11 - seringue calci - aiguille à plexus - raccords : 881.11 - 881.77 - 881.37 : 1 de chaque - bouchons femelles x 2 - bouchon mâle x 1 - valve anti-retour x 1	- adrénaline 1 mg x 2 5 mg x 6 - dobutrex x 1 - xylo 2 % x 1 - lasilix x 4 - ephedrine x 2 - digoxine x 1 - sulfate de magnésium x 3 - gluconate de ca x 1 - natispray x 1 - kardégic 500 mg x 1 - atropine 0,5 mg x 4 - loxen x 1 - risordan x 2 - sérum physiologique 20 ml x 2

# CONSTITUTION SAC ADULTE

Sacoche latérale gauche	Partie centrale	Sacoche latérale droite
- gélofusine x 2	- tensiomètre - hérisson	- sondes d'intubation 7 - 7,5 - 8 - 8,5 - mandrin blanc - marron - ciseaux - canules de Guédel 2 - 3

Sacoche annexe rouge
- masque O2 - ambu + masque n°5

## PARTIE INTERIEURE

Sacoche bleue : kit perfusion	Sacoche jaune : kit intubation
- garrot - support à perfusion - compresses (paquets de 2 et de 4) : 2 de chaque - dosiseptine, bétadine : 2 de chaque - sérum physiologique : 250 ml - perfuseurs x 3 - prolongateurs x 3 - robinet 3 voies - intraflon : 16 x 2 - 18 x 2 - 20 x 2 - opsite : 2 grands - 1 petit	- laryngoscope + lame n°4 - pince de Magyll - pince - xylo spray - ventoline spray - seringue 10 ml - sparadrap - bande de gaze - ampoules de laryngo x 2 - piles de recharge x 2

Sacoche rouge : divers
- bicarbonate 4,2 % : 250 ml - perfalgan 1 g - kocher - bistouri - fil à peau 2/0 AD - nécessaire à prélèvement : - tulipe - raccords vacutainer x 2 - aiguilles à prélèvement éclipse x 2 - vacutainer (2 de chaque) : 1 gris, 1 bleu royal - 1 sac examen

## HORS SACOCHES

- sac poubelle
- sondes gastriques (16 - 18 - 21) : 1 de chaque
- poche à urine
- sondes d'aspiration (10 - 16 - 18) : 1 de chaque
- 1 SG 5 % 100 ml

# SAC ACCOUCHEMENT

1 liste du matériel + feuille de naissance

<b>Poche frontale</b> 2 petits champs stériles non percés (1 m x 1,50)
---

<b>Poche centrale</b> 1 plateau épisiotomie 1 champ (1,50 x 2 m) 1 champ (1 x 1,50 m) 1 casaque
---

<b>Poche jaune</b> 8 paquets de 4 compresses
---

<b>Poche verte</b> 4 doigtiers gants stériles de 6 à 8,5 (1 paire de chq)
---

<b>Poche bleue</b> 1 seringue de chaque (20,10, 5, 2 cc) Aiguilles : 3 de 40 - 11 2 de 40 - 8 2 flacons Xylo 2 % 1 sparadrap 2 cm
--

<b>Poche Rouge</b> 5 mini-doses Bétadine 2 Chlorexidine dose 2 clamps de bars 1 paire de ciseau stérile
---

<b>Poches latérales</b>	
<b>Voie veineuse</b> 1 Ringer Lactate 1 perfuseur 1 prolongateur 7 cm 1 compresse de 4 1 dose Chlorexidine 2 opsite 1 garrot kt (18, 16, 20) 2 de chq	<b>Aspiration bébé et sondage</b> 3 sacs poubelles 6 sondes d'aspiration : 8/10/14 (2 de chq) 1 stop vide 2 sondes urinaires sans ballonnet : Ch 16 1 bonnet nouveau-né

Syntocinon : ampoules au réfrigérateur



# LOT CATASTROPHE - SAC A DOS

## I - HORS SAC

- 1 insufflateur LAERDAL adulte + masque
- 1 insufflateur LAERDAL enfant + masque

## II - POCHE CENTRALE

### Lot n° 1 : PERFUSION AUTONOME

- gélofusine 500 ml ..... 2
- ringer lactate 500 ml ..... 2
- bicar 4,2 % 250 ml ..... 1
- intraflon 16g-18g-20g ..... 1 de chaque
- sparadrap 2 cm ..... 1
- garrot ..... 1
- tulipe + adapt. + (groupe + RAI) x 2 ..... 1
- compresses (pqt de 4) ..... 4
- perfuseurs ..... 2
- opsite (grand modèle) ..... 3
- prolongateur avec rob. 3 voies ..... 3
- gants CH 7,5-8-7 ..... 1
- transfuseurs ..... 2
- betadine unidose ..... 4
- chloréxidine ..... 4

### Lot n° 2 : MEDICAMENTS

- valium 10 mg ..... 8
- atropine 0,5 mg ..... 12
- prodafalgan 2 g ..... 4
- nubain ..... 2
- adrénaline 5 mg ..... 5
- nesdonal 1 g ..... 2
- tranxène 50 mg ..... 2
- Péni G 5 M ..... 2
- xylo 2 % ..... 2
- etomidate ..... 6
- solumédrol 120 ..... 4
- kétamine 250 mg ..... 4
- Sérum physio. 10 ml ..... 8
- Seringues : 20 ml ..... 3
- 10 ml ..... 3
- 5 ml ..... 2
- 2 ml ..... 1
- Aiguilles ..... 3 de chaque taille

### Lot n° 3 : RESERVE

- gélofusine 500 ml .....	1
- ringer lactate 500 ml .....	1
- bicar. 4,2 % 250 ml .....	1
- garrot .....	1
- transfuseurs .....	2
- perfuseurs .....	2
- compresses (pqt de 4) .....	4
- tulipe + adapt. + (Gr + RAI) x 3 .....	1
- robinet 3 voies .....	2
- intraflon 16 g - 18 g - 20 g .....	1
- gants : CH 7 - 7,5 - 8 .....	1
- chlorexidine .....	1
- complément "laerdal" .....	1
- betadine 500 ml .....	1
- app. tension .....	1
- feuilles de transport	

### III - POCHE DORSALE : BANDAGE + DIVERS + MINI TRAKE

- Sac poubelle .....	1
- Minitrack portex .....	1
- Velpeau 5 cm .....	1
- Velpeau 20 cm .....	1

### IV - POCHE SUPERIEURE : INTUBATION

- Stéthoscope .....	1
- Lot intubation .....	1
comprenant :	
- laryngoscope sans pile + lame n° 3 ou 4 .....	1
- kocher, seringue lien .....	1 de chaque
- canule adulte n° 2 .....	1
- canule adulte n° 3 .....	1
- canule adulte n° 4 .....	1
- lame enfant Miller n°1 .....	1
- lame enfant courbe n°1 .....	1
- canules enfant n° 0 .....	2
(autres dans réserve LAERDAL)	
- Magyll .....	1
- piles .....	4
- Ampoules .....	2
- sondes 8,5-8-7,5-7-6-5-3 .....	1 de chaque

## **V - POCHE LATÉRALE DROITE**

- masque adulte..... 3
- Petite chir. stérile :
  - ciseau..... 1
  - pince kocher ..... 1
  - pince hémostatique ..... 1
  - pince à disséquer..... 1
  - bistouri ..... 1
  - rasoir ..... 1
  - gants stériles n° 8..... 1
  - fils à peau ..... 2

## **V - POCHE LATÉRALE GAUCHE**

- 1 - Lot aspiration :
  - sondes aspi. CH 8 ..... 2
  - sondes aspi CH 10 ..... 1
  - sondes aspi CH 14 ..... 2
  - seringue 60 cc à gavage..... 1
  - raccord biconique ..... 1
  - raccord caoutchouc..... 1
- 2 - Réserve intubation :
  - sondes CH 7,5 ..... 4
  - canules adulte n° 2..... 3
- 3 - Sondage gastrique :
  - CH 21 ..... 2
  - CH 18 ..... 2
  - CH 14 ..... 2
  - CH 10 ..... 2
  - + poches à urines
- 4 - Ciseaux

## **VI - POCHE BRIDE**

- Lampe + piles
- Stylo feutre
- Stylo bille
- Crayon papier
- Couteau multilames

**Annexe n° 3 : Circulaire DGS/DH du 18 novembre 1999  
relative au traitement de l'hyperthermie maligne (HM)  
peranesthésique**

**République française  
Ministère de l'emploi et de la solidarité  
Direction générale de la santé  
Direction des hôpitaux**

La secrétaire d'état à la santé et à l'action sociale à :

- Mesdames & messieurs les DARH (pour information),
- id. les préfets de région DRASS (pour mise en oeuvre)
- id. les préfets de département DDASS (pour mise en oeuvre et diffusion)

**Résumé** : a pour objet de rappeler le risque léthal de la survenue de l'HM au cours de l'anesthésie générale et de donner les moyens de traiter cette pathologie.

