



HAL
open science

Efficacité du méthoxyflurane inhalé associé au protocole antalgique standard dans le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères d'origine traumatique, aux urgences du CHRU de Nancy

Yann Roth

► To cite this version:

Yann Roth. Efficacité du méthoxyflurane inhalé associé au protocole antalgique standard dans le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères d'origine traumatique, aux urgences du CHRU de Nancy. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297682

HAL Id: hal-03297682

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297682v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Yann ROTH

Le 18 mars 2019

**Efficacité du méthoxyflurane inhalé
associé au protocole antalgique standard dans le traitement des
douleurs aiguës modérées à sévères d'origine traumatique, aux
urgences du CHRU de Nancy.**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT	Président
Monsieur le Professeur Gérard AUDIBERT	Juge
Monsieur le Professeur Laurent GALOIS	Juge
Monsieur le Docteur Lionel NACE	Juge et Directeur



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER –
Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE - Jean-Pierre
CRANCE - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET -
Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN –
Gérard HUBERT
Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES –
Marie-Claire LAXENAIRE
Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS –
Jean-Pierre MALLIÉ
Philippe MANGIN – François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET –
Pierre MATHIEU Michel MERLE
Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN -
Claude PERRIN
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL –
Antoine RASPILLER
Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER –
Daniel SIBERTIN-BLANC
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT –
Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER –
Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER –
François KOHLER
Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI –

Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL –
Professeur Faiez ZANNAD

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS –
Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –
Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD –
Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE –
Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^e sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^e sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{er} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4^e sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5^e sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président de jury

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

Praticien Hospitalier de Médecine Intensive et Réanimation

Chevalier dans l'ordre des Palmes Académiques

Service de Réanimation Polyvalente Lourde

Hôpital Central, CHRU de Nancy

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre investissement à l'égard de ce travail, ainsi que de la pédagogie dont vous avez fait preuve tout au long de notre cursus, témoignant de votre volonté de partage de savoir et d'expérience. Je vous exprime pour cela tout mon respect et ma profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Gérard AUDIBERT

Praticien Hospitalier d'Anesthésie et Réanimation

Chef du Service de Réanimation Chirurgicale Polyvalente

Hôpital Central, CHRU de Nancy

Vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse. Je vous suis reconnaissant pour l'accueil que j'ai reçu lors de mon passage dans votre service en tant qu'interne et pour m'avoir permis d'acquérir les connaissances spécifiques concernant la prise en charge du patient neuro-lésé et polytraumatisé. Pour tout cela, je vous remercie.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Laurent GALOIS

Praticien Hospitalier de Chirurgie Orthopédique Traumatologique

Chef de Pôle Hospitalier « Blocs Opératoires »

Centre Chirurgical Emile Gallé, CHRU de Nancy

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail de thèse. Veuillez y trouver l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Docteur Lionel NACE

Praticien Hospitalier de Médecine Intensive et Réanimation

Chef du Service des Urgences

Hôpital Central, CHRU de Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail de thèse. Je vous remercie personnellement pour votre confiance et la place que m'avez accordée au sein de votre service. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Philippe ATAIN-KOUADIO

Je te remercie pour m'avoir épaulé dans la première partie de ce travail. J'admire ton investissement dans notre formation et je tiens à t'exprimer ma gratitude pour tes enseignements et tes conseils.

A Monsieur le Docteur Tahar CHOUIHED

Je te remercie pour ton accueil dès mes premiers jours dans le service, pour ta sympathie et l'incroyable disponibilité dont tu fais preuve envers tes jeunes confrères. Ton aide quant au choix de l'analyse statistique pour ce travail a été déterminante.

*A **Jeanne**, pour ton intelligence, ta bienveillance et ton soutien indispensable. Merci de rester celle que tu étais quand nous nous sommes rencontrés, même à travers les épreuves. Notre amour se renforce chaque jour.*

*A **ma mère**, pour ton soutien sans faille, les valeurs que tu nous as transmises et la dévotion dont tu fais preuve envers mes frères et moi depuis toujours. Nous ne te remercierons jamais assez.*

*A **mes frères Emmanuel et Benjamin**, pour tous ces moments passés ensemble et ceux à venir. Votre présence à mes côtés me pousse à devenir meilleur.*

*A **ma famille**, que j'aime et sur qui j'ai toujours pu compter. Un grand merci à **Isabelle**, pour son regard sur ce travail.*

*A **mes amis Claire, Florence, Sarah, Édouard, Franck-Maxime, Maxence et Nathan** avec qui j'ai traversé ces années d'études ainsi que **Manon et Victorien**. Merci pour tout, nos fous-rires, nos débats sans fin, nos voyages et tout simplement pour avoir été là, dans les bons et les mauvais moments. Vous êtes ma force.*

*A **Bertrand et Aline**, toi mon troisième « frère » que je t'admire depuis notre enfance, merci d'être mon plus vieil et plus fidèle ami, et Aline, ta personnalité et ton rire me manque beaucoup trop (et merci pour la D4).*

*A **la famille Jeandel**, pour m'avoir accueilli tant de fois, chez eux et en vacances. **Christine et Denis**, c'est indéniablement en partie grâce à vous que j'ai fait médecine. **Aurélie, Marie, Hélène et Pierre**, merci pour votre gentillesse, les DM de math et tous ces moments passés ensemble.*

*Au **reste de l'équipe de DESC d'urgence** : **Anne, Gaétan, Maude, et Victor**. « Ou tu sors, ou j'te sors mais va falloir prendre une décision ! ». Je suis heureux et fier de pouvoir travailler avec vous.*

*A **mes co-internes Lucie, Linda, Carole, Camille, Etienne, François, Yanis, Agathe, Mohamed, Pierre-Olivier, Laurent, et Julie**. Vous êtes tous des personnes formidables.*

*A **mes collègues des urgences de central**, pour leur travail, leur sang-froid et la bonne humeur qu'ils peuvent apporter en toute situation.*

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

TABLES DES MATIERES

GLOSSAIRE	17
I. PREAMBULE	18
II. LE METHOXYFLURANE	20
A. Composition chimique	20
B. Historique	21
1. Les composés halogénés	21
2. Utilisation du méthoxyflurane en anesthésie	22
a) L'avènement	22
b) L'ébranlement	23
c) La chute.....	24
3. Utilisation à dose analgésique.....	25
III. LE PENTHROX®	27
A. Dispositif.....	27
B. Préparation Et Utilisation par le patient :	28
C. Autorisation de Mise sur le Marché, Indications et Contre-indications, Posologie	28
1. Autorisation de Mise sur le Marché.....	28
2. Indications.....	29
3. Posologie.....	29
4. Service médical rendu (SMR) / (ASMR).....	29
5. Contre-indications	30
D. Efficacité	30
E. Tolérance.....	32
F. Exposition professionnelle	33
IV. ETUDE « PENTHROX » AUX URGENCES	34
A. Introduction au SAU	34
B. Objectif.....	34
C. Design de l'étude et participants	35

D.	Traitement	36
E.	Analyse statistique.....	36
F.	Résultats	38
1.	Caractéristiques de base de la population d'étude	38
2.	Prescription d'antalgie	44
3.	Efficacité de l'antalgie	45
4.	Temps de séjour et Orientation	47
G.	Discussion	48
V.	CONCLUSION	52
VI.	BIBLIOGRAPHIE	53
VII.	ANNEXES	57

GLOSSAIRE

- ADCA : Acide Dichloroacétique
- AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ASMD : Absolute Standardized Mean Difference
- ASMR : Amélioration du SMR
- EN : Echelle Numérique
- FDA : Food and Drug Association
- HAS : Haute Autorité de Santé
- IOA : Infirmier d'Orientation et d'Accueil
- IPTW : Inverse Probability of Treatment Weighting
- MAC ou CAM : Minimum Alveolar Concentration ou Concentration Alvéolaire Minimale
- MCO : Médecin de Coordination et Orientation
- MEOPA : Mélange Equimolaire de Protoxyde d'Azote et d'Oxygène
- SAU : Service d'Accueil des Urgences
- SAUV : Salle d'Accueil des Urgences Vitales
- SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
- SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence
- SMR : Service Médicale Rendu
- SMUR : Structure Mobile d'Urgence et de Réanimation
- SP : Score de propension
- UE : Union Européenne
- USA : United States of America

I. PREAMBULE

La lutte contre la douleur est depuis longtemps une préoccupation majeure des professionnels de santé et un enjeu de santé publique. Ce combat primordial incombant au médecin, évoqué dans le serment d'Hippocrate, représente une problématique éthique, scientifique, médicale et organisationnelle. La Haute Autorité de Santé en a fait un indicateur de la qualité des soins. De nombreuses directives et recommandations nationales ont été émises depuis la fin du siècle dernier dans le but d'optimiser la prise en charge de ce symptôme pénible et fréquent (1–6).

Sa prévalence est effectivement élevée, notamment en médecine d'urgence. Entre 70 et 90% des patients présentent une douleur aiguë à l'admission au service d'accueil des urgences. Selon l'étude PALIER réalisée en 2010, 63% de ces patients évaluent cette douleur comme modérée à sévère avec une échelle numérique > 3 , et celle-ci constitue le motif de consultation pour un patient sur trois (6).

Le taux de prescription d'antalgique est pourtant faible. Seulement 42% des patients présentant une douleur modérée à sévère à l'admission reçoivent un traitement antalgique. N'étant pas une particularité française, ce constat est fait dans l'ensemble des services d'urgences européens. Plusieurs obstacles à la gestion efficace de la douleur, en dehors des situations d'urgences (engageant le pronostic vital ou fonctionnel), sont pointés du doigt comme la mauvaise priorisation lors du triage, la retenue concernant l'utilisation des opioïdes, les difficultés liées aux voies d'administration.

Il existe cependant des moyens pour surmonter une partie de ces obstacles. Le développement de protocoles, notamment de prescriptions anticipées dès l'admission par l'infirmier organisateur de l'accueil (IOA), ou par le un médecin de coordination et d'orientation (MCO), l'établissement et le suivi de recommandations nationales et européennes, l'analgésie multimodale, et l'utilisation d'antalgiques intranasaux, inhalés ou contrôlés par le patient, sont mis en avant dans une revue de littérature parue en 2018 (7) .

Après avoir été utilisé massivement pendant plus de 30 ans en Australie et Nouvelle-Zélande via son dispositif d'inhalation portatif PENTHROX[®] en tant qu'agent analgésique d'urgence en extrahospitalier, aux urgences et pour de petites procédures, le méthoxyflurane à faible dose a fait son entrée sur le marché européen. Son efficacité sur les douleurs versus placebo confirmée par les études anglo-saxonnes (8–10), sa rapidité d'action (< 5 minutes), la voie inhalée, son caractère portatif et son auto administration par le patient lui confèrent des

attraits indéniables. Néanmoins, le comité de transparence de la HAS, juge modéré son service médical rendu.

Comme d'autres hôpitaux de la région avant lui, le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy a acquis en dotation le PENTHROX® en milieu d'année 2018. Il est depuis mis à disposition des équipes du SAU.

Il n'y a pas, à ce jour, d'évaluation d'efficacité en association avec d'autres antalgiques ni de son impact potentiel sur l'organisation des soins. Sa place dans les recommandations françaises et européennes reste toujours à définir. Une réflexion est donc nécessaire concernant son utilisation en pratique courante au sein des urgences et peut-être plus tard en extrahospitalier avec le SMUR.

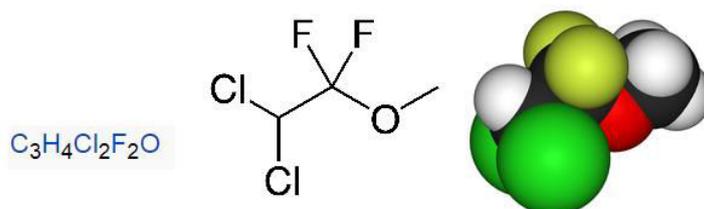
II. LE METHOXYFLURANE

A. COMPOSITION CHIMIQUE

Les éthers sont des composés organiques ayant pour formule brute $C_nH_{(2n+2)}O$, dans laquelle l'atome oxygène s'est lié à deux groupes alkyles ou aryles. L'exemple le plus courant, ainsi que « l'éther » par définition, est l'éther d'éthyle, ou l'éther di-éthylique, ayant la formule structurelle $CH_3-CH_2-O-CH_2-CH_3$, utilisé dans le passé.

Certains atomes d'hydrogène de la structure hydrocarbure des éthers peuvent être substitués à divers endroits par un halogène, qui sont des éléments chimiques de la 17^{ème} colonne du tableau périodique : le Fluor, le Chlore, le Brome, (l'Iode).

Le méthoxyflurane ou 2,2-dichloro-1,1-difluoro-1-méthoxy-éthane est l'une de ces molécules ayant pour formule chimique :



Il se présente sous forme d'un liquide claire, pratiquement incolore, à l'odeur caractéristique. Il s'intègre dans la famille des éthers halogénés au même titre que ses cousins que sont l'halothane, l'enflurane pour les plus anciens, l'isoflurane, le desflurane et le sévoflurane, eux plus récents. Tous partagent les propriétés liées à leur famille. Mais la nature, le nombre et la position des halogènes conditionnent les propriétés pharmacocinétiques, les effets et la toxicité de ces composés (11) ainsi que leurs modalités d'utilisations cliniques actuelles et passées.

Le méthoxyflurane est rapidement absorbé au niveau pulmonaire puis transporté par voie sanguine. Il est fortement lipophile (coefficient de partage huile/gaz : 850). La Concentration Alvéolaire Minimale (MAC) du méthoxyflurane est de 0.2 % vol. Son élimination s'effectue à 40% par voie pulmonaire sous forme inchangée et 60% par le métabolisme hépatique faisant intervenir le cytochrome P450 (12). Les principaux métabolites sont excrétés par voie rénale.

B. HISTORIQUE

A la fin du XVIII^e siècle, le développement de la chimie a été à l'origine de la création de nombreux laboratoires. Ils se livraient à des expériences diverses dans le but de découvrir de nouveaux corps et composés nourrissant les avancées des sciences, de la médecine et d'une industrie en plein essor. C'est dans ce contexte que l'histoire des anesthésiques halogénés commençait en 1831 avec la découverte du chloroforme (trichlorométhane) simultanément et indépendamment par trois chimistes : Eugène Soubeiran (à Paris), Justus Von Liebig (en Allemagne) et Samuel Guthrie (aux Etats-Unis).(13)

Les premières utilisations non officielles de vapeurs anesthésiques étaient en fait rapportées entre 1842 et 1846 avec l'éther, composé connu depuis la fin du XVI^{ème} siècle.

