

Retour d'expérience sur l'utilisation du méthoxyflurane aux urgences

Feedback on the Use of Methoxyflurane in the Emergency Department

M. Maignan · N. Termoz-Masson · D. Viglino

Reçu le 15 novembre 2017 ; accepté le 7 février 2018
© SFMU et Lavoisier SAS 2018

Résumé L'oligoanalgésie chez le patient traumatisé aux urgences est une situation fréquente du fait de la complexité de la prise en charge de la douleur. L'une des solutions les mieux décrites à ce problème est l'utilisation d'analgésiques dès l'admission du patient. Ce type de protocole est à privilégier notamment en cas de filière de prise en charge rapide au sein des urgences. Le méthoxyflurane est un éther halogéné volatil utilisé en médecine. Son inhalation produit une analgésie supérieure au placebo. Du fait de sa rapidité d'action, de sa facilité d'emploi et de ses propriétés antalgiques, le méthoxyflurane doit faire partie de l'arsenal des thérapeutiques antalgiques aux urgences. Aux urgences du CHU de Grenoble-Alpes, nous privilégions l'utilisation du méthoxyflurane au sein d'un protocole d'analgésie multimodale du patient adulte traumatisé. Dans cette indication, le méthoxyflurane permet d'amorcer l'analgésie et de faire le pont jusqu'à ce que les autres thérapeutiques soient efficaces.

Mots clés Méthoxyflurane · Douleur · Urgence · Traumatisme

Abstract Oligoanalgesia in trauma patients is a common situation in emergency department because of the complexity of pain management. One of the best-described solutions to this problem is the use of nurse-initiated protocol upon admission. This type of protocol is to be preferred especially in the case of fast track in the emergency department. Methoxyflurane is volatile halogenated ether used in medicine. Inhalation of this gas produces analgesia superior to placebo without serious adverse effects. Due to its rapidity

of action, its ease of use and its analgesic properties, methoxyflurane must be a part of the arsenal of analgic therapies in the Emergency Department. At Grenoble Alpes Emergency Department, we favor the use of methoxyflurane in a multimodal analgesia protocol of trauma in adult patients. In this indication, methoxyflurane is used to initiate analgesia and bridge until other analgesic therapies are effective.

Keywords Methoxyflurane · Pain · Emergency · Traumatism

Introduction

La douleur est le motif le plus fréquent de consultation aux urgences [1,2]. Plus spécifiquement, la douleur traumatique représente un véritable défi pour les services d'urgences, puisque 70 % des patients en milieu préhospitalier et 91 % des patients traumatisés aux urgences sont douloureux [3–5]. Pour lutter contre cette douleur par excès de nociception, les médecins urgentistes disposent d'un arsenal thérapeutique conséquent, en complément des techniques habituelles d'immobilisation et de cryothérapie [6–8]. L'anesthésie locorégionale s'avère utile dans des situations de plus en plus nombreuses [9,10]. Malgré cette multitude d'options thérapeutiques, l'oligoanalgésie est malheureusement fréquente aux urgences. Plus de 40 % des patients présentent une douleur significative à la sortie des urgences [3,5]. De plus, la moitié des patients traumatisés attendent au minimum une heure pour bénéficier d'un traitement antalgique [11]. Les barrières à une analgésie efficace sont bien décrites [12]. Une formation insuffisante des soignants et des médecins, l'existence trop rare de programmes d'évaluation de la qualité de l'analgésie, des craintes vis-à-vis de l'utilisation d'opiacés sont autant de freins à une analgésie adéquate du patient traumatisé [13,14]. La saturation des services d'urgences joue également un rôle prépondérant dans l'oligoanalgésie [11,15,16].

M. Maignan (✉) · N. Termoz-Masson · D. Viglino
Urgences Samu-Smur, CHU de Grenoble-Alpes,
F-38000 Grenoble, France
e-mail : mmaignan@chu-grenoble.fr

M. Maignan · D. Viglino
Laboratoire hypoxie physiopathologie,
Inserm U1042 et université de Grenoble-Alpes,
F-38000 Grenoble, France