**Mots clés** : hyperthermie maligne de l'anesthésie, dantrolène.

**Textes de référence**

- Décret modifié n° 95-278 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le CSP
- Décret n° 94-1050 dit " sécurité de l'anesthésie "
- Circulaire " dantrolène " DGS/3A n° 327 du 12/9/89 qui est abrogée

La circulaire DGS/3A n° 327 du 12 septembre 1989 relative au traitement de l'HM de l'anesthésie a fait obligation aux établissements de santé où se pratiquent des anesthésies de

constituer une réserve de dantrolène injectable (seule spécialité pharmaceutique disponible à ce jour : Dantrium") permettant de traiter dans les meilleurs délais toute crise débutante dès qu'il y a suspicion du diagnostic. L'obligation de disposer de cette réserve n'est cependant pas toujours respectée, et, par ailleurs, le décret n° 94-1050 du 5 décembre 1994 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé en ce qui concerne la pratique de l'anesthésie dispose, dans son article D 712-40, que pour tout patient dont l'état nécessite une anesthésie générale ou loco-régionale, les établissements de santé doivent assurer une organisation permettant de faire face à tout moment à une complication, liée à l'intervention ou à l'anesthésie effectuée.

## **I - La crise HM et son traitement**

L'HM de l'anesthésie est une myopathie pharmacogénétique qui met en jeu le pronostic vital lorsqu'elle aboutit, dans les évolutions défavorables, à la destruction aiguë et généralisée du muscle squelettique. Elle affecte des sujets génétiquement prédisposés. Ils peuvent avoir des antécédents familiaux évocateurs qu'il convient de rechercher systématiquement au cours de la consultation pré-anesthésique. La crise HM est une complication secondaire à l'inhalation de tous les agents anesthésiques volatils halogénés ou à l'administration intraveineuse de succinylcholine. La crise correspond à un état hypermétabolique, primitivement musculaire, souvent accompagné de rigidité. L'évolution défavorable est une fois sur trois le fait de la recrudescence de la crise qui doit être recherchée et traitée comme la phase initiale. Elle doit réglementairement faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

La mortalité de la crise n'a pas complètement disparu. En effet, la rareté de la crise et la survenue éventuelle dans le cadre de l'urgence sont des éléments défavorables à la prise en charge.

L'objectif de cette circulaire est d'assurer une disponibilité optimale du dantrolène au sein des établissements de santé. Le pronostic d'une crise déclarée est vital si un traitement très précoce, dans un délai de quelques minutes, n'est pas institué. L'arrêt immédiat des agents déclenchants, le refroidissement et l'assistance respiratoire sont les traitements symptomatiques à mettre en oeuvre alors que le dantrolène est le seul traitement curatif.

## **II - Disponibilité du dantrolène**

La disponibilité immédiate et la bonne utilisation du dantrolène sont des éléments essentiels de la prise en charge : 36 flacons de 20 mg peuvent être nécessaires au traitement de la crise. 18 flacons doivent être immédiatement disponibles sur tout site ou groupe de sites adjacents d'anesthésie. Par ailleurs, pour les 18 flacons complémentaires, chaque directeur d'établissement de santé doit veiller, en collaboration avec le pharmacien de l'établissement et le responsable du service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, à définir un lieu de stockage précis et centralisé au sein du même établissement, facilement accessible 24/24 heures (bloc opératoire, accueil des urgences, ...) et distant des sites d'anesthésie dans un délai compatible avec les impératifs de sécurité. Chaque flacon doit être préparé par addition de 60 ml d'eau PPI, sa disponibilité doit être également assurée sur chaque site.

## **III - Organisation associée à la disponibilité du dantrolène**

Dans chaque établissement pratiquant l'anesthésie, une procédure indiquant les lieux de stockage sur les sites d'anesthésie, le nom et la fonction de la personne responsable du stock et précisant les modalités de la mise à disposition des doses complémentaires doit être écrite et affichée au bloc opératoire. La bonne connaissance par tous les professionnels de ce stock, de ses lieux et conditions de détention et de son mode d'emploi, sera vérifié annuellement, un compte rendu sera établi et archivé administrativement.

Chaque directeur d'établissement devra veiller, en collaboration avec le pharmacien et le responsable du service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, à la mise en oeuvre de ces instructions. Celles-ci seront vérifiées par les médecins et les pharmaciens inspecteurs de santé publique lors des inspections des établissements de santé.

Les services de la DGS et de la DH se tiennent à votre disposition pour préciser ou compléter, à votre demande, les présentes instructions qui devront être diffusées à l'ensemble des établissements de santé.

Le Directeur des Hôpitaux  
Edouard COUTY

Le directeur général de la santé  
Pr Lucien ABENHAIM

## GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

ACTH	Adénocorticotropine
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de santé
ALURAD	Association Limousine pour l'Utilisation du Rein A Domicile
AMPc	Adénosine 3',5'-monophosphate cyclique
ATSU	Associations des Transporteurs Sanitaires d'Urgence
B à B	Bouche à Bouche
C	Carbone
CCA	Certificat de Capacité d'Ambulancier
Ca	Calcium
CD <sub>4</sub>	Cellule T amplificatrice de la réponse immune
CD <sub>8</sub>	Cellule T suppressive
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CHS	Centre Hospitalier Spécialisé
CESU	Centre d'Enseignement des Soins d'Urgence
CIRCOSC	Centre Inter-Régional de Coordination Opérationnelle de la Sécurité Civile
C <sub>max</sub>	Concentration maximale
CODIS	Centre Opérationnel Départemental d'Incendie et de Secours
CODISC	Centre Opérationnel de la Direction de la Sécurité Civile
COMT	Catéchol-Oxyméthyltransférase
COS	Commandant des Opérations de Secours
CO <sub>2</sub>	Dioxyde de Carbone
CRRA	Centre de Réception et de Régulation des Appels
CTA	Centre de Traitement de l'Alerte
C.U.M.PS.	Cellule d'Urgence Médico-Psychologique
Cytochrome P450	Famille d'enzymes catalyseur essentiel des réactions de biotransformation des médicaments
<i>d</i>	Forme dextrogyre
DA <sub>1</sub>	Récepteur dopaminergique de type 1
DA <sub>2</sub>	Récepteur dopaminergique de type 2

DA <sub>95</sub>	Dose Active 95
DC	Débit Cardiaque
DCI	Dénomination Commune Internationale
°C	Degré Celsius
DOS	Directeur des Opérations de Secours
DSA	Défibrillateur Semi-Automatique
DSM	Directeur des Secours Médicaux
E.C.G.	Electro-cardiogramme
EDRF	Facteur Relaxant Dérivé de l'Endothélium
E.E.G.	Electro-encéphalogramme
E.F.S.	Etablissement Français du Sang
ETCO <sub>2</sub>	Capnométrie (fraction expirée de gaz carbonique)
FIO <sub>2</sub>	Fraction Inspirée en Oxygène
FV	Fibrillation Ventriculaire
GABA	Acide gamma-amino-butyrique
GERAP	Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Peranesthésiques
Gi	Protéine G inhibitrice
Gs	Protéine G stimulatrice
GI	Gastro-Intestinal
GPS	Global Positioning System : Système de Repérage Universel
H	Histamine
H <sup>+</sup>	Hydrogène
h	Heure
H/E	Huile dans Eau
HZ	Hertz
IADE	Infirmier Anesthésiste Diplômé d'Etat
IDE	Infirmier Diplômé d'Etat
I.M.A.O.	Inhibiteur de la Mono-Amine Oxydase
I.V.	Intraveineuse
I.V.D.	Intraveineuse Directe
I.V.L.	Intraveineuse Lente
IP <sub>3</sub>	Inositol-1,4,5-triphosphate
ISR	Intubation en Séquence Rapide
K	Potassium



