



CARUM
Club des Anesthésistes-Réanimateurs
et Urgentistes Militaires

La Revue du CARUM

Réanoxyo

N° 24
Septembre 2008

www.carum.org



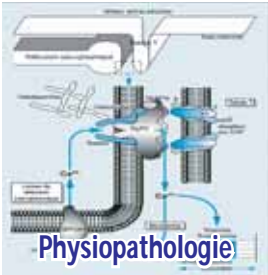
QuickClot® ACS+™



Facteur VII activé



Los Angeles 1984



Physiopathologie



Body cooling unit



Contamination chimique

Traumatologie de guerre
et facteur VII activé

Coup de chaleur d'exercice
une pathologie mal connue

Une solution simulant
une contamination chimique

Club des Anesthésistes-Réanimateurs et Urgentistes Militaires



Propaq[®] LT

«Votre moniteur de l'urgence»

Compact, Performant, Robuste.
La solution la plus adaptée à la prise en charge des victimes dans toutes les situations.



WelchAllyn[®]
Advancing Frontline Care[™]

Propaq[®] LT, la référence !

Le Comité de rédaction

RÉDACTEUR EN CHEF

J-P. Carpentier

COMITÉ DE RÉDACTION

C. Fuilla
P. Le Dreff
B. Lenoir
G. Mion
E. Kaiser

I. Vincenti-Rouquette

CORRESPONDANTS

Dakar (Sénégal) : B. Diatta

Cotonou (Bénin) : A. Gnangnon

Libreville (Gabon) : R. Tchoua

Rabat (Maroc) : S. Siah

Toute correspondance est à adresser :

- par mail impérativement aux 2 adresses suivantes :
medecinchef.brigade@
pompiersparis.fr
georges.mion@club-internet.fr

- par courrier à :
CARUM-Réanoxyo

Service d'Anesthésie-Réanimation
HIA Bégin
69 avenue de Paris
94160 Saint-Mandé

3 numéros annuels

EDITION

Urgence Pratique Publications

Directeur de la Publication

Jean Claude Deslandes

Secrétaire de Rédaction

Georges Bousquet

BP 26 - 34190 Ganges

Courriel :

revue@urgence-pratique.com

Tél. : 04 67 73 53 61

IMPRESSION

Clément Imprimeurs (Le Vigan)

levigan@clementimprimeurs.fr

Imprimé en France

Droits de reproductions réservés pour
tous pays,

sous quelque procédé que ce soit.

S'adresser au Directeur de la publication.

Photos de couverture :

Marathon de Lyon 2006,

Photo JP Carpentier pour Réanoxyo

Quelques informations concernant les activités de la chaire en 2008

MCS B PALMIER

Titulaire de la chaire d'Anesthésie-Réanimation et Urgences appliquées aux Armées.

DARU, HIA Sainte Anne, Toulon.



En ce qui concerne les Urgences :

- La création d'un Centre d'Enseignement aux Soins d'Urgence (CESU) militaire au sein de l'Ecole du Val-de-Grâce (EVDG) a été actée. Il devrait permettre de valider les attestations des personnels des établissements de santé militaire (AFGSU).
- En revanche, il n'y a pas eu encore de concrétisation dans la restructuration souhaitée des Centres d'Instruction aux Techniques de Réanimation de l'Avant (CITERA), en particulier la création d'un centre parisien.
- L'EVDG a été chargée par le comité stratégique du SSA d'établir un programme de remise à niveau et d'harmonisation de l'enseignement du secourisme de l'avant. L'idée est d'introduire une formation obligatoire du secourisme destiné aux combattants. Cette formation de 1er niveau devrait être réalisée par les cellules secourisme des unités sous le contrôle du service médical de l'unité (SMU). Un programme semestriel de 4 heures (mises en posture, hémostasie externe, thorax ouvert, morphine sous-cutané) est prévu. Un renforcement de la formation des brancardiers secouristes des unités (formation de 2^{ème} niveau) est envisagé selon un programme annuel de 3 x 4 heures (choc et hémostasie, VAS et respiration, immobilisation, analgésie, antibiothérapie). Cette formation devrait être directement réalisée par les SMU, et les CITERA devront assurer la formation de ces formateurs (binômes médecin-infirmier).
- L'enseignement des IHA de médecine générale concernant les urgences médicales circonstancielles et les gestes d'urgence doit être poursuivi et renforcé. En effet des lacunes ont été mises en évidence concernant la ponction exsufflation du thorax et le bloc ilio-fascial lors du dernier examen classant (ENC 2005). Par contre des progrès ont été notés concernant la voie veineuse et l'intubation trachéale. Le stage à Bitche a permis de montrer à tous la ponction intra osseuse et de démystifier pour la plupart, sur mannequin, la coniotomie.
- La CMU devrait encore être proposée pour deux années. Tout médecin militaire peut s'y inscrire, y compris les IHA dans la mesure où ils sont « thésés » l'année de leur inscription ; ainsi un IMG qui passe sa thèse en fin de 2^{ème} année, peut s'inscrire pour faire la 1^{ère} année de CMU pendant sa 3^{ème} année d'internat et finir sa CMU en unité, si les circonstances géographiques s'y prêtent.
- Un IMG actuellement peut aussi s'inscrire au DESC MU à partir de la 3^{ème} année d'internat, mais pour achever le DESC MU, la 2^{ème} année post internat doit être repoussée après le temps d'unité. On espère que la plupart des commissions spécifiques accepte ce délai et que la 1^{ère} année reste acquise.
- La DCSSA/RH réfléchit à instaurer un assistantat des urgences qui réglerait le problème de cette formation en deux temps et permettrait d'assurer aux urgentistes un parcours professionnel qualifiant. De la même façon, si les universitaires créent un DES des Urgences, rien n'empêchera légalement les reçus à un assistantat de s'y inscrire.

SOMMAIRE

- ◆ Les pansements hémostatiques en traumatologie militaire. p. 5
- ◆ Clampage aortique endovasculaire et choc hémorragique p. 7
- ◆ Facteur VII activé : mode d'action, indications actuelles. p. 9
- ◆ Facteur VII activé en traumatologie : à propos de deux cas p. 12
- ◆ Facteur VII activé en traumatologie de guerre. p. 15
- ◆ La médecine en situation d'exception au Maroc (MEDSITEX) : quels objectifs ? . . . p. 16
- ◆ Coup de chaleur d'exercice : comment le reconnaître ? p. 19
- ◆ Coup de chaleur d'exercice : comment refroidir ? p. 21
- ◆ Coup de chaleur d'exercice : pourquoi explorer ? p. 25
- ◆ Utilisation en exercice d'une solution simulant une contamination chimique p. 29
- ◆ Communiqués au cours du Congrès Urgence 2008. p. 31

Pour l'anesthésie-réanimation :

- L'extinction du recrutement par l'assistantat est annoncée pour 2011, au profit exclusif du recrutement par l'internat qualifiant. Mais le concours de l'assistantat en lui-même, quelque soit la spécialité, n'est pas supprimé, loin de là puisqu'il permet de faire une spécialité bien après l'internat et demeure donc un moyen d'ajustement du recrutement inestimable.
- Les futurs spécialistes ne seront jugés que sur titres et travaux en 2010 et il reste donc aux intéressés encore un peu de temps pour muscler cette épreuve. Pour 2009, il y a encore une épreuve avec une liste de questions et comme convenu entre nous en décembre dernier, cette épreuve sera planchée sans l'aide de l'informatique pour couper court à toute réclamation.
- La chaire a été sollicitée pour donner un avis sur le caractère souhaitable, pour les assistants et internes, à suivre la formation du DU de Thérapeutique Transfusionnelle. La possession de ce DU, qui présente effectivement un caractère intéressant et finalement peu contraignant par rapport à d'autres diplômes, pourrait permettre à terme de proposer aux anesthésistes-réanimateurs dans les HIA la responsabilité du dépôt de sang, comme c'est déjà le cas en OPEX. Une majorité d'avis s'est exprimée contre le caractère obligatoire de cette proposition.
- Il faut rappeler que la Commission d'Evaluation des Candidatures à l'Agrégation (CECA), récemment créée et qui réunit tous les titulaires de chaire, n'a qu'un caractère consultatif sur la qualité des épreuves de titres et travaux. Il semble néanmoins obligatoire pour un candidat d'y présenter son dossier, ne serait ce que pour se faire connaître et solliciter ainsi l'ouverture d'un poste dont la décision reste du ressort de la DCSSA. Il devrait y avoir un concours début 2009 (1 poste EMHP). Pour 2010 et 2011, quatre candidats sont officiellement identifiés. On espère que les postes ouverts concerneront les régions d'origine des candidats : EMHP, Toulon, Bordeaux et Lyon.

Je vais terminer en mettant en exergue plusieurs dynamiques dans notre spécialité :

- Une dynamique d'enseignement des urgences, avec une augmentation palpable du niveau de compétences de nos jeunes médecins avec un effort considérable de participation de nous tous aux enseignements universitaires (DES anesthésie réanimation, CMU, DESCMU, DIU traumatisés graves, DIU urgences en milieu maritime, DIU ALR, DU échographie, et j'en oublie...) et avec le travail à la demande de formation continue ou ciblée de tous les CITERA, en particulier ces derniers mois celui de Lyon pour la formation des équipes OMLT.
- Une dynamique de recherche un peu partout, et c'est encore un anesthésiste réanimateur qui coordonne le pôle recherche clinique du Service.
- Une dynamique de communication du CARUM avec nos participations annuelles à la SFAR et au congrès Urgences.

Et pour les difficultés quotidiennes en personnel pour fonctionner me direz-vous ?

Un seul espoir, celui du nombre attendu et croissant de postes à l'internat qualifiant, 12 voire 14 tous les ans ? Ce qui devrait permettre aux plus jeunes de vivre l'avenir avec plus de sérénité. ♦

Nouvelles de l'international

PARIS LE 8 JUIN 2008 (AFP)

Des chercheurs américains ont découvert l'explication de ce que l'on savait depuis des décennies, à savoir qu'une baisse du niveau de pH dans le cerveau, c'est-à-dire une augmentation de l'acidité des tissus, faisait cesser les crises d'épilepsie.

Une équipe multidisciplinaire de l'Iowa, en analysant des souris génétiquement modifiées, a pu appliquer les connaissances actuelles en biologie moléculaire à des constatations faites il y a 80 ans, selon l'étude publiée dimanche dans la revue spécialisée Nature Neuroscience.

Dans la première moitié du siècle dernier, on avait constaté que faire respirer à un épileptique du dioxyde de carbone, qui rend les tissus du cerveau plus acides, aidait à

apaiser les crises. Dans les années 50, on avait noté que les crises elles-mêmes réduisaient le niveau de pH dans le cerveau.

Mais ce qui a donné la clé de ce phénomène, c'est la révélation de la présence dans le cerveau d'une protéine, l'ASIC1a, de la catégorie des canaux ioniques qui facilitent la diffusion entre une cellule et l'extérieur. L'étude montre que des souris à qui on a supprimé le gène de cette protéine ont des crises d'épilepsie plus sévères et de plus longue durée que celles qui disposent de ce gène. En outre, celles qui ne l'ont pas ne tirent aucun bénéfice d'une baisse du niveau de pH. A l'inverse, augmenter l'impact de la protéine protège les souris de crises sévères. En fait, les chercheurs ont constaté que lors du déclenchement d'une crise, la protéine réagissait à une augmentation de l'acidité en stoppant l'activité épileptique.

« L'ASIC1a ne semble pas jouer de rôle dans le déclenchement de la crise, mais quand elle démarre et que le pH baisse, il stoppe la crise », a noté Adam Ziemann, coresponsable de l'étude.

Selon John Wemmie, responsable principal, l'ASIC1a semble en effet activer des neurones d'inhibition. « L'une des choses les plus excitantes dans notre étude, c'est qu'elle met en relief les importants effets anti-épileptiques de l'acide sur le cerveau, une chose que l'on savait depuis près de 100 ans mais que l'on ne comprenait pas, et qu'elle identifie le rôle majeur joué par l'ASIC1a », a fait valoir M. Ziemann.

Les chercheurs ont admis néanmoins qu'il faudrait encore beaucoup de travail pour traduire cette découverte en traitements. ♦

Les pansements hémostatiques en traumatologie militaire

Y ASECIO (MP)¹, E MEAUDRE (MC)¹, A MONTCRIOL (MP)¹, B PRUNET (M)¹,
W MENINNI (IACN)², E KAISER (MC)¹

1. DARU, HIA Ste Anne, Toulon Armées. 2. UCPE, IMTSSA, Parc du Pharo Marseille Armées

Depuis quelques années, avec l'objectif de réduire les décès par exsanguination, des pansements dotés de propriétés hémostatiques ont été développés. Le but de cet article est de présenter les modèles les plus efficaces et de discuter leurs intérêts et leurs indications sur le terrain dans le contrôle des hémorragies externes en traumatologie de guerre.

Au cours des conflits armés, les explosions et les armes à feu sont responsables d'un grand nombre de lésions sur des zones non couvertes par les moyens de protection (1). Ces lésions qui touchent les membres, la tête et le cou, seraient responsables à elles seules d'au moins 20 % des décès dont la moitié serait évitables (1). En constatant que 75 % des décès par choc hémorragique, ont lieu la 1^{ère} heure suivant le traumatisme (2), le délai jusqu'au traitement chirurgical d'hémostase reste le facteur déterminant la survie du blessé qui saigne. C'est pour cela que le contrôle précoce d'un saignement extériorisé doit être la priorité sur le terrain.

Intérêts et contraintes

Contrairement aux hémorragies internes localisées au tronc, les hémorragies des extrémités peuvent être précocement limitées dès le terrain, au moyen d'une compression manuelle simple, d'un point de compression à distance, d'un garrot ou d'un pansement compressif. Même en présence de matériels et de personnels compétents, certaines hémorragies restent non contrôlables et peuvent justifier le recours à un nouveau moyen d'hémostase : le pansement hémostatique (PH). Les PH sont des produits augmentant les capacités spontanées d'hémostase locale d'une plaie lorsqu'ils sont placés au contact du foyer hémorragique. Le PH idéal doit être efficace sur les saignements artériels (haute pression) et veineux (basse pression), sans avoir d'effets secondaires adverses. Pour être utilisé sur le terrain, il doit être léger et peu encombrant, se conserver à des températures extrêmes et avoir une durée de préemption longue. Il doit être prêt à l'emploi, et pouvoir être utilisé facilement par n'importe quelle personne ayant reçu une formation succincte. Dans l'urgence, il doit pouvoir se déconditionner et se placer facilement. Il doit avoir un retrait aisé et ne pas gêner le temps chirurgical. Surtout, pour être proposé au plus grand nombre, il doit être d'un coût bas. Bien qu'ayant des

mécanismes d'action différents, plusieurs types de PH répondent à ces caractéristiques et sont déjà en dotation dans certaines armées.

Principaux modèles

Pansement DryFibrinSealant (DFSD)

Elaboré par les chercheurs de l'US Army, et fabriqué par l'American Red Cross, le DFSD a été le premier PH développé (3). Se présentant comme une feuille stérile de 100 x 100 mm biodégradable, il se compose d'une couche de thrombine, de chlorure de calcium et de facteur XIII entre deux couches de fibrinogène. C'est le modèle expérimental de référence car il contrôle tous les types de saignements (4,5), y compris dans des situations de coagulopathies provoquées. Son prix de 750 € l'unité exclu son utilisation à grande échelle. Enfin, il n'a jamais été autorisé à la commercialisation par la *Food and Drug Administration (FDA)*.

Pansement HemCon™ (HC)

Distribué par *HemCon medical technologies* (www.hemcon.com), le pansement HC se présente comme une plaque semi-rigide de chitosan de 100 x 100 x 2 mm dont un seul côté est hémostatique (Photo 1). Le chitosan est un matériau organique biodégradable, non toxique, antibactérien, produit par D-acétylation de la chitine d'animaux marins. Ses effets hémostatiques tiennent principalement à sa forte



Photo 1. Pansement HemCon®,

adhérence mucotissulaire lorsqu'il est hydraté. Des mécanismes procoagulants complémentaires, mettant en jeu à la fois une activation plaquettaire et des agglutinations d'hématies, ont été décrits. Son efficacité sur les modèles expérimentaux d'hémorragies artérielles est imparfaite (4-7), tandis qu'elle est très satisfaisante sur un modèle de saignement basse pression. HC a été distribué à 103 000 soldats américains lors des conflits irakien et afghan. Les premiers retours d'expérience sont positifs (8). Les hémorragies étaient stoppées dans 97 % des cas, y compris sur des lésions artérielles et en particulier lors de l'échec du pansement classique. Ces résultats après échec du pansement classique ont été confirmés par une étude en préhospitalier civil (9). La principale critique formulée à l'encontre du HC tient au fait de sa présentation plane et à sa structure semi-rigide, limitant une conformation parfaite au foyer hémorragique lorsque celui-ci est irrégulier ou de dimension inférieure à celle du pansement. C'est pour cela que la gamme des pansements HC s'est récemment étoffée de modèles de différentes tailles (100 x 50 et 50 x 50 mm). A l'utilisation, il n'y a aucun effet indésirable rapporté pour HC, mais des échecs d'hémostase par application de la face non hémostatique ont été décrits. Son prix est de 70 €.

Pansement QuickClot® (QC)

Distribué par Z-Medica (www.z-medica.com), QC est une gamme de produits déclinés autour d'un zéolithe (Photo 2). Le zéolithe de QC est un microgranule minéral non biodégradable, qui au contact du sang adsorbe fortement l'eau, et procure en concentrant les éléments figurés du sang un effet hémostatique. L'adsorption d'eau est exothermique (mesurée in vivo autour de 40 et 45°C) (6). Le premier PH commercialisé était présenté en poudre à répandre. Afin de faciliter sa mise en place et son retrait, il a été conditionné dans un sachet de gaze à 4 compartiments prêts à l'emploi (QC ACS+™). L'efficacité du QC sur les saignements artériels expé-

rimentaux est soit satisfaisante (10,11), soit imparfaite (4,7). QC est également efficace sur les saignements veineux par lésion hépatique de grade V. L'élévation de température responsable de lésions histologiques minimes est le principal effet indésirable du QC. Son prix est de 15 €. Ce modèle est en dotation dans le Service de Santé des Armées.

WoundStat (WS)

Distribué par Traumacure (www.traumacure.com), ce PH est un modèle en poudre à disperser, constitué de smectite minérale et d'un polymère. Son mécanisme d'action précis est inconnu. Une seule étude expose l'efficacité de WS sur un saignement artériel (7). Le dossier FDA est en cours, les effets indésirables et le prix non encore connus.



Photo 2. Pansement QuickClot® ACS+™.

Indications

Ces PH sont plus efficaces que les pansements classiques. En excluant le DFSD, la documentation scientifique disponible à ce jour ne permet pas d'établir définitive-

ment la supériorité d'un modèle. En effet, ces études comparatives animales sont toutes réalisées avec des modèles lésionnels comparables, mais les conditions d'utilisation et les protocoles de réanimation sont toujours différents. Surtout, ces études, éloignées des conditions d'utilisation réelles, ne permettent pas de recommander pour la pratique un modèle plutôt qu'un autre.

La place précise des PH, parmi les moyens d'hémostase utilisables en conflits armés, reste à définir en l'absence d'étude contrôlée en situation d'utilisation réelle. Bien qu'ils soient une alternative efficace aux échecs du pansement classique (8,9), ils ne peuvent se substituer aux moyens traditionnels d'hémostase, en particulier pour les plaies hémorragiques accessibles au garrot (8,9). Ainsi, les indications privilégiées des PH semblent être les hémorragies inaccessibles au garrot (régions frontières), et les hémorragies persistantes après une compression locale bien réalisée avec un pansement classique, ou d'emblée très importantes (Figure 1). Ces hémorragies incontrôlables, relevant des PH, peuvent se présenter par exemple comme des avulsions de membres à leurs racines (Photo 4), des pertes de substance à la face, des lésions vasculaires à l'aîne, au cou ou à l'aisselle. Quel que soit l'hémorragie

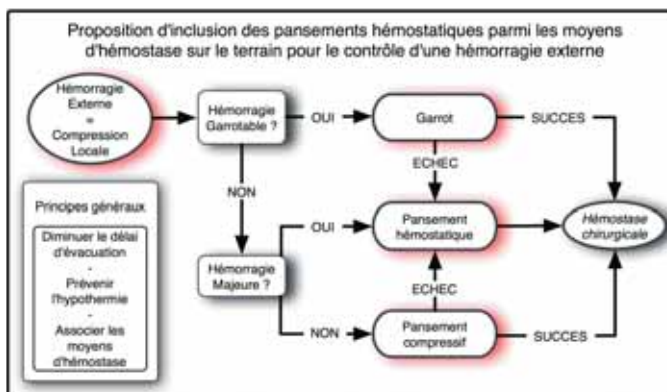


Figure 1. Proposition d'arbre décisionnel conduisant à l'utilisation des PH

ou le type de PH utilisé, une compression locale continue reste dans tous les cas indispensable. En effet, ils ne sont que des adjuvants à l'hémostase spontanée, et ne peuvent en aucun cas stopper l'hémorragie par leurs seules propriétés hémostatiques sans pression mécanique. Enfin, une fois en place et l'hémorragie contrôlée, le PH doit être retiré par le chirurgien.

Conclusion

L'emploi de PH à l'avant peut certainement améliorer le pronostic des hémorragies de guerre. Leurs indications, sur le terrain, doivent rester les hémorragies externes non accessibles aux moyens d'hémostase traditionnels. L'ajout de ces nouveaux moyens d'hémostase ne doit en aucun cas se substituer à ceux déjà existants. Pour une utilisation judicieuse de ces produits onéreux, une formation rapide doit être également l'occasion de rappeler l'importance des moyens simples à mettre en œuvre devant une hémorragie externe sur le terrain. ♦

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Champion HR et al. A profile of combat injury. J Trauma 2003; 54 (5 Suppl) : S13-9.
2. Bellamy RF. The causes of death in conventional land warfare: implications for combat casualty care research. Mil Med 1984 ; 149 (2) : 55-62.
3. Larson MJ et al. Efficacy of a fibrin hemostatic bandage in controlling hemorrhage from experimental arterial injuries. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960) 1995 ; 130 (4) : 420-2.
4. Acheson EM et al. Comparison of hemorrhage control agents applied to lethal extremity arterial hemorrhages in swine. J Trauma 2005 ; 59 (4) : 865-75.
5. Kheirabadi BS et al. Hemostatic efficacy of two advanced dressings in an aortic hemorrhage model in Swine. J Trauma 2005 ; 59 (1) : 25-35.
6. Ahuja N et al. Testing of modified zeolite hemostatic dressings in a large animal model of lethal groin injury. J Trauma 2006 ; 61 (6) : 1312-20.
7. Ward KR et al. Comparison of a new hemostatic agent to current combat hemostatic agents in a Swine model of lethal extremity arterial hemorrhage. J Trauma 2007 ; 63 (2) : 276-84.
8. Wedmore I et al. A special report on the chitosan-based hemostatic dressing: experience in current combat operations. J Trauma 2006 ; 60 (3) : 655-8.
9. Brown MA et al. Experience with Chitosan Dressings in a Civilian Ems System. J Emerg Med 2007.
10. Arnaud F et al. Comparative efficacy of granular and bagged formulations of the hemostatic agent QuikClot. J Trauma 2007 ; 63 (4) : 775-82.
11. Alam HB et al. Application of a zeolite hemostatic agent achieves 100 % survival in a lethal model of complex groin injury in Swine. J Trauma 2004 ; 56 (5) : 974-83.