La solution la mieux décrite pour optimiser l'analgésie aux urgences est l'utilisation de protocoles infirmiers [17–19]. Ces protocoles permettent d'initier l'analgésie dès l'accueil du patient, à l'admission [20]. Une revue systématique de l'impact de ces protocoles montre une augmentation de plus de 50 % des patients bénéficiant d'une analgésie adéquate et une réduction de 30 minutes du délai avant administration des antalgiques [21]. Ces protocoles reposent habituellement sur l'administration orale d'antalgiques à libération rapide. En effet, l'administration intraveineuse à l'accueil s'accompagne d'une augmentation du temps de triage incompatible avec les objectifs de soins et de fluidité des urgences [22]. Il s'agit là du principal écueil des protocoles infirmiers d'analgésie à l'accueil des urgences. L'administration orale d'antalgiques, même s'il s'agit de drogues à libération rapide, ne permet pas une analgésie efficace avant 20 à 30 minutes [23–26]. Or, la plupart des patients traumatisés bénins sont pris en charge au sein d'une filière de prise en charge rapide (*Fast Track*) [27]. Il est donc primordial qu'un antalgique d'action rapide, de l'ordre de quelques minutes, facile d'emploi, c'est-à-dire ne nécessitant pas d'accès intraveineux, et avec une bonne tolérance soit administré aux patients traumatisés dès leur admission aux urgences.

Description du méthoxyflurane

Le méthoxyflurane ($C_3H_4Cl_2F_2O$, poids moléculaire 164,97 g/mol) est un éther halogéné. Il se présente sous la forme d'un liquide clair, presque incolore [28]. Comme les autres halogénés, il est très volatil et a une odeur caractéristique. C'est l'inhalation de la forme gazeuse qui est utilisée en médecine. Le méthoxyflurane est rapidement absorbé au niveau pulmonaire et transporté par voie sanguine. Le coefficient de partage huile/gaz du méthoxyflurane est élevé, ce qui se traduit par une forte lipophilie et un possible stockage adipeux (les coefficients de partage du méthoxyflurane sont les suivants : eau/gaz : 4,5 ; sang/gaz : 13 ; huile/gaz : 825). Environ 40 % du méthoxyflurane est éliminé au niveau pulmonaire sous forme inchangée. Soixante pour cent du méthoxyflurane est métabolisé par le foie par déchloration et O-déméthylation. Ce métabolisme fait intervenir le système cytochrome P450 [29]. Les métabolites formés, notamment l'acide oxalique et les ions fluorures, sont éliminés par voie rénale et sont responsables de la néphrotoxicité du méthoxyflurane.

Le méthoxyflurane était initialement utilisé dans les années 1960 comme gaz anesthésique, mais il a été rapidement abandonné aux États-Unis et en France en raison de sa fréquente néphrotoxicité et de plus rares cas d'hépatotoxicité [30–32]. Aux doses anesthésiques, la concentration sérique de méthoxyflurane est de l'ordre de 10 à

30 mg/100 ml, induisant la production de 40 à 175 $\mu\text{mol/l}$ d'ions fluorures [33]. Or il existe une relation dose dépendante de la néphrotoxicité du méthoxyflurane de par l'augmentation de la concentration d'ions fluorures notamment [34]. Ainsi l'utilisation de ce gaz aux doses et aux durées d'exposition anesthésiques a été abandonnée au profit d'autres gaz halogénés moins métabolisés [35]. Néanmoins, le méthoxyflurane continue à être utilisé en Australie et en Nouvelle-Zélande, à des doses moindres et à des durées limitées d'administration, en raison de ses propriétés analgésiques [32,36].

Bien qu'incomplètement décrites, les propriétés antalgiques du méthoxyflurane semblent liées essentiellement à une interaction avec les récepteurs NMDA postsynaptiques [31,36]. L'analgésie serait également liée à l'action du méthoxyflurane sur les concentrations de deux neurotransmetteurs, la substance P et la β endorphine, au niveau du système nerveux central [37,38]. Lors de l'utilisation à visée analgésique, les concentrations sériques induisent une production d'ions fluorures inférieure ou égale à 10 $\mu\text{mol/l}$. Dans cette indication, la concentration d'ions fluorures est donc bien inférieure à la limite supérieure de sécurité (40 $\mu\text{mol/l}$) et au seuil toxique clinique (90 $\mu\text{mol/l}$) [32].