kg	Kilogramme
<i>l</i>	Forme lévogyre
L	Litre
LVAS	Libérer les Voies Aériennes Supérieures
M	Muscarinique
MAO	Monoamine oxydase
MCE	Massage Cardiaque Externe
µg	Microgramme
mg	Milligramme
min	Minute
ml	Millilitre
mmol	Millimole
MVO <sub>2</sub>	Consommation du myocarde en oxygène
N	Azote
NaCl	Chlorure de sodium
(NADH + H <sup>+</sup> )	Nicotinamide adénine dinucléotide réduit
ng	Nanogramme
nm	Nanomètre
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NO	Oxyde Nitrique
NRBC	Nucléaire, Radiologique, Biologique et Chimique
O <sub>2</sub>	Oxygène
OH	Hydroxy
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
ORSEC	Organisation des Secours
PA	Pression Artérielle
PARM	Permanencier Auxiliaire de la Régulation Médicale
PC	Poste de Commandement
pH	Potentiel hydrogène
PIC	Pression Intra-Crânienne
PIG	Pression Intra-Gastrique
PIO	Pression Intra-Oculaire
pKa	Logarithme de la constante d'acidité

PMA	Poste Médical Avancé
Prog	Progestérone
Preg	Pregnénolone
PSM I	Poste Sanitaire Mobile de premier niveau
PSM II	Poste Sanitaire Mobile de deuxième niveau
RACS	Récupération d'une Activité Cardiaque Spontanée
RCP	Réanimation Cardiopulmonaire
RH	Régulateur Hospitalier
RL	Régulateur Libéral
SAMU	Service d'Aide Médicale Urgente
S.C.	Sous-cutanée
SDIS	Service Départemental d'Incendie et de Secours
SFAR	Société Française d'Anesthésie-Réanimation
SMUR	Service Mobile d'Urgence et de Réanimation
SNC	Système Nerveux Central
SpO2	Oxymétrie
SSSM	Service de Santé et de Secours Médicaux
T	Twitch (réponse musculaire)
TIH	Transport Inter-Hospitalier
TIHH	Transport Infirmier Inter-Hospitalier
Tmax	Temps d'apparition de la concentration plasmatique maximale
TSH	Thyreostimuline Hormone (= thyrotropine)
TV	Tachycardie Ventriculaire
UA	Urgence Absolue
UR	Urgence Relative
USI	Unité de Soins Intensifs
U.S.I.C.	Unité de Soins Intensifs de Cardiologie
VEMS	Volume Expiratoire Maximal Seconde
VHF	Very High Frequency
VSAV	Véhicule de Secours aux Asphyxiés et aux Victimes

### Symboles

<	Inférieur
>	Supérieur

$\geq$	Supérieur ou égal
$\alpha$	Alpha
$\beta$	Bêta
$\delta$	Delta
$\varepsilon$	Epsilon
$\kappa$	Kappa
$\mu$	Mu
$\sigma$	Sigma
%	Pour cent
+	Positif
-	Négatif
+/-	Plus ou moins

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] ABECASSIS P., AÏDAN K., BAUJARD C. et al. Arrêt cardio-circulatoire. Protocoles 2004 anesthésie, réanimation, urgences. 10<sup>ème</sup> éd. Le Kremlin Bicêtre : Mapar, 2004, p. 394-397.
- [2] ADRENALINE. Résumé des caractéristiques du produit. Laboratoire Aguetant. Mise à jour le 13/02/04.
- [3] ALLAIN P. Les médicaments. 2<sup>ème</sup> éd. Paris : Cdn éditions, 1999, 465 p.
- [4] AFSSAPS. Avis de la commission de la transparence. In : site de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. [en ligne]. Disponible sur : [http://afssaps-prd.afssaps.fr/html/has/sgt/htm/avis/html/act\\_000\\_c.htm](http://afssaps-prd.afssaps.fr/html/has/sgt/htm/avis/html/act_000_c.htm). (Page consultée le 25/10/2004)
- [5] ANONYME. Le SAMU : une histoire et un cadre juridique récents. 12 p.
- [6] AUFFRAY J.P., FULACHIER V. Pharmacologie des sympathomimétiques : indications thérapeutiques en réanimation cardio-vasculaire. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Anesthésie-Réanimation, 26-265-A-10, 1997, 18 p.
- [7] BENAÏSSA S. Aide mémoire pharmacologique du SMUR de Rouen, célocurine. In : site internet du CHU de Rouen. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.chu.rouen.fr/samu/htm/pharmacologie/celocurine.htm>. (Page consultée le 25/10/2004)
- [8] BIAM 2. In : site internet de la biam. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.biam2.org/www/Sub271.html>. (Page consultée le 25/06/2004)
- [9] BLAIN J.Y. Le transport sanitaire hélicoptéré : activité du SAMU 87 sur deux années. Thèse de doctorat en médecine. Limoges : Université de Limoges, 1995, 163 p.

- [10] BOURG-DAVOUST A. Prise en charge des polytraumatisés adultes par accident de la voie publique : à propos de 63 interventions primaires du SAMU 87 durant l'année 2002. Thèse de doctorat en médecine. Limoges : Université de Limoges, 2003, 351 p.
- [11] BROWN J.H., TAYLOR P. Agonistes et antagonistes des récepteurs muscariniques. In : GILMAN A., GOODMAN L., RALL T. W., et al. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9<sup>ème</sup> éd. Pays-Bas : The Mac Graw-Hill Publishing Company, 1998, p 141-161.
- [12] CALDERON J. Fiches en anesthésie-réanimation. In : site internet de l'association des internes en anesthésie-réanimation de Nancy. [en ligne]. Disponible sur : <http://aiarn.free.fr/curares.pdf>. (Page consultée le 4/11/2004)
- [13] CARLI P., PETIT P., WILKENING M. et al. Réanimation des arrêts cardiorespiratoires de l'adulte. In : site internet de la société française d'anesthésie-réanimation. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sfar.org/confacr.html>. (Page consultée le 13/10/2004)
- [14] CHAGUE V. SAMU centre 15, j'écoute ! Actualités pharmaceutiques, 2003, 417, p 16-20.
- [15] CHARLES F., PLAISANCE P. SAMU, urgences guide pratique des médicaments et leurs indications thérapeutiques en SAMU, SMUR, urgences et réanimation. 2<sup>ème</sup> éd. Paris : Estem, 2000, 338 p.
- [16] CHAUVIN M. Pharmacologie comparée des morphiniques et antagonistes de la morphine. In : GOSGNACH M., CHAUVIN M., RIOU B. Pharmacologie en anesthésie-réanimation. Vélizy-Villacoublay : Arnette, 1998, p 433-454. (Anesthésie Réanimation d'aujourd'hui)
- [17] CHAUVIN M. Thiopental. *Encycl. Méd. Chir.* (Paris, France), Anesthésie-Réanimation, 36304A<sup>50</sup>-3, 1989, 10 p.
- [18] CHAUVIN M., VIARS P. Anesthésiques généraux non barbituriques. In : GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G. Pharmacologie clinique bases de la thérapeutique. 2<sup>ème</sup> éd. Paris : Expansion Scientifiques Françaises, 1998, p. 955-973.