Clampage aortique endovasculaire sur un modèle animal de choc hémorragique par traumatisme abdominal

V MARDELLE (MP)¹, C GIL (IHA)¹, J-P AVARO (MP)², A ROCH³, M OLIVER (MC)⁴, W MENINI (IACN)⁵, C AGLIONI (IACS)^{5,1}

1. Service de réanimation, HIA Laveran, Marseille Armées ; 2. Service de chirurgie thoracique, HIA Laveran, Marseille Armées ; 3. Service de réanimation médicale, Hôpital Sainte Marguerite, Marseille ; 4. Service de Biochimie, HIA Laveran, Marseille Armées ; 5. UCPE, IMTSSA, Parc du Pharo, Marseille Armées

Différents protocoles de prise en charge ont été proposés pour le traitement du choc hémorragique non contrôlé lié à un traumatisme abdominal grave. L'objectif est d'obtenir le meilleur profil hémodynamique jusqu'à la réalisation d'une hémostase chirurgicale définitive (1).

Dans ce cadre, les résultats du clampage aortique par laparotomie ou thoracotomie sont controversés et difficiles à évaluer (2). Depuis quelques années la voie d'abord endovasculaire est devenue la méthode de choix dans le traitement de la pathologie aortique aiguë. Cette technique n'a été que rarement décrite pour la réalisation d'un clampage en traumatologie viscérale (3). L'objectif de ce travail a été d'évaluer la faisabilité et les effets d'un clampage aortique endovasculaire au niveau cœliaque sur un modèle animal de choc hémorragique par traumatisme abdominal.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude prospective randomisée réalisée au sein de l'unité de chirurgie et de physiologie expérimentale de l'Institut de médecine tropicale du service de santé des armées (IMTSSA), sur 25 porcs de poids moyen $77 \pm 5,3$ kg. Le protocole a été accepté par le comité d'éthique vétérinaire de l'établissement. Chaque animal à jeun depuis 12 h a reçu une injection intramusculaire de 20 mg/kg de kétamine et 0,15 mg/kg de midazolam. En salle d'opération une voie veineuse périphérique a été mise en place, permettant l'induction et l'entretien de l'anesthésie par sufentanil (induction 0,5 mcg/kg, entretien 1 mcg/kg/h) et cisatracurium (induction 0,2 mg/kg, entretien 1 mg/kg/h). Un tube endotracheal de 8 mm a été mis en place par trachéotomie. Les paramètres ventilatoires ont été réglés sur les résultats des gazométries artérielles ($V_t = 10$ ml/kg, $Fr = 15$ cycles/min, $FiO_2 = 50\%$, $PEP = 0$). Après abord chirurgical ont été mis en place : un cathéter jugulaire externe pour le remplissage, un cathéter jugulaire interne pour les prélèvements et un cathéter artériel carotidien gauche. Un traumatisme splénique par section hilare standardisée a été réalisé après laparotomie. La laparotomie a été immédiatement refermée afin de rétablir l'intégrité de la paroi abdominale et de

restaurer sa fonction de contention. Pour tous les animaux, la réanimation reposait sur un remplissage vasculaire par soluté cristalloïde (NaCl 0,9 %) avec pour objectif une PAM à 60 mmHg. Ce remplissage était réalisé à la demande à l'aide d'une pompe accélératrice de perfusion (débit maximum 300 ml/min).

Lorsque le remplissage atteignait une demi masse sanguine (30 ml/kg), une randomisation a été effectuée en quatre groupes : groupe 1 (n = 9) : remplissage seul ; groupe 2 (n = 8) remplissage et clampage aortique 1 h puis déclampage ; groupe 3 (n = 4) remplissage, clampage aortique 1 h, splénectomie puis déclampage ; groupe 4 (n = 4) remplissage, clampage aortique 40 min, splénectomie puis déclampage.

Le clampage a été réalisé par introduction d'une sonde d'occlusion aortique (Equalizer 33/7/100 Boston Scientific®) par l'artère fémorale commune droite abordée chirurgicalement. La hauteur de mise en place a été calculée par mesure externe de la distance arcade crurale-xyphoïde. Il n'y avait pas de contrôle radiologique. La réanimation a été poursuivie jusqu'au décès de l'animal (PAM < 30 mmHg et/ou FC < 60 pendant 2 min). Les animaux survivants étaient euthanasiés une heure après le déclampage. Le bon positionnement du ballon était alors vérifié. Les données collectées concernaient la réussite dans la mise en place du cathéter et la morbidité vasculaire liée au geste. Ont été mesurées pour chaque animal, la durée de survie, les constantes hémodynamiques, les gazométries artérielles et veineuses itératives. Un ionogramme et le dosage des lactates ont été réalisés avant le traumatisme splénique, avant le clampage, au déclampage et au moment du décès. L'analyse statistique descriptive a porté sur l'ensemble des données collectées. L'analyse comparative a été menée entre les groupes clampés (groupes 2, 3 et 4) et le groupe contrôle par comparaison de moyenne par test-t de student.

Résultats

Le clampage endovasculaire a pu être réalisé chez 100 % des sujets des groupes 2, 3 et 4 sans complication vasculaire liée au geste. Le ballonnet était toujours positionné en regard ou au dessus de la naissance du tronc cœliaque. Le clampage augmentait significativement la durée de survie. Aucun animal n'est décédé durant le temps de clampage, mais il existait un taux de décès de 50 % au déclampage dans les groupes clampés 1 h. Cette mortalité était la conséquence d'une altération brutale de l'hémodynamique associée à des troubles électrocardiographiques (acidose, hyperkaliémie). Tous les animaux du groupe 4 (clampage 40 min) ont survécus au déclampage (Figure 1).

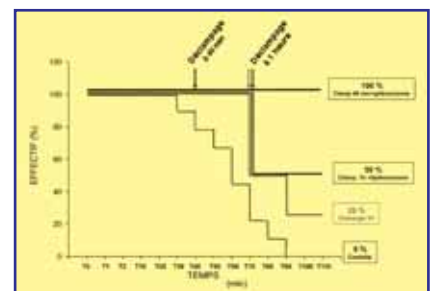


Figure 1. Comparaison de la survie dans les différents groupes.

La PAM (Figure 2) était très significativement augmentée, puis est restée stable dans tous les groupes clampés (groupes 2, 3 et 4). Dans les groupes splénectomisés (groupes 3 et 4), sa diminution après hémostase et déclampage reflétait les effets de l'ischémie-reperfusion. Dans le groupe 4 (clampé 40 min puis splénectomisé), la reprise du remplissage vasculaire au déclampage a permis de maintenir un objectif de PAM à 60 mmHg.

La diminution significative du remplissage vasculaire dans les groupes clampés (groupes 2, 3 et 4) traduit l'efficacité du clampage sur le contrôle de l'hémorragie (Figure 3).

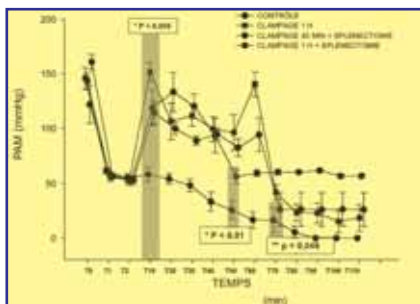


Figure 2. Evolution de la PAM en fonction du temps.

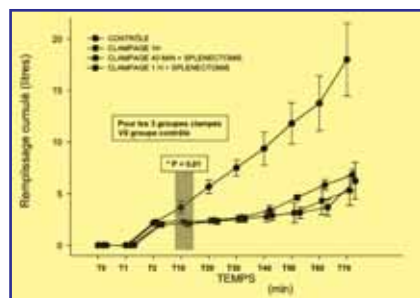


Figure 3. Evolution du volume de remplissage en litre, en fonction du temps.

L'hyperkaliémie et l'acidose, stigmates du syndrome d'ischémie reperfusion, étaient d'autant plus marquées que la durée du clampage se prolongeait (Tableau I). Le syndrome d'ischémie-reperfusion était la cause de la mortalité précoce.

Discussion

La mortalité des traumatismes graves de l'abdomen est estimée entre 15 et 30 % et ce chiffre n'a pas évolué ces dix dernières années (4). Les taux de survie après thoracotomie de ressuscitation pour des traumatismes abdominaux est de 0 à 5 % (5). L'insertion percutanée d'un cathéter à ballonnet aortique pour le contrôle d'une hémorragie abdominale post traumatique a déjà été décrite avec succès

chez l'homme, mais cette technique n'a jamais été diffusée (6).

La mise en place d'un cathéter d'occlusion aortique par voie fémorale apparaît simple, efficace et reproductible. Ce clampage permet le maintien d'une hémodynamique satisfaisante, la réalisation d'une hémostase temporaire et la diminution du remplissage vasculaire. Ces résultats sont compatibles avec ceux des rares études expérimentales publiées sur le sujet (7). La mise en place de ce dispositif en salle de déchoquage devrait permettre de stabiliser temporairement un patient en état de choc sans retarder son admission au bloc opératoire.

Lors de la constitution d'un hémopéritoine massif, la contention exercée par la paroi abdominale s'oppose dans une certaine

limitant la durée de clampage compatible avec une survie après déclampage. Pour notre modèle, nous avons mis en évidence la durée idéale de clampage semble être de 40 min. Ceci pose la question du meilleur moment pour mettre en œuvre un clampage dans l'organigramme de prise en charge du choc hémorragique consécutif à un traumatisme abdominal. Dans le travail réalisé par Gupta (6), cette technique n'améliorait pas la survie des blessés moribonds, mais permettait une survie de 44 % des patients en état de choc réfractaire ou compensé.

Conclusion

Le clampage endovasculaire de l'aorte en cas de choc hémorragique lié à un trau-

	K ⁺ (mmol/l)		Lactates (mmol/l)		pH	
Groupe 1	4,2 ± 1,1		7,7 ± 3		7,19 ± 0,16	
	K ⁺ (mmol/l)		Lactates (mmol/l)		pH	
	Clamp	Déclamp	Clamp	Déclamp	Clamp	Déclamp
Groupe 2 et 3	4 ± 0,7	6,3 ± 1,2	9,6 ± 1,3	10,9 ± 1,8	7,18 ± 0,22	7,03 ± 0,18
Groupe 4	4,3 ± 0,3	5,2 ± 0,26	4,2 ± 0,8	4,8 ± 0,6	7,33 ± 0,04	7,13 ± 0,18

Tableau I. Conséquences du syndrome d'ischémie reperfusion dans les groupes 2, 3 et 4 et conséquences du bas débit dans le groupe contrôle.

mesure à l'altération de l'hémodynamique. La perte de cette contention consécutive à la laparotomie entraîne une majoration du saignement et une diminution brutale de la précharge cardiaque expliquant l'aggravation brutale du collapsus en per-opératoire. Le clampage endovasculaire, réalisé avant la laparotomie permettrait d'éviter cette aggravation brutale du choc hémorragique à l'origine d'une mortalité propre et de faciliter l'exploration chirurgicale de l'abdomen en réduisant l'hémorragie per opératoire. Cette technique de sauvetage a néanmoins un coût métabolique élevé.

matisme abdominal est simple à mettre en œuvre et assure une hémostase temporaire en améliorant le profil hémodynamique au prix d'une acidose acceptable pour des durées inférieures à 40 minutes. Cette technique mérite d'être évaluée afin de mieux définir ses indications potentielles en traumatologie viscérale. Il paraît acceptable de la proposer dans la prise en charge du choc hémorragique non compensé après traumatisme abdominal, à condition que l'insertion du cathéter soit aisée et ne retarde pas le transfert au bloc opératoire. ♦

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Salomone JP, Ustin JS, Mc Swain NE, Feliciano DV. Opinions of trauma Practitioners regarding prehospital interventions for critically injured patients. J Trauma 2005 ; 58 (3) : 509-17.
- Rhee PM, Acosta J, Bridgeman A, Wang D, Jordan M, Rich N. Survival after emergency department thoracotomy : review of published data from the past 25 years. J Am Coll Surg 2000 ; 190 :2 88-98
- Matsuoka S, Uchiyama K, Shima H, Ohishi S, Nojiri Y, Ogata H. Temporary percutaneous aortic Balloon occlusion to enhance fluid resuscitation prior to definitive embolization of post traumatic liver hemorrhage. Cardiovasc Intervent Radiol. 2001 Jul-Aug ; 24 (4) : 274-6.
- Nicholas JM, Rix EP, Easley KA, Feliciano DV, Cava RA, Ingram WL, Parry NG, Rosycky GS, Salomone JP, Tremblay LN. Changing patterns in the management of penetrating abdominal trauma : the more things change, the more they stay the same. J Trauma 2003 ; 55 (6) : 1095-108.
- Fialka C, Sebok C, Kemetschofer P, Kwasny O, Terz F, Vecsei V. Open-chest cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest of blunt chest or abdominal trauma : a consecutive series of 38 cases. J trauma 2004 ; 57 (4) : 809-14.
- Gupta BK, Khaneja SC, Flores L. The role of intra aortic balloon occlusion in penetrating abdominal trauma. J trauma 1989 ; 29 : 861-5.
- Adesanya AA, da Rocha-Adofu JT, Ekanem EE, Afolabi IR. Factors affecting mortality and morbidity in patients with abdominal gunshot wounds. Injury 2000 ; 31 (6) : 397-404.

Facteur VII activé : mode d'action, indications actuelles

L RAYNAUD (MP)^{1,2}, JL DABAN (IHA)², N LIBERT (IHA)², M BORNE (MC)²

I. Service d'Anesthésie-Réanimation, HIA Bégin, St Mandé ; 2. Service d'Anesthésie-Réanimation, HIA Val-de-Grâce, Paris

Le Facteur VII activé recombinant (rFVIIa, NovoSeven®) est un médicament utilisé depuis 10 ans environ et commercialisé en France par le laboratoire danois Novo Nordisk. Il possède dans notre pays l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prévention et le traitement des hémorragies chez certains patients présentant une coagulopathie (hémophilie avec anticorps neutralisant les facteurs VIII ou IX, thrombasthénie de Glanzmann réfractaire à la transfusion plaquettaire, déficit en Facteur VII). Au cours des huit dernières années, son utilisation hors AMM a été rapportée par de nombreuses équipes internationales et de nouvelles indications sont proposées.

Caractéristiques

Le NovoSeven®, facteur de coagulation VIIa, est obtenu par génie génétique à partir d'un clonage dans les cellules rénales de bébés hamsters. Son utilisation est donc exempte de tout risque de transmission de maladie virale. Sa prescription est soumise aux mê-



Photo 1. Différentes présentations de NovoSeven®.

mes modalités que celle des médicaments dérivés du sang. Le rFVIIa se présente sous forme de poudre accompagnée de son solvant (eau pour préparation injectable). Il existe en 3 posologies : 1,2 mg (contenant 60 000 UI), 2,4 mg (contenant 120 000 UI) et 4,8 mg (contenant 240 000 UI) (Photo 1). Il se conserve à l'abri de la lumière à une température comprise entre +2°C et +8°C. Après reconstitution le produit reste stable pendant 24 heures à une température inférieure à 25°C. Son prix est de 640 € le milligramme (soit des flacons de 768, 1 536 et 3 072 €) selon l'avis relatif aux prix des spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-1-6 du code de la sécurité sociale du JO du 10 mai 2005.

Mode d'action du facteur VII activé recombinant

Le rFVIIa n'est pas à proprement parler un traitement substitutif puisqu'il agit par des voies distinctes de l'hémostase physiologique (1). Les concentrations pharmacologiques du rFVIIa, correspondant à des concentrations 100 fois supérieures à celle du FVIIa endogène, permettent de sauter des étapes sans activer tous les facteurs (Figure 1). Il y a directement activation du facteur X (indépendamment du facteur tissulaire) grâce à sa liaison hautement affine avec la membrane des plaquettes activées (2). Cette activation conduit alors à la formation d'un complexe « plaquettes activées - facteurs V et X activés », suffisant pour transformer la prothrombine en thrombine. Il n'y a donc pas d'activation des facteurs VIII et IX, le pic de thrombine pouvant ainsi se réaliser en leur absence. Cela permet aussi une accélération de l'activation plaquettaire, d'autant que le rFVIIa pourrait avoir également une action d'activation directe des plaquettes (3). Le caillot de fibrine ainsi formé, suite à ce pic

de thrombine, est également plus résistant à la fibrinolyse in vitro (4).

Indications actuelles : AMM définie par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS)

La génération de thrombine, en l'absence de Facteur VIII et de Facteur IX, en présence de concentrations élevées de rFVIIa explique clairement son mécanisme d'action chez les patients hémophiles privés d'un de ces facteurs et pour lesquels la transfusion de ces facteurs est devenue inefficace compte tenu de la présence d'anticorps (2,5). Le rFVIIa permet le contrôle des épisodes hémorragiques mais aussi la prévention du saignement per et post-opératoire (6-8). Des doses initiales de 90 µg/kg sont utilisées, répétées toutes les 3 heures en cas de poursuite du traitement. C'est son rôle sur l'accélération de l'activation plaquettaire qui explique que le rFVIIa soit également utilisé, dans la prévention et le traitement des hémorragies lors de procé-

dures invasives, chez les patients présentant une thrombasthénie de Glanzmann avec anticorps, rendant inefficace la transfusion plaquettaire au site de la lésion vasculaire (4,9). Dans ces indications, la posologie utilisée est de 90 µg/kg toutes les 2 à 3 heures. Son utilisation en traitement ou en prévention des hémorragies chez les patients porteurs d'un déficit en facteur

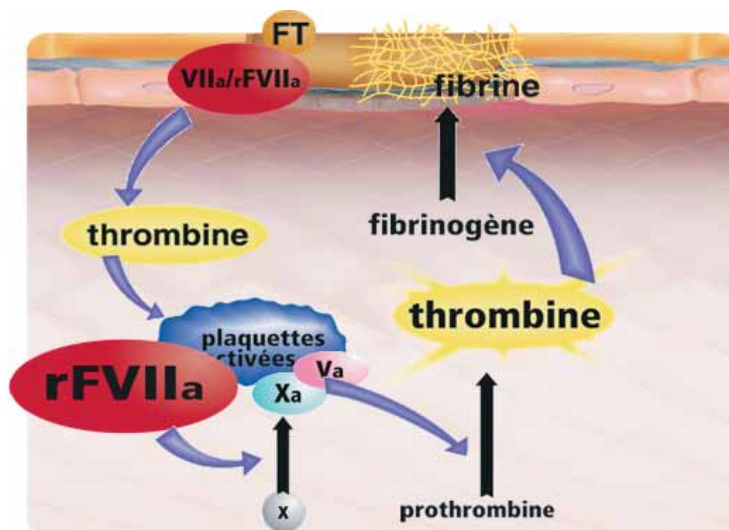


Figure 1. Mode d'action du rFVIIa.

VII, permet en corrigeant le déficit en FVIIa endogène d'utiliser la voie normale de la coagulation. Les posologies utilisées sont donc très inférieures entre 15 et 20 µg/kg, toutes les 4 à 6 heures jusqu'à obtention de l'hémostase (4,5,9).

Autres utilisations (en dehors du traumatisme sévère hémorragique)

À la vue du mécanisme d'action, de nombreux auteurs se sont demandés si ce médicament ne peut pas être un agent hémostatique universel.

Ainsi, un grand nombre de cas cliniques a été rapporté où le rFVIIa a été utilisé avec succès pour arrêter un saignement incontrôlable (traumatique, chirurgical, obstétrical, traitements anticoagulants, etc...). Ce sont ces différentes situations, hors AMM, qui vont intéresser l'urgentiste et l'anesthésiste réanimateur.

Insuffisance hépatocellulaire

Le rFVIIa a été utilisé avec succès dans le cadre de l'insuffisance hépatocellulaire, en prévention du saignement lors de procédures hémorragiques (10). Les résultats des études sur la transplantation hépatique (doses uniques ou répétées, de 20 à 120 µg/kg) sont contradictoires sur l'efficacité du rFVIIa pour diminuer le saignement per-opératoire et baisser le nombre de CGR transfusés en péri-opératoire (11-13).

Antagonisation des traitements anticoagulants

Le rFVIIa a montré son efficacité pour corriger les anomalies de l'hémostase secondaires aux traitements par anticoagulants (AVK, HBPM et fondaparinux) (9,14-16). Mais cette utilisation n'est pas licite sur le plan économique en regard du coût beaucoup plus faible du traitement antagoniste classique.

Quant aux nouveaux anticoagulants, le rFVIIa (dose unique de 90 µg/kg), n'a pas montré son efficacité chez des volontaires sains pour corriger les effets liés à la prise de fortes doses de mélagatran (17).

Hémorragie intracérébrale

L'utilisation d'une dose unique de rFVIIa (40, 80 ou 160 µg/kg) 4 heures après le début d'un saignement intracérébral permettrait de réduire le saignement c'est-à-dire de diminuer l'expansion de l'hématome (de l'ordre de 50 %), avec également un effet bénéfique sur la morbi-mortalité (Photo 2). C'est la prévention du resaignement grâce au rFVIIa qui expliquerait ces résultats (18).

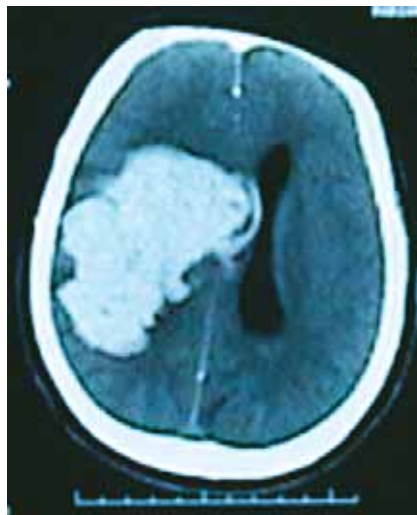


Photo 2. Hémorragie intracérébrale.

Obstétrique

Un collège européen d'experts rapporte depuis 2000, 128 cas d'utilisation du rFVIIa dans les hémorragies de la délivrance. Ils recommandent son utilisation uniquement dans des situations d'extrême urgence et d'impasse thérapeutique après avoir appliqué toute la stratégie classique (19, 20).