Mais c'est en 1847 que le physiologiste français Marie-Jean-Pierre Flourens attirait l'attention de la communauté scientifique sur les propriétés anesthésiques du chloroforme. Toujours la même année, James Young Simpson, pionnier de l'anesthésie obstétricale l'utilisait avec succès lors d'accouchements. Ce dernier s'est ensuite heurté aux ecclésiastiques et théologiens qui lui reprochaient de transgresser la sanction biblique, pour la femme, de l'enfantement dans la douleur. Quelques années plus tard, le médecin londonien John Snow l'administrait à la reine de Grande Bretagne et d'Irlande, Victoria Première, pour la naissance de ces huitièmes et neuvièmes enfants, ce qui fit taire les critiques émises dans ce domaine.

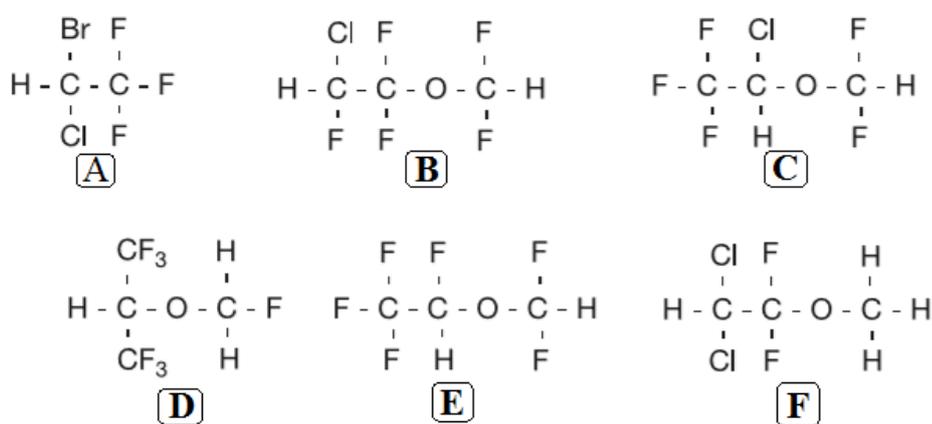
L'anesthésie inhalée continua de se développer pendant plus d'un siècle en utilisant de nouvelles molécules, simples comme le protoxyde d'azote ou le xénon et complexes avec les composés halogénés : fluroxène (1951), halothane (1951), méthoxyflurane, enflurane (1973), isoflurane (1984) desflurane (1990) et sévoflurane (1996).

L'avènement parallèle des curares et des anesthésiques injectables, et leurs utilisations combinées ont permis d'aboutir aux techniques d'anesthésie moderne.

1. Les composés halogénés

Le fluroxène, synthétisé en 1951, a été le premier agent halogéné fluoré utilisé. Il fut rapidement abandonné en raison de l'importance de ses effets dépresseurs respiratoires et cardiocirculatoires. L'halothane, découvert la même année, fut lui introduit dans la pratique anesthésique courante à partir de 1956.

Figure 1. Structure chimique des agents halogénés



- | | |
|----------------------|--------------------------|
| A. Halothane | D. Sévoflurane |
| B. Enflurane | E. Desflurane |
| C. Isoflurane | F. Méthoxyflurane |

Actuellement, en France, seuls les agents halogénés les plus récents sont désormais utilisés : l'isoflurane depuis 1984, le sévoflurane et le desflurane apparus dans les 20 dernières années, plus maniables et moins toxiques. L'halothane a, lui, été retiré de la vente dans notre pays en mars 2014.

2. Utilisation du méthoxyflurane en anesthésie

a) *L'avènement*

Le méthoxyflurane, découvert en 1956 est pour la première fois commercialisé par les laboratoires Abbott en 1962 sous l'appellation PENTHRANE®. Il est alors présenté comme le remplaçant non toxique de l'halothane.

En effet, cette nouvelle molécule présentait des avantages importants par rapport aux autres agents anesthésiques volatiles disponibles à cette époque. Il permettait de maintenir plus facilement une stabilité hémodynamique, ne causait pas de troubles du rythme communément rencontrés avec l'halothane et son activité analgésique était prolongée jusqu'en post-opératoire.

Les multiples études menées dans les années soixante confortaient l'hypothèse selon laquelle l'utilisation du méthoxyflurane en anesthésie était moins risquée que celle de l'halothane(14,15). Son usage s'est progressivement étendu pendant les années suivantes, surtout dans les pays anglosaxons, au rythme d'environ deux millions d'anesthésies par an.

On estime à dix millions le nombre de patients ayant été exposés au méthoxyflurane durant une anesthésie générale jusqu'en 1970 (16)

b) L'ébranlement

Les premières constatations de défaillance rénales associées à son utilisation furent rapportées dans la littérature dès 1966 par Crandell et Al (17). Ils décrivaient la survenue de 16 cas, pour 94 patients ayant bénéficiés d'une anesthésie avec méthoxyflurane, de graves insuffisances rénales aiguës postopératoires inhabituelles avec polyurie, déshydratation, hypernatrémie sévère, et absence de réponse à un traitement par vasopressine. Mais ces résultats furent fortement nuancés du fait de biais méthodologiques et le caractère monocentrique de l'étude alors qu'aucune autre équipe n'avait alors remarqué de tels effets indésirables.

Les publications suivantes (18,19) ont fini par confirmer les craintes de Crandell quant à la néphrotoxicité de la substance. Celle-ci s'avérait liée à la dose et au temps d'exposition (20) (**Fig.2**). La physiopathologie exacte de la survenue des lésions rénales n'est toujours pas certaine à ce jour et il existe deux hypothèses principales basées sur la production au niveau hépatique et rénal de métabolites lors de la déméthylation et défluorisation de la molécule, en particulier les ions fluorure F^- . La première, explorée sur modèles animaux par Mazze et Cousins(19,21) serait que les ions fluorures ont une toxicité directe sur le tubule rénal. La seconde hypothèse alternative évoque une action de co-pathogénicité du fluorure anorganique et de l'acide dichloroacétique (ADCA) (**Fig.3**) et n'est pas démontrée (22,23).

Le fluorure apparaissant comme le métabolite majeur, son dosage est donc retenu comme indicateur d'exposition par les chercheurs. Ces derniers concluent que la concentration sérique de fluorure $<40 \mu\text{mol/L}$ n'est pas associée à la survenue de lésions rénales et que l'inhalation $\leq 2.0 \text{ MAC-heure}$ par le patient n'entraîne pas de concentration en F^- excédant $40 \mu\text{mol/L}$.

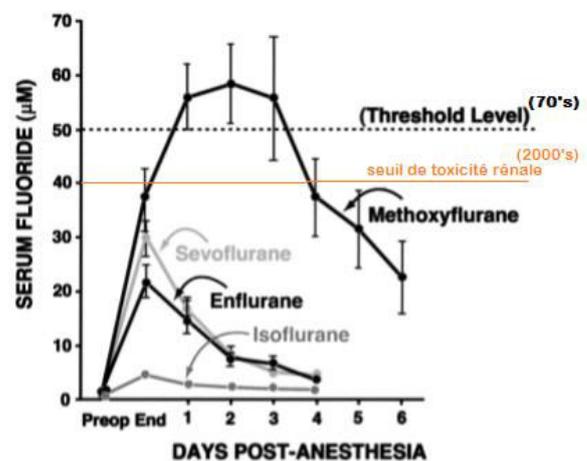


Figure 2. Concentration moyenne sérique de fluorure inorganique chez les patients anesthésiés avec méthoxyflurane, sévoflurane, isoflurane et enflurane.

Mazze RI. Methoxyflurane revisited: tale of an anesthetic from cradle to grave. Anesthesiology. oct 2006;105(4):843-6.

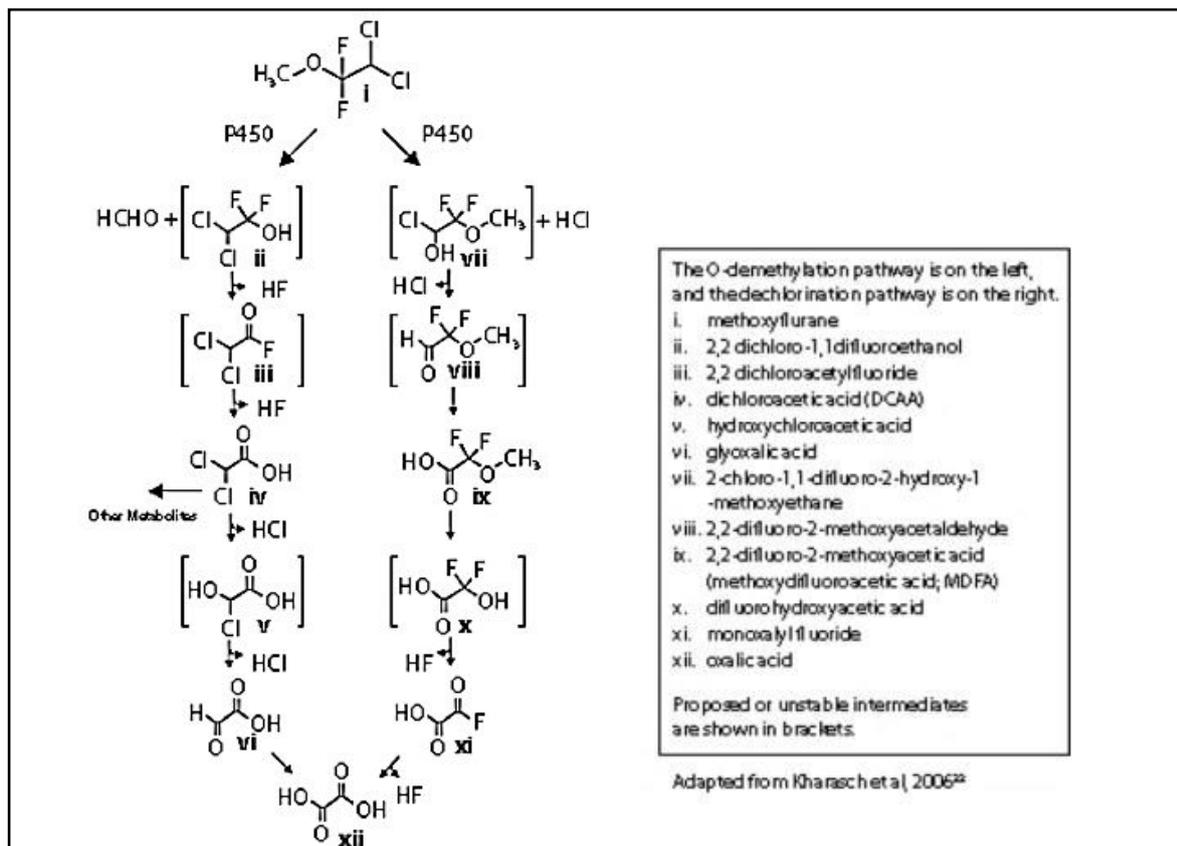


Figure 3. Métabolisme du méthoxyflurane

Dayan AD. Analgesic use of inhaled methoxyflurane: Evaluation of its potential nephrotoxicity. *Hum Exp Toxicol.* janv 2016;35(1):91-100.

c) La chute

Avec l'accumulation de preuves d'effets indésirables graves et la disponibilité de nouveaux agents volatiles ou injectables mieux tolérés et d'action plus rapides, l'utilisation du méthoxyflurane en anesthésie connut un déclin rapide. Le PENTHRANE® disparaissait des pratiques à la fin des années soixante-dix. Il fut finalement progressivement retiré des marchés internationaux pour cause de sécurité. Le laboratoire Abbott arrêta de lui-même la vente du PENTHRANE® en 2001, avant que la FDA ne l'inscrive en 2005 sur la liste des substances dangereuses interdisant de manière définitive sa commercialisation (24)(Fig. 5).

Au total durant son existence dans les blocs opératoires, on estime entre 12 et 15 millions le nombre de patients ayant bénéficiés de méthoxyflurane à dose anesthésique, une centaine de cas d'atteintes rénales graves recensées et environ une vingtaine de décès liés à cette complication. (16)

3. Utilisation à dose analgésique

Le méthoxyflurane se démarque au sein de la famille des halogénés par une activité analgésique bien documentée même à faible dose (24,25). C'est pourquoi le laboratoire Abbott développa aux USA, peu après le PENTHRANE®, un premier dispositif d'inhalation de méthoxyflurane, The ANALGIZER®, 15mL, (**Fig.4**) permettant une auto- administration par le patient lors d'actes de chirurgie mineure et en obstétrique.



Figure 4. L'Analizer couplé à un masque facial

Son utilisation à visée antalgique fut également introduite en Australie dès 1975 (**Fig.5**), et n'a pas été interrompue par la suite à cette posologie. Bien au contraire, le méthoxyflurane est massivement employé chez l'adulte et l'enfant en tant qu'analgésique non opioïde d'urgence via le dispositif PENTHROX®, 3mL, commercialisé par *MundiPharma*® depuis 1993 en Australie puis 2001 en Nouvelle-Zélande. L'explosion de son utilisation est expliquée par un recours important surtout en urgence préhospitalière par les paramédics des compagnies d'ambulances gouvernementales et privées, mais aussi en médecine militaire, urgence intra-hospitalière, traumatologie ainsi que pour de multiples procédures douloureuses comme la réalisation des pansements chez les brûlés, les endoscopies, et la petite chirurgie.

En 2015, plus d'une vingtaine d'années après, Le méthoxyflurane fait son entrée en Europe, toujours via le dispositif PENTHROX[®], dans les suites de la publication en 2014 de *STOP !* un essai britannique randomisé, en double aveugle, contre placebo, concernant l'efficacité et la sécurité du méthoxyflurane pour le traitement des douleurs aiguës sur 300 malades. (8)

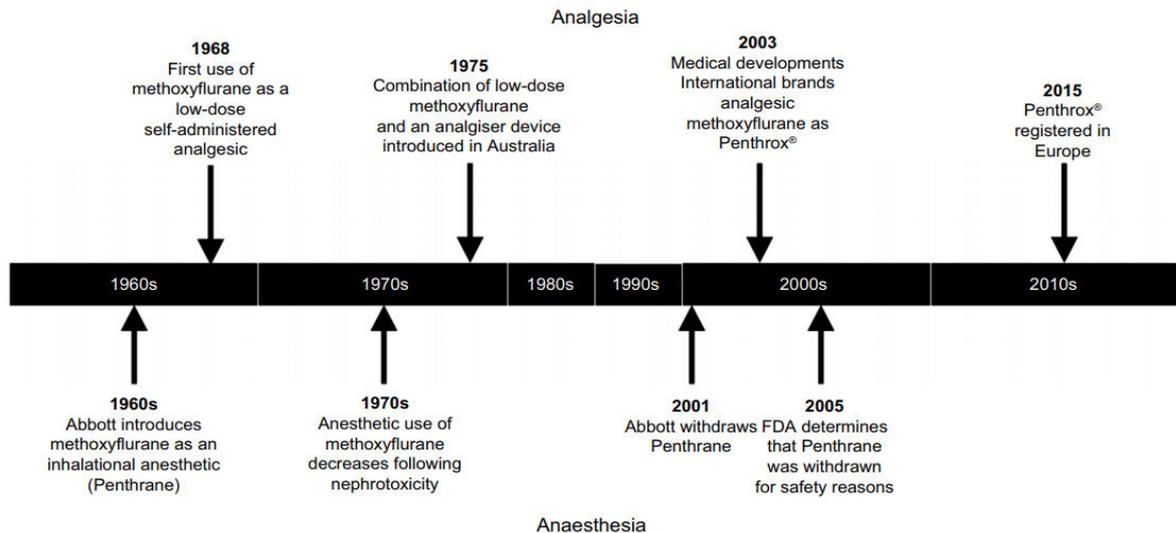


Figure 5. Chronologie du méthoxyflurane

Porter KM, Dayan AD, Dickerson S, Middleton PM. The role of inhaled methoxyflurane in acute pain management. Open Access Emerg Med. 2018;10:149-64.