- [19] CHAUVIN M, VIARS P. Morphiniques et antimorphiniques en anesthésiologie. In : GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G. Pharmacologie clinique bases de la thérapeutique. 2<sup>ème</sup> éd. Paris : Expansion Scientifiques Françaises, 1998, p. 1010-1039.
- [20] CICCONE B. Les curares. [en ligne]. Disponible sur : <http://perso.wanadoo.fr/brunociccone/curares.htm>. (Page consultée le 4/11/2004)
- [21] CONINX P. Nesdonal<sup>®</sup>, Penthotal<sup>®</sup>, Thiopental<sup>®</sup>. In : site internet de Pierre Coninx, médecin au SAMU des Hauts-de-Seine. [en ligne]. Disponible sur <http://pierre.coninx.free.fr/Pharmaco/Nesdonal.html>. (Page consultée le 25/06/2004)
- [22] CREPIN S., MARIE-DARAGON A., JAVERLIAT M. Implication du Pharmacien hospitalier dans l'aide médicale urgente : les postes sanitaires mobiles de 2<sup>ème</sup> niveau (PSM II). Pharmacie du CHU de Limoges.
- [23] D'ATHIS F. Etomidate. Editions techniques. Encycl.Méd.Chir. (Paris, France), Anesthésie-Réanimation, 36305B<sup>25</sup>, 1991, 6 p.
- [24] DE LA COUSSAYE J.E. Les urgences pré-hospitalières, organisation et prise en charge. Paris : Masson, 2003, 216 p. (Pratique en anesthésie, réanimation et urgences)
- [25] DICTIONNAIRE DOROSZ 2003. 23<sup>e</sup> éd. Paris : Maloine, 2003, 1862 p.
- [26] DICTIONNAIRE LAROUSSE. 3<sup>ème</sup> tome. Paris : Larousse, 1966, 3252 p.
- [27] DICTIONNAIRE VIDAL 2004. 80<sup>e</sup> éd. Paris : Ed du Vidal, 2004, 2230 et 286 p.
- [28] DOMINGUES P. Le SAMU. In : infirmiers.com. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.infirmiers.com/sec/secpro/samu.php.html>. (Page consultée le 3/03/2004)
- [29] DONATI F. Pharmacologie comparée des curares. In : GOSGNACH M., CHAUVIN M., RIOU B. Pharmacologie en anesthésie-réanimation. Vélizy-Villacoublay : Arnette, 1998, p. 515-529. (Anesthésie Réanimation d'aujourd'hui)

[30] DUVALDESTIN P. Curares. In : GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G. Pharmacologie clinique bases de la thérapeutique. 2<sup>ème</sup> éd. Paris : Expansion Scientifiques Françaises, 1998, p. 986-1009.

[31] FEISS P. Myorelaxants. In : site internet de la faculté de médecine de Limoges. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.unilim.fr/medecine/formini/anesthesie/des/Myorelaxants-des.pdf>. (Page consultée le 4/11/2004)

[32] FLERON M.H. Médicaments anticholinergiques. In : GOSGNACH M., CHAUVIN M., RIOU B. Pharmacologie en anesthésie-réanimation. Vélizy-Villacoublay : Arnette, 1998, p. 745-758. (Anesthésie Réanimation d'aujourd'hui)

[33] FRANCE. Ministère de la Santé de la famille et des personnes handicapées. Ministère de l'Intérieur de la Sécurité Intérieure et des Libertés Locales. Circulaire n° 151 du 29 mars 2004 relative au rôle des SAMU, SDIS et des ambulanciers dans l'aide médicale urgente.

[34] FRANCE. Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Famille. Accidents collectifs, attentats, catastrophes naturelles : conduite à tenir pour les professionnels de santé. In : site internet du Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr> (Page consultée le 25/06/04)

[35] FRANCE. Ministère de la Solidarité, de la Santé et de la Protection Sociale. Direction Générale de la Santé. Direction Générale des Hôpitaux. Circulaire ND du 19 décembre 1989 relative au contenu et aux modalités d'élaboration des plans destinés à porter secours à de nombreuses victimes dénommés « plans rouges ».

[36] FRANCE. Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille. Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins. Circulaire DHOS/01/2005/67 du 7 février 2005 relative à l'organisation des transports de nouveau-nés nourrissons et enfants.

[37] FRANCE. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Circulaire n° 700 du 26/04/02 relative à la doctrine nationale d'emploi des moyens de secours et de soins face à une action terroriste mettant en œuvre des matières chimiques.

[38] FRANCE. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Direction Générale de la Santé. Direction des Hôpitaux. Circulaire DGS/DH du 18 novembre 1999 relative au traitement de l'hyperthermie maligne (HM) peranesthésique.

[39] FRANCE. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins. Haut Fonctionnaire de Défense. Circulaire DHOS/HFD n° 2002/284 du 3 mai 2002 relative à l'organisation du système hospitalier en cas d'afflux de victimes.

[40] GAILLARD M. L'urgence et le corps. In : site internet de l'INSERM. [en ligne]. Disponible sur : <http://infodoc.inserm.fr/ethique/cours.nsf> (Page consultée le 25/02/2004)

[41] GERARD J.L., HANOUIZ J.L. Médicaments inotropes. In : GOSGNACH M., CHAUVIN M., RIOU B. Pharmacologie en anesthésie-réanimation. Vélizy-Villacoublay : Arnette, 1998, p. 697-712. (Anesthésie Réanimation d'aujourd'hui)

[42] GUIRIMAND F. Récepteurs morphiniques. In : GOSGNACH M., CHAUVIN M., RIOU B. Pharmacologie en anesthésie-réanimation. Vélizy-Villacoublay : Arnette, 1998, p. 421-431. (Anesthésie Réanimation d'aujourd'hui)

[43] HERTGEN P. Pratique de l'analgésie et de la sédation préhospitalière. [en ligne]. Disponible sur <http://www.hertgen.com/actu/these7.html>. (Page consultée le 4/11/2004)

[44] HOFFMAN B.B., LEFKOWITZ R.J. Catécholamines, médicaments sympathomimétiques et antagonistes des récepteurs adrénergiques. In : GILMAN A., GOODMAN L., RALL T. W., et al. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9<sup>ème</sup> éd. Pays-Bas : The Mac Graw-Hill Publishing Company, 1998, p. 199-249.

[45] HYPNOVEL<sup>®</sup> en réanimation. Documentation fournie par les laboratoires ROCHE.

[46] HYPNOVEL<sup>®</sup>, note technique destinée aux pharmaciens des hôpitaux. Documentation fournie par les laboratoires ROCHE.



[47] JACOB L. Protection rénale périopératoire. In : site internet du CHU de Rouen. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.chu.rouen.fr/general/congres/PROTECTION%20RENALE%20PERIOPERATOIRE.htm>. (Page consultée le 3/06/2005)

[48] JAEGGER A., BOURGET P., VIVIAND X., et al. Evaluation de la sédation par Hypnovel® (midazolam) : intérêt des dosages itératifs. Documentation fournie par le laboratoire Roche, 2001.

[49] JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANÇAISE DU 16 DECEMBRE 1987. Décret n° 87-1005 du 16 décembre 1987 relatif aux missions et à l'organisation des unités participant au Service d'aide médicale urgente appelée SAMU.

[50] JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANÇAISE DU 1<sup>er</sup> JUIN 1997. Décret n° 97-619 du 30 mai 1997 relatif à l'autorisation des services mobiles d'urgence et de réanimation et modifiant le Code de la Santé Publique.

[51] JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANÇAISE DU 1<sup>er</sup> AVRIL 1999. Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats interhospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du Code de la Santé Publique.

[52] KALFON F. Pharmacologie comparée des benzodiazépines. In : GOSGNACH M., CHAUVIN M., RIOU B. Pharmacologie en anesthésie-réanimation. Vélizy-Villacoublay : Arnette, 1998, p. 375-395. (Anesthésie Réanimation d'aujourd'hui)

[53] KENNEDY S.K., LONGNECKER D.E. Historique et principes de l'anesthésie. In : GILMAN A., GOODMAN L., RALL T. W., et al. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9<sup>ème</sup> éd. Pays-Bas : The Mac Graw-Hill Publishing Company, 1998, p. 297-309.

[54] KHUENL-BRADY K.S., SPARR H. Clinical pharmacokinetics of rocuronium bromide. Clin. Pharmacokinet, 1996, 31, p. 174-183.