Brûlés

Une seule étude pilote a montrée que l'utilisation du rFVIIa (2 doses de 40 µg/kg) permettait de diminuer le recours à la transfusion sanguine et de baisser le nombre de CGR transfusés au cours des excisions/greffes, tout en améliorant la survie des greffes (21).

Chirurgie réglée hémorragique

De très nombreux cas cliniques ont été rapportés, prouvant l'efficacité du rFVIIa sur des saignements post-opératoires dif-

ficilement contrôlables et pour tout type de chirurgie (pelvienne, orthopédique, cardiaque, viscérale, vasculaire, etc...) (22). La dose médiane utilisée a été de 90 µg/kg, 1 à 3 fois. En dehors de ces situations « dramatiques » on ne dénombre que peu d'études randomisées en double aveugle contre placebo, sur l'utilisation du rFVIIa, comme médicament prophylactique du saignement (23-26). Les résultats montrent qu'il y a peu ou pas de baisse du saignement péri-opératoire et de baisse du nombre de CGR transfusés. Il n'y a donc pas à l'heure actuelle d'indication à l'utilisation du rFVIIa comme traitement préventif du saignement per-opératoire chez des patients ne présentant pas une coagulopathie.

Effets indésirables

De rares thromboses (artérielles ou veineuses) ont été rapportées, sans qu'un lien de causalité certain ait pu être établi et sans relation avec la dose administrée (27,28). Ces cas seraient néanmoins plus fréquents si le patient possède des facteurs de risques thrombogènes tels qu'une artériopathie (26). Surtout, il n'y a pas eu d'augmentation du nombre d'événements thrombo-emboliques dans les études randomisées en double aveugle contre placebo (14,15,23-25,29-30), sauf peut-être en chirurgie cardiaque (26). Cette bonne tolérance pourrait s'expliquer par son action théorique localisée au site de la brèche vasculaire et par le maintien de l'équilibre de l'hémostase (1,27). Ainsi avant toute utilisation du rFVIIa, la notion de bénéfice/risque doit être pesée.

Conclusion

Le rFVIIa (NovoSeven®) est un puissant agent hémostatique, dont la bonne tolérance semble établie. C'est son utilisation hors AMM qui intéresse surtout l'anesthésiste réanimateur en tant que complément éventuelle à une hémostase chirurgicale. C'est dans ce cadre que le rFVIIa intéresse les forces armées et qu'il fait l'objet actuellement d'études visant à élargir son AMM restrictive. ♦

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Von Depka M. NovoSeven® : mode of action and use in acquired haemophilia. Intensive Care Med 2002 ; 28 : S 222-7.
2. Monroe DM, Hoffman M, Oliver JA, Roberts HR. Platelet activity of high-dose factor VIIa is independent of tissue factor. Br J Haematol 1997 ; 99 : 542-7.
3. Spahn DR, Tucci MA, Makris M. Is recombinant FVIIa the magic bullet in the treatment of major bleeding ? Br J Anaesth 2005 ; 94 : 553-5.
4. Allen GA, Hoffman M, Roberts HR, Monroe DM. Recombinant activated factor VII : its mechanism of action and role in the control of hemorrhage. Can J Anaesth 2002 ; 49 : S7-14.

5. Scharrer I. Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency. *Haemophilia* 1999 ; 5 : 253-9.
6. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomised trial of two doses of FVIIa in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998 ; 80 : 773-8.
7. Key NS, Aledort LM, Beardsley D, Cooper HA, Davignon G, Ewenstein BM, Gilchrist GS, Gill JC, Glader B, Hoots WK, Kisker CT, Lusher JM, Rosenfield CG, Shapiro AD, Smith H, Taft E. Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (NovoSeven®) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemost* 1998 ; 80 : 912-8.
8. Obergfell A, Auvinen MK, Mathew P. Recombinant activated factor VII for haemophilia patients with inhibitors undergoing orthopaedic surgery : a review of the literature. *Haemophilia* 2008 ; 14 : 233-41.
9. Kubisz P, Stasko J. Recombinant activated factor VII in patients at high risk of bleeding. *Haematology* 2004 ; 9 : 317-32.
10. Jeffers L, Chalasani N, Balart L, Pyrosopoulos N, Erhardttsen E. Safety and efficacy of recombinant factor VIIa in patients with liver disease undergoing laparoscopic liver biopsy. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 118-26.
11. Hendriks HG, Meijer K, De Wolf JT, Klompmaker IJ, Porte RJ, De Kam PJ, Hagenaars AJ, Melsen T, Sloof MJ, Van Der MJ. Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation : a pilot study. *Transplantation* 2001 ; 71 : 402-5.
12. Planinsic RM, Van Der Meer J, Testa G, Grande L, Candela A, Porte RJ, Ghobrial RM, Isoniemi H, Schelde PB, Erhardttsen E, Klintmalm G, Emre S. Safety and efficacy of a single bolus administration of recombinant factor VIIa in liver transplantation due to chronic liver disease. *Liver Transpl* 2005 ; 11 : 895-900.
13. Lodge JP, Jonas S, Jones RM, Olausson M, Mir-Pallardo J, Soefelt S, Garcia-Valdecasas JC, McAlister V, Mirza DF. Efficacy and safety of repeated perioperative doses of recombinant factor VIIa in liver transplantation. *Liver Transpl* 2005 ; 11 : 973-9.
14. Erhardttsen E, Nony P, Dechavanne M, French P, Boissel JP, Hedner U. The effect of recombinant factor VIIa in healthy volunteers receiving acenocoumarol to an international normalized ratio above 2.0. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998 ; 9 : 741-8.
15. Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM, Van Aken BE, Fennema H, Peters RJ, Meijers JC, Buller HR. Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002 ; 106 : 2550-4.
16. Ingerslev J, Vanek T, Culic S. Use of recombinant factor VIIa for emergency reversal of anticoagulation. *J Postgrad Med* 2007 ; 53 : 17-22.
17. Wolzt M, Levi M, Sarich TC, Bostrom TC, Eriksson UG, Eriksson-Lepkowska M, Svensson M, Weitz JI, Elg M, Wahlander K. Effect of recombinant factor VIIa on melagatran-induced inhibition of thrombin generation and platelet activation in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2004 ; 91 : 1090-6.
18. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN, Skolnick BE, Steiner T. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 777-85.
19. Brice A, Hilbert U, Roger-Christophe S, Fernandez H, Dumenil AS, Descorps-Declère A, Mercier FJ, Benhamou D. Intérêt du facteur VII activé recombinant dans l'hémorragie de la délivrance sévère réfractaire à la prise en charge conservatrice conventionnelle. *Ann Fr Anesth Réa* 2004 ; 23 : 1084-8.
20. Alfirevic Z, Elbourne D, Pavord S, Bolte A, Van Geijn H, Mercier F, Ahonen J, Bremme K, Bodker B, Magnusdottir EM, Salvesen K, Prendiville W, Truesdale A, Clemens F, Piercy D, Gyte G. Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum haemorrhage: the Northern European Registry 2000-2004. *Obstet Gynecol* 2007 ; 110 : 1270-8.
21. Johansson PI, Eriksen K, Nielsen SL, Rojkjaer R, Alsbjorn B. Recombinant FVIIa decreases perioperative blood transfusion requirement in burn patients undergoing excision and skin grafting: results of a single centre pilot study. *Burns* 2007 ; 33 : 435-40.
22. Isbister J, Phillips L, Dunkley S, Jankelowitz G, Cameron P. Recombinant activated factor VII in critical bleeding : experience from the Australian and New Zealand Haemostasis Register. *Intern Med J* 2008 ; 38 : 156-65.
23. Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth TH, Buller HR, Levi M. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo controlled randomised trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 201-5.
24. Lodge JP, Jonas S, Oussoultzoglou E, Malago M, Jayr C, Cherqui D, Anthuber M, Mirza DF, Kuhlman L, Bechstein WO, Meneu Diaz JC, Tartiere J, Eyraud D, Fridberg M, Erhardttsen E, Mimoz O. Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection : a randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial. *Anesthesiology* 2005 ; 102 : 269-75.
25. Raobaikady R, Redman J, Ball JAS, Maloney G, Grounds RM. Use of activated recombinant coagulation factor VII in patients undergoing reconstruction surgery for traumatic fracture of pelvis and acetabulum: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2005 ; 94 : 586-91.
26. Karkouti K, Beattie WS, Crowther MA, Callum JL, Chun R, Fremes SE, Lemieux J, McAlister VC, Muirhead BD, Murkin JM, Nathan HJ, Wong BI, Yau TM, Yeo EL, HallaRI. The role of recombinant factor VIIa in on-pump cardiac surgery : proceedings of the Canadian Consensus Conference. *Can J Anaesth* 2007 ; 54 : 573-82.
27. Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M. Safety profile of recombinant factor VIIa. *Semin Hematol* 2004 ; 41 : 101-108.
28. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006 ; 295 : 293-8.
29. Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PI, Rizoli S, Rossaint R, Axelsen M, Kluger Y. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients : two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005 ; 59 : 8-18.
30. Sachs B, Delacy D, Green J, Graham RS, Ramsay J, Kreisler N, Kruse P, Khutoryansky N, Hu SS. Recombinant activated factor VII in spinal surgery : a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Spine* 2007 ; 32 : 2285-93.



La simplicité, c'est de disposer d'un moniteur compact et performant pour les situations les plus complexes.

Dernier né de la famille IntelliVue, le moniteur MP2 dispose de toutes les qualités d'un moniteur adapté au transport : surveillance multiparamétrique (dont l'ECG 12D et la capnographie), écran couleur tactile de très grande qualité, lisibilité de loin et en pleine lumière, le tout dans un boîtier ultra-compact et léger.

Pour en savoir plus, contactez nous au 0825 89 43 43

www.medical.philips.com

PHILIPS

sense and simplicity[®]

Facteur VII activé en traumatologie : à propos de deux cas

V BLASCO, M LEONE

Service d'Anesthésie et de Réanimation, Pôle Rauc, Hôpital Nord, Marseille

Le choc hémorragique est la première cause de mortalité précoce en traumatologie. La prise en charge de l'hémorragie aiguë repose sur la chirurgie en urgence, la correction de la volémie et le contrôle de l'hémostase. Ces dernières années, l'utilisation de facteur VII activé recombiné (eptacog alpha, rFVIIa, Novoseven®) est devenue une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge du choc hémorragique traumatique.

Cas clinique 1

Un homme âgé de 62 ans a été victime d'un accident de la voie publique. A l'arrivée des premiers secours, l'examen clinique a mis en évidence un score de Glasgow à 8 dans un contexte d'état de choc. La trachée du patient était intubée et ses poumons placés sous ventilation mécanique. Durant son transfert une expansion volémique de 1 000 ml d'une solution de macromolécules a été administrée.

A l'admission (H0), le patient était en choc hémorragique. Il recevait alors 500 ml de macromolécules, deux concentrés globulaires rouges (CGR), ainsi que 0,5 µg/kg/min de noradrénaline. Ceci stabilisait son état hémodynamique. Le bilan lésionnel initial a été réalisé par des radiographies du thorax, du bassin, et une échographie abdomino-thoracique. Il a mis en évidence un volumineux hémithorax droit et de multiples fractures de côtes homolatérales. L'hémithorax était immédiatement drainé mais le drain était clampé après vidange de 1 500 ml de sang. L'indication d'une exploration chirurgicale était alors discutée, mais du fait de la stabilisation hémodyna-

mique, le bilan lésionnel a été complété d'une tomodensitométrie du corps entier. Cet examen identifiait un volumineux hémithorax droit refoulant le médiastin et un hémopéricarde.

A H2, le patient a été transféré au bloc opératoire où une sternotomie a été pratiquée. L'hémithorax droit était évacué (4 000 ml). L'exploration du thorax et du médiastin retrouvait une rupture du péricarde juste en avant du nerf phrénique droit. Après avoir évacué l'hémopéricarde, deux plaies du cœur étaient identifiées au niveau de l'oreillette gauche et de la pointe du ventricule droit. Au cours de la procédure chirurgicale, l'état hémodynamique s'est dégradé motivant la transfusion de 12 CGR, neuf poches de plasma frais congelé (PFC) et d'un concentré plaquettaire d'aphérèse (CPA). Les doses de noradrénaline étaient majorées avec adjonction d'adrénaline. Un dispositif de récupération et de traitement des pertes sanguines restituait six litres. L'hémostase chirurgicale était rendue difficile du fait d'un saignement diffus en rapport avec une coagulopathie. A H4, une dose de 100 µg/kg de rFVIIa était administrée. Le saignement s'est alors amendé.

Après quatre heures d'intervention, le patient sortait du bloc opératoire pour la réanimation (H6).

A H8, l'état hémodynamique redevenait instable du fait d'une reprise du saignement qui était extériorisé par le drain péricardique (2 000 ml). Cinq CGR étaient alors transfusés. Une seconde injection de 100 µg/kg de rFVIIa était administrée après apport de PFC et de CPA. Le saignement se tarissait (Tableau I), ce qui permettait de surseoir à la chirurgie après contrôle échographique du péricarde et avis spécialisé. Le patient sortait pour le service de chirurgie après 14 jours de réanimation. Il quittait l'hôpital à J30.

Cas clinique 2

Un homme âgé de 76 ans était victime d'un accident de travail avec incarceration de ses membres inférieurs dans une machine agricole. A l'arrivée des premiers secours, le patient était conscient. L'état hémodynamique était stable. Afin de faciliter sa désincarcération, la trachée du patient était intubée et ses poumons placés sous ventilation mécanique après induction

Tableau I. Chronologie des besoins transfusionnels initiaux avec profil hémodynamique, respiratoire et hématologique. (PAM : pression artérielle moyenne ; TP : Temps de prothrombine ; CG : Culot globulaire ; PFC : Plasma frais congelé ; CPA : Culot plaquettaire d'aphérèse).

Chronologie	H2	H4	H6	H8	H12	H24
Événements	Bloc opératoire	Chirurgie	Sortie bloc opératoire	Saignement extériorisé	Suite post-opératoire	Suite post-opératoire
PAM (mmHg)	43	53	73	53	65	73
Hémoglobine (g/dl)	7		9	7	7,3	9
Plaquettes (mm ³)	12 000		29 000	88 000	59 000	59 000
TP (%)	< 10		38	100	76	84
pH	7,18		7,14	7,2	7,32	7,37
PaO ₂ / FiO ₂	350		200	270	300	300
Lactatémie (mmol/l)	13		9	9,5	6,5	3
Pertes sanguines (l)	1,5	18		2	0,5	0,5
Autotransfusion (l)		6				
Nombre de CGR	4	9		5	2	1
Nombre de PFC	3	8		2		
Nombre de CPA		1		1		
rFVIIa		100 µg/kg		100 µg/kg		

en séquence rapide. Le patient avait des fractures ouvertes des deux jambes avec délabrement musculo-cutané important et saignement diffus.

A l'admission (H0) en réanimation, le patient était en état de choc hémorragique. Une compression par garrot pneumatique était réalisée au niveau des deux cuisses pour limiter le saignement. Il recevait alors 500 ml de macromolécules, quatre CGR, deux poches de PFC, ainsi que 0,2 µg/kg/min de noradrénaline, ce qui permettait de restaurer son hémodynamique. Le bilan lésionnel initial était réalisé par des radiographies du thorax, du bassin et des membres, ainsi que par la réalisation d'une échographie abdomino-thoracique. Au niveau du membre inférieur droit était retrouvé une fracture-luxation de la hanche droite et une fracture ouverte Cauchoix II des deux os de la jambe sans syndrome de loge. Au niveau du membre inférieur gauche, on retrouvait une fracture ouverte comminutive supra-condylienne du fémur avec une fracture ouverte du quart inférieur du tibia Cauchoix III avec une plaie importante et un dégantage de l'extrémité inférieure sur 10 cm.

Le patient était transféré au bloc opératoire après réduction de la luxation de la hanche droite. Dans un premier temps, un parage chirurgical soigneux des plaies était réalisé avec exploration des axes vasculo-nerveux qui étaient indemnes de toute lésion. Secondairement, la fracture du fémur gauche était stabilisée par mise en place d'une plaque. Une ostéosynthèse du tibia gauche par fixateur externe était réalisée. Enfin, un enclouage centro-médullaire du tibia droit était pratiqué. Au cours de la procédure chirurgicale, l'état

hémodynamique se dégradait motivant la transfusion de 14 CGR, sept poches de PFC, et deux CPA. De plus, les doses de noradrénaline étaient majorées. Après sept heures d'intervention, le patient sortait du bloc opératoire pour la réanimation en état de choc hémorragique (H9).

Le choc hémorragique persistait du fait d'un saignement diffus d'origine osseux. Celui-ci était aggravé par une coagulopathie et des troubles de l'hémostase. Six CGR, cinq poches de PFC et un CPA étaient alors transfusés. A H12, après avoir optimisé les paramètres d'hémostase, et devant la persistance d'un saignement diffus, il était décidé d'administrer une dose de 120 µg/kg de rFVIIa. Un arrêt du saignement et une diminution des besoins transfusionnels étaient associés à l'administration de ce traitement (Tableau II). Le patient était ensuite sevré de la ventilation mécanique et sortait pour le service de chirurgie après 10 jours de réanimation. Il quittait l'hôpital à J40.

Discussion

La prise en charge de l'hémorragie aiguë repose sur la chirurgie en urgence, avec contrôle de l'hémostase et normalisation de la volémie. Dans cette situation, la transfusion massive est reconnue comme un facteur de mortalité indépendant du choc hémorragique (1). L'utilisation du rFVIIa est devenue une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge du choc hémorragique traumatique. Son utilisation limite les complications liées à la transfusion massive (2). Depuis 1999, le rFVIIa est utilisé dans le traitement des hémorragies traumatiques ou chirurgicales incontrôlables menaçant le pronostic vital (3). Les

recommandations européennes publiées en 2006 précisent le cadre potentiel de son utilisation en traumatologie (4,5).

Ce médicament, issu du génie génétique, est identique au FVIIa plasmatique humain. Il entraîne une génération locale de thrombine en favorisant la formation du complexe FVIIa-facteur tissulaire (FT) au site lésionnel. La génération de ce complexe déclenche la cascade de la coagulation en activant les facteurs X et IX (6). Utilisé à dose supraphysiologique, il n'est pas un traitement de compensation mais un traitement spécifique de l'hémorragie. L'efficacité du rFVIIa a été démontrée dans la plupart des situations hémorragiques traumatiques (7) Le rFVIIa agit en se liant au FT exposé, déclenchant la coagulation. Il interagit également à la surface des plaquettes activées pour produire de la thrombine. L'effet du rFVIIa est principalement localisé au site de la lésion vasculaire. Il produit un caillot plus résistant à la dégradation par la fibrinolyse grâce à l'activation par la thrombine de l'inhibiteur de la fibrinolyse (TAFI). La capacité à produire des « supercaillots » pourrait expliquer l'efficacité chez les patients chirurgicaux ou traumatisés (8)

Ces deux cas cliniques représentent des situations dans lesquelles l'hémorragie active était difficilement contrôlable malgré la prise en charge chirurgicale et des mesures de réanimation symptomatiques adaptées. Dans chaque cas, l'administration du rFVIIa a tari le saignement. Les besoins transfusionnels étaient parallèlement diminués durant la période post-opératoire respectivement d'un facteur 10 pour la plaie du cœur et d'un facteur 5 pour le traumatisme complexe des membres inférieurs.

Tableau II. Chronologie des besoins transfusionnels initiaux avec profil hémodynamique, respiratoire et hématologique. (PAM : pression artérielle moyenne ; CG : Culot globulaire ; PFC : Plasma frais congelé ; CPA : Culot plaquettaire d'aphérese).

Chronologie	H0	H2	H9	H12	H18	H24
Événements	Admission	Chirurgie	Sortie bloc opératoire	Suite post-opératoire	Suite post-opératoire	Suite post-opératoire
PAM (mmHg)	60		45	65	65	73
Hémoglobine (g/dl)	6		4	6,2	8,5	10
Plaquettes (mm ³)	100 000		61 000	75 000	83 000	101 000
TP (%)			17	40	100	90
pH			7,1	7,2	7,34	7,37
PaO ₂ / FiO ₂			320	400	400	300
Lactatémie (mmol/L)			9,3	5,5	4,6	2,6
Nombre CG	4	14	6	2	3	
Nombre PFC	2	7	5	1	1	
Nombre CPA		1				
rFVIIa	120 µg/kg					

Différents auteurs ont rapporté leurs expériences d'utilisation du rFVIIa chez les patients traumatisés non hémophiles. La valeur statistique de ces études reste faible du fait de leur caractère rétrospectif et de leur faible effectif. On peut cependant retenir l'étude randomisée du *NovoSeven Trauma Study Group*, qui a inclus 301 patients. Dans le groupe traumatisme fermé, l'administration du rFVIIa diminuait significativement les besoins transfusionnels (9) (Figure 1). Les auteurs ont réalisé une analyse post-hoc de leurs résultats en identifiant les patients ayant une coagulopathie définie par la nécessité de transfuser plus d'une poche de PFC pour quatre unités de CGR. Dans ce sous-groupe, les besoins transfusionnels étaient significativement diminués. Le nombre de patients développant une défaillance multiviscérale ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë était moindre dans le groupe traité par le rFVIIa par rapport au groupe placebo (2). Les modalités du traitement, délai, dose, rythme d'injection, durée restent à définir en raison du manque de travaux ayant validé un schéma thérapeutique optimal.

Il n'existe pas actuellement de consensus réel pour les critères d'administration du rFVIIa (10). Pour le *NovoSeven Trauma*

Study Group, une transfusion supérieure à six CGR sur quatre heures implique que des transfusions supplémentaires seront

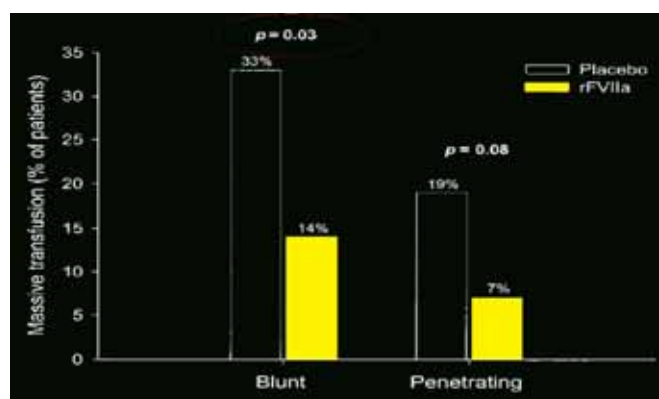


Figure 1. Diminution significative des besoins transfusionnels dans le groupe traumatismes fermés. D'après Boffard KD et al (9).

potentiellement nécessaires. De ce fait, le rFVIIa était administré dès le huitième CGR (9). La posologie optimale reste également à déterminer. Le *NovoSeven Trauma Study Group* utilisait une dose initiale de 200 µg/kg de rFVIIa avec une réinjection de 100 µg/kg à une heure et à trois heures en cas d'inefficacité (9). La plupart des auteurs font état de posologies initiales de 40 à 120 µg/kg, avec une moyenne de deux injections, pour une dose totale de 120 µg/kg (8).