Le méthoxyflurane est distribué en France sous le nom commercial de Pentrox[®] (Mundipharma, Paris, France). Chaque dispositif de Pentrox[®] contient 3 ml de méthoxyflurane (Fig. 1). La préparation du dispositif avant utilisation consiste à imbiber la mèche en polypropylène contenue dans l'inhalateur des 3 ml de liquide contenu dans le flacon. Le dispositif est ensuite donné au patient conscient avec pour consigne d'inspirer et d'expirer dans le dispositif. En effet, le flux expiratoire est dirigé vers une chambre de charbon qui piège le méthoxyflurane exhalé. Le patient respire donc dans le dispositif à la fréquence et à la vitesse qu'il désire, pour obtenir l'antalgie souhaitée. Il s'agit donc d'une véritable autotitration. Si le patient respire en continu dans le



Fig. 1 Dispositif Pentrox[®] (Mundipharma, Paris, France) d'administration du méthoxyflurane

dispositif, la totalité du méthoxyflurane est consommée en 30 minutes environ. En cas de respiration discontinuée dans le dispositif, la totalité du méthoxyflurane est consommée ou évaporée en une heure. Il est conseillé d'administrer la plus petite dose efficace.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France repose sur l'indication thérapeutique suivante : « soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients » [39]. Les contre-indications d'utilisation sont décrites dans le tableau 1. La commission de transparence de la Haute Autorité de santé déclare que « le service médical rendu est modéré compte tenu de l'efficacité du méthoxyflurane démontrée versus placebo chez des patients ayant majoritairement une douleur d'intensité modérée et de l'absence d'étude de qualité méthodologique suffisante l'ayant comparé aux autres antalgiques actuellement disponibles » [39]. En outre, « le Pentrox[®] n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antalgiques disponibles dans le soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients » [39]. L'avis de la commission de transparence souligne que « du fait de l'absence de comparaison directe de qualité méthodologique satisfaisante, il n'est pas possible de situer le méthoxyflurane par rapport aux alternatives antalgiques disponibles » [39]. Cet avis résume parfaitement le sentiment des médecins urgentistes aujourd'hui : les propriétés analgésiques du méthoxyflurane ne sont plus à démontrer, mais quelle est la place de ce médicament au sein de l'arsenal antalgique dont nous disposons ?

Tableau 1 Contre-indications du méthoxyflurane

Utilisation en tant qu'agent anesthésique Hypersensibilité au méthoxyflurane ou à tout autre anesthésique fluoré Hyperthermie maligne : hyperthermie maligne connue ou prédisposition génétique du patient ou antécédents d'effets indésirables graves du patient ou dans sa famille Antécédents de signes de lésions hépatiques après utilisation de méthoxyflurane ou après une anesthésie par un hydrocarbure halogéné Atteinte rénale cliniquement significative Altération du niveau de conscience quelle qu'en soit la cause, y compris traumatisme crânien, consommation de drogues ou d'alcool Évidence clinique d'une instabilité cardiovasculaire Évidence clinique d'une dépression respiratoire
--

Quelle expérience clinique pour le méthoxyflurane aux urgences ?

L'étude princeps de l'AMM du méthoxyflurane concernant l'efficacité du traitement (étude STOP) a porté sur 300 patients traumatisés [40]. Cette étude était randomisée multicentrique, en double insu, *versus* placebo. Son objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à court terme du méthoxyflurane dans le traitement de la douleur aiguë chez les patients arrivant aux urgences avec un traumatisme mineur.

Trois cents patients ont été inclus : 210 adultes et 90 adolescents âgés de 12 à 17 ans (à noter que l'indication validée par l'AMM de Pentrox[®] ne concerne que le soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients). Les critères d'inclusion étaient : âge supérieur ou égal à 12 ans ; admission dans un service d'urgence avec un traumatisme mineur défini par une blessure ou une lésion telles qu'une fracture, une lacération, une brûlure, une luxation, une contusion ou une plaie due à un corps étranger ; score de douleur supérieur ou égal à 4 et inférieur ou égal à 7 sur l'échelle de cotation numérique (EN) au moment de l'admission.

Parmi les 300 patients éligibles, 149 ont reçu du méthoxyflurane et 149 un placebo selon une randomisation 1:1. Les patients recevaient un inhalateur contenant 3 ml de méthoxyflurane ou 5 ml de placebo dès que possible après inclusion et évaluation initiale. Un deuxième inhalateur contenant également 3 ml de méthoxyflurane ou 5 ml de placebo (selon le groupe de traitement) n'était fourni au patient que s'il en faisait la demande. Les patients étaient suivis pendant une durée allant jusqu'à 16 jours, incluant un suivi de la tolérance pendant les 14 jours post-traitement. Dans la mesure où tous les patients ont reçu le traitement correspondant à leur randomisation et qu'une évaluation est disponible pour tous les patients ayant reçu une dose de méthoxyflurane ou de placebo, les populations pour l'analyse de la tolérance et en intention de traiter (ITT) étaient les mêmes.