III. LE PENTHROX[®]

A. DISPOSITIF

A ce jour, le méthoxyflurane n'est distribué au niveau mondial que par *MundiPharma*[®], à la dose de 3mL avec son inhalateur PENTHROX[®]. Il s'agit de la branche spécialisée en analgie et pneumologie de la firme pharmaceutique australienne *Medical Developments International*[®].



PENTROX[®] se compose d'une chambre d'inhalation en plastique, fermée par deux valves anti-retours, contenant une mèche de polypropylène destinée à recevoir la molécule, et d'une chambre de charbon actif sur le dessus, absorbant le gaz expiré. Il existe un orifice sur le diffuseur permettant l'entrée d'air ambiant à l'inspiration et qui peut être bouché avec un doigt pour augmenter les effets.

Une dragonne en tissu est fixée sur le corps du dispositif.

Le flacon en verre joint contient une dose de 3 millilitres de méthoxyflurane à 99,9% liquide (0.01% de Hydroxytoluène butylé, E321 – stabilisant) à verser dans l'orifice à la base du dispositif, derrière laquelle se situe la mèche active.

Enfin un sac en plastique hermétique est fourni dans chaque boîte pour l'élimination du flacon et de l'inhalateur à usage unique.

Son aspect et sa couleur lui ont valu le surnom de « *green whistle* » (*le sifflet vert*) par les anglosaxons.

PENTHROX[®] permet d'inhaler une concentration de 0.2-0.4% de méthoxyflurane avec l'orifice de dilution ouvert et 0.4 à 0.7% avec orifice obstrué, selon le fabricant(26), et 0.3-0.4% maximum selon un abstract (27) paru dans *Anaesthesia and Intensive Care Journal*.

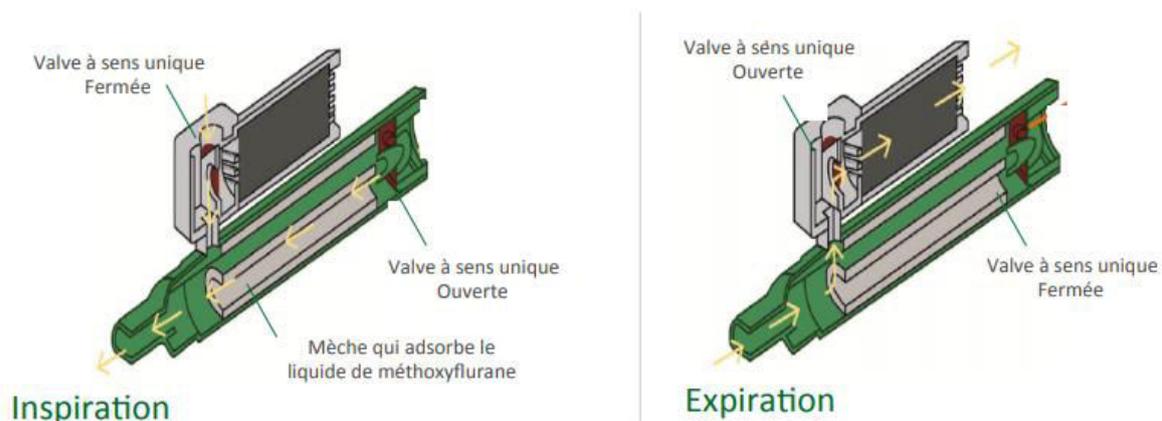


Figure 6. Dispositif PENTHROX

B. PREPARATION ET UTILISATION PAR LE PATIENT :

Une fiche récapitulative des modalités de préparation et utilisation est disponible en **Annexe 2**. Sa préparation est rapide et réalisable par tous sans difficulté. En pratique, après avoir donné des explications claires et précises concernant la façon de l'utiliser, et s'être assuré de leur bonne compréhension, le PENTHROX[®] permet au patient de s'administrer lui-même le niveau d'analgésie qu'il souhaite.

C. AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE, INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE

1. Autorisation de Mise sur le Marché

La spécialité PENTHROX[®] dispose d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue par procédure décentralisée en France et dans trois autres pays de l'union européenne : Belgique, Irlande, Royaume-Uni. Elle est disponible en Australie depuis 1993 et en Nouvelle-Zélande depuis 2002 ; elle est commercialisée depuis ces dates dans ces 2 pays. Aucune demande d'AMM n'a été faite par le laboratoire aux USA (faute de licence d'exploitation).

L'AMM Française date du 15 Juin 2016. La spécialité est inscrite dans la Liste I des médicament et reste réservée pour l'heure à l'usage des professionnels.

2. Indications

PENTHROX[®] est indiqué dans le « soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients. »(28). L'origine traumatique des douleurs regroupe les contusions, fractures, luxations, plaies, brûlures et corps étrangers. Actuellement, son utilisation n'est pas autorisée en pédiatrie (âge < 18 ans) en France, à la différence de l'Australie et la Nouvelle Zélande (9).

3. Posologie

La posologie autorisée est de 3mL de méthoxyflurane à vaporiser dans un inhalateur renouvelable une fois au bout de 30 à 45 minutes. La dose de méthoxyflurane ne doit pas dépasser 6 mL en une administration unique. La fréquence à laquelle il peut être utilisé en toute sécurité n'est pas établie. L'administration sur plusieurs jours consécutifs n'est pas recommandée et la dose totale administrée par semaine à un patient ne doit pas dépasser 15 mL soit 5 doses.

4. Service médical rendu (SMR) / (ASMR)

Le SMR est jugé modéré dans l'indication de l'AMM par le comité de transparence de la HAS, ce qui justifie un remboursement. L'amélioration du service médicale rendu (ASMR) est cependant jugé inexistante. Bien que l'efficacité du méthoxyflurane soit démontrée versus placebo chez les patients ayant majoritairement une douleur d'intensité modérée, cette décision est la conséquence de l'absence d'étude de qualité méthodologique suffisante le comparant aux autres antalgiques disponibles.

La HAS considère les antalgiques classiques inscrits dans les recommandations nationales antérieures de la SFAR et SFMU (1,4) comme des comparateurs cliniques valables, précisant quand même que le MEOPA (ENTONOX, KALINOX, OXYNOX et ANTASOL) serait le plus pertinent d'entre eux, alors qu'il est plus encombrant, nécessitant plus de matériel et du personnel formé.

Le PENTHROX[®], en tant qu'analgésique non opioïde d'urgence, auto-administré par inhalation bénéficiant d'un délai d'action court semble néanmoins occuper une place particulière qu'il est nécessaire de définir.

5. Contre-indications

Elles sont nombreuses mais peu précises :

- Utilisation en tant qu'anesthésique
- Hypersensibilité au méthoxyflurane ou à tout autre anesthésique fluoré
- Hyperthermie maligne : connue ou prédisposition génétique du patient ou antécédent d'effet indésirable grave du patient ou dans sa famille
- Antécédent de signes de lésions hépatiques après utilisation de méthoxyflurane ou après une anesthésie par hydrocarbure halogéné
- Atteinte rénale cliniquement significative
- Altération du niveau de conscience quelle qu'en soit la cause, y compris le traumatisme crânien, consommation de drogues ou d'alcool
- Evidence clinique d'une instabilité cardiovasculaire
- Evidence clinique d'une dépression respiratoire

D. EFFICACITE

Les données concernant les effets antalgiques du méthoxyflurane sont nombreuses. s Celles avec utilisation du dispositif actuel et dans l'indication de l'AMM proviennent surtout de l'essai clinique de phase III (MEOF-001)(28) et surtout de l'étude STOP!(8,29), première étude récente multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo.

L'intensité de la douleur y était évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogue (EVA) à l'état basal puis 5, 10 15, 20 et 30 minutes après le début de l'inhalation, puis toutes les 30 minutes jusqu'à la sortie du patient des urgences. Le score d'EVA moyen à l'inclusion dans cette étude était de $64,8 \pm 16,7$ mm dans le groupe PENTHROX[®] et $64,0 \pm 16,8$ mm dans le groupe placebo.

Le critère d'évaluation principale était la variation d'intensité de douleurs évalué par l'EVA. Le methoxyflurane permettait une diminution d'EVA de -33.3 mm au maximum de ces effets, à 15 ± 18 minutes après le début de l'inhalation. ($p < 0.001$)(8) (29). L'effet thérapeutique globale de la molécule était estimé un peu plus de -15mm (en soustrayant l'effet placebo) comme présenté ci-dessous (**Fig. 7 et 8**).

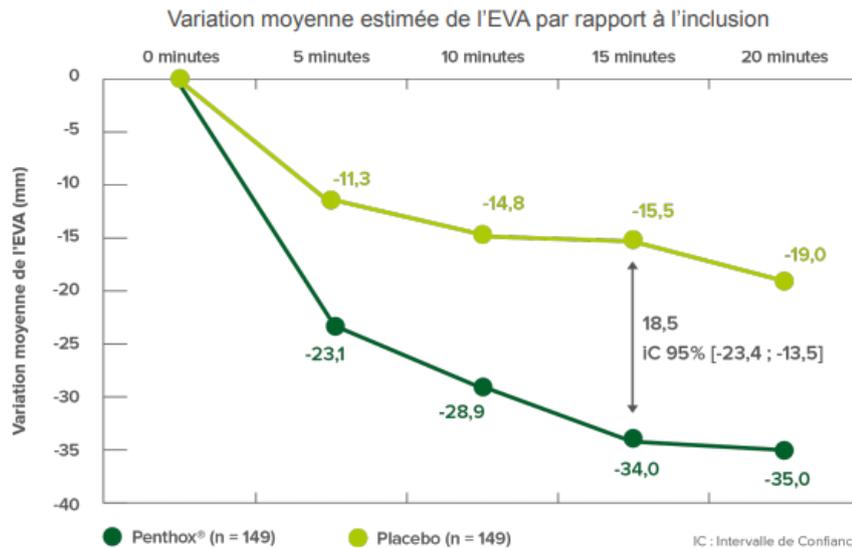


Figure 7. Variation moyenne de l'EVA par rapport au temps depuis le début d'inhalation

Coffey F, Wright J, Hartshorn S, Hunt P, Locker T, Mirza K, et al. STOP!: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. *Emerg Med J.* août 2014;31(8):613-8.

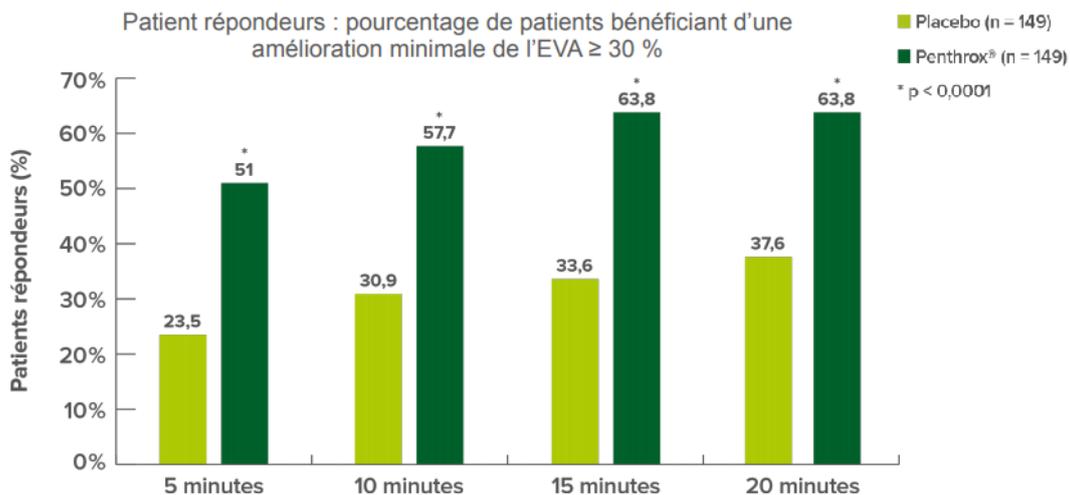


Figure 8. Proportion des patients bénéficiant d'une diminution d'EVA $\geq 30\%$ en fonction du temps

Coffey F, Wright J, Hartshorn S, Hunt P, Locker T, Mirza K, et al. STOP!: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. *Emerg Med J.* août 2014;31(8):613-8.

Le soulagement de la douleur est rapide. Le délai médian de début de soulagement est de 4 minutes (IC 95% [2 ;5]), et débute après les 10 premières inhalations chez 84.6% des patients.

Il n'existe pas à ce jour d'étude de non-infériorité du méthoxyflurane par rapport à d'autres produits. Son utilisation dans un protocole d'analgésie multimodale n'est pas évaluée. C'est le choix d'utilisation qui a été fait pour le service des urgences du CHRU de Nancy.

E. TOLERANCE

Les données concernant la sécurité liée à l'utilisation du PENTHROX[®] sont nombreuses et rassurantes (8,30).

Les effets indésirables non graves sont fréquemment rencontrés. Ils sont listés dans le tableau suivant : (**Fig.9**). Ils régressent rapidement à l'arrêt de l'administration.

Figure 9. Les effets indésirables du PENTHROX

Les effets indésirables de PENTHROX observés dans les études cliniques en antalgie, sont répertoriés dans le tableau ci-dessous et classés en fonction de leur fréquence (fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$).