Ce traitement est recommandé pour les hémorragies massives survenant après

traumatisme fermé et chirurgie cardiaque (9). La détermination de la dose optimale est importante puisque des effets secondaires ont été identifiés. Ces deux patients n'ont pas développé de complications liées à ce traitement. Cependant, des complications thromboemboliques ont été rapportées (11,12), bien que l'étude princeps n'ait pas retrouvé de différence significative. L'incidence des complications thromboemboliques était de 4 % sans différence significative entre le groupe traité par rFVIIa et le groupe placebo (9). Ce risque bien que faible doit être pris en compte chez les patients atteints de pathologies cardiovasculaires.

Conclusion

Les deux cas de traumatologie avec choc hémorragique persistant rapportés ici, ont été contrôlés par l'administration de rFVIIa, réalisée après correction des autres facteurs de la coagulation, et était associée au contrôle de la coagulopathie et au tarissement du saignement. Les besoins transfusionnels étaient respectivement divisés par 10 et par 5. La prescription du rFVIIa est actuellement réservée aux situations de sauvetage. ♦

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Como JJ, Dutton RP, Scalea TM, Edelman BB, Hess JR. Blood transfusion rates in the care of acute trauma. *Transfusion* 2004 ; 44 : 809-13.
2. Rizoli SB, Boffard KD, Riou B, Warren B, Iau P, Kluger Y et al. Recombinant activated factor VII as adjunctive therapy for bleeding control in severely trauma patients with coagulopathy : subgroup analysis from two randomized trials. *Crit Care* 2006 ; 10 : R178.
3. Mayo A, Misgav M, Kluger Y, Geenberg R, Pauzner D, Klausner J, et al. Recombinant activated factor VII (Novoseven®): addition to replacement therapy in acute, uncontrolled and life-threatening bleeding. *Vox Sang* 2004 ; 87 : 34-40.
4. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR. Recommandations européennes pour l'utilisation du facteur VII active recombinant comme thérapeutique adjuvante du saignement majeur. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007 ; 26 : 145-56.
5. Brice A, Hilbert U, Roger-Christoph S, Fernandez H, Dumenil AS, Descorps-Declère A, et al. Intérêt du facteur VII activé recombinant dans l'hémorragie de la délivrance sévère réfractaire à la prise en charge conservatrice conventionnelle. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004 ; 23 : 1084-8.
6. Roberts HR, Monroe DR, Escobar MA. Current concepts of hemostasis. *Anesthesiology* 2004 ; 100 : 722-30.
7. Levi M, Peters M, Büller HR. Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: a systematic review. *Crit Care Med* 2005 ; 33 : 883-90.
8. Grounds M. Recombinant factor VIIa and its use in severe bleeding in surgery and trauma: a review. *Blood Rev* 2003 ; 17 : S11-21.
9. Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PI, Rizoli S, Rossaint R, et al. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebocontrolled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005 ; 59 : 8-15.
10. Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding – a European perspective. *Crit Care* 2006 ; 10 : R120.
11. Dutton RP, McCunn M, Hyder M, D'Angelo M, O'Connor J, Hess JR, et al. Factor VIIa for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma* 2004 ; 57 : 709-18.
12. Patiroglu T, Karakucuk M. Middle cerebral arterial thrombosis in a patient with hypofibrinogenemia, 5 days after rFVIIa and FFP infusion. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006 ; 12 : 111-3.

Facteur VII activé en traumatologie de guerre

P CLAPSON, N DONAT, B DEBIEN, JP PEREZ, B LENOIR

Service d'anesthésie-réanimation, HIA Percy, Clamart

En cas de guerre, 15 à 20 % des décès constatés sont évitables et parmi ces derniers les 2/3 sont en rapport avec une hémorragie non contrôlée (1). Ces décès sont précoces (< 4 h) soulignant l'importance d'une intervention thérapeutique rapide.

Les stratégies de prise en charge des blessés de guerre évoluent actuellement à la lumière des données recueillies notamment par les armées israéliennes et américaines.

Parmi les données récentes, il est intéressant de souligner que (2-6) :

- la coagulopathie observée chez les blessés de guerre est en fait de survenue très précoce, antérieure au remplissage vasculaire, mais que son d'identification biologique reste à définir ;

- le remplissage vasculaire par solution de Hartman ou sérum physiologique entraîne des lésions de reperfusion et de l'adhésion leucocytaire ;

- l'importance de cette coagulopathie est limitée par les nouvelles stratégies transfusionnelles utilisant d'emblée un ratio CGR/PFC de l'ordre de 1/1 ou 1/2.

Enfin, le recours au rFVIIa est de plus en plus fréquemment décrit en phase précoce de la prise en charge. L'utilisation hors AMM du rFVIIa en pratique civile est définie par des recommandations internationales, dans l'attente des résultats de l'étude internationale CRASH II attendus pour 2009 (7).

En traumatologie de guerre, le premier cas d'utilisation hors AMM a été décrit en 1999 chez un blessé de la veine cave inférieure par arme à feu (8). Depuis, le nombre de cas publiés augmente et actuellement les premières études tentant de définir la place du rFVIIa (9,10). Ces études, publiées par

l'armée américaine sont toutes rétrospectives, analysant des données recueillies dans des structures de niveau III de l'OTAN implantées à proximité de zones de combat en Irak. Les moyens transfusionnels disponibles dans ces structures sont importants, associant des CGR, du plasma, des plaquettes, du fibrinogène, du rFVIIa et du sang total dans un délai très bref (< 1 h) grâce à la mise en place de collectes.

Tableau I. Réduction de mortalité dans le groupe rFVIIa d'après Spinella PC et al (9).

Décès	rFVIIa +	rFVIIa -	p
12 h	12 %	33 %	0,008
24 h	14 %	35 %	0,01
30 j	31 %	51 %	0,03

Les résultats décrits sont très impressionnants et ne peuvent pas laisser indifférents dans le contexte. Ainsi Spinella et al retrouvent une baisse significative de la mortalité à H12, H24 et J30 en cas d'utilisation précoce du rFVIIa (Tableau I). Mais l'intérêt des résultats est limité par l'existence d'une différence significative du volume de produits sanguins utilisé entre les deux groupes (9). Perkins et al ne retrouvent pas de baisse de mortalité mais des besoins moindre en produits sanguins (transfusion < 8 CGR) en cas d'utilisation précoce du rFVIIa (10).

Toutes les interrogations quant à l'utilisation du rFVIIa en traumatologie de guerre

ne sont pas résolues. Ainsi, il est indispensable de déterminer les critères de choix des patients les plus à même de bénéficier de ce traitement coûteux, c'est-à-dire les blessés chez qui une transfusion massive est prévisible. Shreiber et al retrouvent trois facteurs prédictifs indépendants de transfusion massive : une hémoglobine < 11,5 g/dl, un INR > 1,5 à la prise en charge et un contexte de traumatisme pénétrant (11). La posologie reste également à déterminer et le choix est large entre la posologie indiquée par l'AMM de 90 µg/kg chez l'hémophile et les posologies extrêmes utilisées dans la littérature (entre 40 et 200 µg/kg).

Tableau II. Principes du Damage Control Resuscitation d'après Holcomb JB (1).

- PFC, CGR : ratio 1/1 ou 1/2
- Transfusion précoce en sang total
- Objectif PAS ≤ 90 mmHg
- Limitation des volumes de cristalloïdes perfusés
- rFVIIa dès le 1^{er} CGR

Si la mise en place du rFVIIa dans les Antennes chirurgicales et les Groupement médico-chirurgicaux paraît aujourd'hui indiscutable aux vues des données récentes acquises, le cadre de son utilisation pratique reste à déterminer et doit accompagner les autres mesures thérapeutiques permettant de se rapprocher du concept actuel de *Damage Control Resuscitation* (Tableau II). ♦

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1- Holcomb JB. Damage Control Resuscitation. J Trauma 2007 ; 62 : S36-37.
- 2- Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC et al. The Ratio of Blood Product Transfused Affects Mortality in Patients Receiving Massive Transfusions at a Combat Support Hospital. J Trauma 2007 ; 63 : 805-13.
- 3- Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, Miller CC, Kozar RA, Todd SR, Cocanour CS et al. Fresh Frozen Plasma should be given Earlier to Patients Requiring Massive Transfusion. J Trauma 2007 ; 62 : 112-9.
- 4- MacLeod JB. Early Coagulopathy predicts mortality in trauma. J Trauma 2003 ; 55 : 39-44.
- 5- Cotton BA. The cellular, metabolic and systemic consequences of aggressive fluid resuscitations strategies. Shock 2006 ; 26 : 115-21.
- 6- Eastridge BJ. Early predictors of transfusion and mortality after injury : a review of the data-based literature. J Trauma 2006 ; 60 : S20-25.
- 7- Vincent JL, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn DR. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding - a European perspective. Crit Care 2006 ; 10(4) : R120.
- 8- Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinovitz U. Treatment of Acute Bleeding with recombinant factor VII. The Lancet 1999 ; 354 : 1879.

- 9- Spinella PC, Perkins JG, McLaughlin DF, Niles SE, Grathwohl KW, Beekley AC et al. The Effect of Recombinant Activated Factor VII on Mortality in Combat-Related Casualties With Severe Trauma and Massive Transfusion. *J Trauma* 2008 ; 64 : 286-94.
- 10- Perkins JG, Schreiber MA, Wade CE, Holcomb JB. Early Versus Late Recombinant Factor VIIa in Combat Trauma Patients Requiring Massive Transfusion. *J Trauma* 2007 ; 62 : 1095-101.
- 11- Schreiber MA, Perkins J, Kiraly L, Underwood S, Wade C, Holcomb JB. Early Predictors of Massive Transfusion in Combat Casualties. *J Am Coll Surg* 2007 ; 205 : 541-5.

La médecine en situation d'exception au Maroc : quels objectifs ?

S SIAH, K EL MRANI, M ATMANI

Département d'anesthésie-réanimation-urgences, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc

Le Service de Santé des Forces Armées Royales (FAR) a pour vocation première de préserver les capacités des militaires et de leur porter assistance en cas de conflit armé. Il est également appelé à porter secours aux populations civiles en cas de catastrophe naturelle, accidentelle ou provoquée.

Pour affronter ces situations, le médecin militaire doit donc recevoir une formation spécifique. En plus de sa formation académique et de sa formation militaire de base, le médecin militaire doit bénéficier d'une formation particulière lui permettant d'intervenir dans ces situations d'exception.

C'est ce qui a conduit le Service de santé des FAR à créer un centre de formation de médecine en situation d'exception (MEDSITEX) à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIM V), avec l'assistance et l'expertise du Service de santé des armées françaises.

Le centre MEDSITEX s'est fixé comme objectif :

- l'enseignement des techniques de médecine d'urgence en situation d'exception (situation de conflit ou de catastrophe) au profit des médecins du Service de santé des FAR,
- l'extension de cette formation à tous les personnels de santé des FAR (administrateurs, infirmiers, brancardiers, ambulanciers) (Photo 1).



Photo 1. Brancardiers secouristes en formation.



Photo 2. Stagiaires en apprentissage des gestes d'urgence.

Le directeur du centre dispose : d'un médecin-adjoint et d'un infirmier anesthésiste (staff permanent), de formateurs issus des cadres du département d'anesthésie-réanimation-urgences de l'HMIM V, et de la possibilité de faire appel à d'autres formateurs issus de disciplines ou d'établissements différents

Dans le cadre de la coopération Franco-Marocaine, ce centre a été équipé avec des matériels de simulation et d'entraînement aux gestes d'urgence (mannequins tronc ou corps entier) (Photo 2). Ils permettent la formation individuelle et en groupe à la gestion des urgences. Ce centre est équipé de tous les moyens audiovisuels nécessaires.

Son programme de formation a débuté en octobre 2005 avec la première promotion qui réunissait des médecins-chefs des infirmeries de garnison de Rabat et Casablanca.

De 2005 à 2008, 250 médecins d'unité ont été formés (Photo 3). Depuis 2006, le centre réalise aussi des formations sur les Evasan pour les médecins désignés pour participer aux Opex et sur la prise en charge de l'arrêt cardio-circulatoire au profit des médecins, du personnel paramédical de l'HMIM V et des résidents d'anesthésie-réanimation de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

Les programmes d'enseignement de MEDSITEX ont été réalisés selon des

objectifs rédigés et validés par le comité pédagogique. Dès 2009, nous souhaitons étendre cette formation à tous les personnels de santé des FAR. ♦



Photo 3. Médecins de la première promotion du centre de formation Medsitex.

Contrôlez la température de votre patient avec simplicité et précision

Un système intégré pour le refroidissement et le réchauffement corporels.

Que votre patient nécessite un refroidissement rapide ou un réchauffement progressif, ALSIUS® vous offre la technologie la plus avancée pour contrôler avec simplicité et une extrême précision sa température centrale.

A la différence des méthodes conventionnelles externes de contrôle thermique, tels les couvertures refroidissantes/réchauffantes ou les packs de glace, ALSIUS® vous permet de parfaitement réguler la température corporelle par voie interne, grâce à la console CoolGard 3000® et à sa gamme de cathéters Icy et Cool Line.



info@ist-cardiology.com

ALSIUS®
A NEW DEGREE OF CARE

www.alsius.com



La console CoolGard 3000® procure un contrôle efficace et précis de la température centrale des patients.

hépatique majeure a nécessité une transplantation hépatique et deux décès ont été rapportés.

Aux Etats-Unis, Carter rapporte 5 246 cas d'hospitalisation pour des pathologies dues à la chaleur et 37 décès chez les soldats américains entre 1980 et 2002 ; les hospitalisés ne représentant que 11 % de l'ensemble des sujets ayant eu une pathologie due à la chaleur. Parmi les hospitalisés, 18 % (n = 944) étaient des victimes de CCE. Le nombre de décès était de 0,3 pour 100 000 (6). Dans la dernière série Israélienne publiée, 134 cas sont dénombrés entre 1992 et 2002 dont six fatals, soit un taux de mortalité de 4,4 % (7).

Tableau clinique

Depuis 1992, l'ensemble des militaires français victimes de CCE est hospitalisé dans le Service de neurologie de l'Hôpital d'instruction des Armées Laveran à Marseille et exploré à distance de l'épisode. Entre janvier 2004 et décembre 2006, 182 militaires ont ainsi été admis à l'hôpital d'instruction des armées Laveran. Il s'agissait d'hommes dans 94,5 % des cas, jeunes (médiane de 26 ans), victimes d'un deuxième épisode de CCE dans 15,4 % des cas. Huit fois sur dix, l'accident survenait en France métropolitaine, durant les mois les plus chauds (87 % entre mai et octobre). La température extérieure n'était > à 25°C que dans moins de 20 % des cas. Un CCE a été rapporté par -3°C. L'hygrométrie également était variable avec une moyenne de 80 %. Dans 83 % des cas l'épreuve déclenchante était une course en treillis et rangers de 8 km chronométrée avec dans 30 % des cas le port d'une charge variant de 11 à 15 kg. Le CCE est survenu en fin d'épreuve ou à l'arrivée dans près de 90 % des cas. Outre les facteurs climatiques, certains facteurs favorisant individuels pouvaient être isolés, au premier rang



Photo 3. Jeux Olympiques de Los Angeles de 1984.

desquels la motivation, rapportée par 18 % des sujets et très probablement sous évaluée, les épreuves incriminées servant à l'évaluation annuelle du militaire. Autres facteurs mis en cause, la mauvaise hydratation et le jeun dans 15 % des cas ainsi que le manque de sommeil chez 11 % des sujets. Un épisode viral associé ou un manque d'entraînement n'étaient rapporté que de façon épisodique.

Des prodromes étaient décrits par la moitié des sujets : vomissements, ataxie, asthénie intense, crampes, agressivité et céphalées. Le CCE proprement dit était marqué par la survenue de troubles neurologiques dominant le tableau, caractérisés par une perte de connaissance (48 %), une confusion (42 %), un coma (6 %), une crise convulsive (4 %). Lors de la prise en charge la température tympanique moyenne était de 40°C. Lorsqu'elle était mesurée la tension artérielle était basse avec une moyenne de 100/60 et une tachycardie associée avec une médiane de 139 battements par minute.

Un bilan biologique a été réalisé au décours de l'événement. Celui ci objectivait une rhabdomyolyse d'intensité variable, en règle modérée mais dont les valeurs

pouvaient atteindre 100 000 UI/l. Quand le dosage des enzymes hépatiques était effectué, celui ci était constamment perturbé avec des valeurs à cinq fois la normale pour les ASAT et ALAT dans plus de deux tiers des cas, reflétant l'atteinte musculaire mais aussi très certainement l'atteinte hépatique associée, le foie étant une cible privilégiée du CCE.

Les complications ont été essentiellement biologiques et toutes réversibles, marquées par une insuffisance rénale aiguë pour un tiers des sujets, des troubles de l'hémostase avec chute du taux de prothrombine < 70 % dans 10 % des cas. Une coagulation intravasculaire disséminée a été décrite chez deux patients. Enfin une insuffisance hépato-cellulaire était observée dans 5 % des cas. Aucune séquelle n'a été constatée sur l'ensemble de la population étudiée

Conclusion

Le CCE est une pathologie potentiellement létale touchant des sujets en bonne santé. Le portrait type du sujet victime de CCE dans l'armée française pourrait être le suivant : homme jeune, en bonne condition physique, très motivé, participant à une course de huit km chronométrée par temps clément et portant des vêtements augmentant la charge thermique. Plusieurs points sont à souligner : Le facteur motivation semble un élément essentiel dans la genèse du CCE, et minimise certainement les signaux d'alerte qui devraient aboutir à un arrêt de l'exercice (Photo 3). La survenue de CCE par températures modérées voire basses doit inciter les équipes médicale au maintien d'une nécessaire vigilance. Une théorie purement environnementale du CCE semble insuffisante pour expliquer l'ensemble des cas rapportés, d'autres pistes sont actuellement étudiées, impliquant le muscle et le système nerveux central. ♦

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hales JRS, Richards DAB, editors. Heat stress: physical exertion and environment. Amsterdam : Excerpta Medica ; 1987 Proceedings of the 1st World Conference on heat stress : physical exertion and environment, Sydney, Australia, 27 avril-1 mai, 1987.
2. Kilbourne EM. Heat-related illness. Current status of prevention efforts. Am J Prev Med 2002 ; 22 : 328-9.
3. Bernheim PJ, Cox JN. Coup de chaleur et intoxication amphotaminique chez un sportif. Schweiz Med. Wochenschr 1960 ; 90 : 322-31.
4. Berger F, Verret C, Haus R. Coups de Chaleur d'exercice dans les Armées : Résultats de la surveillance épidémiologique. Année 2004. N°876/EVDG/DESP du 10 décembre 2005.
5. Curé M, Michaud R, Mirabel C. Le coup de chaleur, cause fréquente de morbidité et de mortalité dans les Armées. Med Armées 1984 ; 12 : 339-42.
6. Carter III R, Chevront S N, Williams J O, and al. Epidemiology of hospitalisations and deaths from heat illness in Soldiers. Med Sci Sports Exerc 2005 ; 37 : 1338-44.
7. Rav Acha M, Hadad E, Epstein Y. Fatal exertional heat stroke : A case series. Am J Med Sci 2004 ; 328 : 84-7.

Coup de chaleur d'exercice : comment refroidir ?

JM ROUSSEAU, N LIBERT, C DUBOST, C PELLETIER, E BATJOM, S BONNEFOY

Service d'anesthésie-réanimation, HIA Bégin, St Mandé

L'hyperthermie d'effort, encore nommée Coup de chaleur d'exercice (CCE), est un syndrome clinique défini par la survenue de troubles neurologiques de façon aiguë au cours ou au décours immédiat d'un effort musculaire intense, accompagné d'une hyperthermie avec une température centrale ($T^{\circ}\text{C}$) $\geq 40^{\circ}\text{C}$ (1). La présentation initiale associe fréquemment des troubles circulatoires à type de collapsus. Contrairement au coup de chaleur classique, cet accident survient brutalement, le plus souvent chez un sujet jeune sans antécédent notable à priori.

Cette pathologie est fréquente lors d'efforts sportifs et en particulier dans les Armées. Entre 1980 et 2002, 5 246 soldats ont été hospitalisés pour une atteinte liée à la chaleur dans les Armées américaines avec 37 décès (2). Dans cette série, l'incidence rapportée croît avec 14,5 pour 100 000 en 2001 contre 1,8 pour 100 000 en 1980. Dans l'Armée française, l'incidence est stable (128 cas ont été rapportés en 2004 sans aucun décès), la mortalité étant passée de 30 % dans les années 80 à moins de 1 % actuellement (3).

La durée de la phase d'hyperthermie est un élément fondamental du pronostic, ce qui rend primordial la rapidité du refroidissement initial associé à un traitement symptomatique. L'évolution sans traitement se fait en effet vers l'apparition de défaillances multi viscérales, puis le décès du patient.

Physiopathologie

Le mécanisme de survenue d'une hyperthermie d'effort est complexe et plusieurs hypothèses physio pathogéniques ont été proposées. L'augmentation de la production de chaleur ou thermogénèse, est une constante. Elle est directement corrélée à l'intensité de l'effort musculaire. Ainsi la production de chaleur est de 200 W/m²/h lors d'une marche rapide de 20 km et passe à 900 W/m²/h à la fin d'un marathon. Le métabolisme de base (40 W/m²/h) est ainsi multiplié par un facteur > 20 au cours d'un effort très intense. Habituellement, la thermolyse permet d'évacuer l'excédent de chaleur de façon à préserver l'homéothermie, c'est-à-dire une température centrale constante. La thermolyse fait appel à la vasodilatation cutanée avec augmentation du débit sanguin cutané, à la sudation puis à l'évaporation de la sueur. Tout ce qui vient entraver ces mécanismes physiologiques de compensation par thermolyse peut

faciliter le déclenchement d'un CCE. Il peut s'agir de facteurs extrinsèques comme le port de tenue type NBC, l'absence de vent ou le haut degré d'hygrométrie gênant l'évaporation. Ce sont aussi des facteurs liés à l'individu tels qu'une dermatose (ichtyose) ou la prise de médicaments (anticholinergiques, etc...) ne permettant pas l'adaptation circulatoire nécessaire (4). Cette adaptation circulatoire peut être perturbée également par des phénomènes centraux tels que la prise de médicaments gênant la régulation hypothalamo-hypophysaire ou des mécanismes plus complexes faisant intervenir la régulation du stress dans l'organisme. En cas de changement brutal d'ambiance climatique, l'adaptation circulatoire d'un individu n'est pas immédiate et peut nécessiter une période d'acclimatation d'environ 10 à 14 jours. Dans cette hypothèse centrale, le blocage de protéines protectrices (heat shock proteins) mais aussi des récepteurs NMDA a été évoqué (5). Parfois ces facteurs favorisants ne sont pas retrouvés et l'accroissement

de la thermogénèse dépasse largement les possibilités de thermolyse. La présence quasi constante d'une rhabdomyolyse, les similitudes avec l'hyperthermie maligne peranesthésique ont fait évoquer une hypothèse musculaire, véritable myopathie responsable du déclenchement du CCE (6). Enfin la plupart des auteurs retiennent la responsabilité d'une maladie inflammatoire (présence d'un SIRS, libération de cytokines, ischémie mésentérique) dans l'entretien de l'hyperthermie et de ses conséquences (7,8) (Figure 1). Quels que soient donc les mécanismes déclenchants ou d'entretien, ce cercle vicieux mène au syndrome de défaillance multi viscérale et il est aisé de comprendre qu'il est nécessaire de stopper au plus vite l'élévation anormale de la température centrale et la ramener dans des limites compatibles avec l'homéothermie.