L'intensité de la douleur était évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) à l'état basal puis 5, 10, 15, 20 et 30 minutes après le début de l'inhalation du traitement de l'étude. Elle était ensuite évaluée toutes les 30 minutes jusqu'à ce qu'un traitement de secours soit administré ou jusqu'à la sortie du patient des urgences.

Le critère principal de l'étude STOP était la variation de l'intensité de la douleur évaluée par une EVA entre les deux bras à 5, 10, 15 et 20 minutes après le début de la prise du méthoxyflurane ou du placebo (analyse en ITT). Les critères secondaires étaient : début de soulagement (médiane et nombre d'inhalations nécessaires), pourcentage de patients

bénéficiant d'une amélioration de l'EVA supérieure ou égale à 30 %, recours au traitement de secours, évaluation de la performance globale du traitement, tolérance au méthoxyflurane.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT) étaient similaires dans les deux groupes de traitement. L'âge moyen des participants était de 29 ± 16 ans. Les blessures des patients à l'inclusion étaient également similaires dans les deux groupes. Le score EVA était en moyenne de $64,8 \pm 16,7$ et $64,0 \pm 16,8$ pour les groupes méthoxyflurane et placebo, respectivement.

Dans l'ensemble, concernant la variation de l'EVA par rapport à l'état basal (critère principal), il a été observé une différence significative entre le groupe méthoxyflurane et le groupe placebo. L'effet thérapeutique global de méthoxyflurane sur 20 minutes de traitement a été estimé à $-15,1$ mm (IC 95 % : $-19,2$ à $-11,0$ mm ; $p < 0,001$). L'effet maximal sur la douleur a été observé à 15 ± 18 min.

Les résultats suivants concernent les critères secondaires. Le délai médian du début de soulagement a été de quatre minutes (IC 95 % : 2,0–5,0) dans le groupe méthoxyflurane *versus* dix minutes (IC 95 % : 5,0–12,0) dans le groupe placebo. Le début du soulagement est apparu au cours des 10 premières inhalations pour 84,6 % (126 patients) des patients du groupe méthoxyflurane *versus* 51 % (76 patients) des patients du groupe placebo. Une analyse a été effectuée sur les patients répondeurs, définis par une amélioration minimale de 30 % à partir de la valeur initiale de l'EVA. Les résultats de cette analyse ont indiqué que le pourcentage de répondeurs était significativement plus élevé dans le groupe méthoxyflurane par rapport au groupe placebo à chaque intervalle de temps et plus de 60 % des patients étaient répondeurs avec le méthoxyflurane à 15 et 20 minutes. Le recours à un traitement de secours pendant les 20 premières minutes était significativement moins fréquent dans le groupe méthoxyflurane : deux patients (1 %) vs

25 patients (17 %) dans le groupe placebo ; $p = 0,0002$. Sur une échelle de performance globale, les patients, les médecins et les infirmières ont jugé le méthoxyflurane mieux que le placebo ($p < 0,001$). Le méthoxyflurane a été jugé « bon, très bon ou excellent » dans plus de 80 % des cas.

Les événements indésirables les plus fréquents (Tableau 2) dans les deux groupes de traitement ont été les céphalées et les sensations vertigineuses. La proportion de patients ayant eu un événement indésirable pendant le traitement a été plus importante dans le groupe méthoxyflurane (59 %) que dans le groupe placebo (41 %). Les résultats n'ont montré aucun signe de néphrotoxicité ni d'hépatotoxicité associées à l'utilisation de méthoxyflurane. Le seul événement indésirable grave survenu sous traitement a été observé dans le groupe méthoxyflurane, mais n'était pas lié au traitement de l'étude (infection des voies aériennes inférieures ayant nécessité une hospitalisation).

De futures études devront confirmer la non-infériorité du méthoxyflurane par rapport à d'autres produits, et l'utilisation du méthoxyflurane dans des protocoles d'analgésie multimodale reste à évaluer. Une analgésie multimodale basée sur l'utilisation de traitements dont l'efficacité est séquentielle pourrait être intéressante.