- [55] KIENLEN J. Benzodiazépines en anesthésie et réanimation. In : GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G. Pharmacologie clinique bases de la thérapeutique. 2<sup>ème</sup> éd. Paris : Expansion Scientifiques Françaises, 1998, p. 974-985
- [56] KIENLEN J. Utilisation des anticholinergiques. Editions techniques. Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Anesthésie-réanimation, 36-366-A-10, 1994, 7 p.
- [57] LANGLOYS J. Anesthésie ambulatoire. [en ligne]. In : site internet ambulatoire.com. Disponible sur : <http://www.ambulatoire.com>. (Page consultée le 4/11/2004)
- [58] LAURENT B., GOSGNACH M. Etomidate. In : GOSGNACH M., CHAUVIN M., RIOU B. Pharmacologie en anesthésie-réanimation. Vélizy-Villacoublay : Arnette, 1998, p. 303-312. (Anesthésie Réanimation d'aujourd'hui)
- [59] LEFKOWITZ R.J., HOFFMAN B.B., TAYLOR P. La neurotransmission : système nerveux autonome et moteur somatique. In : GILMAN A., GOODMAN L., RALL T. W., et al. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9<sup>ème</sup> éd. Pays-Bas : The Mac Graw-Hill Publishing Company, 1998, p. 105-139.
- [60] MAGISTRETTI P.J., PRALONG E. Opioanalgésiques et peptides endogènes. In : SCHORDERET M. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 3<sup>ème</sup> éd. Paris : éditions Frison-Roche, 1998, p. 337-354.
- [61] MANTZ J. Mécanisme d'action des anesthésiques généraux. In : GOSGNACH M., CHAUVIN M., RIOU B. Pharmacologie en anesthésie-réanimation. Vélizy-Villacoublay : Arnette, 1998, p. 197-212. (Anesthésie Réanimation d'aujourd'hui)
- [62] MAYRE J.Cl., SCHORDERET M. Parasympatholytiques. In : SCHORDERET M. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 3<sup>ème</sup> éd. Paris : éditions Frison-Roche, 1998, p. 87-94.
- [63] MARIE-DARAGON A. Le poste sanitaire mobile de 2<sup>ème</sup> niveau. Pharmacie du CHU de Limoges, 1999, 4 p.

- [64] MARSHALL B.E., LONGNECKER D.E. Anesthésiques généraux. In : GILMAN A., GOODMAN L., RALL T. W., et al. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9<sup>ème</sup> éd. Pays-Bas : The Mac Graw-Hill Publishing Company, 1998, p. 311-335.
- [65] MAYER M. Information importante de pharmacovigilance, Esméron et manifestations allergiques. [en ligne]. In : site internet de l'AFSSAPS. Disponible sur [www.agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/indco.htm](http://www.agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filcoprs/indco.htm). (Page consultée le 4/11/2004)
- [66] MEISTELMAN C., DEBAENE B., DONATI F. Pharmacologie des curares. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Anesthésie-réanimation, 36-355-A10, 1998, 24 p.
- [67] MOREAU F. L'urgence hospitalière et l'organisation générale du système de santé en France. In : site internet de la Fédération internationale des hôpitaux. [en ligne]. Disponible sur <http://www.hospitalmanagement.net/ihfdocs.html>. (Page consultée le 25/02/2004)
- [68] MOREL S. Le poste sanitaire mobile dans l'organisation générale des secours en France. Thèse de doctorat en pharmacie. Lyon : université de Lyon I, 1999, 111 p.
- [69] NORADRENALINE. Résumé des caractéristiques du produit. Laboratoire Aguetant. Mise à jour le 13/02/04.
- [70] OBSERVATOIRE REGIONAL DES URGENCES MIDI-PYRENEES. In : site internet de l'Observatoire des Urgences Midi-Pyrénées. [en ligne]. Disponible sur <http://www.oru-mpi.fr/docs>. (Page consultée le 9/05/2005)
- [71] PAYEN D., HUET Y., LHOSTE F. Médicaments inotropes positifs non digitaliques. In : GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G. Pharmacologie clinique bases de la thérapeutique. 2<sup>ème</sup> éd. Paris : Expansion Scientifiques Françaises, 1998, p. 388-399.
- [72] PETITCOLIN P.B., BOURDEAU C., BOURG A., et al. SAMU, vous avez dit SAMU ? Chorus, 2004, n°70, p. 8-11.

- [73] PLAUD B., DEBAENE B. Impact des données pharmacologiques pour le choix en clinique d'un curare. In : site internet du chu de Rouen. [en ligne]. Disponible sur [http://www.chu-rouen-fr/general/congres/curare\(Plaud\).htm](http://www.chu-rouen-fr/general/congres/curare(Plaud).htm). (Page consultée le 4/11/2004)
- [74] PLAUD B., DEBAENE B. Choix d'un curare. In : site internet de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation. [en ligne]. Disponible sur <http://www.sfar.org/sfar-actu/ca97/html>. (Page consultée le 29/04/05)
- [75] POIRIER P. In : site internet du SAMU 83. [en ligne]. Disponible sur : <http://samu83.free.fr>. (Page consultée le 1/03/2004)
- [76] RAPPORT D'ACTIVITE DU CRRA DE LA HAUTE-VIENNE. Département d'anesthésie-réanimation, unité fonctionnelle du SAMU 87, 2002.
- [77] RAPPORT D'ACTIVITE DU CRRA DE LA HAUTE-VIENNE. Département d'anesthésie-réanimation, unité fonctionnelle du SAMU 87, 2003.
- [78] RAPPORT D'ACTIVITE DU CRRA DE LA HAUTE-VIENNE. Département d'anesthésie-réanimation, unité fonctionnelle du SAMU 87, 2004.
- [79] REISINE T., PASTERNAK G. Analgésiques opioïdes et leurs antagonistes. In : GILMAN A., GOODMAN L., RALL T. W., et al. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9<sup>ème</sup> éd. Pays-Bas : The Mac Graw-Hill Publishing Company, 1998, p. 529-562.
- [80] ROEWER N., THIEL H. Atlas de poche d'anesthésie. Paris : Flammarion, 2003, 374 p. (médecine-sciences)
- [81] SAMAIN E., FRADJ K. Médicaments vasoconstricteurs. In : GOSGNACH M., CHAUVIN M., RIOU B. Pharmacologie en anesthésie-réanimation. Vélizy-Villacoublay : Arnette, 1998, p. 713-727. (Anesthésie Réanimation d'aujourd'hui)
- [82] SAUVAGEON X., VIARD P. Les produits de l'anesthésie 2001. Malmaison : Arnette, 2001, 123 p.

[83] SCHWARTZ J. Sympathomimétiques. In : SCHORDERET M. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 3<sup>ème</sup> éd. Paris : éditions Frison-Roche, 1998, p. 49-60.

[84] SCHWANDER D. Anesthésiques généraux. In : SCHORDERET M. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 3<sup>ème</sup> éd. Paris : éditions Frison-Roche, 1998, p. 315-335.

[85] SCHWANDER D. Curarisants. In : SCHORDERET M. Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. 3<sup>ème</sup> éd. Paris : éditions Frison-Roche, 1998, p. 105-119.

[86] SFAR (Société Française d'Anesthésie-Réanimation). Conférence de consensus. Indications de la curarisation en anesthésie. In : site internet de la société française d'anesthésie-réanimation. [en ligne]. Disponible sur <http://www.sfar.org/curarisationccocons.html>. (Page consultée le 4/11/2004)

[87] SFAR (Société Française d'Anesthésie-Réanimation). Conférence d'experts. Modalités de la sédation et/ou de l'analgésie en situation extrahospitalière. In : site internet de la société française d'anesthésie-réanimation. [en ligne]. Disponible sur <http://www.sfar.org/cexpседationeh.html>. (Page consultée le 26/04/05)

[88] SFAR (Société Française d'Anesthésie-Réanimation). Recommandation pour la pratique clinique. Prévention du risque allergique peranesthésique. In : site internet de la société française d'anesthésie-réanimation. [en ligne]. Disponible sur <http://www.sfar.org/allergiepc.html>. (Page consultée le 26/04/05)

[89] SFAR (Société Française d'Anesthésie-Réanimation). Recommandation pour la pratique clinique. Sédation, analgésie et curarisation en réanimation. In : site internet de la société française d'anesthésie-réanimation. [en ligne]. Disponible sur <http://www.sfar.org/sedationrearpc.html>. (Page consultée le 26/04/05)

[90] SPIELVOGEL C., CORIAT P., LIENHART A. Anesthésiques généraux barbituriques. In : GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G. Pharmacologie clinique bases de la thérapeutique. 2<sup>ème</sup> éd. Paris : Expansion Scientifiques Françaises, 1998, p. 942-954.