Conduite thérapeutique

La conduite du traitement découle des phénomènes physio pathogéniques. Il convient tout d'abord d'avoir pour objectif de ramener le plus rapidement possible (moins d'une heure) la température centrale en deçà de 39°C. Le refroidissement sera débuté sur les lieux mêmes de l'accident et complété à l'hôpital. Il est associé d'emblée à un remplissage vasculaire de façon à prévenir les conséquences circulatoires de la thermolyse aggravées par la réaction inflammatoire. A ces deux piliers essentiels du traitement seront associés des mesures symptomatiques (selon l'évolution de la maladie) ou étiopathogéniques (place du dantrolène ?) dans certains cas extrêmes.

Le refroidissement

Sur le terrain

C'est véritablement sur le terrain que se joue le pronostic du CCE. Par

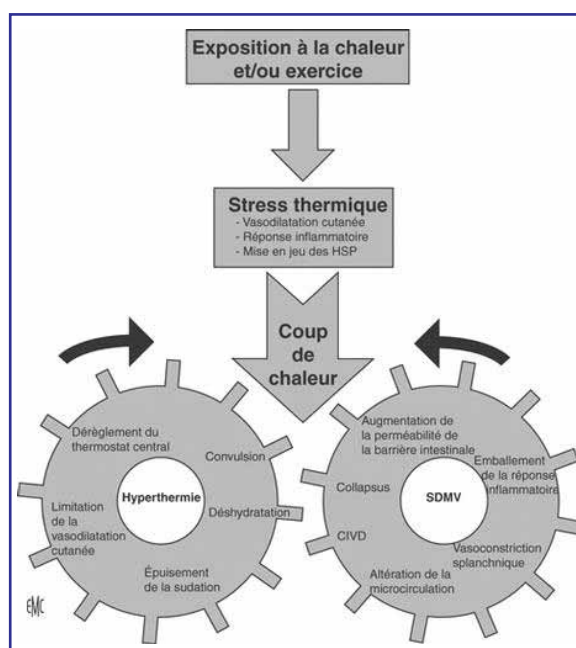


Figure 1. Mécanismes physiopathologiques.



Photo 1. Body Cooling Unit.

analogie avec le coronarien ou le traumatisé grave, on a pu parler de Golden hour pour mettre en avant l'importance du refroidissement précoce dans le CCE comme dans le coup de chaleur classique (9). Ce refroidissement ne doit pas attendre la venue de secours médicalisés mais être débuté par les témoins ou les secouristes présents sur les lieux. Il convient tout d'abord d'arrêter l'effort sportif ou plus généralement musculaire, si possible avant que le sujet ne s'effondre. Des prodromes sont souvent annonciateurs : troubles du comportement ou de l'équilibre. Ils ne sont cependant pas spécifiques du CCE et peuvent signifier un épuisement avec ou sans perte de sel, une insolation, une hypoglycémie. Par ailleurs il a souvent été rapporté une sur motivation des individus qui négligent ces symptômes et n'arrêtent pas spontanément leur effort (3). Il faut également soustraire le patient à une ambiance thermique trop contraignante si la température extérieure est élevée. Contrairement au coup de chaleur classique, l'élévation de la température extérieure n'est pas une constante. La surveillance épidémiologique des CCE survenus dans l'Armée française entre 2002 et 2004 révélait une température extérieure moyenne à 21,5°C (3). Une température extérieure élevée est néanmoins un facteur favorisant. Les témoins ou secouristes placent donc le sujet défaillant dans une zone ombragée, et si possible aérée. Le vent va faciliter en effet les pertes de chaleur par convection. Il peut être utile d'utiliser un ventilateur si l'on peut en disposer, et certains se sont même servis de moyens de fortune tels que la ventilation générée par les pâles d'un hélicoptère. L'air déplacé doit être si possible sec car un degré d'hygrométrie élevé en augmentant la pression de vapeur saturante s'oppose à l'évaporation (passage de la sueur d'une forme liquide à une forme vapeur). Un degré d'hygrométrie > à 75 % a le plus souvent été noté dans les cas cliniques rapportés. Dès que le diagnostic est confirmé (présence de troubles

neurologiques et $T^{\circ}C > \text{à } 40^{\circ}C$), un refroidissement plus actif doit être entrepris. Il fait appel à l'aspersion d'eau rafraîchie sur le tronc et les membres, au niveau de la nuque du patient, puis à l'application de vessies de glace à la racine des membres au niveau des gros axes vasculaires (cou, aisselles, plis de l'aîne, région cervicale), en veillant à protéger la

peau de façon à ne pas entraîner de brûlure cutanée. Les troubles neurologiques étant évolutifs, il convient de ne pas autoriser la prise de boisson dès qu'il existe une confusion mentale. Les mesures décrites visent à accroître le gradient de température entre la peau et l'environnement, soit par conduction soit par évaporation. Néanmoins, ces méthodes qui permettent d'obtenir une température cutanée proche de 30°C, déclenchent ainsi une vasoconstriction réflexe intense qui va diminuer le débit sanguin cutané et aller à l'encontre de la dissipation de chaleur souhaitée. La ventilation d'un air chaud pourrait permettre d'éviter ce phénomène de vasoconstriction. La perfusion de liquides refroidis est également possible. Les antipyrétiques de type paracétamol (risque hépatique) ou acide acétyl salicylique (risque de saignement) sont contre indiqués. Le monitoring de la température doit être entrepris de façon systématique à l'aide d'un thermomètre adapté (épi tympanique, sonde vésicale ou oesophagienne).

À l'hôpital

Le refroidissement reste une priorité et sera mis en œuvre de façon parallèle au traitement symptomatique. Des méthodes faisant appel à un refroidissement interne ont pu être employées. La dialyse péritonéale est efficace en termes de rapidité (vitesse de refroidissement de 0,56°C/min pour une température de liquide de lavage de 6°C) (10). Le lavage gastrique à l'eau

froide l'est moins (0,17°C/min). Le refroidissement des perfusions peut aussi être utilisé, en particulier à l'aide de nouveaux dispositifs de refroidissement intravasculaire (Coolgard®) (11). L'utilisation de l'hémodiafiltration à haut volume (12) est intéressante mais réservée aux défaillances multiviscérales. Ces méthodes plus ou moins invasives sont rarement utilisées en première intention.

Un refroidissement externe est le plus souvent employé. Certains centres, habitués à recevoir des victimes de la chaleur (Pèlerinage de la Mecque en Arabie Saoudite), ont acquis des équipements spéciaux destinés à abaisser très rapidement la $T^{\circ}C$ des patients. Le Body Cooling Unit (BCU) permet de vaporiser sous pression sur l'ensemble du corps de l'eau refroidie à 15°C finement atomisée, tout en créant un courant d'air chaud (45 à 48°C) à la vitesse de 30 m/min (Photo 1). Dans ces conditions, la température cutanée reste > à 30°C et la vasodilatation cutanée est préservée (1). Dans une série de patients victimes d'un CCE et dont la $T^{\circ}C$ excédait 40,1°C à l'admission, ce traitement a permis d'obtenir une $T^{\circ}C < \text{à } 39,^{\circ}C$ dans un délai moyen de 69 ± 10 min (13). Avec ce moyen, la dissipation de chaleur est obtenue par convection, conduction et surtout vaporisation. La déperdition calorifique ainsi obtenue est de l'ordre de 200 Kcal toutes les 5 min et la vitesse de refroidissement de 0,32 °C/min (14). D'autres méthodes telles que l'immersion dans une baignoire d'eau glacée (Figure 2) ou le lavage gastrique ne permettent d'obtenir qu'une diminution de 0,15°C/min, tout en faisant courir un risque de vasoconstriction cutanée intense (15). Par ailleurs des troubles du rythme cardiaque peuvent survenir si le différentiel de température entre le patient et l'eau est > à 3°C (16). Récemment, un système de refroidissement non invasif externe (Artic Sun®) a été proposé, permettant d'obtenir une hypothermie thérapeutique en réanimation et offrant l'avantage d'avoir une précision de maintien en température de l'ordre de 0,1°C. Ce système n'a cependant pas été testé dans l'indication de CCE.

En pratique, il convient tout d'abord d'ins-

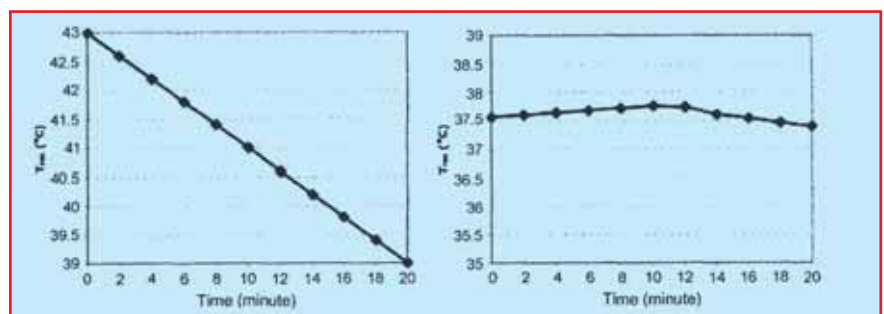


Figure 2. Réponse à l'immersion en eau glacée. La vasoconstriction périphérique et le frisson interviennent peu chez le patient en hyperthermie.



Photo 2. Tunnel glacé.

taller le patient dans une salle climatisée (réanimation, salle de surveillance post interventionnelle voire bloc opératoire). L'absence de salle de ce type était apparue comme un facteur pronostic défavorable durant la vague de chaleur de l'été 2003 (17). En l'absence d'équipement spécialisé type BCU, l'utilisation d'un tunnel glacé doit être privilégiée (Photo 2). Cette technique, simple et rapide à mettre en œuvre, consiste à réaliser un tunnel au moyen d'arceaux recouverts par un drap humide, entourant les membres et le tronc de la victime et laissant libre l'extrémité céphalique. Dans ce tunnel passe un air propulsé par un ventilateur placé aux pieds du patient et refroidi par un bac de glace (18). Cette technique très souvent efficace est peu invasive mais peut entraîner un certain degré d'inconfort pour le patient. Elle doit être stoppée dès que la T°C centrale passe en deçà de 39°C. La T°C doit être monitorée

au moyen d'une sonde vésicale, œsophagienne ou rectale, dont le capteur thermique n'est pas exposé au courant d'air froid.

La réanimation circulatoire

La déshydratation induite par la sudation intense est le plus souvent à l'origine d'une hypovolémie. Au plan clinique, elle peut s'exprimer par une soif intense, une tachycardie sinusale, parfois un collapsus ou un état de choc. Le choc est alors le plus souvent hyperkinétique avec effondrement des résistances

artérielles systémiques et augmentation du débit cardiaque (19). Au plan biologique et en l'absence de remplissage, une hémococoncentration est observée. L'hypovolémie entraîne une vasoconstriction cutanée et splanchnique réflexe qui entrave la thermolyse, facilite le syndrome inflammatoire de réponse systémique et l'installation des défaillances multi viscérales. Il est donc très important de restaurer la volémie et en particulier le déficit en eau et en sel. Le remplissage vasculaire fera appel au soluté salé à 0,9 % jusqu'à correction des anomalies cliniques. Des colloïdes peuvent être utiles en cas d'hypotension artérielle persistante. Un objectif de PAM > à 60 mmHg peut être fixé. L'utilisation du sérum salé hypertonique est peu documentée dans cette indication mais à priori intéressante du fait de ses effets rhéologiques et sur la circulation cérébrale. Il a été montré dans un travail expérimental que la perfusion de

sérum salé à 3 % s'accompagnait de valeurs plus basses de pression intracrânienne, de température cérébrale et de neuromédiateurs excitateurs tel que le glutamate, par rapport au groupe contrôle (20) (Figure 3). En cas de rhabdomyolyse, l'expansion volémique peut être complétée par l'adjonction de bicarbonate de sodium et de mannitol ou furosémide (si normo volémie) de façon à obtenir une diurèse alcaline. Il convient d'être prudent avec les amines pressives dont l'utilisation trop rapide n'est pas logique durant la phase de refroidissement initial. Ces amines ne seront utilisées que secondairement, en cas de défaillances viscérales et après monitoring hémodynamique.

La place du dantrolène

Il existe des analogies entre l'hyperthermie d'effort et l'hyperthermie maligne per anesthésique (HM). Les syndromes cliniques sont très proches et les défaillances multiviscérales du même type. Ceci a conduit les médecins militaires à réaliser de façon systématique des tests à la recherche d'un trait de sensibilité à l'HM pour tout CCE. 15 à 20 % des patients testés (test halothane caféine) se sont avérés positifs (MHS+). Il est donc logique de penser que le dantrolène, qui inhibe le relargage du calcium hors du réticulum sarcoplasmique et qui est utilisé dans l'HM puisse l'être également dans l'hyperthermie d'effort. Dans un modèle expérimental de coup de chaleur chez le cochon, le dantrolène raccourcissait de façon significative le délai de refroidissement par rapport à un traitement conventionnel seul mais n'était pas plus efficace qu'un traitement associant refroidissement conventionnel et mannitol (21). Chez l'homme, et également dans le coup de chaleur classique, le délai d'obtention du refroidissement n'avait pas été modifié (13). Dans l'immédiat, en l'absence de bénéfice rapporté dans le CCE et compte tenu de la toxicité hépatique potentielle du dantrolène, ce traitement n'est réservé qu'aux formes les plus graves avec état de choc ne répondant pas au traitement symptomatique.

Le traitement des complications

En l'absence de refroidissement rapide, l'évolution se fait vers un tableau de défaillance multiviscérale qui va nécessiter une suppléance d'organes en réanimation. L'atteinte digestive est en rapport avec la vasoconstriction intense du système splanchnique et l'ischémie mésentérique. Elle se traduit par des vomissements et une diarrhée précoce qui peuvent majorer la déshydratation. Une défaillance hépatique survient dans 10 % des cas et représente un critère pronostic défavorable. Certains ont proposé une assistance hépatique (système MARS®) pour éviter la transplantation en urgence (22). D'autres sont plus critiques et préfèrent une attitude attentiste vis-à-vis de cette défaillance (23). La défaillance rénale est constante. Tout d'abord fonctionnelle, elle est la conséquence de l'hypovolémie et du choc.

Elle est facilitée par une rhabdomyolyse très fréquente. Une épuration extra rénale sera décidée en fonction des critères habituels. Des troubles du rythme peuvent survenir et certains ont décrit des lésions de type ischémique à coronaires saines dans un contexte de SIRS (24). Les troubles de l'hémostase sont fréquents et constituent un critère de gravité. Il peut s'agir d'une thrombopénie isolée mais aussi d'une vé-

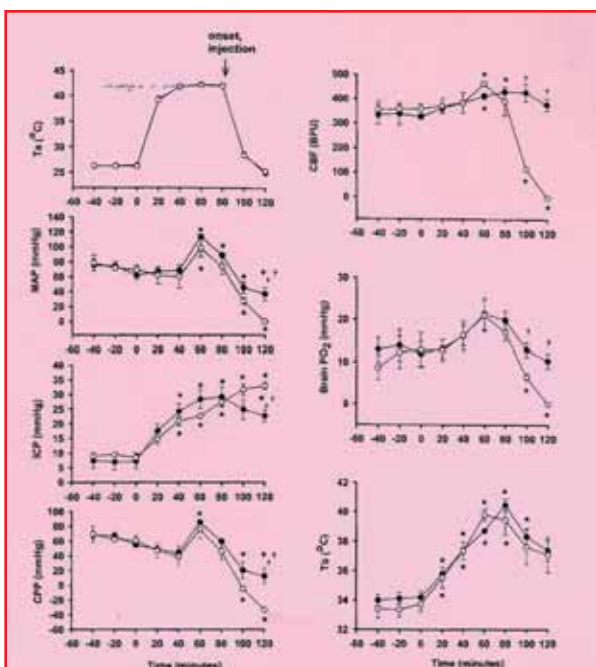


Figure 3. Intérêt du sérum salé hypertonique Amélioration de la perfusion cérébrale et de l'oxygénation. Réduction des marqueurs d'ischémie cellulaire. Jinn-Rung Kuo, *Intensive Care Med*, 2003.

ritable CIVD. Le diagnostic biologique fait appel au dosage du facteur V, des PDF et des D dimères pour différencier la part de fibrinolyse et de l'insuffisance hépatique. Un traitement substitutif par apport de produits sanguins labiles, ou l'utilisation d'anti-fibrinolytiques peut s'avérer nécessaire.

Des hémorragies cérébrales extensives avec des zones de focalisation impliquant le cervelet, le striatum, le cortex, le thalamus ont

souvent été constatées chez les patients décédés (25). Le traitement est symptomatique (intubation et ventilation artificielle, correction des ACSOS, anticonvulsivants). Les complications pulmonaires peuvent être secondaires aux troubles de conscience et liées à une inhalation, éventuellement liées à un remplissage vasculaire excessif ou s'intégrer dans un œdème lésionnel secondaire au syndrome inflammatoire et évoluer vers un SDRA.

Conclusion

La survenue d'une hyperthermie d'effort est une véritable urgence thérapeutique ou la rapidité du refroidissement et une réhydratation immédiate importante permettent d'échapper aux défaillances viscérales responsables du décès. Ce traitement, associé à des mesures préventives, a permis de réduire de façon considérable la mortalité de cette pathologie dans les armées. ♦

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Deslangles O, Pouliquen G, Kozac-Ribbens G, Carpentier JP. Hyperthermie d'effort. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation*, 36-726-F-10, 2001.
- Carter R., Chevront S N, Williams J O, Kolka M A, Stephenson L A, Sawka M N, Amoroso P J. Epidemiology of hospitalizations and deaths from heat illness in soldiers. *Med Sci Sports Exerc* 2005 ; 37 : 1334-8.
- Berger F, Verret C, Haus R, Deparis X, Mayet A, Ollivier L, Decam C, Spiegel A. Coups de chaleur d'exercice dans les armées. Résultats de la surveillance épidémiologique Année 2004.
- Brinquin L, Buffat JJ. Coup de chaleur : aspects épidémiologique, clinique et thérapeutique. *Sem Hôp Paris* 1994 : 507-15.
- Yang YL, Lu KT, Tsay HJ, Lin CH, Lin MT. Heat shock protein expression protects against death following exposure to heatstroke in rats. *Neurosci Lett* 1998 ; 252 : 9-12.
- Bendahan D, Kozac-Ribbens G, Confort-Gouny S, Ghattas B, Figarella-Branger D, Aubert M et al. A non invasive investigation of muscle energetics supports similarities between exertional heat stroke and malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 683-9.
- Bouchama A, Hammami MM, Haq A, Jackson J, al-Sedairy S. Evidence for endothelial cell activation/injury in heatstroke. *Crit Care Med* 1996 ; 24 : 1173-8.
- Hausfater P, Riou B. Hyperthermie de l'adulte et coup de chaleur. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Médecine d'urgence*, 25-030-D-30, 2007.
- Heled Y, Rav-Acha M, Shani Y, Epstein Y, Moran DS. The golden hour for heatstroke treatment. *Milit Med* 2004 ; 169 : 184-6.
- Bynum G, Patton J, Bowers W, Leav I, Hamlet M, Marsili M, Wolfe D. Peritoneal lavage cooling in an anesthetized dog heatstroke model. *Aviat Space Environ Med* 1978 ; 49 : 779-84.
- Broessner G, Beer R, Franz G, Lackner P, Engelhardt K, Brenneis C et al. Case report : severe heatstroke with multiple organ dysfunction – a novel intravascular treatment approach. *Crit Care Med* 2005 ; 9 : R498-R501.
- Wakino S, Hori S, Mimura T, Fujishima S, Hayashi K, Inamoto H, Saruta T, Aikawa N. Heat stroke with multiple organ failure treated with cold hemodialysis and cold continuous hemodiafiltration: a case report. *Ther Apher Dial* 2005 ; 9 : 423-8.
- Bouchama A, Cafege A, Devol EB, Labdi O, El-Assil K, Seraj M. Ineffectiveness of dantrolene sodium in the treatment of heatstroke. *Crit Care Med* 1991 ; 19 : 176-80.
- Weiner JS, Khogali M. A physiological body-cooling unit for treatment of heat stroke. *Lancet* 1980 ; 8 : 507-9.
- Syverud SA, Barker WJ, Amsterdam JT, Bills GL, Goltra DD, Armao JC, Hedges JR. Iced gastric lavage for treatment of heatstroke: efficacy in a canine model. *Ann Emerg Med* 1985 ; 14 : 424-32.
- Armstrong LE, Epstein Y, Greenleaf JE, Haymes EM, Hubbard RW, Roberts WO et al. American College of Sports Medicine position stand. Heat and cold illnesses during distance running. *Med Sci Sports Exerc* 1996 ; 28 : 1-10.
- Misset B, de Jonghe B, Bastuji-Garin S, Gattoliat O, Boughara E, Annane D et al. Mortality of patients with heatstroke admitted to intensive care units during the 2003 heat wave in France: a National-multicenter risk-factor study. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 1087-92.
- Aubert M, Deslangles O. Les accidents liés à la chaleur. In : François G, Carli P, Bouletreau P, Auffray JP eds. *Réanimation et médecine d'urgence*. Paris, Masson : 271-274, 1996.
- Atar S, Rozner E, Rosenfeld T. Transient cardiac dysfunction and pulmonary edema in exertional heat stroke. *Milit Med* 2005 ; 168 : 671-3.
- Jinn-Rung Kuo, Chia-Li Lin, Chung-Ching Chio, Jhi-Joung Wang, Mao-Tsun Lin. Effects of hypertonic (3%) saline in rats with circulatory shock and cerebral ischemia after heat stroke. *Intensive Care Med* 2003 ; 29 : 1567-73.
- Zuckerman GB, Singer LP, Rubin DH, Conway EE. Effects of dantrolene on cooling times and cardiovascular parameters in an immature porcine model of heatstroke. *Crit Care Med* 1997 ; 25 : 135-9.
- Biais M, Nouette-Gaulain K, Lelias A, Vallet A, Neau-Cransac M, Revel P, Sztark F. Heat Stroke and fulminans hepatitis : is MARS® system relevant ? *Ann Fr Anesth Réanim* 2005 ; 24 : 1393-6.
- Wagner M, Kaufmann P, Fickert P, Trauner M, Lackner C, Stauber RE. Successful conservative management of acute hepatic failure following exertional heat stroke. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003 ; 15 : 1135-9.
- Rousseau JM, Villeveille T, Schiano P, Lévecque JP, Rouquette I, Brinquin L. Reversible myocardial dysfunction after exertional heat stroke. *Intensive Care Med* 2001 ; 27 : 328-9.
- Ahmed RG. Heat stress induced histopathology and pathophysiology of the central nervous system. *Int J Devl Neurosci* 2005 ; 23 : 549-57.