Expérience du méthoxyflurane dans le service d'urgences du CHU Grenoble Alpes

Dès le premier trimestre 2017, nous avons souhaité intégrer le méthoxyflurane à notre protocole infirmier d'analgésie à l'accueil. Ce protocole a été écrit conjointement avec le Comité de lutte contre la douleur de notre CHU en 2013. L'objectif de ce protocole est de proposer des antalgiques et analgésiques dès l'accueil du patient, en fonction de l'intensité de sa douleur (Tableau 3). Les traitements proposés sont adaptés selon trois niveaux de douleur : faible, intense

Tableau 2 Effets indésirables du méthoxyflurane	
Classification pas système-organe (MedDRA*)	Fréquents ($\geq 1/100 - 1 < 10$)
Affections du système nerveux	Amnésie, anxiété, dépression, sensations vertigineuses, dysarthrie, dysgueusie, euphorie, céphalées, neuropathie sensitive, somnolence
Affections cardiaques	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux
Affections gastro-intestinales	Sécheresse de la bouche, nausées
Affections générales	Sensation d'ivresse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Sudation
<p>Pour plus d'informations sur les effets indésirables peu fréquents ou rares, consultez le Résumé des Caractéristiques Produit. *MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dictionnaire Medical des Affaires Réglementaires) Actuellement, le méthoxyflurane fait l'objet d'un plan de gestion de risque.</p>	

Évaluation de la douleur	EN < 4 EVA < 40 Algo+ ≤ 2	4 ≤ EN < 6 40 ≤ EVA < 60 2 < Algo+ ≤ 4	EN ≥ 6 EVA ≥ 60 Algo+ ≥ 4
Traitements	Paracétamol 1 g	Paracétamol 1 g + opioïde fort	Paracétamol 1 g + opioïde fort
Si douleur traumatique de membre ou brûlure avec EVA ≥ 4 et absence de contre-indication		Méthoxyflurane : 1 flacon de 3 ml + antalgiques per os en fonction de l'intensité de douleur (lignes ci-dessus)	
EN : échelle verbale numérique ; EVA : échelle visuelle analogique ; Algo+ : échelle Algo+			

ou modérée. Nous avons choisi avec les algologues du CHU d'utiliser des opiacés forts à faibles dose. Ce choix était guidé par la bonne marge thérapeutique des opiacés et par la simplification du stockage des traitements à l'accueil. En effet, les opiacés à faible dose sont utilisés pour les douleurs modérées tandis que ces mêmes opiacés, à forte dose, sont utilisés pour les douleurs intenses.

Le méthoxyflurane a donc été ajouté à notre protocole infirmier, pour les patients traumatisés adultes. L'utilisation en pratique courante du méthoxyflurane aux urgences de notre CHU n'a pas bénéficié du soutien du laboratoire commercialisant le produit. Le méthoxyflurane n'est dispensé que pour les douleurs modérées à intenses (EN ≥ 4). Il est utilisé pour amorcer l'analgésie et pour faire « le pont » jusqu'à ce que les autres traitements per os soient efficaces (Fig. 2). Ce protocole d'analgésie est particulièrement intéressant pour les patients intégrant une filière de soins rapides avec réalisation par exemple de radiographies immédiatement après l'admission. Nous avons défendu ce protocole à la Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) de notre CHU. L'accueil a été favorable puisque notre démarche s'intègre dans une politique qualité de gestion de la douleur. Une analyse économique a été demandée à la pharmacie de notre hôpital pour évaluer

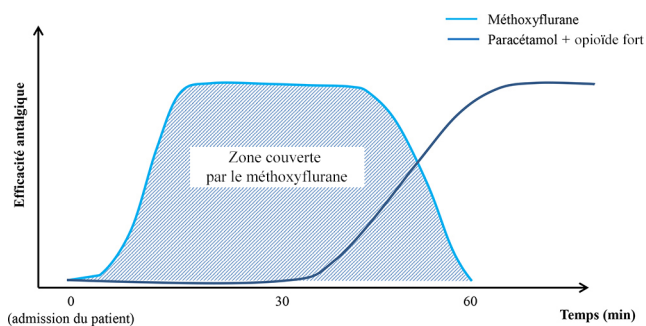


Fig. 2 Concept d'utilisation du méthoxyflurane aux urgences du CHU Grenoble Alpes Le méthoxyflurane agit rapidement et permet d'amorcer l'antalgie (zone hachurée, pic d'action en 15 min d'après l'étude STOP !). Il fait le pont jusqu'à ce que les autres antalgiques per os soient efficaces (pic d'action entre 30 et 60 min pour le paracétamol oral et la morphine orale)

les volumes de dispensation et les coûts finaux en comparaison à d'autres traitements. À la lecture de ces différents éléments, la COMEDIMS a donné son feu vert en février 2017 et cette autorisation a été renouvelée en novembre 2017.