[91] STIERLE F. Historique de la médecine d'urgence pré-hospitalière civile en France. In : site internet tiscali. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.chez.com/cesusamu/appligos/samu.html>. (Page consultée le 1/03/2004)

[92] TAYLOR P. Molécules agissant au niveau de la jonction neuromusculaire et des ganglions autonomes. In : GILMAN A., GOODMAN L., RALL T. W., et al. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. 9<sup>ème</sup> éd. Pays-Bas : The Mac Graw-Hill Publishing Company, 1998, p. 179-198

[93] TERRY C. The pharmacology of rocuronium bromide (ORG 9426). J. Am. Assoc. Nurse Anesth, 1994, 62, 1, p. 33-38.

[94] WIKIPEDIA. Le SAMU et le SMUR. In : site internet de wikipédia, l'encyclopédie libre. [en ligne]. Disponible sur <http://fr.wikipedia.org/wik>. (Page consultée le 1/03/2004)

[95] ZUBICKI A., JRAD A. Thiopental. In : GOSGNACH M., CHAUVIN M., RIOU B. Pharmacologie en anesthésie-réanimation. Vélizy-Villacoublay : Arnette, 1998, p.277-286. (Anesthésie Réanimation d'aujourd'hui)

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	24
<b>PREMIERE PARTIE : LES URGENCES PRE-HOSPITALIERES....</b>	<b>26</b>
<b>I - Définition de l'urgence.....</b>	<b>27</b>
<b>II - Historique des SAMU.....</b>	<b>28</b>
A - Du début du moyen-âge au XVIIIème siècle.....	28
B - Dominique LARRAY, pionnier de la médicalisation de l'avant.....	29
C - Des soins militaires de l'avant de plus en plus performants.....	30
D - Emergence de l'urgence médicale civile.....	31
<b>III - Les missions du SAMU.....</b>	<b>33</b>
<b>IV - Organisation du SAMU.....</b>	<b>36</b>
A - Réguler avant d'intervenir.....	36
B - Organisation des secours.....	37
C - Départ primaire : l'extrême urgence.....	40
D - Transfert secondaire.....	40
E - Transfert tertiaire.....	41
<b>V - Les personnels présents au SAMU.....</b>	<b>41</b>
A - Les Permanenciers Auxiliaires de Régulation Médicale (PARM).....	41
B - Les secrétaires médicales.....	42
C - Les ambulanciers.....	42
D - Les pilotes et les mécaniciens d'hélicoptère.....	43
E - Les infirmiers.....	43
F - Les médecins.....	43

1 - Les médecins régulateurs.....	43
2 - Les médecins SMUR.....	44
G - Le Pharmacien.....	45
<b>VI - La régulation, une difficulté grandissante.....</b>	<b>45</b>
<b>VII - Activité du CRRA de la Haute-Vienne.....</b>	<b>46</b>
A - Activité téléphonique du CRRA.....	46
1- Origine des appels.....	47
2 - Mode d'arrivée des appels.....	48
B - Activité du SMUR de Limoges.....	48
1 - Sorties et nombre de missions effectuées.....	48
2 - Nombre de malades vus.....	49
3 - Durée des interventions.....	49
4 - Durée des médicalisations.....	49
5 - Nombre de kilomètres effectués par le SMUR terrestre.....	50
C - L'âge des malades.....	50
D - Destination des patients pris en charge par le SMUR de Limoges.....	50
<b>VIII - Plans de secours.....</b>	<b>52</b>
A - Le plan rouge.....	52
1 - Le déclenchement du plan rouge.....	53
2 - L'organisation opérationnelle.....	53
a - <u>Le commandement opérationnel</u> .....	53
b -- <u>Les moyens opérationnels</u> .....	54
c - <u>Les procédures d'organisation opérationnelle</u> .....	54
α - Les premiers intervenants.....	54
β - La chaîne médicale.....	55
œ - <u>Le ramassage</u> .....	55
œ - <u>Le Poste Médical Avancé (PMA)</u> .....	56
œ - <u>Le dépôt mortuaire</u> .....	57
œ - <u>L'évacuation du PMA vers l'hôpital</u> .....	57
d - <u>Les transports</u> .....	58



3 – <i>Information</i> .....	58
a - <i>Information du public et des médias</i> .....	59
b - <i>Informations des autorités</i> .....	59
4 - <i>Bilan-Evacuation</i> .....	59
<b>B - Le plan blanc</b> .....	60
1 - <i>La cellule de crise</i> .....	61
a – <i>Mission</i> .....	61
b – <i>Composition</i> .....	61
c - <i>Fonctions de la cellule de crise</i> .....	61
2 - <i>Les principes directeurs du plan blanc</i> .....	63
a - <i>L'adaptation des moyens de l'établissement</i> .....	63
b - <i>Le rappel des personnels</i> .....	65
c - <i>Les télécommunications et les liaisons informatiques</i> .....	65
d - <i>L'accueil des victimes</i> .....	66
e - <i>L'accueil des familles</i> .....	66
f - <i>L'accueil des médias</i> .....	66
g - <i>Les conditions d'accès, de circulation et de stationnement</i> .....	67
h - <i>Les stocks</i> .....	67
i - <i>La logistique</i> .....	67
j - <i>Chambres mortuaires provisoires</i> .....	68
<b>IX - Les risques nucléaires, radiologiques, biologiques et chimiques</b> . 69	
A - <i>Les nouvelles formes de terrorisme</i> .....	69
B - <i>Les annexes NRBC du plan blanc</i> .....	70
1 - <i>Les risques nucléaires et radiologiques</i> .....	70
2 - <i>Les risques biologiques</i> .....	70
3 - <i>Les risques chimiques</i> .....	71
C - <i>L'organisation des soins médicaux en cas d'accident nucléaire ou radiologique</i> .....	72
D - <i>Le plan Biotox</i> .....	72
E - <i>Le dispositif relatif aux risques chimiques</i> .....	73

<b>X - Le poste sanitaire mobile de deuxième niveau (PSM II).....</b>	<b>74</b>
<b>A - Présentation des PSM sur le territoire national.....</b>	<b>74</b>
1 - <i>Constitution</i> .....	75
2 - <i>Gestion</i> .....	76
<b>B - Identification des malles du PSM II.....</b>	<b>77</b>
1 - <i>Lots polyvalents</i> .....	77
2 - <i>Lots principaux</i> .....	77
<b>C - Doctrine d'emploi des PSM.....</b>	<b>78</b>
<b>D - Exemples d'utilisation.....</b>	<b>78</b>
<b>E - Le PSM II au CHU de Limoges.....</b>	<b>78</b>
<b>F - Le dynamisme du PSM.....</b>	<b>79</b>

<b>XI - Exemple d'organisation pratique de la prise en charge : l'arrêt cardiaque.....</b>	<b>80</b>
<b>A - Consensus scientifique international.....</b>	<b>80</b>
<b>B - Organisation de la chaîne de survie en France.....</b>	<b>82</b>
<b>C - Chaîne de survie.....</b>	<b>82</b>
1 - <i>Le premier maillon</i> .....	83
2 - <i>Le deuxième maillon</i> .....	83
3 - <i>Le troisième maillon</i> .....	85
4 - <i>Le quatrième maillon</i> .....	85

## **DEUXIEME PARTIE : LES MEDICAMENTS DE L'URGENCE..... 88**

<b>I - Les anesthésiques généraux.....</b>	<b>91</b>
<b>A - Historique de l'anesthésie.....</b>	<b>91</b>
<b>B - Principes de l'anesthésie générale.....</b>	<b>93</b>
1 - <i>Composantes de l'anesthésie générale</i> .....	93
2 - <i>Stades de l'anesthésie générale</i> .....	94
<b>C - Mécanisme d'action des anesthésiques généraux.....</b>	<b>95</b>
1 - <i>Les agents de l'anesthésie</i> .....	95