Classification systèmes organes MedDRA	Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Affections du système nerveux	Amnésie Anxiété Dépression Sensations vertigineuses Dysarthrie Dysgueusie Euphorie Céphalées Neuropathie sensitive Somnolence	Paresthésie
Affections cardiaques	Hypotension	
Affections oculaires		Diplopie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	
Affections gastro-intestinales	Sécheresse de la bouche Nausées	Gêne buccale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensation d'ivresse	Fatigue Sensation d'état anormal Augmentation de l'appétit Frissonnements
Affections de la peau et du tissu sous cutané	Sudation	

Aucun évènement indésirable grave n'est répertorié avec l'utilisation du PENTHROX[®] dans le respect des contre-indications et posologies recommandées.

Tout comme la néphrotoxicité à dose anesthésique est abondamment documentée, il existe un large panel d'études confirmant l'absence de toxicité rénale à faible dose (8,10,30). Même en considérant une utilisation à posologie maximale dans le respect des recommandations (6mL/jour ou 15mL/semaine à concentration de 0.7%), l'exposition en résultant (0.59 MAC-hour) est largement en dessous du seuil de risque de néphrotoxicité fixé à 2 MAC-hour(19). (30)

F. EXPOSITION PROFESSIONNELLE

Selon une revue de littérature de 2009 (10), il n'existe pas de preuve d'effet indésirable lié à l'exposition professionnelle au méthoxyflurane. Un seul cas ancien (1971) est rapporté dans la littérature concernant une crise d'exacerbation de myasthénie dans le cadre de la réalisation d'une anesthésie.

Plus récemment, une autre équipe australienne (31) s'est attelée à mesurer précisément l'exposition d'une équipe d'hématologie (internes et infirmières) réalisant des biopsies ostéomédullaires chez des patients recevant du méthoxyflurane à la dose de 3mL. Quarante expositions ont été mesurées et bien qu'elles soient plus importantes pour les infirmières, qui préparaient le dispositif et passaient plus de temps auprès du patient lors de la procédure que pour les médecins, les taux mesurés dans l'air inspiré par les soignants étaient bien en dessous des seuils limites d'exposition à 15ppm de la littérature.

IV. ETUDE « PENTHROX » AUX URGENCES

A. INTRODUCTION AU SAU

Le Service d'Accueil des Urgences bénéficie du PENTHROX[®] depuis juillet 2018. Son utilisation effective a débuté à la fin du mois d'Aout, après que le personnel impliqué ait été formé.

Le coût du dispositif jetable est pour le moment élevé. Il est facturé aux alentours de 19€ l'unité à l'hôpital.

Les formations ont été réalisées par les trois cadres de santé du service et deux médecins référents lors de staff médicaux dédiés et parallèlement lors des réunions quotidiennes des IDEs en poste (SAU/SMUR) le matin pendant un mois, temps minimum nécessaire pour toucher l'intégralité de l'effectif infirmier. Elles portaient sur les indications et contre-indications, les effets indésirables, la pharmacocinétique, la préparation du dispositif, les techniques d'administration conseillées et les consignes d'utilisation à donner au patient.

Plusieurs autres mises au point ont été nécessaires pour stabiliser le bon usage du médicament pendant les 3 premiers mois : de manière sporadique et par une deuxième session de formation IDE à leur demande sur deux semaines.

Une fiche récapitulative (**Annexe 2**) était disponible à l'accueil (bureau IOA), à la SAUV et dans le bureau central du SAU.

B. OBJECTIF

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'intérêt et l'efficacité du méthoxyflurane à faible dose associé à un protocole d'antalgie standard Versus le protocole seul, aux urgences.

Les résultats et observations argumenteront les futures recommandations internes au service concernant son utilisation, l'organisation des soins, et une possible proposition d'usage en SMUR et/ou en filière traumatologique après discussion avec l'équipe de chirurgie orthopédique.

C. DESIGN DE L'ETUDE ET PARTICIPANTS

Nous avons réalisé une étude de type avant/après, monocentrique, aux urgences du CHRU de Nancy durant la période de juin à septembre 2018.

Le recueil des données a été fait par requête spécifique via le logiciel métier du SAU : Résurgences[®]. Les données manquantes ont été recherchées dans le texte libre du dossier saisi par le personnel médical et infirmier.

Les participants étaient les adultes, conscients, pris en charge au SAU du CHRU de Nancy et présentant une douleur d'origine traumatique (fractures, entorses, luxations, contusion, plaies, brûlures) d'intensité modérée à sévère ($EN \geq 4$).

Pour cela, nous avons constitués deux groupes de patients consécutifs, présentant une douleur aiguë liée à un traumatisme et ayant bénéficié d'une évaluation de la douleur (initiale et avant la sortie). Le premier groupe (« *avant* ») de patients était constitué sur une période de juin à juillet 2018 **avant** l'introduction du PENTHROX[®] et recevait le protocole d'antalgie en cours validé dit « standard ». Le second groupe (« *après* ») concernait la période d'aout à septembre 2018, et comportait uniquement des patients ayant reçu du PENTHROX[®] en plus du protocole standard.

236 patients ont été inclus au total dans l'étude. Pour chacun d'entre eux, nous avons recueilli les caractéristiques démographiques, les antécédents principaux, la durée de séjour, les diagnostics, les paramètres d'entrée et sortie, les prescriptions aux urgences, et l'orientation à la sortie. Ont été exclus : les dossiers avec EN manquantes ou d'évolution aberrante (33), les dupliqués (5), les polytraumatisés graves (2), les patients ayant bénéficié d'une antalgie préhospitalière (6), une sortie contre-avis précoce, et les erreurs de prescription (4).

Pour l'analyse, le groupe dit « *avant* » comportait 64 patients et le deuxième dit « *après* », ayant bénéficié du PENTHROX[®], en comportait 121.

D. TRAITEMENT

Le traitement des douleurs, toutes causes confondues, est protocolisé au SAU en accord avec les recommandations en vigueur de la part de la SFAR et de la SFMU (4) qui n'incluent pas à ce jour le méthoxyflurane à faible dose.

Les patients du groupe méthoxyflurane recevaient un inhalateur de 3mL. Le dispositif était préparé par l'IDE en charge du patient ou à l'accueil. Les instructions d'utilisation (méthode d'inhalation, utilisation du dilueur...) pour obtenir une analgésie adéquate étaient données par le médecin ou l'interne. Aucun patient dans cette étude n'a bénéficié d'une deuxième dose.

Tous les patients devaient recevoir le protocole antalgique standard. Le traitement était déterminé par l'intensité de la douleur. Les patients avec une douleur sévère ($EN \geq 7$) recevaient une titration morphinique (bolus de 2 à 3mg toutes les 5 min). Les patients avec une douleur modérée ($EN 4-6$) recevaient du tramadol (entre 50 et 100mg). Tous pouvaient recevoir un co-antalgique de palier 1 (paracétamol ou AINS).

Pour les patients ayant présenté des douleurs intenses malgré ces mesures, il était possible d'utiliser la kétamine à dose antalgique (0.2 à 0.5mg/kg). Le propofol (à dose faible : entre 40 et 50mg) a été administré à 4 patients (1 dans le groupe « avant » et 3 dans l'autre) dans des situations particulières décrites plus bas.

E. ANALYSE STATISTIQUE

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R. Le seuil de signification bilatéral a été fixé à $p < 0.05$.

Les variables continues ont été décrites en moyenne \pm écart-type et médiane (1er et 3e quartile), et les variables catégorielles en effectif (pourcentage).

Ensuite, 2 variables ont été définies :

- ΔEN = différence entre l'EN de sortie et l'EN d'entrée
- Δ relatif EN = Δ absolu EN divisé par l'EN d'entrée, exprimé en pourcentage.

Nous avons choisi d'utiliser un score de propension (SP), cette méthode permettant d'évaluer les effets d'un traitement dans les études contrôlées, non randomisées, en tenant compte des caractéristiques initiales sans pondération. Le score de propension a été utilisé pour évaluer les biais de sélection lié à la décision de prescription du PENTHROX®. Il a été calculé pour chaque patient à l'aide d'un modèle de régression logistique, tenant compte des effectifs réduits et du nombre de facteurs de confusion potentiellement important.

Ensuite, en sachant que les données de variation d'EN sont linéaires, nous avons effectué la pondération du traitement par probabilité inverse (IPTW). Ces probabilités correspondent à l'inverse du score de propension calculé à partir de la régression logistique. Les facteurs de pondération stabilisés ont été obtenus en multipliant IPTW par la probabilité marginale.

L'homogénéité entre les deux groupes a été évalué de deux manières. Nous avons d'abord calculé la différence moyenne standardisée absolue (ASMD) avant et après pondération. Pour chaque variable, la valeur ASMD est la différence absolue entre les valeurs moyennes des deux groupes divisée par l'écart type. Pour chaque variable catégorielle comportant plus de 2 niveaux, nous avons calculé l'ASMD pour chaque niveau. Dans la deuxième étape, l'homogénéité de groupe a également été vérifié avec le test du rapport de vraisemblance pondéré (tableaux en *Annexe 3 et 4*).

Voici la liste des variables incluses dans le score de propension :

- L'âge
- Le sexe
- Les antécédents
- La catégorie du diagnostic (contusion/hématome, Luxation d'épaule, traumatisme crânien, polytraumatisme, fracture de bassin/hanche)
- Les paramètres d'entrée (EN, TAS/TAD, SpO2, FC)
- La prescription des antalgiques (paliers OMS 1, 2 et 3)

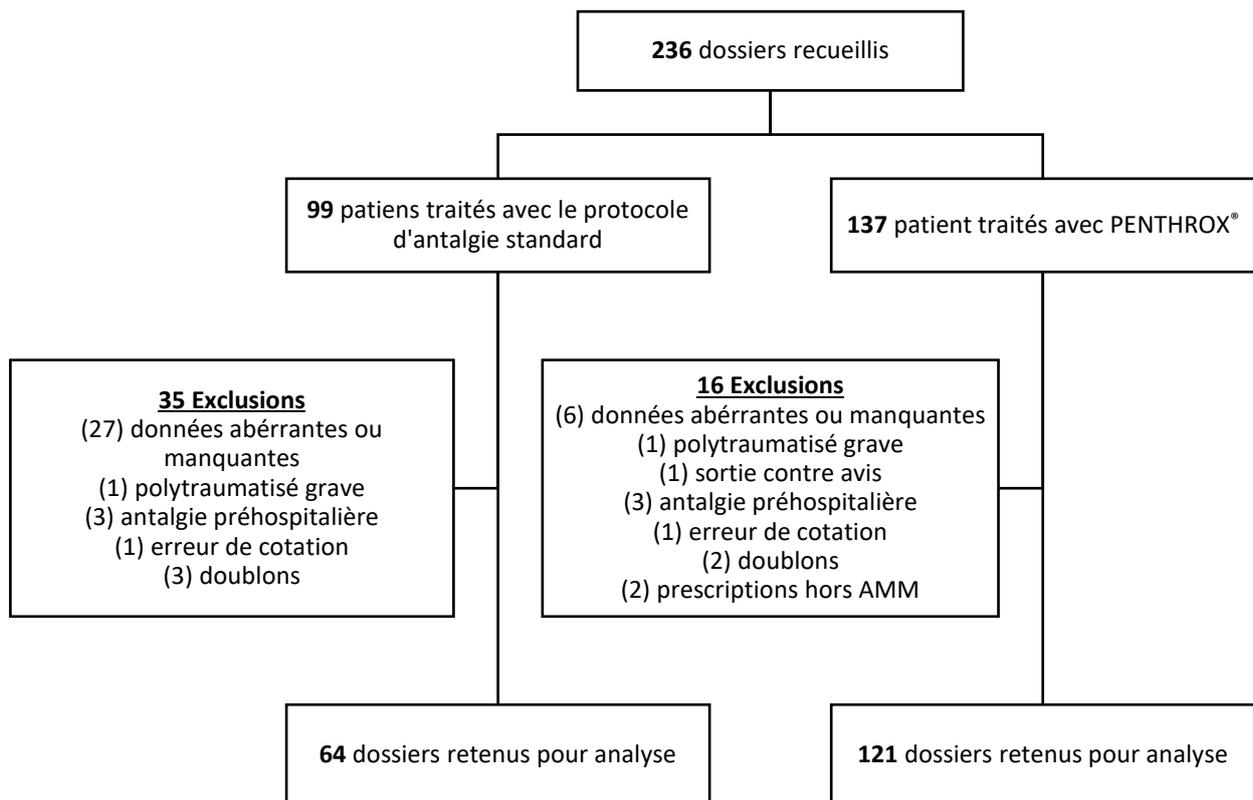
Enfin, le test de Wilcoxon a été utilisé pour les variables continues et le test exact de Fisher pour les variables catégorielles.

F. RESULTATS

1. Caractéristiques de base de la population d'étude

236 dossiers ont été recueillis informatiquement (99 sur la première période et 137 sur la deuxième). Au total, 185 patients ont été inclus pour l'analyse. (**Tableau 1** : Flow chart)

Tableau 1 : Flux de participants



Les caractéristiques de bases et démographiques de la population sont résumées dans le **Tableau 2**. Les participants étaient à 57.8% d'hommes ($n= 107$) et avaient une moyenne d'âge de 47.2 ans. Ils étaient plus âgés dans le groupe « *avant* » (52.1 ans contre 44.6, $p= 0.073$).

Les antécédents médicaux étaient dominés par les cardiopathies (sans distinction sur la cause). Les antécédents cardiovasculaires étaient plus fréquents dans la population n'ayant pas bénéficié du méthoxyflurane.