En pratique, le méthoxyflurane est stocké à l'accueil des urgences, dans une zone de soins non ouverte au public dans une armoire sécurisée. Seuls les infirmiers ont accès aux dispositifs de Pentrox[®], lesquels sont stockés à côté des opiacés per os et du paracétamol. Après une évaluation systématique de la douleur (EVN) et si le patient remplit les conditions du protocole, un dispositif Pentrox[®] lui est remis. L'infirmier explique au patient que les premières inspirations peuvent provoquer un inconfort du fait de l'odeur du produit, mais que cette sensation disparaît rapidement. L'infirmier conseille donc au patient de prendre des inspirations faibles au début puis de respirer normalement dans le dispositif. Le patient entre ensuite en zone de soins avec son inhalateur de méthoxyflurane, et si besoin peut rejoindre la salle de radiographie. Après une heure ou à la fin de la prise en charge, le dispositif est jeté (déchet assimilable aux ordures ménagères). Nous avons choisi de ne dispenser qu'un seul dispositif de 3 ml par patient alors que l'AMM permet la prescription de deux fois 3 ml de méthoxyflurane. Étant donné que nous utilisons le méthoxyflurane pour amorcer l'analgésie, il ne nous paraît pas cohérent de renouveler la prescription de méthoxyflurane. Si le patient reste algique, d'autres traitements sont mis en place, à la discrétion du médecin (morphine par voie intraveineuse par exemple). Cela nous rappelle l'obligation de mesurer de façon répétée l'intensité de la douleur pour apprécier l'efficacité des mesures antalgiques.

Notre retour d'expérience sur l'utilisation du méthoxyflurane est bon. Nous avons dispensé plus de 500 dispositifs en neuf mois. Nous n'avons signalé aucun effet indésirable grave. Les deux effets indésirables non graves les plus fréquents semblent être les sensations vertigineuses ou ébrieuses et l'odeur lors des premières inspirations. Les retours qualitatifs sur l'utilisation du méthoxyflurane semblent bons tant d'un point de vue patient que soignant. Plusieurs infirmiers nous ont confié être très satisfaits de l'ajout du méthoxyflurane au protocole existant car l'action rapide du méthoxyflurane, mesurable en quelques minutes, est valorisante

pour l'infirmier d'accueil. Le patient est autonome dans l'utilisation du dispositif, ainsi il maîtrise son administration et sa fréquence ce qui semble être apprécié. Néanmoins, ces retours qualitatifs ne représentent que notre opinion et une étude qualitative de bonne méthodologie, par exemple avec entretien structuré des infirmiers et des patients est souhaitable. Nous réalisons actuellement une étude observationnelle pour mesurer précisément l'efficacité de notre protocole d'analgésie multimodale (autorisation CPP Sud Est 2017-A01706-47). Cette étude observationnelle a démarré neuf mois après les premières utilisations de méthoxyflurane dans notre service d'urgence. Elle est soutenue financièrement par le laboratoire commercialisant le Pentrox®. Le protocole de cette étude est disponible en ligne (clinicaltrials.gov NCT03380247). Deux cents patients adultes traumatisés bénins seront inclus. Le critère de jugement principal est la proportion de patients présentant une EVN inférieure ou égale à 3, 15 minutes après l'inclusion. Cette étude s'intéresse également à l'évolution de l'intensité de la douleur jusqu'à 60 minutes. La tolérance de l'association méthoxyflurane-paracétamol-oxycodone est aussi étudiée. Les résultats devraient être disponibles pour le premier semestre 2018 (Tableau 2).

Conclusion

L'analgésie du patient traumatisé est un problème complexe. Nous devons améliorer la prise en charge de la douleur aux urgences pour que les patients bénéficient d'une analgésie rapide, efficace et durable. Le méthoxyflurane est à intégrer dès maintenant dans l'arsenal des thérapeutiques antalgiques mises à disposition des urgentistes. Nous pensons que le méthoxyflurane doit être intégré dans des protocoles d'analgésie multimodale de par sa rapidité d'action et sa facilité d'utilisation, dès l'accueil des urgences. D'autres études seront nécessaires pour déterminer le rôle éventuel du méthoxyflurane dans l'analgésie sédation aux urgences.