Coup de chaleur d'exercice : pourquoi explorer ?

C SABY¹, A ABRIAT², C BROSSET², G KOZAC-RIBBENS³, D BENDAHAN³, G POULIQUEN¹, D FIGARELLA BRANGER⁴, R PETROGNANI¹

1.DARU, HIA Laveran, Marseille Armées ; 2.Service de neurologie, HIA Laveran, Marseille Armées ; 3. CRMBM-CNRS, faculté de médecine, La Timone, Marseille ; 4.Laboratoire d'Anatomie pathologique et de neuropathologie, CHU La Timone, Marseille

Le coup de chaleur d'exercice (CCE) ou exertional heat stroke est un syndrome qui se définit par une hyperthermie en général > à 40°C, des troubles neurologiques centraux, une rhabdomyolyse d'intensité variable mais constante, qui survient pendant ou au décours d'un effort physique intense et prolongé. La survenue d'un CCE expose à un risque de récurrence dans 12 à 15 % des cas.

Depuis 1989, une structure pluridisciplinaire d'étude des hyperthermies malignes mise en place à Marseille, le Centre de Résonance Magnétique Biologique et Médicale (CRMBM), s'est penchée sur le CCE au travers des militaires du fait de l'implication sur leur aptitude. Le recueil épidémiologique, les analyses cliniques et biologiques, et les explorations musculaires ont permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et la mise en évidence de facteurs favorisants impliquant une action de prévention plus efficace. Ainsi, depuis 2002, aucun cas mortel de CCE n'est à déplorer dans les Armées françaises.

Les facteurs favorisants et les actions de prévention

L'effort responsable du CCE du militaire est dans plus de 70 % des cas la marche commando ou la marche-course. La tenue de combat, entravant les échanges thermiques, est retrouvée chez plus de 80 % des victimes. La température ambiante peut être un facteur déterminant lorsqu'elle est élevée. La température extérieure moyenne est de 21,5°C. Elle n'est > à 20°C que dans 40 % des cas et, à 25°C pour 18 %. Par contre l'hygrométrie > 75 % et l'absence de vent sont des facteurs essentiels, en diminuant la capacité de sudation et d'évaporation. Parmi les autres facteurs, il faut retenir : la déshydratation, le jeûne, la dette de sommeil, l'infection, certains médicaments limitant les mécanismes de thermorégulation ou favorisant la déshydratation et l'hypovolémie (diurétiques, laxatifs), les stimulants contenant de la caféine (Guronsan®), les amphétamines, la consommation excessive de boissons alcoolisées ou de toxiques (cannabis), l'excès d'activité, la surmotivation, le manque d'entraînement et l'intolérance à l'effort.

Cette pathologie est trop souvent ignorée, ou sous estimée, et mal prise en charge.

- La prévention est fondée sur la diffusion

large de l'information auprès du public (pratiquants amateurs ou confirmés), l'éducation de l'encadrement sportif et l'application de mesures de bon sens : éviter les périodes chaudes et humides, adapter sa tenue vestimentaire en préférant des vêtements aérés, légers et amples.

- L'observation des règles hygiéno-diététiques est primordiale. Il faut éviter le jeûne. L'hydratation débutée avant l'effort doit être poursuivie pendant celui-ci, même en l'absence de soif ressentie. Une adaptation à l'effort et une acclimatation n'évitent pas la survenue de CCE mais en diminuent le risque. L'adéquation effort-environnement est à prendre en compte. Ainsi, toute épreuve sportive doit être adaptée aux contraintes de l'environnement, en particulier l'ambiance climatique. Il faut être vigilant sur les prises médicamenteuses ayant une implication sur la volémie et la thermorégulation, éviter la pratique du sport lors d'un épisode infectieux, en cas de sensation de fatigue et notamment en cas de dette de sommeil.

Pourquoi des explorations ?

Les mécanismes physiopathologiques sont complexes associant : une anomalie de la thermorégulation, un rôle direct de la température avec hyperthermie cellulaire, une dysfonction du système nerveux central, une réaction du système immuno-inflammatoire liée à des phénomènes d'ischémie splanchnique et à l'action du NO, et un dysfonctionnement musculaire. Cette dernière hypothèse fait l'objet de recherches au sein du CRMBM. Bien que l'étiopatho-

génie du CCE soit différente de celle de l'hyperthermie maligne peranesthésique (HM), des analogies cliniques ont fait naître l'hypothèse d'un dysfonctionnement musculaire et plus particulièrement du couplage excitation-contraction-relaxation. Cette hypothèse a conduit à proposer des explorations à la recherche d'une myopathie infraclinique et d'une susceptibilité à l'HM.

Les changements de la concentration intracellulaire en calcium jouent un rôle important dans le cycle excitation-contraction-relaxation. Le réticulum sarcoplasmique (RS) représente le stock principal de calcium intracellulaire. L'invagination du sarcolemme au niveau des sarcomères forme avec deux renflements du RS une triade (Figure 1). Les membranes sont réunies par des structures appelées pieds ou spanning proteins, présentant à chacune de leur extrémité une organisation tétramérique constituée de 4 sous-unités protéiques : elles forment côté sarcolemme, un récepteur sensible à la dépolarisation (dihydropyridine receptor : RDHP) et

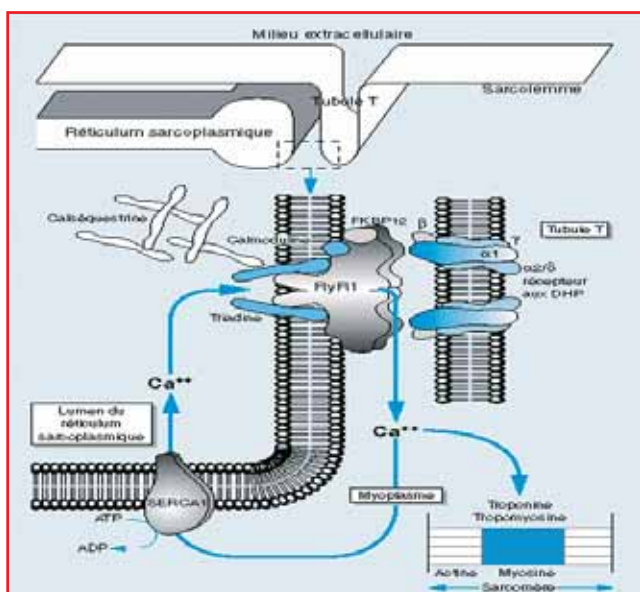


Figure 1. Structures mises en jeu dans le mécanisme d'excitation-contraction.

côté réticulum, une structure fixant un alcaloïde végétal, la ryanodine (ryanodine receptor : RyR1). Ce récepteur à la ryanodine possède les mêmes propriétés qu'un canal calcique, permettant la libération du calcium du réticulum vers le myoplasme. La dépolarisation du sarcolemme induite par la transmission de l'influx nerveux au travers des plaques motrices, se propage à l'intérieur de la fibre musculaire par le système tubulaire transverse (système T) et aboutit par l'intermédiaire du RDHP et du RyR1, à la libération de calcium du RS vers le myoplasme. Le calcium intramyoplasmique représente un facteur essentiel de la contraction musculaire.

Les principales voies du métabolisme énergétique musculaire sont la glycolyse et la glycolyse au niveau cytosolique et mitochondrial, l'oxydation du glucose et des acides gras dont l'étape ultime est le cycle de Krebs. La réponse mécanique de la fibre musculaire nécessite de l'énergie fournie par l'ATP, produit dans la mitochondrie, tout au long de la chaîne respiratoire. La reconstitution de l'ATP dégradé en ADP et phosphate inorganique (Pi), est assurée par la cession d'une lésion riche en énergie à partir de la phosphocréatine (Pcr) sous l'action d'une créatine kinase située au niveau des myofibrilles. Le transport de l'ATP est assuré par la Pcr définie comme le réservoir énergétique de la cellule musculaire. La reconstitution de la Pcr nécessite de l'ATP qui peut être fourni par la glycolyse anaérobie ou la phosphorylation oxydative. Le rôle de navette de la Pcr est important dans le maintien de la contraction qui ne peut être soutenue que lorsque cette dernière est reconstituée.

Les explorations

La spectrométrie de résonance magnétique (SRM) du phosphore 31 (P-31)

La SRM permet l'exploration non invasive du métabolisme énergétique musculaire en observant directement les métabolites phosphorylés mobiles dans la cellule musculaire. Cette observation est à la fois qualitative (identification des métabolites) et quantitative (mesures des concentrations). Tout comme le proton, et malgré une sensibilité un peu plus faible, le noyau de P-31 se prête bien au phénomène de résonance magnétique. La fréquence de résonance d'un spectre (exprimée en MHz) est directement proportionnelle à la valeur du champ magnétique utilisé. Pour pouvoir comparer les spectres enregistrés à des champs magnétiques différents, la position des signaux est exprimée en ppm (partie par millions), une unité définie internationalement par rapport à la fréquence de composés de référence. Les atomes de

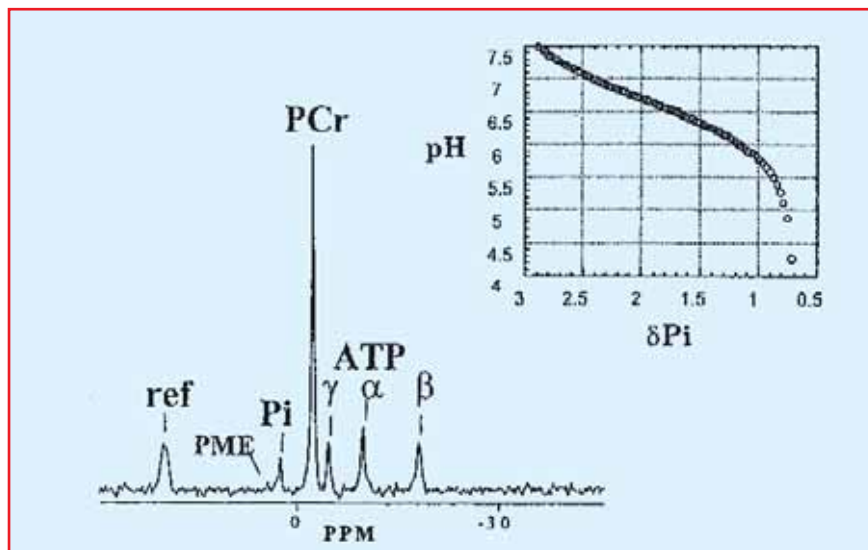


Figure 2. Spectre de RMN du phosphore-31 enregistré en 15 secondes sur les muscles fléchisseurs des doigts. L'attribution des signaux est la suivante : 1) composé de référence (acide phényl phosphonique), 2) phosphomonoesters (PME), 3) phosphate inorganique (Pi), 4) phosphocréatine (PCr), 5,6,7, groupement phosphate en position γ , α et β de l'ATP. L'encart supérieur droit montre le type de courbe de référence utilisée pour déterminer la valeur du pH intramyocyttaire à partir de la position du signal de Pi (δPi) par rapport à la phosphocréatine sur l'échelle des fréquences.

phosphore sont en nombre limité dans les molécules biologiques et il en résulte une grande simplicité des spectres qui se réduisent à quelques raies.

Il existe 6 signaux d'intensité variable correspondant aux atomes de phosphore des phosphomonoesters (PME), du phosphate inorganique (Pi), de la phosphocréatine (PCr) et des groupements phosphate en position γ , α et β de l'ATP (Figure 2). Le signal des PME reflète principalement les concentrations en glucose 6-phosphate, l'AMP et l'IMP. Dans certains cas, on observe sur la droite du signal du groupement phosphate en position α de l'ATP un épaulement correspondant au couple NAD⁺/NADH. De plus le phosphate inorganique dont le pKa est voisin de 6,7, se présente à pH physiologique sous différentes formes ionisées en équilibre rapide. Leurs concentrations relatives varient en fonction du pH et déterminent la position de résonance du Pi. A l'aide de courbes de références appropriées, il est possible de déterminer le pH intracellulaire à partir de la fréquence du signal du Pi.

On peut rechercher la présence de phosphodiester (PDE) caractérisant un rhabdomyolyse persistante et déterminer la concentration d'ADP libre participant aux réactions métaboliques et aux processus de régulation, et de calculer le potentiel de phosphorylation oxydative (PPO = ATP/ADP.Pi) qui est le reflet du fonctionnement de la voie oxydative. La surface de chacun des signaux du spectre est proportionnelle à la concentration des principaux compo-

sés phosphorylés intramusculaires. Un des apports essentiels de la SRM du P-31 est la possibilité de mesurer ces concentrations de façon répétée et séquentielle et de suivre la variation du pH lors de la contraction musculaire. Cette analyse quantitative permet d'illustrer les différentes réactions métaboliques survenant dans le myocyte par les modifications de ces spectres. Un dispositif permet d'enregistrer les événements métaboliques induits sur les fléchisseurs des doigts au cours d'un protocole comprenant une phase de repos, un exercice en traction de poids calibré et une période de récupération prolongée.

Le montage développé au CRMBM comprend un dispositif ergométrique permettant d'effectuer un effort musculaire directement dans un aimant supraconducteur de 30 cm de diamètre et générant un champ magnétique de 4,7 Tesla (spectromètre imageur de Bruker Biospec 47/30). La sélection spatiale du signal de SRM est réalisée à l'aide d'une antenne de surface qui fournit une véritable radioscopie métabolique des muscles étudiés. Parallèlement, les paramètres mécaniques (force, travail, puissance) de l'exercice sont enregistrés à l'aide d'un capteur de déplacement amagnétique, placé à l'arrière de l'aimant et relié à une station informatique.

Le protocole du CRMBM est standardisé. La première phase est réalisée en normoxie : après 3 minutes de repos, le sujet effectue 40 tractions par minute pendant 3 minutes d'un poids de 6 kg, suivie d'une phase de récupération post-exercice de 20 minutes.

Après une période de repos d'une heure, l'exercice est recommencé sous ischémie obtenue à l'aide d'un brassard manométrique compressif, 10 mmHg au-dessus de la pression artérielle systolique maximale du sujet. Les mesures sont effectuées au repos, au cours de l'exercice et pendant la phase de récupération qui suit. Depuis 1996, il existe un score diagnostique du dysfonctionnement du métabolisme énergétique basé sur l'analyse de 19 paramètres mesurés ou calculés pour chacun des deux protocoles, exercice en normoxie et en ischémie. La valeur 1 est attribuée lorsque le paramètre est au-delà d'une valeur seuil établie chez les sujets normaux. Ces paramètres permettent de caractériser l'activité de la glycolyse (paramètres d'exercice) et celle du métabolisme oxydatif (paramètres de récupération). Une rhabdomyolyse persistante, une acidose plus ou moins prolongée peuvent être décelées.

La biopsie musculaire

Elle permet d'obtenir plusieurs lambeaux musculaires, destinés à une étude morphologique, histoenzymologique et à des tests de contracture in vitro à l'halothane, à la caféine et à la ryanodine réalisés selon le protocole européen du groupe d'étude sur les hyperthermies. Selon les centres, la biopsie s'effectue au niveau du quadriceps (vaste interne ou externe) ou au niveau du biceps brachial sous anesthésie locale (Lidocaïne 1 % non adrénalinée)(protocole du CRMBM). Elle mesure 2,5 cm de long pour un poids de 1,2 g. Elle est plongée dans le liquide physiologique de Krebs, à la température de 20°C environ. Elle est divisée, en fonction du prélèvement, en 4 à 6 lambeaux par microdissection, chaque lambeau faisant l'objet de tests.

L'analyse morphologique

Elle met en évidence des anomalies de taille, de distribution entre les différentes fibres, des signes de dénervation ou de régénération, des remaniements inflammatoires, et peut déceler une myopathie sous-jacente.

Les analyses histoenzymologiques

Ils recherchent un déficit ou une absence d'activité enzymatique, un contenu anormal en glycogène et lipide, un déficit ou une absence d'activité enzymatique. Les résultats obtenus sont confirmés quantitativement par des tests biochimiques spécifiques au niveau de la glycolyse, de la lipolyse et de la chaîne respiratoire mitochondriale (déficits en phosphorylase dans la maladie de Mac Ardle, en phosphofructokinase dans la maladie de Tarui, diminution de l'activité de la carnitine palmityl transférase ou déficit en carnitine).

Les tests de contracture

Ils reposent sur la mesure de la contracture développée par un lambeau musculaire maintenu en survie dans une solution physiologique de Krebs oxygénée par un mélange de 95 % d'oxygène et de 5 % de CO₂ (carbogène) à 37°C stimulé électriquement à 0,1 Hz pendant toute la durée du test afin d'en vérifier la viabilité. Dans le bain, il est étiré à une tension de base de 2 g, voisine de la tension de repos in vivo. Les tests peuvent débuter après équilibre de la ligne de base. Les lambeaux sont alors mis en présence de concentrations croissantes de caféine et d'halothane.

- La caféine potentialise dans un premier temps, la tension de secousse, puis induit, à plus forte concentration, une contracture musculaire dose-dépendante. Les muscles des sujets prédisposés ne se différencient des muscles dits normaux que par un seuil de contracture caféinique plus bas. Deux tests sont réalisés avec deux lambeaux différents en présence de concentrations cumulatives de caféine de 0,5 à 4 puis 32 mMol. Les tests sont positifs si une contracture se développe de manière significative (valeur seuil : 0,2 g) pour une concentration \leq à 2 mMol.

- L'halothane potentialise la tension de secousse sans déclencher de contracture. Chez le sujet sensible, il entraîne une contracture musculaire. Du fait de son interaction avec le récepteur à la ryanodine ayant subi une mutation conduisant à un défaut de l'homéostasie du calcium dans la cellule musculaire, l'halothane entraîne une altération des propriétés contractiles du muscle, touchant plus la phase de relaxation que la phase de contraction. Deux tests statiques sont réalisés en mettant deux lambeaux différents en présence d'halothane à des concentrations croissantes de 0,5 à 3 % véhiculé par le mélange gazeux. Les tests sont positifs si une contracture se développe (valeur seuil 0,2 g) pour une concentration \leq à 2 % (0,44 mMol).

Les résultats de ces tests permettent de classer les sujets en quatre catégories : les sujets sensibles à l'HM ou MHS pour lesquels les deux tests sont positifs, les sujets non sensibles ou MHN pour lesquels les deux tests sont négatifs et les sujets équivoques MHEC ou MHEH, selon que le test est positif à la caféine ou à l'halothane. La sensibilité du protocole européen est de 97 à 99 % (faux négatifs entre 1 et 3 %) et la spécificité est de 90 à 94 % (10 à 15 % de faux positifs). D'autres agents induisent une contracture et sont proposés pour essayer de mieux différencier les sujets équivoques. En effet, la ryanodine et le chlorocrésol, altérant l'homéostasie du calcium intracellulaire offrent une meilleure spécificité

comparée à la caféine et l'halothane, et sont intégrés dans les procédures. La difficulté réside dans l'élaboration de seuils de positivité. Le CRMBM réalise le test à la ryanodine seul et en le couplant à l'halothane

Les résultats actuels et place de ces explorations

Dans plus de 80 % des cas de CCE, une anomalie musculaire sous jacente est décelée, ce qui est un dysfonctionnement du métabolisme énergétique à la SRM, une anomalie des analyses morphologiques, histo-enzymatiques ou des tests de contracture. Du fait de certaines similitudes, une relation potentielle entre CCE et HM a été évoquée. L'HM est une maladie pharmacogénétique essentiellement liée à la mutation du gène codant le canal calcium du réticulum sarcoplasmique (ou récepteur à la ryanodine). Environ 30 mutations sont actuellement identifiées. Bien que l'étiopathogénie soit différente, on peut admettre que dans le CCE, il existe un dysfonctionnement de la jonction triadique. Le résultat des tests de contractures retient une susceptibilité significative à l'HM (26,4 %), MHS (17,9 %) et MHEH (8,5 %).