Tableau 2 : Description de la population d'étude (N=185)

Variables	N disponibles	Moyenne ± écart-type / n (%)	Médiane (Q1 - Q3)
Age	185	47.2 ± 21.3	46 (27 - 65)
Homme	185	107 (57.8 %)	
Femme		78 (42.2%)	
Durée de séjour aux urgences	185	4.8 ± 3.2	4.0 (2.5 - 6.1)
Antécédents			
Cardiopathie	185	42 (22.7 %)	
Respiratoire	185	6 (3.2 %)	
Maladie rénale chronique	185	3 (1.6 %)	
Troubles Cognitifs légers	185	4 (2.2 %)	
Hépatopathie	185	2 (1.1 %)	
Diabète	185	9 (4.9 %)	
Alcoolisme chronique	185	7 (3.8 %)	
Diagnostic principal	185		
Brûlure		4 (2.2 %)	
Contusion / hématome		28 (15.2 %)	
Entorse		11 (5.9 %)	
Fracture		61 (33 %)	
Luxation		47 (30.8 %)	
Plaie		3 (1.6 %)	
Polytraumatisme		8 (4.3 %)	
Traumatisme crânien		13 (7.0 %)	
TAS entrée	184	137.4 ± 26.0	132.5 (121.0 - 149.0)
TAD entrée	184	77.5 ± 15.2	77.0 (67.0 - 88.0)
TAS sortie	184	134.1 ± 24.1	129.0 (117.0 - 146.0)
TAD sortie	183	75.8 ± 14.4	76.0 (66.0 - 85.0)
FC entrée	184	82.4 ± 16.5	81.5 (71.0 - 92.5)
FC sortie	184	82.4 ± 15.7	80.0 (71.0 - 93.0)
FR entrée	121	17.1 ± 5.2	16 (13 - 20)
FR sortie	121	17.3 ± 4.5	17 (14 - 20)
SpO2 entrée	184	97.1 ± 2.3	98 (96 - 99)
SpO2 sortie	184	96.8 ± 2.3	97 (96 - 98)
EN entrée	185	6.9 ± 2.1	7 (5 - 8)
EN sortie	185	3.5 ± 2.9	4 (0 - 6)
Δ absolu EN	185	-3.4 ± 3.2	-3 (-6 - 0)
Δ relatif EN	185	-47.9 ± 43.6	-50.0 (-100.0 - 0.0)
Diminution d'EN ≥ 50%	185	95 (51.4 %)	
PENTHROX®	185	121 (65.4 %)	
Antalgique de palier 1	185	104 (56.2 %)	

Variables	N disponibles	Moyenne ± écart-type / n (%)	Médiane (Q1 - Q3)
Antalgique de palier 2	185	47 (25.4 %)	
Antalgique de palier 3	185	46 (24.9 %)	
Kétamine	185	16 (8.6 %)	
Midazolam	185	13 (7.0 %)	
Propofol	185	4 (2.2 %)	
Antalgie adaptée à EN initiale	185	74 (40.0 %)	
Orientation	185		
Hospitalisation		84 (45.7%)	
Brulé		1 (0.5 %)	
Chirurgie		62 (33.5 %)	
Médecine		17 (9.2 %)	
USC / Réanimation		4 (2.2 %)	
RAD		101 (54.6 %)	
Consultation de suivi si RAD	185	43 (23.2 %)	

Tableau 3 : Comparaison des groupes « avant » (protocole standard) et « Après » (Penthrox + protocole)

Variables	Groupe « avant » (n=64)		Groupe « Après » (Penthrox) (n=121)		Valeur p*
	Moyenne ± Écart-type / n (%)	Médiane (Q1 - Q3)	Moyenne ± Écart-type / n (%)	Médiane (Q1 - Q3)	
Âge	52.1 ± 24.5	50 (28 - 73)	44.6 ± 19.0	44 (27 - 60)	0.073
Homme	38 (59.4 %)		69 (57.0 %)		0.88
Antécédents :					
Cardiopathie	23 (35.9 %)		19 (15.7 %)		0.003
Respiratoire	2 (3.1 %)		4 (3.3 %)		1.00
Maladie rénale chronique	3 (4.7 %)		0 (0.0 %)		0.040
Troubles Cognitifs légers	4 (6.2 %)		0 (0.0 %)		0.013
Hépatopathie	1 (1.6 %)		1 (0.8 %)		1.00
Diabète	4 (6.2 %)		5 (4.1 %)		0.50
Alcoolisme chronique	4 (6.2 %)		3 (2.5 %)		0.24
Diagnostic principal					
Brûlure 2nd degré	2 (3.1 %)		2 (1.7 %)		0.61
Contusion(s), hématome(s)	14 (21.9 %)		12 (9.9 %)		0.043
Entorse	2 (3.1 %)		9 (7.4 %)		0.33
Fracture bassin/hanche	7 (10.9 %)		6 (5.0 %)		0.14
Fracture ceinture scapulaire	0 (0.0 %)		10 (8.3 %)		0.016
Fracture cheville	1 (1.6 %)		6 (5.0 %)		0.42
Fracture du poignet	2 (3.1 %)		6 (5.0 %)		0.72
Fracture Os long	0 (0.0 %)		13 (10.7 %)		0.005
Fracture vertébrale	1 (1.6 %)		3 (2.5 %)		1.00
Luxation de l'épaule	6 (9.4 %)		35 (28.9 %)		0.003
Luxation de la hanche	3 (4.7 %)		4 (3.3 %)		0.69
Luxation du coude	1 (1.6 %)		5 (4.1 %)		0.67
Plaie(s)	2 (3.1 %)		1 (0.8 %)		0.28
Polytraumatisé	7 (10.9 %)		1 (0.8 %)		0.003
Traumatisme crânien	12 (18.8 %)		1 (0.8 %)		<0.0001
PENTHROX®	0 (0.0 %)		121 (100.0 %)		<0.0001
Antalgique de palier 1	38 (59.4 %)		66 (54.5 %)		0.54
Antalgique de palier 2	20 (31.2 %)		27 (22.3 %)		0.21
Antalgique de palier 3	16 (25.0 %)		30 (24.8 %)		1.00
Kétamine	5 (7.8 %)		11 (9.1 %)		1.00
Midazolam	3 (4.7 %)		10 (8.3 %)		0.55
Propofol	1 (1.6 %)		3 (2.5 %)		1.00

Variables	Groupe « avant » (n=64)		Groupe « Après » (Penthrox) (n=121)		Valeur p*
	Moyenne ± Écart-type / n (%)	Médiane (Q1 - Q3)	Moyenne ± Écart-type / n (%)	Médiane (Q1 - Q3)	
Antalgie adaptée à EN initiale	28 (43.8 %)		46 (38.0 %)		0.53
EN entrée	6.0 ± 2.3	6 (4 - 8)	7.4 ± 1.9	7 (6 ; 9)	<0.0001
EN sortie	3.6 ± 2.9	4 (0 - 6)	3.4 ± 3.0	3 (0 ; 5)	0.60
Δ absolu EN	-2.4 ± 3.0	-1 (-5 - 0)	-4.0 ± 3.2	-4 (-7 ; -1)	0.002
Δ relatif EN	-38.0 ± 50.5	-26.7 (-100.0 - 0.0)	-53.1 ± 38.7	-50.0 (-100.0 ; -20.0)	0.049
Diminution d'EN ≥ 50%	27 (42.2 %)		68 (56.2 %)		0.089
TAS entrée	139.1 ± 30.7	130.5 (117.5 - 156.0)	136.5 ± 23.1	133.0 (122.0 - 146.5)	0.92
TAD entrée	78.7 ± 14.6	75.5 (70.0 - 89.5)	76.8 ± 15.6	78.0 (64.5 - 87.0)	0.72
TAD sortie	74.5 ± 12.5	74.0 (65.0 - 84.0)	76.5 ± 15.2	76.5 (66.5 - 86.5)	0.24
TAS sortie	133.5 ± 26.6	129.5 (115.0 - 147.5)	134.4 ± 22.8	129.0 (119.5 - 145.0)	0.75
FC entrée	83.9 ± 17.3	83.0 (70.5 - 95.5)	81.6 ± 16.0	80.5 (71.5 - 91.0)	0.48
FC sortie	84.5 ± 14.8	83.0 (72.0 - 95.0)	81.2 ± 16.1	79.0 (71.0 - 91.5)	0.18
FR entrée	17.8 ± 5.4	17 (14 - 20)	16.4 ± 5.0	16 (12 - 20)	0.12
FR sortie	17.9 ± 4.4	18 (15 - 20)	16.7 ± 4.5	16 (12 - 20)	0.21
SpO2 entrée	96.5 ± 2.3	97 (95 - 98)	97.5 ± 2.3	98 (96 - 99)	0.002
SpO2 sortie	96.1 ± 2.5	96 (95 - 98)	97.2 ± 2.1	98 (96 - 98)	0.006
Durée de séjour aux SAU	6.5 ± 4.0	5.8 (3.5 - 8.8)	3.9 ± 2.3	3.4 (2.2 - 5.0)	<0.0001
Orientation					
RAD	29 (45.3 %)		72 (59.5 %)		0.087
Hospitalisation	35 (55.6 %)		49 (40.5 %)		0.062
BRULE	0 (0.0 %)		1 (0.8 %)		1.00
CHIR	20 (31.2 %)		42 (34.7 %)		0.74
MED	11 (17.2 %)		6 (5.0 %)		0.013
REA	2 (3.1 %)		0 (0.0 %)		0.12
USC	2 (3.1 %)		0 (0.0 %)		0.12

* Test de Wilcoxon pour les variables continues, test exact de Fisher pour les variables catégorielles

Tableau 4 : Comparaison des groupes "diminution d'EN < 50%" vs. "diminution d'EN ≥ 50%"

Variables	Δ relatif EN <50% (n=90) Non soulagé		Δ relatif EN ≥50% (n=95) Soulagé		Valeur <i>p</i> *
	Moyenne ± Écart-type / n (%)	Médiane (Q1 - Q3)	Moyenne ± Écart-type / n (%)	Médiane (Q1 - Q3)	
Age	43.7 ± 20.5	43 (24 - 60)	50.6 ± 21.7	48 (31 - 69)	0.025
Homme	51 (56.7 %)		56 (58.9 %)		
Durée de séjour aux urgences	4.7 ± 3.2	3.7 (2.5 - 5.7)	4.9 ± 3.2	4.5 (2.3 - 6.5)	0.52
Diagnostic principal					
Brûlure 2nd degré	4 (4.4 %)		0 (0.0 %)		0.054
Contusion(s), hématome(s)	15 (16.7 %)		11 (11.6 %)		0.40
Entorse	9 (10.0 %)		2 (2.1 %)		0.029
Fracture bassin/hanche	8 (8.9 %)		5 (5.3 %)		0.40
Fracture ceinture scapulaire	6 (6.7 %)		4 (4.2 %)		0.53
Fracture cheville	3 (3.3 %)		4 (4.2 %)		1.00
Fracture du poignet	7 (7.8 %)		1 (1.1 %)		0.031
Fracture Os long	3 (3.3 %)		10 (10.5 %)		0.082
Fracture pied/orteil	3 (3.3 %)		0 (0.0 %)		0.11
Fracture vertébrale	3 (3.3 %)		1 (1.1 %)		0.36
Fracture(s) costale(s)	1 (1.1 %)		2 (2.1 %)		1.00
Luxation de l'épaule	7 (7.8 %)		34 (35.8 %)		<0.0001
Luxation de la hanche	4 (4.4 %)		3 (3.2 %)		0.71
Plaie(s)	3 (3.3 %)		0 (0.0 %)		0.11
Polytraumatisé	5 (5.6 %)		3 (3.2 %)		0.49
Traumatisme crânien	4 (4.4 %)		9 (9.5 %)		0.25
PENTHROX®	53 (58.9 %)		68 (71.6 %)		0.089
Antalgique de palier 1	54 (60.0 %)		50 (52.6 %)		0.37
Antalgique de palier 2	27 (30.0 %)		20 (21.1 %)		0.18
Antalgique de palier 3	17 (18.9 %)		29 (30.5 %)		0.088
Kétamine	8 (8.9 %)		8 (8.4 %)		1.00
Propofol	1 (1.1 %)		3 (3.2 %)		0.62
Antalgie adaptée à EN d'entrée	31 (34.4 %)		43 (45.3 %)		0.18
EN entrée	6.7 ± 2.0	6 (5 - 8)	7.1 ± 2.2	7 (6 - 8)	0.10
EN sortie	5.9 ± 1.9	6 (4 - 7)	1.2 ± 1.5	0 (0 - 2)	<0.0001
Δ absolu EN	-0.8 ± 1.4	0 (-2 - 0)	-5.9 ± 2.3	-6 (-8 - -4)	<0.0001
RAD	48 (53.9 %)		52 (54.7 %)		1.00
Hospitalisation	41 (46.1 %)		43 (45.3 %)		1.00
Orientation					
Brulé	1 (1.1 %)		0 (0.0 %)		0.49
CHIR	31 (34.4 %)		31 (32.6 %)		0.88

Variables	Δ relatif EN <50 % (n=90) Non soulagé		Δ relatif EN \geq 50 % (n=95) Soulagé		Valeur <i>p</i> *
	Moyenne \pm Écart-type / n (%)	Médiane (Q1 - Q3)	Moyenne \pm Écart-type / n (%)	Médiane (Q1 - Q3)	
MED	6 (6.7 %)		11 (11.6 %)		0.31
RAD	49 (54.4 %)		52 (54.7 %)		1.00
REANIMATION	2 (2.2 %)		0 (0.0 %)		0.24
USC	1 (1.1 %)		1 (1.1 %)		1.00

* Test de Wilcoxon pour les variables continues, test exact de Fisher pour les variables catégorielles

Le motif de consultations le plus fréquent était les fractures (33%) ; 30.8% des patients consultaient pour une luxation (n= 47, dont 41 luxations d'épaule), 15.2% pour des contusions ou hématomes en dehors des traumatismes crâniens qui représentaient 7% des motifs de recours. Le diagnostic d'entorse était retenu pour 5.9% des patients Les brûlures étaient moins fréquentes (2.2%), tout comme les plaies (1.6%). Les patients stables, qui présentaient de multiples lésions traumatiques ne menaçant pas le pronostic vital et n'ayant pas été inclus dans la filière du polytraumatisé grave (pris en charge par la réanimation chirurgicale polyvalente dans notre établissement), n'ont pas été exclus de l'analyse (4.3%, n= 8).

La répartition des diagnostics étiologiques concernant la douleur était déséquilibrée (luxation d'épaule traumatisme crânien, ...), et a été prise en compte dans le choix de la méthode d'analyse statistique.

L'intensité moyenne des douleurs à l'entrée dans le groupe « Pentrox » était significativement plus élevée (EN=7.4 contre EN=6 ; $p < 0.0001$) que dans le premier groupe.

2. Prescription d'antalgie

Aucune différence significative n'était révélée concernant l'utilisation des antalgiques usuels (palier OMS 1, 2 et 3) recommandés dans la prise en charge protocolisée de la douleur. Les antalgiques de palier 1 (paracétamol et AINS) étaient le plus administrés. On notait cependant une tendance à la moindre prescription des paliers 2 dans le groupe « Pentrox », administré à 22.3% et 24.8% des patients ayant eu du méthoxyflurane contre 31.2% des autres. ($p=0.21$). Les opiacés étaient prescrits de la même manière dans les deux groupes, pour 25% des patients malgré la différence observée concernant l'EN d'entrée.

La prescription des niveaux de palier antalgique était adaptée à l'EN initiale dans 40% des cas avec une différence entre les deux groupes, non significative (Groupe « avant » : 43.8% ; Groupe « après » : 38% ; $p = 0.54$).

L'usage de la kétamine est non négligeable, retrouvée chez 8% des patients environ, entourant, pour la quasi-totalité des cas, un geste pratiqué par un médecin urgentiste ou le chirurgien orthopédique (réduction de foyer de fracture ou de luxation). Plus anecdotique, le propofol a été utilisé par un seul prescripteur à faible dose pour 4 patients dans des situations d'hyperalgésie et d'agitation malgré un traitement optimal par les antalgiques précédemment cités. Il s'agissait de fractures-luxations complexes et délabrantes nécessitant une réduction et immobilisation urgente. Le midazolam, sans effet analgésique, était utilisé exclusivement à visée sédatrice et myorelaxante lors d'échecs multiples de réduction de luxation.