Remerciements Nous remercions tous les infirmiers des urgences qui participent chaque jour à l'amélioration de la prise en charge de nos patients, notamment grâce au protocole infirmier d'analgésie dès l'accueil. Nous remercions également le Dr Caroline Maindet Dominici qui nous accompagne et nous soutient en tant que responsable du Comité de lutte contre la douleur du CHU Grenoble-Alpes. Enfin, nous remercions les Drs Magalie Baudrant et Christine Chevallier pour leur aide en tant que pharmaciennes au CHU de Grenoble-Alpes.

Liens d'intérêts : M. Maignan, D. Viglino et N. Termoz-Masson ont un lien d'intérêt avec le laboratoire Mundipharma qui commercialise le Pentrox® en France. Ils ont

bénéficié de financements de congrès. M. Maignan a reçu des émoluments pour expertise. Le protocole de recherche observationnelle conduit au CHU Grenoble-Alpes est financé par Mundipharma sans que cette entreprise n'ait accès aux données ni à l'exploitation des résultats.

Références

1. Cordell WH, Keene KK, Giles BK, et al (2002) The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am J Emerg Med* 20:165–9
2. Todd KH, Ducharme J, Choiniere M, et al (2007) Pain in the emergency department: results of the pain and emergency medicine initiative (PEMI) multicenter study. *J Pain* 8:460–6
3. Berben SAA, Meijs THJM, van Dongen RTM, et al (2008) Pain prevalence and pain relief in trauma patients in the Accident & Emergency department. *Injury* 39:578–85
4. Berben SAA, Schoonhoven L, Meijs THJM, et al (2011) Prevalence and relief of pain in trauma patients in emergency medical services. *Clin J Pain* 27:587–92
5. Albrecht E, Taffe P, Yersin B, et al (2013) Undertreatment of acute pain (oligoanalgesia) and medical practice variation in pre-hospital analgesia of adult trauma patients: a 10 yr retrospective study. *Br J Anaesth* 110:96–106
6. Todd KH (2017) A Review of current and emerging approaches to pain management in the emergency department. *Pain Ther* 6:193–202
7. Dijkstra BM, Berben SA, van Dongen RTM, Schoonhoven L (2014) Review on pharmacological pain management in trauma patients in (pre-hospital) emergency medicine in the Netherlands. *Eur J Pain* 18:3–19
8. Kuo CC, Lin CC, Lee WJ, Huang WT (2013) Comparing the antismelling and analgesic effects of three different ice pack therapy durations: a randomized controlled trial on cases with soft tissue injuries. *J Nurs Res* 21:186–94
9. Gadsden J, Warlick A (2015) Regional anesthesia for the trauma patient: improving patient outcomes. *Local Reg Anesth* 8:45–55
10. Choi JJ, Lin E, Gadsden J (2013) Regional anesthesia for trauma outside the operating theatre. *Curr Opin Anaesthesiol* 26:495–500
11. Pines JM, Hollander JE (2008) Emergency department crowding is associated with poor care for patients with severe pain. *Ann Emerg Med* 51:1–5
12. Berben SAA, Meijs THJM, van Grunsven PM, et al (2012) Facilitators and barriers in pain management for trauma patients in the chain of emergency care. *Injury* 43:1397–402
13. Motov SM, Khan AN (2008) Problems and barriers of pain management in the emergency department: Are we ever going to get better? *J Pain Res* 2:5–11
14. Neighbor ML, Honner S, Kohn MA (2004) Factors affecting emergency department opioid administration to severely injured patients. *Acad Emerg Med* 11:1290–6
15. Hwang U, Richardson L, Livote E, et al (2008) Emergency department crowding and decreased quality of pain care. *Acad Emerg Med* 15:1248
16. Sokoloff C, Daoust R, Paquet J, Chauny JM (2014) Is adequate pain relief and time to analgesia associated with emergency department length of stay? A retrospective study. *BMJ Open* 4: e004288
17. Pierik JGJ, Berben SA, Ijzerman MJ, et al (2016) A nurse-initiated pain protocol in the ED improves pain treatment in patients with acute musculoskeletal pain. *Int Emerg Nurs* 27:3–10