2 - <i>De la théorie lipidique aux protéines cibles</i> .....	95
3 - <i>Modulation de canaux ioniques dépendants de ligands</i> .....	96
4 - <i>Effets sur les fonctions astrocytaires</i> .....	97
5 - <i>Conclusion</i> .....	98
<b>D - Les anesthésiques généraux barbituriques : exemple du thiopental</b> .....	98
1 - <i>Propriétés physico-chimiques</i> .....	98
2 - <i>Pharmacocinétique</i> .....	99
a - <i>Distribution</i> .....	100
b - <i>Métabolisme</i> .....	100
c - <i>Élimination</i> .....	101
3 - <i>Pharmacodynamie</i> .....	101
a - <i>Action sur le système nerveux central</i> .....	101
b - <i>Action sur le système cardio-vasculaire</i> .....	102
c - <i>Action sur la ventilation</i> .....	103
d - <i>Action sur la fonction hépatique</i> .....	104
e - <i>Autres actions</i> .....	104
4 - <i>Complications</i> .....	105
a - <i>Réactions allergiques</i> .....	105
b - <i>Complications locales</i> .....	105
5 - <i>Utilisation en pratique clinique</i> .....	105
a - <i>Utilisation en anesthésie</i> .....	105
b - <i>Utilisation en réanimation</i> .....	106
6 - <i>Conclusion</i> .....	107
<b>E - Les anesthésiques généraux hypnotiques : exemple de l'étomidate</b> .....	107
1 - <i>Propriétés physico-chimiques</i> .....	108
2 - <i>Pharmacocinétique</i> .....	109
a - <i>Distribution</i> .....	109
b - <i>Fixation aux protéines plasmatiques</i> .....	109
c - <i>Métabolisme</i> .....	109
d - <i>Élimination</i> .....	109
3 - <i>Pharmacodynamie</i> .....	110
a - <i>Action sur le système nerveux central</i> .....	110

<i>b - Action sur le système cardio-vasculaire.....</i>	111
<i>c - Action sur la respiration.....</i>	111
<i>d - Action sur la fonction corticosurrénalienne.....</i>	111
<i>e - Autres effets.....</i>	113
<b>4 - Posologies.....</b>	113
<b>5 - Critères d'utilisation.....</b>	113
<b>6 - Contre-indications et précautions d'emploi.....</b>	114

## **F - Les anesthésiques généraux benzodiazépiniques : exemple**

<b>du midazolam.....</b>	115
<b>1 - Propriétés physico-chimiques.....</b>	115
<b>2 - Pharmacocinétique.....</b>	117
<i>a - Distribution.....</i>	117
<i>b - Métabolisme.....</i>	118
<i>c - Elimination.....</i>	118
<i>d - Facteurs modifiant la pharmacocinétique.....</i>	118
<i>α - Age et sexe.....</i>	118
<i>β - Obésité.....</i>	119
<i>γ - La femme enceinte.....</i>	119
<i>σ - Les atteintes hépatiques.....</i>	119
<i>ε - L'insuffisance rénale.....</i>	119
<i>ζ - L'insuffisance cardiaque.....</i>	120
<b>3 - Pharmacodynamie.....</b>	120
<i>a - Action sur le système nerveux central.....</i>	120
<i>α - Au niveau encéphalique.....</i>	120
<i>β - Au niveau médullaire.....</i>	120
<i>γ - Effet hypnotique.....</i>	121
<i>σ - Effet amnésiant.....</i>	121
<i>ε - Effet anticomitial.....</i>	122
<i>ζ - Action hypotonisante musculaire.....</i>	122
<i>η - Action sur la pression intracrânienne.....</i>	122
<i>θ - Analgésie.....</i>	122
<i>ι - Effet anxiolytique et psychosédatif.....</i>	123
<i>b - Effet sur le système cardio-vasculaire.....</i>	123

<i>c - Action sur la respiration</i> .....	124
<i>d - Autres actions</i> .....	124
α - Au niveau du tube digestif.....	124
β - Effets métaboliques.....	125
4 - <i>Interactions médicamenteuses</i> .....	125
<i>a - Interactions pharmacocinétiques</i> .....	125
α - Au niveau de la biotransformation.....	125
β - Interaction avec l'éthanol.....	125
γ - Modification de la pharmacocinétique d'autres médicaments par les benzodiazépines.....	126
<i>b - Interactions pharmacodynamiques</i> .....	126
<i>c - Incompatibilités physico-chimiques</i> .....	126
5 - <i>Posologies</i> .....	126
6 - <i>Contre-indications</i> .....	127
7 - <i>Précautions d'emploi</i> .....	127
8 - <i>Utilisation</i> .....	128
<i>a - Présentation galénique</i> .....	128
<i>b - En réanimation</i> .....	128
9 - <i>Conclusion</i> .....	128

<b>II - Les morphinomimétiques</b> .....	131
<b>A - Historique</b> .....	131
<b>B - Les récepteurs morphiniques</b> .....	132
1 - <i>Les récepteurs μ</i> .....	133
2 - <i>Les récepteurs κ</i> .....	133
3 - <i>Les récepteurs δ</i> .....	133
4 - <i>Transduction du signal</i> .....	134
5 - <i>Action des morphinomimétiques sur leurs récepteurs</i> .....	135
<b>C - Structure chimique</b> .....	135
<b>D - Pharmacocinétique</b> .....	137
<b>E - Pharmacodynamie</b> .....	137
1 - <i>Action sur le système nerveux central</i> .....	137
<i>a - Analgésie</i> .....	138

<i>b - Actions psychomotrices</i> .....	138
<i>c - Actions psycho-affectives</i> .....	138
<i>d - Actions sur l'électro-encéphalogramme</i> .....	139
<b>2 - Action sur la respiration</b> .....	139
<i>a - Dépression respiratoire</i> .....	139
<i>b - Rigidité thoracique</i> .....	140
<i>c - Dépression de la toux</i> .....	140
<i>d - Bronchoconstriction</i> .....	140
<b>3 - Action cardio-vasculaire</b> .....	141
<b>4 - Action sur le tube digestif</b> .....	141
<i>a - Nausées et vomissements</i> .....	141
<i>b - Action sur les fibres musculaires</i> .....	142
<b>5 - Action sur l'œil</b> .....	142
<b>6 - Action sur l'appareil urinaire</b> .....	142
<b>F - Posologies</b> .....	143
<b>1 - Morphine MORPHINE®</b> .....	143
<b>2 - Rémifentanil ULTIVA®</b> .....	143
<b>3 - Sufentanil SUFENTA®</b> .....	144
<b>4 - Alfentanil RAPIFEN®</b> .....	144
<b>5 - Fentanyl FENTANYL®</b> .....	144
<b>G - Indications</b> .....	144
<b>H - Contre-indications</b> .....	145
<b>I - Interactions médicamenteuses</b> .....	145
<b>J - Conclusion</b> .....	145
<b>III - Les curares</b> .....	146
<b>A - Historique, origine et chimie</b> .....	146
<b>B - La transmission neuromusculaire</b> .....	148
<b>1 - La synapse neuromusculaire</b> .....	148
<b>2 - Mécanismes de la transmission neuromusculaire</b> .....	148
<b>C - Remarque sur le bloc neuromusculaire</b> .....	149

<b>D - Les curarisants dépolarisants : exemple du suxaméthonium.....</b>	<b>150</b>
<b>1 - Propriétés physico-chimiques.....</b>	<b>150</b>
<b>2 - Mécanisme d'action.....</b>	<b>150</b>
<b>3 - Pharmacocinétique.....</b>	<b>153</b>
<b>4 - Effets secondaires.....</b>	<b>154</b>
<b>a - <u>Habituels</u>.....</b>	<b>154</b>
α - Troubles musculaires.....	154
β - Hyperkaliémie.....	155
γ - Effets cardio-vasculaires.....	156
σ - Effets oculaires.....	156
ε - Effets digestifs.....	156
<b>b - <u>Accidents graves</u>.....</b>	<b>157</b>
α - Choc anaphylactique.....	157
β - Curarisation prolongée.....	157
œ - Pseudocholinestérase atypique.....	157
œ - Anomalies acquises.....	158
γ - Hyperthermie maligne.....	158
<b>5 - Posologies.....</b>	<b>160</b>
<b>6 - Indications.....</b>	<b>160</b>
<b>7 - Contre-indications.....</b>	<b>161</b>
<b>E - Les curarisants non dépolarisants : exemple du rocuronium.....</b>	<b>161</b>
<b>1 - Propriétés physico-chimiques.....</b>	<b>162</b>
<b>2 - Mécanisme d'action.....</b>	<b>162</b>
<b>3 - Pharmacocinétique.....</b>	<b>164</b>
<b>a - <u>Distribution</u>.....</b>	<b>165</b>
<b>b - <u>Métabolisme</u>.....</b>	<b>165</b>
<b>c - <u>Élimination</u>.....</b>	<b>165</b>
<b>d - <u>Influence du terrain</u>.....</b>	<b>165</b>
α - Age.....	165
β - Insuffisance rénale.....	166
γ - Insuffisance hépatique.....	166