Tableau 5 : Variation de douleur dans les 45 premières minutes, Groupe "PENTHROX[®]" ou « Après ».

Temps (minutes)	0	3	5	10	15	20	30	45
N disponibles	121	40	40	35	35	25	26	15
EN moyenne	7,4	6,2	5,5	4,7	4,5	5	5	5,3
Début de soulagement	0	29 72,50%	34 85,00%	33 94,29%	33 94,29%	24 96,00%	26 100,00%	15 100,00%
Soulagement	0	4 10,00%	11 27,50%	14 40,00%	16 45,71%	10 40,00%	6 23,08%	4 26,67%
Δ moyen d'EN / entrée	0	-1,6	-2,5	-3,2	-3,4	-3	-3,1	-2,8

3. Efficacité de l'antalgie

Bien que l'EN moyenne à l'entrée était plus élevée dans leur groupe, l'EN avant la sortie était légèrement plus faible ($p = 0.6$) parmi les patients ayant bénéficié du méthoxyflurane. Elle s'élevait en moyenne à 3.6 dans le groupe « avant » et à 3.4 pour le groupe « après ».

Les patients du groupe « Pentrox » étaient mieux soulagés qu'avec le protocole standard. Le **Tableau 3** montre que ceux-ci présentaient une diminution d'EN de -4 contre -2.4 ($p = 0.002$) en moyenne et une diminution relative d'EN de -53.1% contre -38% avec le traitement habituel ($p = 0.049$). Le soulagement, défini comme une diminution de moitié de la valeur d'EN, était retrouvé dans 56.2% ($n = 68$) des cas après utilisation du méthoxyflurane et seulement dans 42.2% ($n = 27$) des cas dans le groupe témoin ($p = 0.089$).

La proportion des patients ayant une EN <4 (**Tableau 8**) à la sortie était de 54%. (53.3% pour le groupe « *avant* » et 54.6% pour le groupe « *après* »). Nous avons également observé que la moitié des patients sujets à une douleur sévère à l'entrée sortaient soulagés avec une EN ≤ 3 : 46.9% pour le groupe « *avant* » et 51.2% pour ceux ayant reçu le PENTHROX[®]. Les patients non soulagés quittent le service avec une EN toujours haute à 5.9 (**Tableau 4**).

Par ailleurs, des données intermédiaires sur l'évolution précoce des douleurs étaient disponibles pour une petite partie des patients du groupe « *après* » (**Tableau 7**). L'observation de ces data tend à confirmer l'action précoce du méthoxyflurane dès les premières minutes avec un pic d'action entre 10 et 20 minutes. (**Tableau 5 et 6**) alors que les autres antalgiques IV ou Per OS commencent seulement à agir.

Tableau 6 : Proportion de patients sortant avec EN ≤ 3

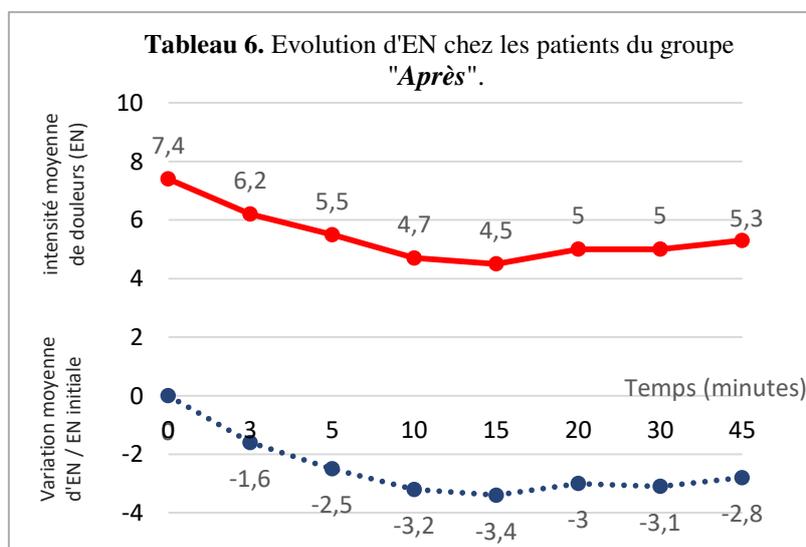
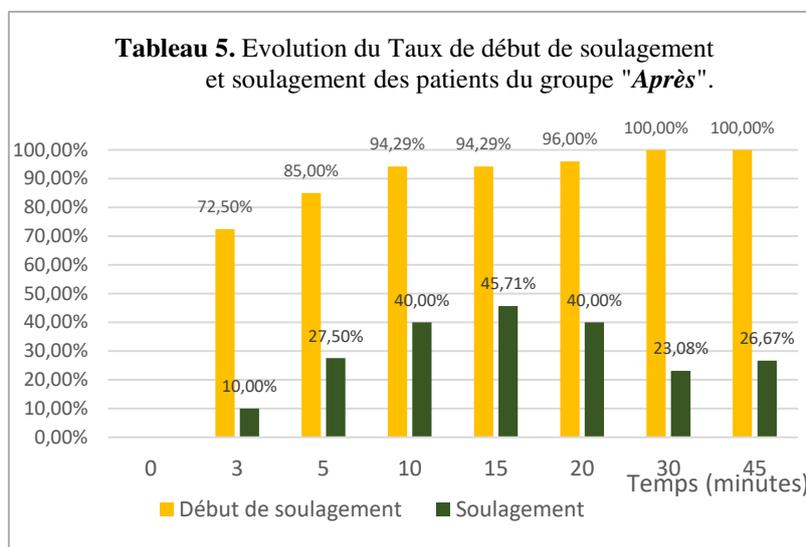
Population	Sortie avec EN ≤ 3	EN entrée ≥ 7 et EN sortie ≤ 3
Total	54,00%	50,00%
Groupe « <i>avant</i> »	53,26%	46,88%
Groupe « <i>après</i> »	54,62%	51,16%

4. Temps de séjour et Orientation

Le temps de séjour moyen des patients ayant été traités par méthoxyflurane est moins important que dans l'autre groupe : 3h50 VS 6h30, $p < 0.0001$.

Aucune différence significative n'était observée concernant le taux d'hospitalisation sans distinction sur le service d'aval (55.6% dans le premier groupe et 40.5% pour le second, $p = 0.62$). Cependant l'hospitalisation en médecine était plus fréquente pour les patients n'ayant pas eu de PENTHROX®. (17.3%, $n = 11$, contre 5%, $n = 6$; $p = 0.013$).

Il n'y avait pas non plus de différence mise en évidence sur le taux d'hospitalisation entre les patients soulagés et les autres, aux alentours de 45%.



G. DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'efficacité de l'adjonction du méthoxyflurane à nos pratiques dans le traitement des douleurs d'origines traumatique aux urgences. Nous avons pu mettre en évidence une variation absolue plus importante du score d'EN (-1.6 points ; p : 0.002) pour les patients ayant reçu le PENTHROX[®] en plus du protocole antalgique standard, que pour ceux ne recevant que le traitement classique. Le début de soulagement de la douleur était précoce, et l'efficacité maximale permettait une diminution d'EN de -3.4, obtenue à 15 minutes du début de l'inhalation. La diminution précoce du niveau de douleur semble permettre un meilleur soulagement au terme de la prise en charge grâce à son effet « starter », potentialisant les effets du protocole standard.

Ces données sont concordantes avec celles de l'étude STOP ! qui retrouvait une variation d'EN de -3.33 au paroxysme de ses effets, décrit à 15 ± 18 minutes. Cependant la différence entre le groupe Pentrox et le groupe placebo était alors -1.85 à 15min, IC95% [-23,4 ; -13,5] et -1.51 à 20min ; IC95% [-19,2 ; -11,0], $p < 0.0001$. Nous ne disposions malheureusement pas des données nécessaires pour une telle comparaison aussi précoce entre nos deux groupes. STOP ! est le seul essai contrôlé randomisé en double aveugle concernant l'efficacité du médicament en tant qu'analgésique aux urgences, au cours des 40 dernières années. Les autres travaux sont principalement observationnels sur de petites cohortes et pour des procédures spécifiques non comparables avec l'activité de médecine d'urgence traumatologique. Ils démontrent tous néanmoins une diminution des scores de douleurs et une satisfaction importante des patients comme le rappellent les deux principales méta-analyses sur le sujet, de 2009 pour la médecine d'urgences et 2018 pour les procédures douloureuses (7,10).

Un des intérêts de ce travail est l'observation de l'efficacité du méthoxyflurane dans "la vraie vie" des urgences, utilisé en starter d'une analgésie multimodale et sur une population hétérogène en termes d'âge, d'antécédents, de nature des lésions traumatiques et d'intensité des douleurs (notamment sévères). Son association à d'autres thérapeutiques de plus longue durée d'action, semble judicieuse aux urgences dès lors que le stimulus douloureux ne peut être rapidement soustrait.

Il n'a malheureusement pas été possible de comparer, de manière prospective et randomisée, l'efficacité précoce dans la première heure entre les deux groupes. Ce type d'étude, méthodologiquement plus rigoureux et plus puissant, nécessite du personnel de recherche dédié compte tenu du volume de paramètres à recueillir et du nombre de patients éligibles.

Une étude randomisée contrôlée, multicentrique, menée en Italie dans 16 centres hospitaliers (32) est amenée à paraître prochainement évaluant l'efficacité et la tolérance du PENTHROX[®] seul versus un protocole standard similaire à celui utilisé dans le service et dont les résultats pourraient étoffer les réflexions actuelles pour son utilisation au SAU.

Les indications du méthoxyflurane sont plus larges à l'étranger (Australie et Nouvelle-Zélande) qu'en France où il y est utilisé en dehors de la traumatologie avec des résultats parfois mitigés. Plusieurs publications illustrent son efficacité chez l'adulte mais aussi chez l'enfant (33) pour diverses procédures telles que :

- Les coloscopies : étudié à dose de 6 mL, versus une sédation IV par bolus de fentanyl et midazolam, sans mettre en évidence de différences sur le temps de procédure ou le taux de succès de polypectomie mais avec une possibilité de prise per os et de sortie plus précoce. Les effets indésirables graves (hypotension, désaturation) n'étaient observés qu'avec l'administration de la sédation IV notamment chez les obèses ou insuffisants respiratoires chroniques. (34,35)
- Les biopsies de moelle osseuse : Un seul essai sur 100 patients atteints de cancer, randomisé contrôle placebo, en association avec une anesthésie locale prouvait une légère amélioration sur la sensation douloureuse lors de l'aspiration (36)
- Les biopsies de prostate : Les données concernant son efficacité lors de ce geste anxiogène et douloureux (avec énormément d'étude et de protocoles différents) sont mitigées, avec des échecs d'antalgie et de procédure, des données peu cohérentes (meilleure efficacité pour les patients avec un plus grand nombre de biopsies réalisées pendant la procédure) (37–39)
- Les pansements chez les brûlés : c'est une des indications historiques du méthoxyflurane à faible dose. Plusieurs petites séries récentes de 15 à 30 malades concluent à sa non-infériorité par rapport à l'association kétamine et midazolam (IV simple ou pompe) (40,41).

Nous avons également mis en évidence une plus courte durée de passage au SAU pour les patients ayant bénéficié du PENTHROX[®]. Ce résultat, pourtant attendu, est nuancé par une absence de différence significative sur le temps de présence entre le groupe des patients soulagés et les autres, peu importe l'antalgie délivrée (**Tableau 4**). La proportion des patients traumatisés crâniens, nécessitant souvent la réalisation d'un scanner cérébral, et des luxations d'épaule (souvent rapidement réduite) n'était pas homogène et a également pu influencer les temps de séjour. Il en est de même pour le taux de passage et nombre de patients présents au SAU, bien supérieur sur la première période de recueil que la seconde.

Des progrès ont été faits sur la prescription des antalgiques et notamment des opioïdes, dont a bénéficié 24.9% des patients. Le taux de prescription est supérieur à celui observé dans la littérature en 2010 (seulement 8%) (6). Les différentes mesures évoquées à l'époque pour améliorer la prise en charge de la douleur aux urgences ont été introduites dans le fonctionnement du SAU avec l'application des recommandations sous forme de protocoles, la mise en place de l'IAO et du MCO, et la priorisation de la douleur pour l'installation. Dans notre étude, une proportion plus importante (54%) de patients sortait du service soulagée avec une EN < 4 (**Tableau 8**). Seulement 36% des patients entrés avec une douleur modérée ou sévère sortaient non soulagés en 2010 selon PALIER (6) mais sans discrimination sur le caractère traumatique du motif de consultation.

Nous n'avons pas effectué de recueil systématique des effets indésirables. Les professionnels de santé, plus vigilants face à l'introduction de ce *nouveau* médicament, n'ont pas rapporté d'effet indésirable grave. La sensation d'ivresse, d'euphorie et l'étourdissement ont été fréquemment rapportés. Notre expérience acquise ces derniers mois nous confirme cependant la vigilance dont il faut faire preuve chez les personnes fragiles, notamment âgées présentant un risque accru de chute du fait d'une potentielle somnolence et parfois obnubilation (inhalation en continu). Ce constat est à prendre en compte dans l'organisation des soins pour l'orientation en filière dite « courte », ne bénéficiant pas de surveillance infirmière.

Tous les effets indésirables étaient rapidement résolutifs après l'arrêt du traitement comme le confirme la littérature ancienne et récente. (8,10,36). Les effets psychomoteurs semblent avoir un bénéfice notamment pour la réduction des luxations d'épaules.

Aucune plainte n'a été rapportée par l'équipe soignante concernant l'exposition professionnelle aux vapeurs de méthoxyflurane.

Notre étude comportait plusieurs limites importantes. Il s'agissait d'une étude rétrospective, et effectuée immédiatement après la mise à disposition du nouveau traitement.

La proportion de données manquantes ou aberrantes, a abouti à l'exclusion d'un nombre important de dossiers, surtout dans le groupe « *avant* ». Il en résultait une répartition des groupes déséquilibrée avec 1 patient traité par protocole standard pour 2 avec PENTHROX[®]. Cela pourrait s'expliquer par une attention particulière portée à l'efficacité et la tolérance du traitement nouvellement introduit, mieux tracées dans le dossier informatique. D'autre part, le service a été confronté à une forte affluence au début de l'été, période de recueil du premier groupe, avec un nombre de passage journalier même supérieur à celui du mois de décembre précédent, ayant engendré très probablement une réduction du temps médical et infirmier au lit du malade et pour la tenue du dossier.