18. Ridderikhof ML, Schyns FJ, Schep NW, et al (2016) Emergency department pain management in adult patients with traumatic injuries before and after implementation of a nurse-initiated pain treatment protocol utilizing fentanyl for severe pain. *J Emerg Med* 52:417–25
19. Barksdale AN, Hackman JL, Williams K, Gratton MC (2016) ED triage pain protocol reduces time to receiving analgesics in patients with painful conditions. *Am J Emerg Med* 34:2362–6
20. Douma MJ, Drake CA, O'Dochartaigh D, Smith KE (2016) A pragmatic randomized evaluation of a nurse-initiated protocol to improve timeliness of care in an urban emergency department. *Ann Emerg Med* 68:546–52
21. Cabilan CJ, Boyde M (2017) A systematic review of the impact of nurse-initiated medications in the emergency department. *Australas Emerg Nurs J* 20:53–62
22. Fry M, Holdgate A (2002) Nurse-initiated intravenous morphine in the emergency department: Efficacy, rate of adverse events and impact on time to analgesia. *Emerg Med* 14:249–54
23. Viallon A, Marjolle O, Guyomarch P, et al (2007) Analgesic efficacy of orodispersible paracetamol in patients admitted to the emergency department with an osteoarticular injury. *Eur J Emerg Med* 14:337–42
24. Chaplin S, Zeppetella G (2010) Instanyl: intranasal fentanyl for treating breakthrough pain. *Prescriber* 21:40–2
25. Olson NZ, Otero AM, Marrero I, et al (2001) Onset of analgesia for liquigel ibuprofen 400 mg, acetaminophen 1,000 mg, ketoprofen 25 mg, and placebo in the treatment of postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 41:1238–47
26. Staahl C, Upton R, Foster DJR, et al (2008) Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of morphine and oxycodone concentrations and analgesic effect in a multimodal experimental pain model. *J Clin Pharmacol* 48:619–31
27. Oredsson S, Jonsson H, Rognes J, et al (2011) A systematic review of triage-related interventions to improve patient flow in emergency departments. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 19:43
28. Pubchem (2005) Methoxyflurane. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4116> (Dernier accès le 13 novembre 2017)
29. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE (1995) Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism. Intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology* 82:689–99
30. Mazze RI (1984) Fluorinated anaesthetic nephrotoxicity: an update. *Can Anaesth Soc J* 31:S16–S22
31. Grindlay J, Babl FE (2009) Review article: efficacy and safety of methoxyflurane analgesia in the emergency department and pre-hospital setting. *Emerg Med Australas* 21:4–11
32. Dayan A (2016) Analgesic use of inhaled methoxyflurane: evaluation of its potential nephrotoxicity. *Hum Exp Toxicol* 35:91–100
33. Cousins MJ, Mazze RI (1973) Methoxyflurane nephrotoxicity. A study of dose response in man. *JAMA* 225:1611–6
34. Mazze RI, Cousins MJ, Kosek JC (1972) Dose-related methoxyflurane nephrotoxicity in rats: a biochemical and pathologic correlation. *Anesthesiology* 36:571–87
35. Reichle FM, Conzen PF, Peter K (2002) Nephrotoxicity of halogenated inhalational anaesthetics: fictions and facts. *Eur Surg Res* 34:188–95
36. Tomi K, Mashimo T, Tashiro C, et al (1993) Alterations in pain threshold and psychomotor response associated with subanaesthetic concentrations of inhalation anaesthetics in humans. *Br J Anaesth* 70:684–6
37. Karuri AR, Agarwal RK, Engelking LR, Kumar MS (1998) Effects of halothane and methoxyflurane on regional brain and spinal cord substance P-like and beta-endorphin-like immunoreactivities in the rat. *Brain Res Bull* 45:501–6
38. Karuri AR, Engelking LR, Kumar MS (1998) Effects of halothane and methoxyflurane on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rat. *Brain Res Bull* 47:205–9
39. Haute Autorité de Santé (2016) Pentrox®. Avis de la Commission de Transparence de la Haute Autorité de santé. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15326_PENTHROX_PIC_INS_Avis2_CT15326.pdf (Dernier accès le 13 novembre 2017)
40. Coffey F, Wright J, Hartshorn S, et al (2014) STOP!: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. *Emerg Med J* 31:613–8