4 - Effets secondaires.....	166
a - <u>Effets sur le système nerveux végétatif</u> .....	166
b - <u>Histaminolibération</u> .....	166
c - <u>Manifestations allergiques</u> .....	167
5 - Posologies.....	167
6 - Indications.....	167
7 - Contre-indications.....	168
<b>F - Interactions médicamenteuses avec les curares dépolarisants et non dépolarisants.....</b>	<b>169</b>
1 - Association de curares.....	169
2 - Les anesthésiques volatils.....	169
3 - Les anesthésiques locaux.....	169
4 - Autres médicaments.....	170
5 - Facteurs généraux.....	170
<b>G - Conservation des curares.....</b>	<b>171</b>
<b>H - Conclusion.....</b>	<b>171</b>
<b>IV - Les médicaments sympathomimétiques.....</b>	<b>172</b>
<b>A - Le système nerveux sympathique.....</b>	<b>173</b>
<b>B - Métabolisme des catécholamines endogènes.....</b>	<b>173</b>
1 - <i>Historique et biogénèse</i> .....	173
2 - <i>Distribution tissulaire</i> .....	175
3 - <i>Libération</i> .....	175
4 - <i>Fixation</i> .....	175
5 - <i>Catabolisme</i> .....	176
<b>C - Les récepteurs adrénergiques.....</b>	<b>176</b>
1 - <i>Récepteurs <math>\beta</math>-adrénergiques</i> .....	177
2 - <i>Récepteurs <math>\alpha</math>-adrénergiques</i> .....	177
3 - <i>Régulation des récepteurs adrénergiques</i> .....	178
<b>D - Les récepteurs dopaminergiques.....</b>	<b>179</b>



<b>E - L'adrénaline</b> .....	181
<b>1 - Les effets de l'adrénaline</b> .....	181
a - <u>Pression sanguine</u> .....	181
b - <u>Les effets vasculaires</u> .....	182
c - <u>Les effets cardiaques</u> .....	183
d - <u>Effets sur les muscles lisses</u> .....	185
e - <u>Effets respiratoires</u> .....	185
f - <u>Effets métaboliques</u> .....	186
g - <u>Autres effets</u> .....	187
<b>2 - Effets indésirables</b> .....	187
<b>3 - Indications</b> .....	188
<b>4 - Posologies</b> .....	188
<b>5 - Modalités d'administration</b> .....	189
<b>6 - Contre-indications</b> .....	190
a - <u>Absolues</u> .....	190
b - <u>Relatives</u> .....	190
<b>7 - Interactions médicamenteuses</b> .....	190
<b>F - La noradrénaline</b> .....	190
<b>1 - Propriétés pharmacologiques</b> .....	191
<b>2 - Effets cardio-vasculaires</b> .....	191
<b>3 - Autres effets</b> .....	192
<b>4 - Effets indésirables</b> .....	193
<b>5 - Indications</b> .....	193
<b>6 - Posologies</b> .....	194
<b>7 - Modalités d'administration</b> .....	194
<b>8 - Contre-indications</b> .....	194
<b>9 - Interactions médicamenteuses</b> .....	194
<b>G - La dopamine</b> .....	195
<b>1 - Pharmacologie</b> .....	195
<b>2 - Effets cardio-vasculaires</b> .....	195
<b>3 - Autres effets</b> .....	197
<b>4 - Effets indésirables</b> .....	197

5 - Indications.....	198
6 - Posologies.....	198
7 - Modalités d'administration.....	198
8 - Contre-indications.....	198
9 - Interactions médicamenteuses.....	199
<b>H - La dobutamine.....</b>	<b>199</b>
1 - Pharmacocinétique.....	199
2 - Effets cardiaques.....	200
3 - Effets vasculaires.....	201
4 - Effets indésirables.....	202
5 - Indications.....	202
6 - Posologies.....	202
7 - Modalités d'administration.....	203
8 - Contre-indications.....	203
9 - Interactions médicamenteuses.....	203
<b>V - Médicaments anticholinergiques : l'atropine.....</b>	<b>206</b>
A - Les récepteurs muscariniques.....	206
B - Historique.....	207
C - Structure chimique.....	208
D - Mécanisme d'action.....	208
F - Pharmacocinétique.....	209
1 - Absorption.....	209
2 - Distribution.....	210
3 - Métabolisme et excrétion.....	210
4 - Facteurs modifiant la pharmacocinétique.....	211
E - Pharmacodynamie.....	211
1 - Le système nerveux central.....	211
2 - Le cœur.....	212
3 - Le système vasculaire.....	213
4 - Le tractus respiratoire.....	213

5 - <i>Le tractus gastro-intestinal</i> .....	214
6 - <i>Le tractus génito-urinaire</i> .....	215
7 - <i>Les glandes sudoripares</i> .....	215
8 - <i>L'œil</i> .....	215
<b>G - Indications</b> .....	216
<b>H - Posologies</b> .....	216
<b>I - Modalités d'administration</b> .....	217
<b>J - Contre-indications</b> .....	217
<b>K - Interactions médicamenteuses</b> .....	218
<b>TROISIEME PARTIE : DISCUSSION</b> .....	219
<b>CONCLUSION</b> .....	223
<b>ANNEXES</b> .....	224
Annexe n° 1.....	225
Annexe n° 2.....	232
Annexe n° 3.....	240
<b>GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS</b> .....	243
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	248

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## SUMMARY

In France, emergency assistance has completely changed leading to prehospital medical care unit creation.

First part of the work describes the SAMU organization with its medical and paramedical staff, the daily activities but also more uncommon specificities (aid plans, nuclear, technological, biological and chemical risks) Moreover, Pharmacist's functions in case of many injured or lack of pharmaceutical products (drugs, medical devices) are described. Finally, prehospital care of the cardiac arrest is taken an example of SAMU activity.

The second part deals with some drugs that can be used by prehospital emergency unit. Five pharmacological groups are studied: general anaesthetics (barbiturates, hypnotics and benzodiazepines), morphin-like agents, curares (depolarising and non depolarising), sympathomimetic drugs (epinephrin, norepinephrin, dopamine and dobutamine) and an antagonist of muscarinic cholinergic receptors (atropin).

The third part shows Pharmacist's different functions in the SAMU but also in other hospital departments, and in case of catastrophes, the potential role of Pharmacist in managed of PSM II. Finally, he works with medical staff in order to ensure safety of care.





BON A IMPRIMER N° 318

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ



## RESUME

D'inspiration militaire, l'aide médicale urgente a beaucoup évolué depuis ses débuts pour aboutir à la notion d'urgence médicale civile avec la création du SAMU.

La première partie de ce travail est consacrée au SAMU : de son historique en passant par son organisation et son personnel à l'ensemble des missions qui lui sont confiées qu'elles soient quotidiennes ou moins fréquentes (plans de secours et risques NRBC). Est également abordée la notion de Poste Sanitaire Mobile de Deuxième Niveau. Enfin, la prise en charge de l'arrêt cardiaque constitue un exemple d'intervention.

La seconde partie expose quelques uns des médicaments pouvant être administrés lors de la prise en charge pré-hospitalière des patients. Cinq classes pharmacologiques sont traitées : les anesthésiques généraux (barbituriques, hypnotiques et benzodiazépiniques), les morphinomimétiques, les curares (dépolarisants et non dépolarisants), les sympathomimétiques (adrénaline, noradrénaline, dopamine et dobutamine) et un parasympholytique (l'atropine).

La troisième partie présente l'ensemble des rôles du Pharmacien aussi bien au SAMU que dans un service hospitalier. Elle met également en valeur les fonctions particulières du Pharmacien au niveau du PSM II. Enfin, grâce à sa collaboration avec l'équipe médicale, le Pharmacien participe à la sécurité des soins apportés au patient.

### MOTS-CLES

SAMU

PSM II

Rôle du Pharmacien

Sécurité des soins

Médicaments