D'autres biais potentiels, inévitables à l'organisation des filières de soins dans le service, peuvent être évoqués. Une filière « traumatologique » est ouverte uniquement la journée en semaine. Les patients y étant pris en charge ne reçoivent pas de PENTHROX[®] car gérés par des équipes différentes, non formées. De plus, les patients les plus algiques restent dans la filière classique ou sont orientés vers la SAUV.

V. CONCLUSION

Le méthoxyflurane inhalé à faible dose est efficace dans le traitement des douleurs d'origine traumatique y compris d'intensité sévère. En association avec un protocole d'antalgie standard, il permet une diminution de l'intensité de la douleur précoce et plus importante qu'avec les antidouleurs classiquement utilisés seules au terme de la prise en charge. Son utilisation semble avoir un impact positif sur l'organisation des soins en permettant au patient une sortie plus précoce des urgences.

D'autres essais de plus forte puissance, sur des populations moins hétérogènes, sont néanmoins nécessaires pour définir sa place définitive dans les recommandations d'usage. Un projet d'étude nationale multicentrique concernant l'efficacité et la tolérance du PENTHROX[®] au service d'accueil des urgences est en cours d'élaboration, sous la direction de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, et pour lequel notre service se porte volontaire.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Ministère de la Santé et des Solidarités. Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006 - 2010. Douleurs Eval - Diagn - Trait. avr 2006;7(2):3.
2. Circ DGS/DH N°98/586 du 24 Sep 1998. Mise en oeuvre du plan d'action triennal de lutte contre la douleur dans les établissements de santé publics et privés. [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <http://www.cnr-d.fr/Circ-DGS-DH-No98-586-du-24-Sep.html>
3. Ministère de la Santé et des Solidarités. Circulaire DGS/SQ2/DH/DAS n° 99-84 du 11 février 1999 relative à la mise en place de protocoles de prise en charge de la douleur aiguë par les équipes pluridisciplinaires médicales et soignantes des établissements de santé et institutions médico-sociales [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/1999/99-08/a0080531.htm>
4. Vivien B, Adnet F, Bounes V, Chéron G, Combes X, David J-S, et al. Recommandations formalisées d'experts 2010: sédation et analgésie en structure d'urgence (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). Ann Fr Médecine Urgence. 1 janv 2011;1(1):57-71.
5. Galinski M, Adnet F. Prise en charge de la douleur aiguë en médecine d'urgence. Réanimation. nov 2007;16(7-8):652-9.
6. Bocard E, Adnet F, Gueugniaud P-Y, Filipovics A, Ricard-Hibon A. Prise en charge de la douleur chez l'adulte dans des services d'urgences en France en 2010. Ann Fr Médecine Urgence. sept 2011;1(5):312-9.
7. Dißmann PD, Maignan M, Cloves PD, Gutierrez Parres B, Dickerson S, Eberhardt A. A Review of the Burden of Trauma Pain in Emergency Settings in Europe. Pain Ther. déc 2018;7(2):179-92.
8. Coffey F, Wright J, Hartshorn S, Hunt P, Locker T, Mirza K, et al. STOP!: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. Emerg Med J EMJ. août 2014;31(8):613-8.
9. Bendall JC, Simpson PM, Middleton PM. Effectiveness of prehospital morphine, fentanyl, and methoxyflurane in pediatric patients. Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir. juin 2011;15(2):158-65.
10. Grindlay J, Babl FE. Review article: Efficacy and safety of methoxyflurane analgesia in the emergency department and prehospital setting. Emerg Med Australas EMA. févr 2009;21(1):4-11.
11. Masson E. Anesthésiques halogénés [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/31088/anesthesiques-halogenes>
12. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. Anesthesiology. mars 1995;82(3):689-99.

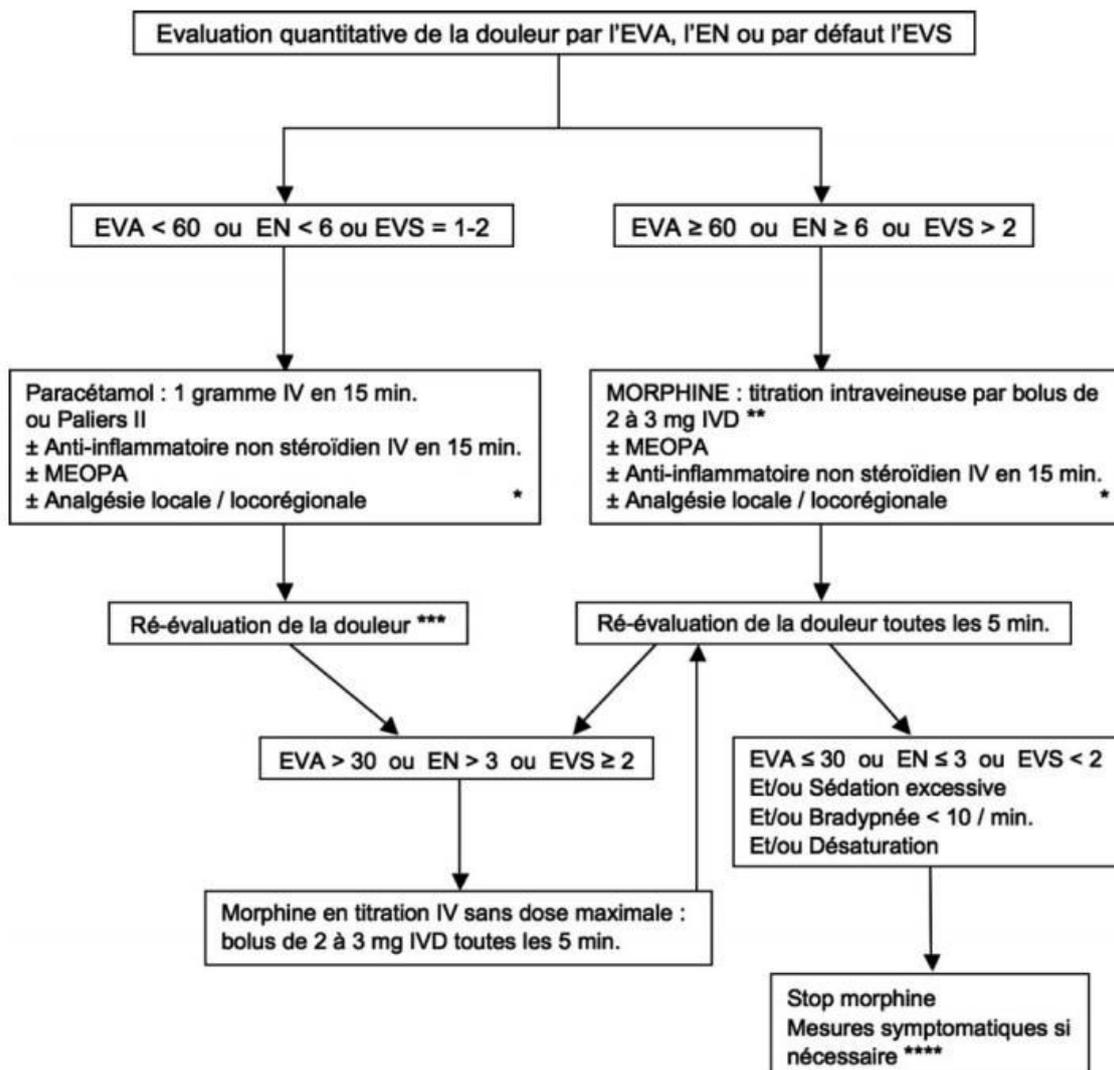
13. Cousin M. Le cent cinquantième du chloroforme. Un agent anesthésique plus merveilleux et terrible encore que l'éther. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 déc 1997;16(8):1037-44.
14. Tomlin PJ. Methoxyflurane. *Br J Anaesth*. sept 1965;37(9):706-9.
15. Millar RA, Morris ME. A study of methoxyflurane anaesthesia. *Can Anaesth Soc J*. mai 1961;8:210-5.
16. Mazze RI. Methoxyflurane revisited: tale of an anesthetic from cradle to grave. *Anesthesiology*. oct 2006;105(4):843-6.
17. Crandell WB, Pappas SG, Macdonald A. Nephrotoxicity associated with methoxyflurane anesthesia. *Anesthesiology*. oct 1966;27(5):591-607.
18. Mazze RI, Shue GL, Jackson SH. Renal Dysfunction Associated With Methoxyflurane Anesthesia: A Randomized, Prospective Clinical Evaluation. *JAMA*. 12 avr 1971;216(2):278-88.
19. Cousins MJ, Mazze RI. Methoxyflurane nephrotoxicity. A study of dose response in man. *JAMA*. 24 sept 1973;225(13):1611-6.
20. Kharasch ED, Schroeder JL, Liggitt HD, Ensign D, Whittington D. New insights into the mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity and implications for anesthetic development (part 2): Identification of nephrotoxic metabolites. *Anesthesiology*. oct 2006;105(4):737-45.
21. Mazze RI, Cousins MJ. Biotransformation of methoxyflurane. *Int Anesthesiol Clin*. 1974;12(2):93-105.
22. Kharasch ED. Metabolism and toxicity of the new anesthetic agents. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1996;47(1):7-14.
23. Kharasch ED. Adverse drug reactions with halogenated anesthetics. *Clin Pharmacol Ther*. juill 2008;84(1):158-62.
24. Porter KM, Dayan AD, Dickerson S, Middleton PM. The role of inhaled methoxyflurane in acute pain management. *Open Access Emerg Med OAEM*. 2018;10:149-64.
25. Tomi K, Mashimo T, Tashiro C, Yagi M, Pak M, Nishimura S, et al. Alterations in pain threshold and psychomotor response associated with subanaesthetic concentrations of inhalation anaesthetics in humans. *Br J Anaesth*. juin 1993;70(6):684-6.
26. Pentrox® (methoxyflurane) Australian Healthcare Professional Resources [Internet]. Medical Developments International. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: www.medicaldev.com/pdf_files/Products_Pain_Relief_Healthcare_Professionals_Medical/Pentrox_Product%20Information%20sheet.pdf
27. Crankshaw D, Eagle A, Komesaroff D. Methoxyflurane dosage with the pentrox inhaler for analgesia during short painful procedures. *Anaesth Intensive Care J*. 2004;32:428.

28. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de Transparence - PENTHROX, méthoxyflurane, anesthésique pour antalgie d'urgence [Internet]. 2016 [cité 21 janv 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2730794/fr/penthrox-methoxyflurane-anesthesique-pour-antalgie-d-urgence
29. Coffey F, Dissmann P, Mirza K, Lomax M. Methoxyflurane Analgesia in Adult Patients in the Emergency Department: A Subgroup Analysis of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (STOP!). *Adv Ther.* nov 2016;33(11):2012-31.
30. Dayan AD. Analgesic use of inhaled methoxyflurane: Evaluation of its potential nephrotoxicity. *Hum Exp Toxicol.* janv 2016;35(1):91-100.
31. Ruff R, Kerr S, Kerr D, Zalberg D, Stevens J. Occupational exposure to methoxyflurane administered for procedural sedation: an observational study of 40 exposures. *Br J Anaesth.* juin 2018;120(6):1435-7.
32. Fabbri A, Carpinteri G, Ruggiano G, Bonafede E, Sblendido A, Farina A, et al. Methoxyflurane Versus Standard of Care for Acute Trauma-Related Pain in the Emergency Setting: Protocol for a Randomised, Controlled Study in Italy (MEDITA). *Adv Ther.* janv 2019;36(1):244-56.
33. Babl F, Barnett P, Palmer G, Oakley E, Davidson A. A pilot study of inhaled methoxyflurane for procedural analgesia in children. *Paediatr Anaesth.* févr 2007;17(2):148-53.
34. Nguyen NQ, Toscano L, Lawrence M, Moore J, Holloway RH, Bartholomeusz D, et al. Patient-controlled analgesia with inhaled methoxyflurane versus conventional endoscopist-provided sedation for colonoscopy: a randomized multicenter trial. *Gastrointest Endosc.* déc 2013;78(6):892-901.
35. Nguyen NQ, Toscano L, Lawrence M, Phan V-A, Singh R, Bampton P, et al. Portable inhaled methoxyflurane is feasible and safe for colonoscopy in subjects with morbid obesity and/or obstructive sleep apnea. *Endosc Int Open.* oct 2015;3(5):E487-493.
36. Spruyt O, Westerman D, Milner A, Bressel M, Wein S. A randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of methoxyflurane for procedural pain of a bone marrow biopsy. *BMJ Support Palliat Care.* déc 2014;4(4):342-8.
37. Lee C, Woo HH. Current methods of analgesia for transrectal ultrasonography (TRUS)-guided prostate biopsy -- a systematic review. *BJU Int.* mars 2014;113 Suppl 2:48-56.
38. Grummet J, Huang S, Konstantatos A, Frydenberg M. The « green whistle »: a novel method of analgesia for transrectal prostate biopsy. *BJU Int.* déc 2012;110 Suppl 4:85-8.
39. Huang S, Pepdjonovic L, Konstantatos A, Frydenberg M, Grummet J. Pentrox alone versus Pentrox plus periprostatic infiltration of local analgesia for analgesia in transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *ANZ J Surg.* mars 2016;86(3):139-42.
40. Wasiak J, Mahar PD, Paul E, Menezes H, Spinks AB, Cleland H. Inhaled methoxyflurane for pain and anxiety relief during burn wound care procedures: an Australian case series. *Int Wound J.* févr 2014;11(1):74-8.

41. Gaskell AL, Jephcott CG, Smithells JR, Sleight JW. Self-administered methoxyflurane for procedural analgesia: experience in a tertiary Australasian centre. *Anaesthesia*. avr 2016;71(4):417-23.

VII. ANNEXES

Annexe 1 : Recommandations formalisées d'experts 2010 : sédation et analgésie en structure d'urgence (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999)



* Respect des contre-indications respectives de chaque molécule et/ou technique.

** Dose de charge de morphine possible sous couvert d'une présence médicale permanente et prolongée : bolus initial de 0,05 à 0,10 mg/kg IVD à adapter selon l'âge et le terrain du patient.

*** Délai de ré-évaluation de la douleur en fonction du type d'antalgique administré.

**** Stimulation et/ou assistance ventilatoire et/ou Naloxone IV.

Annexe 2 : Consignes de préparation et d'utilisation de PENTHROX®

Mode d'administration

Les instructions pour la préparation de l'inhalateur PENTHROX et pour la bonne administration sont présentées ci-dessous.



1. Vérifiez que la chambre de Charbon Actif (CA) est insérée dans l'orifice du diffuseur sur le haut de l'inhalateur PENTHROX.



2. Dévissez le bouchon du flacon à la main. Vous pouvez également utiliser la base de l'inhalateur PENTHROX pour desserrer le bouchon en effectuant un demi-tour. A la main, séparez l'inhalateur du flacon et enlevez le bouchon.