Fort de ces constatations, il semble licite d'explorer les sujets victimes de CCE. Ces examens ont un coût (SRM= 492 euros, biopsies= 154 euros), et l'intérêt d'un dépistage systématique reste à démontrer. La SRM est anormale dans 71 % des cas, mais l'analyse des biopsies ne retient aucune anomalie dans environ 70 % des cas. Sur les 30 % d'anomalies, seules 9 % sont spécifiques (mise en évidence d'une myopathie). D'autre part, aucune myopathie spécifique du CCE n'a de mise en évidence. Une étude comparative entre un groupe HM ou à risque HM et un groupe CCE n'a pas montré de différence significative dans les tests de contracture avec une incidence similaire de sujets susceptibles à l'HM. Les analyses morphologiques et histoenzymologiques ont montré un taux d'anomalies non spécifiques identique dans les deux groupes. En ce qui concerne les anomalies spécifiques, elles étaient plus importantes dans le groupe HM avec une prédominance de la rhabdomyolyse. Dans cette hypothèse relationnelle, du fait de l'existence de CCE chez des familles à risque HM, le résultat d'études génétiques réalisées sur le gène codant le récepteur à la ryanodine à la recherche de mutations similaires s'avère décevant. En l'absence d'exploration, il faut considérer les patients victimes de CCE comme étant à risque d'HM et contre-indiquer l'utilisation d'halogénés. ♦

IONSYS® 40 microgrammes par dose dispositif transdermique iontophorétique. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE*** : Chaque dispositif IONSYS® contient 10,8 mg de chlorhydrate de fentanyl équivalent à 9,7 mg de fentanyl et délivre 40 microgrammes de fentanyl par dose, jusqu'à un maximum de 3,2 mg (80 doses). **Excipients***. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Dispositif transdermique iontophorétique (DTI). IONSYS® est composé d'un dispositif compact de contrôle électronique et de deux réservoirs d'hydrogel, dont l'un contient du chlorhydrate de fentanyl sous forme de gel, pour une délivrance à la demande, sans aiguille. La partie supérieure du produit est blanche et porte l'identifiant "IONSYS®". **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : IONSYS® est indiqué dans le traitement des douleurs post-opératoires aiguës modérées à sévères, uniquement en milieu hospitalier. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : IONSYS® est réservé à l'usage hospitalier uniquement. En raison du risque potentiel connu d'utilisation détournée du fentanyl, les médecins doivent rechercher des antécédents de toxicomanie chez les patients devant être traités (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi"). Les précautions particulières d'élimination doivent être respectées (voir rubrique "Précautions particulières d'élimination"). IONSYS® doit être activé par le patient uniquement. Avant toute intervention chirurgicale, le professionnel de santé doit s'assurer que le patient a été correctement informé des modalités d'utilisation de IONSYS® en post-opératoire. IONSYS® délivre 40 microgrammes par dose à la demande jusqu'à un maximum de 240 microgrammes (6 doses d'une durée de 10 minutes chacune) par heure avec un maximum de 80 doses sur une durée de 24 heures. Les patients doivent être titrés jusqu'à obtention d'une analgésie efficace avant de débiter le traitement avec IONSYS®. Le système ne doit être activé que par le patient et en cas de douleur. Après administration de la première dose, IONSYS® fonctionnera pendant 24 heures ou délivrera 80 doses, selon ce qui se produit en premier, avant de s'arrêter. Si le patient essaie d'initier une dose après 80 doses ou 24 heures après la première dose, le dispositif ne répondra pas (c'est-à-dire pas de lumière rouge, pas de bip sonore). La durée maximale de traitement est de 72 heures (3 dispositifs), bien que la plupart des patients n'auront sans doute besoin que d'un dispositif. Les patients ne doivent pas porter plus d'un dispositif à la fois. Les dispositifs usagés ne doivent pas être réutilisés. Les patients ne doivent pas mouiller le dispositif IONSYS®. Un contact prolongé avec l'eau pourrait nuire à l'efficacité du dispositif et provoquer un mauvais fonctionnement ou un arrêt du dispositif. IONSYS® doit être retiré avant que le patient ne sorte de l'hôpital. **Enfants et adolescents** : IONSYS® ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 18 ans compte-tenu de l'insuffisance de données disponibles concernant la sécurité et l'efficacité dans cette population. **Personnes âgées** : Peu de données de pharmacocinétique, de sécurité et d'efficacité sont disponibles concernant l'utilisation de IONSYS® chez les patients âgés de plus de 75 ans. Il est donc nécessaire de rechercher attentivement tout signe de toxicité du fentanyl chez les personnes âgées.



DEL = Diode électroluminescente

Instructions concernant le test du dispositif IONSYS® destinées au pharmacien ou tout autre professionnel de santé (à effectuer avant son utilisation) : Voir rubrique "Précautions particulières d'élimination". **Mode d'application :** Le dispositif IONSYS® ne doit pas être utilisé si le sachet n'est pas hermétiquement fermé. DEL = Diode électroluminescente. IONSYS® doit être appliqué sur une peau saine, non irritée et non irradiée au niveau du torse ou de la partie supéro-externe du bras. IONSYS®

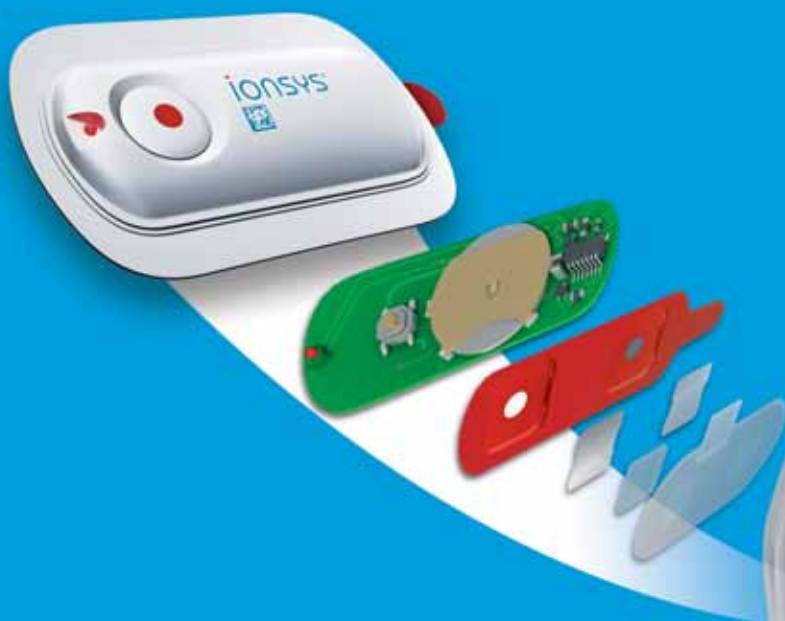
ne doit pas être placé sur des zones cutanées telles que cicatrices, brûlures, tatouages, etc. Les poils doivent être coupés (ne pas raser) au niveau du site, avant l'application du dispositif. IONSYS® ne doit pas être appliqué sur une zone précédemment utilisée. La zone d'application doit être nettoyée avec un tampon imbibé d'alcool et il faut laisser sécher la peau complètement avant l'application du dispositif IONSYS®. Le savon, l'huile, les lotions ou tout autre produit risquant d'irriter la peau ou d'en altérer les caractéristiques d'absorption ne doivent pas être utilisés. Le sachet contenant IONSYS® doit être ouvert à partir de l'encoche pré-découpée, puis en déchirant soigneusement le haut du sachet. Le dispositif doit être retiré du sachet et utilisé immédiatement. L'absorbant d'humidité doit être jeté après ouverture du sachet. Si l'absorbant d'humidité n'est pas présent, ou si l'absorbant d'humidité est endommagé, ne pas utiliser le dispositif et le retourner au fabricant. Le film plastique transparent qui recouvre la partie adhésive doit être retiré et jeté, en prenant soin de ne pas toucher les gels. Le dispositif IONSYS® doit être appliqué en appuyant fermement le côté collant contre la peau pendant au moins 15 secondes. La pression doit être maintenue avec les doigts en périphérie pour assurer l'adhésion sur la peau pour toute la durée d'utilisation de 24 heures. Il peut arriver que le dispositif IONSYS® se détache ; dans ce cas, il est conseillé d'utiliser un ruban adhésif hypoallergénique pour maintenir tout le pourtour du dispositif en contact avec la peau. Il faut faire attention à ne pas appuyer ou mettre le ruban adhésif sur le bouton ou le voyant rouge. **Délivrance des doses :** Un bouton encastré commandant l'administration de la dose à la demande et un voyant rouge sont situés sur le boîtier supérieur du dispositif IONSYS®. Pour initier l'administration d'une dose de fentanyl, le patient doit appuyer deux fois en 3 secondes sur le bouton d'administration. IONSYS® ne doit être activé que par le patient. Un bip indique le début de l'administration de la dose ; le voyant rouge reste allumé pendant toute la durée d'administration, qui est de 10 minutes. La dose suivante ne peut pas être administrée avant que le cycle d'administration précédent de 10 minutes ne soit terminé. Une pression sur le bouton pendant la délivrance d'une dose n'entraînera pas l'administration d'une dose supplémentaire. Le voyant rouge s'éteint après la délivrance de la dose (10 minutes). **Détermination du nombre approximatif de doses délivrées :** Entre les administrations, le voyant rouge clignote avec des impulsions d'une seconde pour indiquer le nombre approximatif de doses qui ont déjà été administrées. Chaque impulsion lumineuse d'une seconde correspond à l'administration d'un maximum de 5 doses. Une seule impulsion lumineuse d'une seconde représente donc 1 à 5 doses ; deux impulsions représentent 6 à 10 doses ; trois impulsions représentent 11 à 15 doses ; jusqu'à 16 impulsions représentant 76 à 80 doses délivrées. Le dispositif peut également être interrogé pendant la délivrance d'une dose en appuyant une fois sur le bouton. La diode rouge donnera des impulsions comme défini ci-dessus pour indiquer le nombre approximatif de doses délivrées jusque là. Cette requête n'aura pas d'influence sur la délivrance des doses. **Retrait :** IONSYS® peut être retiré à tout moment. Cependant, une fois le dispositif retiré, il ne doit pas être réutilisé. Au terme des 24 heures d'utilisation ou après la délivrance des 80 doses, le dispositif IONSYS® doit être retiré en tirant doucement sur la bande rouge et en retirant le dispositif du site d'application. Si le patient a toujours besoin d'une analgésie ou s'il a besoin d'une analgésie supplémentaire, un nouveau dispositif pourra être appliqué sur un nouvel emplacement de la partie supéro-externe du bras ou du torse. **Intervention en cas de difficultés*** : Chaque dispositif IONSYS® est conçu pour délivrer chaque dose de fentanyl à la demande pendant approximativement 10 minutes. Si l'on suspecte un défaut technique sur un dispositif, le personnel ou le patient doit surveiller à la fois la lumière de la diode rouge et les signaux sonores (bips) pendant l'administration de la dose suivante. Tableau représentant les différents messages d'erreur qui peuvent survenir, ainsi que l'action appropriée à mener, voir dictionnaire Vidal. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients. **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI :** IONSYS® ne doit être activé que par le patient, afin d'éviter un éventuel surdosage. IONSYS® est réservé à l'usage hospitalier uniquement. Une ingestion par voie orale du gel contenant le fentanyl peut provoquer une hypoventilation, mettant la vie du malade en danger, ou le décès. Ne pas toucher le gel et éviter tout contact du gel avec la bouche ou les muqueuses. Après utilisation, il reste dans le dispositif IONSYS® une quantité de fentanyl potentiellement dangereuse. Voir section « Précautions particulières d'élimination ». Le dispositif IONSYS® doit être retiré avant toute intervention de type imagerie par résonance magnétique (IRM), cardioversion ou défibrillation. **Utilisation détournée et dépendance***. **Dépression respiratoire***. **Bronchite chronique***. **Traumatismes crâniens et augmentation de la pression intracrânienne***. **Maladie cardiaque***. **Iléus paralytique***. **Insuffisance hépatique***. **Insuffisance rénale***. **Personnes âgées***. **Patients obèses***. **Hypocousie***. **Chirurgie thoracique et abdominale haute***. **Mucoviscidose***. **Condition physique***. Lors de chaque nouvelle application de IONSYS®, le patient est susceptible d'utiliser IONSYS® plus fréquemment que pendant le reste de la période de délivrance de 24 heures car l'absorption de fentanyl est plus faible pendant les toutes premières heures de la pose du dispositif (voir section « Propriétés pharmacocinétiques »). **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION***. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT***. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES***. **EFFETS INDESIRABLES*** : Lors des études cliniques contrôlées, la tolérance de IONSYS® 40 microgrammes a été évaluée chez 791 patients au total. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les nausées, les vomissements, les céphalées et le prurit, généralement d'intensité faible à modérée. Événements indésirables qui peuvent être au moins possiblement liés au traitement, rapportés dans les essais cliniques : voir dictionnaire Vidal. Ces événements n'ayant pas tous été attribués à IONSYS® par les investigateurs, la relation de causalité n'a pu être établie. **SURDOSAGE***. **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES*** : **Classe pharmaco-thérapeutique :** **Analgésique opioïde (dérivé de la phénylpipéridine) Code ATC : N02A B03. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES*. DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES*. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION*. NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR*. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION*** : Le contact avec le gel peut être nocif pour l'homme. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Stupéfiant. Médicament réservé à l'usage hospitalier. **A.M.M (24/01/2006)**. 566 208-8 : boîte de 1 dispositif transdermique iontophorétique. Agréé collect. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV. Turnhoutseweg 30. B-2340 Beerse. Belgique. **Représentant local en France :** JANSSEN-CILAG 1, rue Camille Desmoulins - TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9. Information Médicale et Pharmacovigilance. Tél. (n°vert) : 08 00 25 50 75. E-mail : medisource@jnfr.jnj.com. ***Pour une information complète, consulter le dictionnaire Vidal.**

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions de la loi "Informatique et Libertés" modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire pour les données à caractère personnel vous concernant.

IONSYS® est indiqué dans le traitement des douleurs post-opératoires aiguës, modérées à sévères chez l'adulte, uniquement en milieu hospitalier.



ENTREZ DANS L'ÈRE MOBILE



ionsys®

chlorhydrate de fentanyl
Dispositif transdermique iontophorétique

40 microgrammes par dose

1^{er} dispositif d'analgésie post-opératoire
contrôlé par le patient* **sans fil**

* Ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché

Une solution simulant une contamination chimique

D PONS, O DUVAL, A LACOSTE, D MEYRAN, P LE DREFF
SMUR, BMPM, Marseille

Face la menace terroriste NRBC des exercices d'entraînement, se rapprochant des conditions réelles, ont été organisés à la demande des autorités. À l'heure actuelle, l'entraînement et la formation aux gestes de décontamination se font uniquement sur une contamination supposée et donc sans support réel de contamination. Nous avons voulu combler ce manque en créant une solution d'exercice simulant la contamination chimique.

Méthode

Nous avons établi un cahier des charges pour une solution d'exercice qui devait être d'une totale innocuité compatible avec une application cutanée et dont on pouvait faire varier les paramètres de viscosité, d'odeur et de détection avec des appareils de détection chimique usuels. De plus il fallait qu'il soit possible de révéler par des moyens simples les éventuels reliquats de solution d'exercice après « décontamination ». Le laboratoire de chimie du service a pu développer une solution répondant à ces critères dont tous les composants sont homologués par la Federal Drugs Administration (FDA) pour une application cutanée.

Résultats

Propriétés de la solution

La solution d'exercice développée est hydrosoluble et le gélifiant utilisé permet d'obtenir une viscosité de l'ordre de 2 000 centipoises que l'on peut faire varier jusqu'à 6 000 centipoises (l'ypérite au soufre ou HD a une viscosité de 2 175 centipoises à 20°C et le VX 9 958 centipoises à 25°C). Elle possède une odeur variable en fonction des extraits ajoutés (ail, géranium, amande). Une forte odeur d'ail est comparable à celle dégagée par l'ypérite au soufre. Sa détection est possible par les appareils portables de contrôle de contamination (AP2C, AP4C), en donnant une réponse positive au soufre pour l'ypérite (Photo 1).



Photo 1. Appareil AP2C.

Un marqueur fluorescent (la fluorescéine) permet la révélation de traces de contamination à l'œil nu, dans l'obscurité, par exposition à une lumière noire de néon UV. Une allergie à la fluorescéine contre-indique son application cutanée.

Lors des procédures de décontamination, la solution se comporte comme un toxique persistant. La terre à Foulon est efficace si elle est utilisée immédiate (délai < 5 min). Un lavage à l'eau immédiat entraîne tout d'abord un étalement de la solution, puis devient efficace s'il dure plus de 3 min. Si le lavage est entrepris tardivement (> 30 min) il devient inefficace quelque soit le débit. L'utilisation d'eau et de savon permet d'éliminer totalement la solution en surface. La fluorescéine contenue dans la solution peut être oxydée et est décolorée par l'eau de javel.



Photo 2. Grimace d'une « victime ».

Utilisation de la solution

Le dépôt de la solution sur les vêtements ou sur la peau des « victimes » (Photo 2) permet d'évaluer l'efficacité des procédures de décontamination (révélation de résidus) et les transferts de contamination lors d'un exercice (Photo 3). Ainsi il suffit d'essuyer avec une compresse la zone suspecte et d'exposer cette compresse à la lumière noire (Photo 4).



Photo 3. Transfert de contamination lors de l'extraction d'une « victime ».

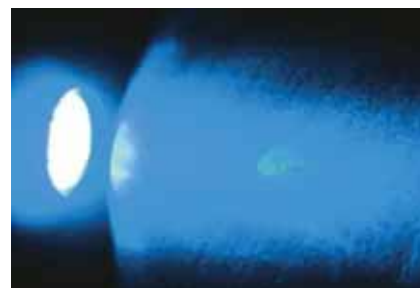


Photo 4. Révélation de transfert de contamination en lumière noire.

Cette solution a été utilisée lors d'un exercice de simulation d'attentat NRBC. Elle a permis de mettre en évidence différentes erreurs : contamination d'un aide propre acteur de la chaîne de décontamination, contamination de brancards, victimes présentant une contamination résiduelle après lavage.

Conclusion

L'utilisation de la solution d'exercice s'inscrit dans le processus de préparation des services de secours à un attentat NRBC. Elle a un rôle pédagogique pour l'apprentissage des gestes de décontamination et a contribué, au sein de notre unité, au réalisme des situations motivant ainsi les acteurs dans l'accomplissement de leurs tâches. ♦

Combien de temps pour reperfusionner une coronaire en salle de cathétérisme ?

C BARBERIS, J LAYRAL, X BILLÈRES, J MARCHI, D MEYRAN, P LE DREFF
SMUR, BMPM, Marseille

Introduction

La thrombolyse préhospitalière (TPH) est la stratégie de reperfusion recommandée dans l'infarctus du myocarde (IDM) en phase aiguë lorsqu'une angioplastie (ACT) n'est pas possible dans un délai de 90 minutes après le premier contact médical. De nombreux registres permettent d'estimer les délais de la phase préhospitalière de la prise en charge des patients. Il n'existe, en revanche, aucune étude rapportant le délai réel de l'ACT depuis l'arrivée du patient jusqu'à la reperfusion coronaire.

Méthode

EPECIM 2 est un registre prospectif qui a inclus de juillet 2006 à juillet 2007 tous les IDM pris en charge par le SMUR des marins pompiers. Les délais de prise en charge ont été analysés dont celui qui sépare l'arrivée

Tableau. Délais moyens de prise en charge des IDM.

Délais mesurés	Nombre	Temps en minutes (extrêmes)
Douleur - Appel Samu	101	88 (5 - 600)
Appel Samu - Arrivée SMUR	101	18 (7 - 31)
Arrivée SMUR - Cardiologie	101	38 (10 - 70)
Cardiologie - Ballon	49	23 (5 - 39)

du patient sur la table de coronarographie de la reperfusion réelle de la coronaire.

Résultats

Sur 101 patients inclus, le délai cardiologie - mise en place du ballon a été mesuré 49 fois, il était de 23 minutes en moyenne.

Discussion

Il s'agit de la première étude rapportant la durée réelle de l'ACT chez des patients admis directement en salle de cathétérisme

pour un IDM. Cette durée moyenne est de 23 minutes à Marseille. Cette constatation permet localement de modifier nos pratiques en ne recourant à la TPH que lorsque les structures de cardiologie interventionnelle sont à plus de 60 minutes.

Conclusion

L'évaluation de la durée réelle du délai porte cardiologie - mise en place du ballon pour chaque SMUR est indispensable afin d'adapter localement la stratégie de reperfusion préhospitalière. ♦

Le traitement anti-agrégant est-il conforme aux recommandations ?

C BARBERIS, J LEYRAL, X BILLÈRES, C DEBEAUNE, J MARCHI, D MEYRAN, P LE DREFF
SMUR, BMPM, Marseille

Introduction

La conférence de consensus de 2006 sur la prise en charge de l'infarctus du myocarde (IDM) insiste sur l'importance de débiter précocement un traitement anti-agrégant en association à une stratégie préhospitalière de désobstruction coronaire. Idéalement, le traitement associe l'aspirine, le clopidogrel et une héparinothérapie. Nous avons voulu savoir si les pratiques des médecins du service sont conformes aux recommandations.

Méthode

EPECIM 2 est un registre prospectif préhospitalier qui a inclus de juillet 2006 à juillet 2007 tous les IDM pris en charge par les marins-pompiers.

Résultats

101 IDM ont été inclus (Tableau).

Tableau. Prescription d'anti-agrégant aux 101 IDM pris en charge.

Traitements anti-agrégants	Nombre (%)
Aspirine	98 (99 %)
Clopidogrel	70 (69 %)
Héparine non fractionnée	83 (82 %)
Héparine de bas poids moléculaire	11 (11 %)
Abciximab	10 (10 %)

Discussion

L'association aspirine-héparine forme le traitement anti-agrégant de base pour la quasi-totalité des IDM. En revanche, le clopidogrel et les anti-GP2b/3a sont sous employés à la phase préhospitalière contrairement aux recommandations. Le faible emploi de l'abciximab s'explique par une introduction tardive dans l'arsenal thérapeutique du SMUR. La seule raison retrouvée pour expliquer la faible prescription du clopidogrel est la présence de

cette molécule dans le traitement journalier des patients.

Conclusion

Le traitement anti-agrégant réalisé par le SMUR est globalement satisfaisant. Les médecins du service doivent cependant être sensibilisés aux nouvelles recommandations concernant la posologie du clopidogrel et les anti-GP2B/3 afin que le plus nombre d'IDM bénéficie dès le domicile du traitement anti-agrégant optimal. ♦

Prise en charge des accidents vasculaires cérébraux par les engins de prompt secours : évaluation sur 8 mois

S DUBOURDIEU, S JOST, P HERTGEN, C HUE, S OLIVE, S PAQUIN, J-L PETIT, C FUILLA

Service médical d'urgence, BSPP, Paris

Introduction

Avec l'ouverture des unités neurovasculaires (UNV), la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux (AVC) est devenue une véritable urgence en termes de délais, notamment depuis l'instauration de la thrombolyse. Une procédure spécifique de prise en charge des AVC par des équipes de secouristes professionnels, privilégiant l'admission rapide en UNV, a été mise en place en collaboration avec les services géographiquement concernés. Le but de cette étude était d'évaluer la bonne orientation et la célérité du transport de ces patients, après avis médical, par des secouristes professionnels.

Matériel et méthode

Etude observationnelle prospective. Les données recueillies étaient les critères de diagnostic clinique d'AVC, les heures de

survenue, d'alerte des secours et d'arrivée à l'hôpital. Un suivi a ensuite été effectué pour connaître le devenir des patients dans les 24 heures suivant l'admission.

Résultats

De février à octobre 2007, 244 dossiers ont été recueillis. Parmi ces patients, 233 ont été admis en UNV (67,7 %), 78 ont été dirigés vers un SAU (22,7 %) et 33 ont bénéficié du concours d'une équipe médicale (9,6 %). Caractéristiques des 233 patients admis en UNV : l'âge moyen est de 64.4 ± 29 ans ; la sex-ratio : hommes 54,9 % ; le délai médian entre appel des secours et arrivée à l'hôpital est de 57 minutes (interquartile 25-75 % : 46-48 minutes) ; le taux de patients thrombolysés : 12 % ; le devenir dans les 24 heures : hospitalisation en UNV 85 %. Le transfert au SAU : 5,1 %. Le transfert en réanimation : 2,1 %. La sortie est de 1,3 %. Le transfert

en neurochirurgie : 0,9 %. Décédés : 0,4 % (données manquantes : 5,2 %).