3. Inclinez l'inhalateur PENTHROX à 45° et versez la totalité du flacon dans la base de l'inhalateur tout en le faisant tourner.



4. Mettez la dragonne autour du poignet du patient. Le patient inhale à travers l'embout buccal de l'inhalateur PENTHROX pour obtenir un effet antalgique. Les premières inspirations doivent être légères puis le patient peut respirer normalement à travers l'inhalateur.



5. Le patient expire dans l'inhalateur PENTHROX. La vapeur expirée passe à travers la chambre de Charbon Actif pour adsorber le méthoxyflurane expiré.



6. Si un effet antalgique plus puissant est nécessaire, le patient peut boucher avec son doigt l'orifice du diffuseur sur la chambre de Charbon Actif, pendant l'inspiration.



7. Il doit être indiqué au patient d'inhaler de façon intermittente pour atteindre une antalgie adéquate. Une inhalation continue réduira la durée d'utilisation. La dose minimale efficace pour obtenir l'antalgie doit être administrée.



8. Remettez le bouchon sur le flacon de PENTHROX. Mettez l'inhalateur PENTHROX et le flacon usagés dans le sac en plastique fermé hermétiquement et jetez-le conformément à la réglementation en vigueur.

Annexe 3 : Association Pentrox[®] et Δ relatif EN \leq -50% : régression logistique univariée +/- pondération

Penthrox [®]	Analyse univariée sans pondération			Analyse univariée pondérée par IPTW		
	N event/N (%)	OR (IC 95%)	valeur p	N event/N (%)	OR (IC 95%)	valeur p
NON (réf.)	27/64 (42.2 %)	1.00	-	24.1/59.0 (40.8 %)	1.00	-
Oui	68/121 (56.2 %)	1.76 (0.95 - 3.24)	0.071	72.3/125.0 (57.8 %)	1.99 (1.06 - 3.74)	0.031

Annexe 4 : Vérification de l'équilibre des variables avant et après pondération

Variables	Avant pondération				Après pondération			
	Groupe n° 1 « Avant »	Groupe n° 2 « Après »	ASMD	Valeur <i>p</i> *	Groupe n° 1 « Avant »	Groupe n° 2 « Après »	ASMD	Valeur <i>p</i> *
Somme des poids	64	121			59.0	125.0		
Age	52.1 ± 24.5	44.6 ± 19.0	34.1	0.023	50.9 ± 22.2	47.7 ± 19.8	14.9	0.33
Homme	38 (59.4 %)	69 (57.0 %)	4.8	0.76	32.5 (55.1 %)	70.3 (56.3 %)	2.3	0.88
Antécédents								
Cardiopathie	23 (35.9 %)	19 (15.7 %)	47.5	0.002	17.6 (29.8 %)	28.5 (22.8 %)	16.1	0.31
Respiratoire	2 (3.1 %)	4 (3.3 %)	1.0	0.95	2.8 (4.7 %)	3.5 (2.8 %)	10.0	0.52
Maladie rénales chron.	3 (4.7 %)	0 (0.0 %)	31.4	0.011	1.3 (2.2 %)	0.0 (0.0 %)	21.2	0.085
Troubles cognitifs	4 (6.2 %)	0 (0.0 %)	36.5	0.003	1.8 (3.0 %)	0.0 (0.0 %)	24.9	0.043
Hépatopathie	1 (1.6 %)	1 (0.8 %)	6.8	0.65	0.6 (1.0 %)	1.0 (0.8 %)	2.2	0.89
Diabète	4 (6.2 %)	5 (4.1 %)	9.6	0.53	2.3 (4.0 %)	4.2 (3.4 %)	3.1	0.84
Alcoolisme chronique	4 (6.2 %)	3 (2.5 %)	18.5	0.21	2.2 (3.7 %)	3.1 (2.5 %)	6.7	0.67
Diagnostic principal								
Brûlure 2nd degré	2 (3.1 %)	2 (1.7 %)	9.7	0.52	3.1 (5.2 %)	0.9 (0.7 %)	26.9	0.058
Contusion, hématome	14 (21.9 %)	12 (9.9 %)	33.1	0.030	9.6 (16.3 %)	19.3 (15.4 %)	2.3	0.88
Entorse	2 (3.1 %)	9 (7.4 %)	19.4	0.21	4.2 (7.1 %)	7.6 (6.1 %)	4.2	0.79
Fracture bassin/hanche	7 (10.9 %)	6 (5.0 %)	22.2	0.14	5.0 (8.5 %)	8.8 (7.0 %)	5.4	0.73
Fracture ceinture scapul.	0 (0.0 %)	10 (8.3 %)	42.4	0.003	0.0 (0.0 %)	8.6 (6.9 %)	38.5	0.009
Fracture cheville	1 (1.6 %)	6 (5.0 %)	19.2	0.22	2.0 (3.4 %)	6.3 (5.0 %)	7.8	0.62
Fracture du poignet	2 (3.1 %)	6 (5.0 %)	9.3	0.55	3.4 (5.8 %)	4.8 (3.9 %)	9.1	0.56
Fracture Os long	0 (0.0 %)	13 (10.7 %)	49.1	0.0007	0.0 (0.0 %)	13.0 (10.4 %)	48.3	0.001
Fracture pied/orteil	1 (1.6 %)	2 (1.7 %)	0.7	0.96	1.0 (1.7 %)	2.2 (1.8 %)	0.3	0.99
Fracture vertébrale	1 (1.6 %)	3 (2.5 %)	6.5	0.68	2.5 (4.2 %)	3.0 (2.4 %)	10.3	0.50
Fracture(s) costale(s)	3 (4.7 %)	0 (0.0 %)	31.4	0.011	5.4 (9.2 %)	0.0 (0.0 %)	44.9	0.0004
Lombalgies	0 (0.0 %)	2 (1.7 %)	18.3	0.19	0.0 (0.0 %)	2.0 (1.6 %)	17.9	0.22
Luxation de l'épaule	6 (9.4 %)	35 (28.9 %)	51.3	0.001	7.9 (13.3 %)	28.7 (23.0 %)	25.3	0.11
Luxation de la hanche	3 (4.7 %)	4 (3.3 %)	7.1	0.64	2.8 (4.7 %)	3.2 (2.5 %)	11.6	0.45
Luxation de la rotule	0 (0.0 %)	1 (0.8 %)	12.9	0.36	0.0 (0.0 %)	1.1 (0.9 %)	13.1	0.36
Luxation du coude	1 (1.6 %)	5 (4.1 %)	15.5	0.32	0.7 (1.2 %)	4.8 (3.9 %)	17.3	0.28
Luxation du doigt	0 (0.0 %)	2 (1.7 %)	18.3	0.19	0.0 (0.0 %)	2.2 (1.7 %)	18.7	0.20
Plaie(s)	2 (3.1 %)	1 (0.8 %)	16.6	0.25	3.4 (5.7 %)	0.8 (0.6 %)	29.4	0.037
Polytraumatisé	7 (10.9 %)	1 (0.8 %)	44.0	0.001	3.0 (5.1 %)	3.9 (3.1 %)	10.0	0.52
Traumatisme crânien	12 (18.8 %)	1 (0.8 %)	63.3	<0.0001	5.0 (8.5 %)	3.9 (3.1 %)	23.3	0.12
Antalgique de palier 1	38 (59.4 %)	66 (54.5 %)	9.8	0.53	33.4 (56.6 %)	67.8 (54.3 %)	4.6	0.77
Antalgique de palier 2	20 (31.2 %)	27 (22.3 %)	20.3	0.19	17.5 (29.6 %)	28.9 (23.1 %)	14.8	0.35

Variables	Avant pondération				Après pondération			
	Groupe n° 1 « Avant »	Groupe n° 2 « Après »	ASMD	Valeur <i>p</i> *	Groupe n° 1 « Avant »	Groupe n° 2 « Après »	ASMD	Valeur <i>p</i> *
Antalgique de palier 3	16 (25.0 %)	30 (24.8 %)	0.5	0.98	17.8 (30.2 %)	34.9 (28.0 %)	4.8	0.76
Kétamine	5 (7.8 %)	11 (9.1 %)	4.6	0.77	7.5 (12.7 %)	13.2 (10.6 %)	6.7	0.67
Midazolam	3 (4.7 %)	10 (8.3 %)	14.6	0.35	4.7 (8.0 %)	12.0 (9.6 %)	5.4	0.73
Propofol	1 (1.6 %)	3 (2.5 %)	6.5	0.68	0.5 (0.9 %)	3.1 (2.5 %)	12.8	0.42
EN entrée	6.0 ± 2.3	7.4 ± 1.9	64.5	<0.0001	6.5 ± 2.2	7.0 ± 2.0	22.5	0.15
TAS entrée	139.1 ± 30.7	136.5 ± 23.1	9.4	0.53	137.2 ± 28.8	137.3 ± 23.5	0.6	0.97
TAD entrée	78.7 ± 14.6	76.8 ± 15.6	12.4	0.42	78.9 ± 13.1	77.4 ± 15.5	10.2	0.53
FC entrée	83.9 ± 17.3	81.6 ± 16.0	14.2	0.35	84.9 ± 17.4	82.7 ± 16.0	13.3	0.39
FR entrée	17.8 ± 5.4	16.4 ± 5.0	27.6	0.13	18.4 ± 6.0	17.0 ± 5.3	25.5	0.16
SpO2 entrée	96.5 ± 2.3	97.5 ± 2.3	39.7	0.012	96.9 ± 2.2	97.1 ± 2.4	12.1	0.46

* Test de Wilcoxon pour les variables continues, test exact de Fisher pour les variables catégorielles

Annexe 5 : protocole de prescription antalgique anticipée

SAU Nancy	PRESCRIPTION ANTICIPEE D'ANTALGIQUE IDE	Version 8.0 mise a jour avril 2018 Première mise en œuvre : fév 2009
Rédaction	Relecture	Validation
Dr Ph ATAIN-KOUADIO : PH référent douleur M. SCHLACHTER: cs SU ??? (une IOA) : IDE SU	Bureau filières urgences	Dr L. NACE : Chef de Service SU I. CASTIN : CSS pôle U.R.M.

<p><input checked="" type="checkbox"/> 1) Patient adulte (<i>Age ≥ 18 ans</i>) et Echelle Numérique douleur (<i>EN</i>) ≤ 6</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 2) Petits moyens mis en œuvre => <i>position d'attente, immobilisations, glace ...</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 3) Absence de pathologie faisant l'objet d'un protocole spécifique (<i>AVC, colique néphrétique, glaucome, sd coronarien...</i>)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 5) Absence de contre indication à l'application du protocole antalgique par IOA:</p> <ul style="list-style-type: none"> * allergie à la classe (tramadol ou paracetamol) -----> avis médecin * troubles de la conscience -----> avis médecin * intoxication médicamenteuse -----> avis médecin * troubles de la déglutition -----> avis médecin * douleur abdominale et/ou thoracique -----> avis médecin * insuffisance rénale ou hépatique sévère -----> avis médecin * épilepsie (crise récente ou post critique) -----> avis médecin * grossesse ou allaitement-----> avis médecin <p><input checked="" type="checkbox"/> 4) vérifier l'absence de prise d'antalgique de la même classe dans les 4 h qui précèdent (cf liste annexe 1: CONTRAMAL, MONOCRIXO, TOPALGIC, TRAMADOL, IXPRI, ZALDIAR, ZAMUDOL, ZUMALGIC.....)</p>



0 < EN ≤ 4 et demande patient		4 < EN ≤ 6
PARACETAMOL Orodispersible *		TRAMADOL** +/- PARACETAMOL
* (max = 15mg/kg) <i>ex doliprane oro</i>		** (max 1 à 1,5 mg/kg) <i>si pas de prise de paracétamol</i>
		<i>moins de 4 h avant</i>
< 60 kg : (1x) 500 mg paracetamol OROdisp		< 60 kg : (1x) 50 mg tramadol // 1 cp IXPRI
60 à 100 kg : (2x) 500 mg paracetamol OROdisp		60 à 100 kg : (1x) 50 mg tramadol // 2 cp IXPRI
> 100 kg : (3x) 500 mg paracetamol OROdisp		> 100 kg : (2x) 50mg tramadol // 3 cp IXPRI
avec <u>contrôle de la prise immédiate</u>		
⇒ réévaluation entre 30 et 60 mn et si EN > 4-----> avis médical		
NB : pour la zone IOA continuer de saisir les données de la rubrique : "Evaluation de la douleur admission"		

Saisir le traitement administré dans le module de prescription de Résurgence

NB : la perspective d'une intervention chirurgicale même à court terme, ne CONTRE-INDIQUE PAS la prise d'antalgique per os avec une faible quantité d'eau.

RESUME DE LA THESE

Introduction : La lutte contre la douleur est une préoccupation majeure et un enjeu de santé publique. Sa prévalence est élevée. 90% des patients consultant le SAU pour un motif traumatologique aigu présentent une douleur. Le méthoxyflurane inhalé à faible dose, utilisé depuis 40 ans en Australie et Nouvelle-Zélande via le dispositif PENTHROX[®], a été récemment introduit en Europe pour le soulagement des douleurs d'origine traumatologie modérée à sévère. L'impact de son utilisation aux urgences en association au protocole d'antalgie standard n'est pas évalué à ce jour.

Méthodes : étude de type avant/après, monocentrique au Service d'Accueil des Urgences du CHRU de Nancy, entre juin et septembre 2018, incluant 188 patients présentant une douleur modérée à sévère d'origine traumatique à l'admission (64 traités avec un protocole d'antalgie standard et 121 avec du PENTHROX[®] associé au protocole standard).

Résultats : L'EN moyenne à l'entrée était plus importante pour les patients du groupe Pentrox (7.4 VS 6, $p < 0.0001$). L'utilisation du Pentrox permettait une diminution du score d'EN plus importante de 1.6 points ($p : 0.002$) et une diminution relative d'EN de -51% contre -38% ($p = 0.049$). Le temps de passage aux urgences était réduit de 2h35 si le méthoxyflurane était administré (3h55 contre 6h30, $p < 0.0001$).

Conclusions : Le méthoxyflurane est efficace et utile en association au protocole standard d'antalgie recommandé pour le traitement des douleurs d'origine traumatique chez les patients des urgences. Il permet une décharge précoce du service pour les patients efficacement et rapidement soulagés.

TITRE EN ANGLAIS : Efficacy of Methoxyflurane associated with Standard of Care for Acute Trauma-Related Pain in the Emergency Setting in Nancy Medical Centre.

MEDECINE D'URGENCE – année 2019

MOTS CLES : douleur, analgésie, antalgie, traumatologie, méthoxyflurane, pentrox, urgences.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