Discussion

La majorité des patients ne nécessitait pas de médicalisation et a pu être transportée rapidement vers une NV (en moins d'une heure), après accord avec le neurologue de garde. Dans 85 % des cas, des patients étaient toujours dans le service après 24 heures, ce qui témoigne de la pertinence de l'orientation. Au total, 12 % des patients ont pu bénéficier d'une thrombolyse. Cette étude montre que les patients victimes d'un AVC récent peuvent être transportés directement, rapidement et en toute sécurité vers un service spécialisé par des équipes de secouristes après régulation médicale de leur Bilan. La procédure évaluée répond ainsi aux dernières conclusions des journées scientifiques de la SFMU d'octobre 2007. ♦

Arrêt cardiaque non récupéré en préhospitalier : nouvelles perspectives de prise en charge

S TRAVERS, S PAQUIN, S DUBOURDIEU, D JOST, C ERNOUF, S LEMOINE, O HERSAN, C FUILLA

Service médical d'urgences, BSPP, Paris

Introduction

Malgré une réanimation cardiopulmonaire spécialisée bien conduite, de nombreux patients présentant un arrêt cardiaque (ACR) en dehors de l'hôpital ne récupèrent pas d'activité circulatoire. De nouvelles perspectives de prise en charge sont alors envisagées dans le cadre, d'une part, de la nouvelle procédure nationale de prélèvements sur cœur non battant et, d'autre part, du développement des techniques d'assistance circulatoire proposées pour certains arrêts cardiaque réfractaires.

Matériel et méthode

A partir de juin 2007 et de manière prospective, ont été comptabilisés dans notre service, tous les ACR non récupérés après 30 minutes de réanimation médicalisée conduite selon les recommandations et transportés à l'hôpital sous massage car-

diacque externe mécanique (autopulse®). Ils ont été répartis en trois groupes : groupe 1 : procédure de prélèvement sur cœur non battant ; groupe 2 : indication d'assistance circulatoire thérapeutique ; groupe 3 : autres indications. Les données suivantes ont été collectées : âge, sexe, délai de prise en charge médicale-admission à l'hôpital ; catégorisation de Maastricht ; nombre de patients prélevés et greffés dans le groupe 1 ; indications de l'assistance dans le groupe 2 ; nombre de récupération d'activité circulatoire spontanée (RACS) pendant le transport pour chaque groupe.

Résultats

Vingt sept patients ont été inclus : 15 dans le groupe 1, dix dans le groupe 2 et deux dans le groupe 3. L'âge moyen est de 40 ans, avec 22 hommes et cinq femmes. Vingt six patients sont classés Maastricht 1 et un seul Maastricht 2. Le délai moyen est

de $89 \pm 30,1$ minutes. Cinq patients ont été transplantés (six reins). Dans le groupe 2 on dénombre trois hypothermies profondes (immersion), six troubles du rythme réfractaires et une asystolie. Pendant le transport cinq RACS (appartenant tous au groupe 2) ont été obtenus dont quatre ont bénéficié d'une coronarographie.

Conclusion

Nous rapportons ici les premières données d'une activité débutante qui s'est avérée riche d'enseignement technique et relationnel pour tous les maillons de la chaîne de soins. Une réelle réflexion ainsi qu'une étude prospective nous apparaît néanmoins nécessaire pour préciser quels sont les patients qui peuvent bénéficier au mieux d'une assistance circulatoire et quels sont ceux qui peuvent être d'emblée proposés pour la procédure de prélèvements à cœur non battant. ♦

Participation d'infirmiers et de moniteurs de secourisme à l'écoute de bilan VSAV au centre I5

D LARGER, P MENOT, M BLANCHARD, X BILLÈRES, D MEYRAN, P LE DREFF
SMUR, BMPM, Marseille

Objectifs

Assurer une écoute permanente, au centre I5, du bilan secouriste des victimes de gravité « moyenne » par du personnel non médical. Permettre ainsi au médecin régulateur de se recentrer sur la prise des appels « I5 » et l'écoute des bilans secouristes de victimes « graves ».

Méthodologie

Une écoute permanente du bilan secouriste pour des victimes de gravité moyenne par des « auxiliaires de prise de bilan » a été expérimentée au centre I5 des Bouches-du-Rhône du 8 janvier au 2 novembre 2007, de 10 à 18 heures en jours ouvrables. Ces auxiliaires ont été choisis parmi les infirmiers ou formateurs de secourisme du Bataillon de marins-pompiers de Marseille et ont été spécifiquement formés pour cette mission. Leur rôle a consisté à écouter le bilan secouriste de toutes les victimes

dont la gravité a été estimée « moyenne » par le chef de VSAV. Évaluation réalisée à l'aide d'une fiche d'intervention spécialement adaptée.

Cette écoute a permis d'informer le logiciel centaure, de rechercher à partir d'un questionnaire dirigé des signes de gravité nécessitant l'orientation du bilan vers un régulateur médical, et d'évaluer les procédures de secourismes mises en œuvre. Cette expérimentation s'est conclue par une évaluation quantitative (sur données informatiques) et qualitative (enquête réalisée auprès des différents intervenants).

Résultats

Neuf mille sept cent trente-cinq dossiers ont été écoutés par les auxiliaires (ce qui représente 55 patients par jour en moyenne). Huit pour cent de ces bilans ($n = 734$) ont nécessité un transfert au médecin régulateur devant l'existence d'un signe de gravité et 1 % a nécessité un renfort médicalisé

($n = 96$). Quarante-vingt-treize pour cent des médecins régulateurs ($n = 41$) jugent l'expérimentation efficace et ont constaté une diminution de la charge de travail leur permettant un meilleur traitement des « appels entrants ». Cinquante-six pour cent des chefs d'agrès ($n = 154$) ont jugé que la durée d'attente pour la transmission du bilan n'a pas varié et 68 % considèrent l'écoute comme satisfaisante ou très satisfaisante.

Conclusion

L'écoute des bilans VSAV de « gravité moyenne » par des opérateurs spécifiquement formés a été réalisée avec succès. L'utilisation de « filtres de gravité » permet cette écoute en toute sécurité. Cependant, le faible nombre de dossiers traités par les auxiliaires n'a pas permis de démontrer une diminution significative du temps d'accès au régulateur. ♦

Etude clinique DEFI 2005 : plus de temps consacré au massage cardiaque externe améliore-t-il le pronostic immédiat des victimes d'arrêt cardiaque extrahospitalier ?

D JOST¹, H DEGRANGE¹, O HERSAN¹, D FONTAINE¹, F BRICHE¹, C VERRET², C FUILLA¹
1. Service médical d'urgence, BSPP, Paris. 2. Département d'épidémiologie et de santé publique nord, EVDC, Paris

Introduction

Le but de notre étude était d'évaluer un nouvel algorithme de prise en charge de l'arrêt cardiaque extra-hospitalier (ACEH) avec défibrillateur semi-automatique (DSA) permettant d'augmenter le temps global consacré au massage cardiaque externe (MCE) conformément aux dernières recommandations internationales 2005.

Méthode

Etude prospective contrôlée randomisée du 1er septembre 2005 au 28 mars 2007. Approbation préalable par le comité de protection des personnes. Le groupe témoin était traité avec l'algorithme nouveau (instauration d'un MCE préparatoire précoce et d'un MCE postchoc immédiat) proche des recommandations 2005. Les

DSA utilisés étaient de type biphasique Lifpack 500. Critères d'inclusion. Patients en état de mort apparente d'origine non traumatique, âge supérieur à 18 ans. Le critère de jugement principal était l'admission vivant à l'hôpital.

Résultats

840 patients inclus. Les deux groupes n'étaient pas différents pour les variables : âge, sexe, étiologie, présence d'un témoin, délai « alerte des secours-prise du DSA ». Le

temps global des MCE était plus important dans le groupe ($p < 0,05$) et le nombre de CEE plus faible ($p = 0,049$). Le taux d'admission vivant à l'hôpital n'était pas différent ($p = 0,94$) (Tableau).

Discussion

Les limites de l'étude venaient de l'absence d'insu et du biais d'apprentissage lié à l'utilisation successive des deux types d'algorithme. L'étude de la survie à long terme est en cours. ♦

Tableau. Résultats exprimés en médiane et (IQ : 25 - 75) ($n = 420$).

	Témoin	Etude	p
Délai entre arrêt du MCE et administration CEE (s)	19 (16-21)	9 (7-13)	< 0,001
Délai entre CEE et reprise du MCE (s)	32 (26 - 38)	11 (8 - 14)	< 0,001
Reprise du pouls palpable avant arrivée du médecin (%)	50,0	48,3	0,63
Admission vivant à l'hôpital (%)	44,3	44,5	0,94



Journée CARUM 2009
LA RECHERCHE
1^{er} Trimestre 2009

Responsable : JM ROUSSEAU
HIA Bégin, Saint-Mandé

Pour plus de précision consultez le site www.carum.org



Journée scientifique de la SFMC

Ecole Nationale d'Administration
Avenue de l'observatoire 75006 Paris

**CHANGEMENT CLIMATIQUE ET GESTION
DES CATASTROPHES ENVIRONNEMENTALES**

Vendredi 12 décembre 2008

Pour plus de précision consultez le site www.sfmc.eu

**14^{ème} Congrès du Collège des Médecins
de Réanimation et d'Urgences des Hôpitaux
extra-Universitaires de France (CREUF)
et du CARUM**

Judi 16 et vendredi 17 octobre 2008

AINTEREXPO - Bourg-en-Bresse

Renseignements et inscriptions :

Tél : 04 74 45 41 84

Email : assoc.cruval@yahoo.fr



Journée des Clubs
50^{ème} Congrès
National de la SFAR

14h30- 16h30 Opérations extérieures

Modérateurs : Georges Mion (HIA Val-de-Grâce, Paris), Marc Puidupin (HIA Desgenettes, Lyon).

14h30-15h00 : Diversité et succession des missions d'une antenne chirurgicale : problèmes et solutions. S Mérat, C Cazères, A Marty, L N'Guyen (HIA Val-de Grâce, Paris).

15h00-15h30 : Apport de la balistique terminale dans la prise en charge des blessés par balle. C Giacardi, S Eyrieux, BV NGuyen, G Gadsaud, D Commandeur, M Ould-Ahmed, G Mion (HIA Clermont Tonnerre, Brest).

15h30-16h00 : Echographe portable Titan® en antenne chirurgicale : aide au diagnostic et à l'évaluation préopératoire. J-Y Martinez (9^{ème} ACA, HIA Desgenettes, Lyon), M Imperato (HIA Val-de-Grâce, Paris), JM Martin (HIA Percy, Clamart), P-F Wey (HIA Desgenettes, Lyon), P Précloux (HIA Desgenettes, Lyon), M Puidupin (HIA Desgenettes, Lyon).

16h00-16h30 : Utilisation pratique de l'échographie pour le triage de blessés de guerre : à propos de la prise en charge de 471 blessés tchadiens en novembre et décembre 2007. P-F Wey, X Attrait, T Boulanger, J-F Izabel, M Puidupin, J Escarment (HIA Desgenettes, Lyon).



Brigade de Sapeurs-Pompiers de Paris
Service Médical d'Urgence - MC FUILLA
Conférences de Réanimation Pré-hospitalière



Cycle 2008 - 2009

Ecole du Val-de-Grâce, Amphithéâtre Rouvillois
1, Place Alphonse Laveran - 75230 Paris Cedex

Début des séances à 16 h 30

Contact : Tél : 01 56 76 67 53

Email : chefsmur.sssm@pompierparis.fr

Pour plus de précision consultez le site www.carum.org

« LES JEUDIS DU BATAILLON »

Session 2008 - 2009



Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées
Jardin du Pharo, Bd Charles Livon - 13007 Marseille

Début des séances à 9 h 00

Contact : Tél : 04 95 05 40 82 - Fax : 04 95 05 40 78

Email : lesjeudisdelurgence@bmpm.gouv.fr

Pour plus de précision consultez le site www.carum.org

URGENCES 2009



Session encadrée CARUM / SSA

Palais des Congrès, Porte Maillot, Paris

LE BLESSÉ DES CONFLITS ACTUELS

1. Epidémiologie des blessures. N Donat (HIA Percy, Clamart)
2. Intérêt et limites des effets de protection. E Peytel (HIA Laveran Marseille)
3. Les enjeux de la prise en charge. M Puidupin (HIA Desgenettes, Lyon)

Coordonnateur : JP Carpentier

Email : medecinchef.brigade@pompierparis.fr

Palais des congrès - Porte Maillot - Paris
Mercredi 24 septembre 2008
Salle 243

17h00- 18h30 : Médecine d'armée et formation

Modérateurs : Bruno Debien (HIA Percy, Clamart), Jean-Pierre Carpentier (DDSC, Asnières-sur-seine).

17h00-17h20 : Les urgences en unité dans l'armée de terre : quelles formations pour quelles urgences ? C Brescon, R Haus-Cheymol, B Debien (HIA Percy, Clamart).

17h20-17h40 : Réalité et intérêts des stages de formation outre-mer. A Nau, E Peytel (HIA Laveran, Marseille).

17h40-18h00 : Sécurité d'utilisation de l'analgésie morphinique auto contrôlée par le patient par pompe manuelle en Afrique. M Rüttimann, J Nadaud, S Capsalas, E Guibert, C Landy, J-C Favier (HIA Legouest, Metz).

18h00-18h20 : Solutions hypertoniques pour la médecine de l'avant : où en est l'OTAN ?

G Mion, N Libert, J-L Daban, J-P Tourtier (HIA Val-de-Grâce, Paris).

18h20-18h30 : Conclusion.

Allez voir...

Le site du CARUM vient d'être réactualisé. Je vous incite à aller le consulter sur :

www.carum.org

En plus des informations sur l'association, vous y trouverez un agenda concernant les principales réunions organisées ou auxquelles le CARUM participe, ainsi que les numéros de la revue Réanoxyo.

Ce site est le votre. Toute proposition susceptible de le faire évoluer est la bien venue. ♦



Réanoxyo RECOMMANDATIONS AUX AUTEURS 2008

Réanoxyo est un des moyens de communication des membres du Club des Anesthésistes-Réanimateurs et Urgentistes militaires (CARUM). Cette revue est donc ouverte à tous : anesthésistes-réanimateurs, urgentistes diplômés ou non, de carrière ou réservistes.

Rédaction : Les articles originaux ne doivent pas dépasser 3 pages (police Times New Roman, corps 12, simple interligne ou 15 000 caractères espaces compris). Sauf demande particulière, les textes des communications faites au cours des sessions du CARUM (Sfar, Urgences, etc. . .) ne doivent pas dépasser 2 pages (10 000 caractères espaces compris). Les textes, au format Microsoft Word par exemple, avec les tableaux, figures et photos doivent être envoyés aux 2 adresses suivantes :

medecinchef.brigade@pompierparis.fr et georges.mion@club-internet.fr

Auteurs : Tout manuscrit doit impérativement être accompagné du nom et du prénom complets des auteurs ainsi que leurs grades, fonctions, téléphone et adresse Email. L'adresse de l'établissement d'appartenance doit être clairement précisée.

Références : Limitées au nombre de 10, elles sont citées entre parenthèse, dans l'ordre d'apparition dans le texte, selon les normes de l'Index Medicus.

Tableaux, figures et photographies : Maximum 4 par article et textes des communications. Les tableaux et figures, dotés d'un titre et accompagnés d'une légende brève, sont numérotés par ordre d'apparition dans le texte, en chiffres romains pour les tableaux et en chiffres arabes pour les figures. Les photographies doivent être numérotées, marquées du nom de l'auteur et accompagnées d'une légende. Les supports photographiques traditionnels (papier et diapo) sont acceptés. Les images numériques doivent être proposées uniquement au format TIF ou JPEG à la résolution minimale de 300 pixels/pouce (1600 x 1200 pixels).

Cotisations au CARUM et abonnement à Réanoxyo pour 2008

Document à renseigner avec le maximum d'attention. Photocopie possible ou téléchargeable sur le site www.carum.org

Nom : Prénom : Grade : Fonction :

Adresse Professionnelle :

..... Ville : Code postal :

Tél : Portable : E-mail :

Adresse Personnelle :

..... Ville : Code postal :

Tél : Portable : E-mail :

SPÉCIALITÉ : Anesthésiste-Réanimateur ; Urgentiste ; Médecin d'unité ; IADE ; IDE ; Autre (préciser) :

TITRE : Agrégé du SSA ; Spécialiste du SSA ; Assistant du SSA ; Interne des Hôpitaux ; Cadre ; Autre (préciser) :

STATUT : De carrière Réserviste Autre (préciser) :

TARIFS 2008	Institutions*	Agrégés, MCS et Civils	Spécialistes et Officiers Supérieurs	Assistants, Internes et Médecins	IADE et IDE
	100 €	50 €	30€	20 €	15 €

* Sous le terme d'« institution », il faut entendre tout ce qui, n'est pas une personne. Entrent sous cette dénomination, les bibliothèques, les hôpitaux, les directions, les inspections, les unités, etc. . . Les modalités de paiement sont les suivantes : demander au trésorier, par courrier à l'adresse ci-dessous ou par mail (isarouq@hotmail.com), un RIB qui permettra de faire un versement directement sur le compte du CARUM.

Cotisation par chèque à l'ordre du CARUM, à retourner à :

CARUM-Réanoxyo - Service d'Anesthésie-Réanimation - HIA Bégin - 69 avenue de Paris - 94160 Saint Mandé

ACUPAN
NEFOPAM

Analgésique central non morphinique ^(1,2) dans l'analgésie multimodale

Exemples pratiques de protocole d'administration par voie intraveineuse

En per-opératoire ⁽³⁾, pour induire l'analgésie :

1 ampoule en perfusion lente discontinue sur 30 minutes

En post-opératoire, pour entretenir l'analgésie :

Perfusion continue ⁽⁴⁾ : 4 à 6 ampoules sur 24 heures

ou

Perfusion lente discontinue : 1 ampoule sur 30 à 60 minutes, renouvelable toutes les 4 heures ^(3, 5)

Ne pas dépasser la dose de 120 mg (6 ampoules) par 24 heures

Stabilité dans les solutés habituels de perfusion : 24 heures



DÉNOMINATION, FORME PHARMACEUTIQUE ET PRÉSENTATION ACUPAN, solution injectable, boîte de 5 ampoules de 2 ml. COMPOSITION Néfopam chlorhydrate : 20 mg. Excipients : phosphates monosodique, disodique, eau ppi q.s.p. 1 ampoule de 2 ml. INDICATION THERAPEUTIQUE **Traitement**

symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires. POSOLOGIE ET MODE

D'ADMINISTRATION Comme pour tous les médicaments analgésiques, la posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient - Une injection de 20 mg, répétée si nécessaire toutes les 4 heures (IV lente sur plus de 15 minutes), ou 6 heures (IM profonde) sans dépasser 120 mg / 24 heures. CONTRE-INDICATIONS • Hypersensibilité au néfopam ou à l'un des constituants d'Acupan

• Enfants de moins de 15 ans • Convulsions ou antécédents de troubles convulsifs • Troubles urétroprostatiques • Risque de glaucome. MISES EN GARDE Il

existe un risque de pharmacodépendance avec Acupan. Acupan n'est ni un morphinique, ni un antagoniste des morphiniques. De ce fait, arrêter un morphinique

chez un patient physiquement dépendant, et traité par ailleurs par Acupan, risque d'aboutir à un syndrome de sevrage. Le rapport bénéfice/risque du traitement par

Acupan doit être régulièrement réévalué. Acupan n'est pas indiqué dans le traitement des affections douloureuses chroniques PRÉCAUTIONS D'EMPLOI insuffisance hépatique,

insuffisance rénale, en raison du risque d'accumulation et donc du risque augmenté d'effet indésirable ; chez tous les patients avec pathologie cardiovasculaire en raison de l'effet

tachycardisant du produit ; en raison de ses effets anticholinergiques, le traitement par Acupan est déconseillé chez le sujet âgé. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES Certains effets indésirables

peuvent être majorés par les sympathomimétiques ou anticholinergiques (association à éviter). GROSSESSE ET ALLAITEMENT par prudence, ne pas prescrire pendant la grossesse, ni l'allaitement

EFFETS INDÉSIRABLES Les effets indésirables qui ont été rapportés sont classés ci-dessous par système-organe et par fréquence : très fréquents (> 1/10) : Système Nerveux Central : somnolence, Gastro-

intestinal : nausée avec ou sans vomissement. Général : hyperhydrose*, fréquents (> 1/100, < 1/10) : Système Nerveux Central : vertige, Cœur : tachycardie, palpitation, Gastro-intestinal : bouche sèche, Rein :

rétention urinaire et rares (> 1/10.000, < 1/1.000) : Psychiatrie : excitabilité*, irritabilité*, hallucination, abus, pharmacodépendance, Système Nerveux Central : convulsion*, Général : malaise, Système Immunitaire :

réaction d'hypersensibilité (urticaire, œdème, de Quincke, choc anaphylactique). * Bien que n'ayant jamais été rapportés, d'autres effets atropiniques que ceux décrits sont susceptibles d'être constatés. PROPRIÉTÉS

PHARMACODYNAMIQUES ANALGÉSIE NON MORPHINIQUE D'ACTION CENTRALE PRÉDOMINANTE (ATC : N 02 B 606). • In vitro, sur des synaptosomes de rat, une inhibition de la recapture des catécholamines et de la

sérotinine est évoquée. • In vivo, chez l'animal, le néfopam a montré des propriétés antinociceptives, il a également été démontré une activité antihyperalgésique par un mécanisme qui n'est pas complètement élucidé.

• Acupan a montré un effet sur le frisson post-opératoire au cours d'études cliniques. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE Liste I. DATE D'APPROBATION/REVISION 9 janvier 1981 révisé le 27 mars 2007. DONNÉES

ÉCONOMIQUES ET SOCIALES AMM 324 217.5. Prix : 4,15 € (5 ampoules). Cj : 0,83 à 4,98 €. Remb. Sec. Soc. 65 %. Coll. AP-HP. Pour une information complémentaire, consulter le dictionnaire des spécialités pharmaceutiques. BIOCODEX

7 av. Gallieni 94250 GENTILLY. Tél. : 01 41 24 30 00. Rév. mars 2008. A-381 (03/08)

(1) Guirimand F. et al. Pain 1999;80:399-404. (2) RCP ACUPAN (Néfopam) - Révision juin 2007 (3) Du Manoir et al. BJA 2003;91:1-6.

(4) Tramoni G. et al. EJA 2003;20:990-2. (5) Mimoz O. et al. Anesthesia 2001;56:520-5.