

Quoi de neuf pour le confort du patient ? En préhospitalier et aux urgences : nouvelles techniques (ALR, halogénés, morphiniques par voie intranasale)

Dr Fabien LEMOEL
Département Hospitalo-Universitaire de Médecine d'Urgence (DHUMU)
Hôpital Pasteur 2, CHU de Nice. 30 voie Romaine 06000 Nice.

Auteur correspondant : Dr Fabien LEMOEL
Email : lemoel.f@chu-nice.fr

Conflits d'intérêts : le Dr Fabien LEMOEL a perçu des honoraires des sociétés Teleflex® et Covidien® pour des conférences ou inscriptions à des congrès médicaux.

Points Essentiels

- Plus qu'une évidence éthique, la prise en charge de la douleur aux urgences (SAU) est aussi un défi organisationnel important : toujours plus de patients y consultent chaque année, alors que le personnel n'y est pas forcément en nombre suffisant.
- Malgré les audits, alertes et recommandations récentes, l'analgésie peut parfois être reléguée au second plan, derrière des soins jugés plus urgents.
- Toutefois, depuis quelques années, des essais cliniques rapportent les résultats d'organisations et techniques innovantes permettant d'espérer une certaine amélioration. Les protocoles anticipés douleur confiés aux infirmiers de la zone de tri du SAU en font partie, en montrant qu'ils diminuent le délai d'administration du premier antalgique, tout en étant efficaces et sécuritaires. Les voies d'abord dites alternatives, moins invasives donc plus faciles et rapides, se développent également.
- L'inhalation de méthoxyflurane est indiquée depuis peu en France pour la douleur traumatique modérée à sévère de l'adulte. Simple à administrer, ce gaz halogéné procure une analgésie en moins de 10 inhalations, ce qui permet d'adresser le patient directement au service d'imagerie depuis la zone de tri, et ainsi de gagner un temps considérable.
- L'inhalation de morphine par nébulisation via un masque aérosol classique semble également prometteuse et facile d'utilisation, mais manque encore de preuves scientifiques.
- Encore plus maîtrisable et simple d'administration, l'analgésie intranasale (IN) par fentanyl ou kétamine bénéficie maintenant d'un rationnel scientifique solide, et est donc devenue incontournable pour soulager la douleur sévère des enfants tout en leur évitant le traumatisme de la pose d'une perfusion en urgence.
- Chez l'adulte, le sufentanil IN est préférable, pour des raisons de poids corporel et donc de volume d'injection, plus compatible avec la capacité d'absorption de la muqueuse nasale. Enfin, lorsque les conditions d'exercice le permettent, l'anesthésie locorégionale (ALR) occupe une place importante en médecine d'urgence pour son efficacité et son aspect sécuritaire.

Introduction

L'analgésie-sédation en médecine d'urgence est une pratique importante, tant la douleur et l'anxiété sont fréquentes lorsque l'état du patient nécessite un passage au service d'accueil des urgences (SAU) ou l'intervention du SMUR (Service Mobile d'Urgence et Réanimation, unité mobile du SAMU). Toutes les étapes de la prise en charge du patient traumatisé en préhospitalier (relevage, immobilisation, brancardage, transport) et au SAU (transferts, radiographies, réduction de fracture ou de luxation) sont autant de circonstances pénibles que l'urgentiste doit anticiper et traiter efficacement, sans oublier l'importance de rassurer, expliquer, avoir une attitude bienveillante et positive. Les pathologies médicales sont également très souvent douloureuses, une étude multicentrique française récente [1] en témoignant : 76 % des patients consultant aux urgences se disent douloureux, et un patient sur 3 déclare une douleur sévère (plus de 60 sur 100 sur l'échelle visuelle analogique EVA). Améliorer le confort de tous ces patients est une évidence éthique indiscutable, et le moyen de faciliter leur prise en charge diagnostique et thérapeutique : un patient traumatisé bien analgésié sera plus facile à examiner et à mobiliser (pour les radiographies par exemple) qu'un patient mal soulagé, et demandera donc nécessairement moins de temps et de soins aux équipes soignantes. Mais il s'agit également d'un réel défi organisationnel pour les SAU, soumis à une pression toujours plus importante, un flux de patients en constante augmentation, et des moyens humains et matériels trop souvent inadéquats. Les SAU ont ainsi besoin de techniques d'administration moins invasives, plus faciles et plus adaptées pour un certain nombre de leurs patients. Pour la prise en charge de la douleur sévère (EVA > 60/100) par exemple, la titration morphinique intraveineuse (IV) est la technique analgésique de référence préconisée dans les recommandations formalisées d'experts (RFE) de 2010 [2]. Or, cette procédure est chronophage : dans les conditions idéales d'un protocole de recherche, il a été démontré qu'il faut en médiane 45 minutes [3] entre l'arrivée du patient aux urgences et le moment où celui-ci se déclare soulagé de sa douleur sévère (EVA < 40/100). Hors essai clinique, dans les conditions « réelles » et souvent difficiles d'un SAU, des délais beaucoup plus importants ont été rapportés, surtout en cas de flux saturant de patients [4,5]. Le constat de cette oligoanalgésie, terme employé pour la première fois en 1989 [6], a poussé les urgentistes à chercher des solutions et organisations innovantes, à développer des protocoles analgésiques anticipés et à tester des techniques d'administration dites alternatives, plus rapides mais tout aussi efficaces et sécuritaires que les méthodes habituelles. L'administration par voie intranasale et l'inhalation de gaz halogénés ou de morphiniques s'inscrivent dans ce

courant de pratiques nouvelles, moins invasives, moins chronophages et plus adaptées aux nombreuses contraintes des SAU. Quant au développement de l'anesthésie locorégionale (ALR) en médecine d'urgence, c'est certainement l'aspect sécuritaire qui prédomine et motive les équipes.

L'anesthésie locorégionale en médecine d'urgence

En médecine d'urgence, les techniques d'ALR prédominantes sont les blocs de la face (seulement quelques millilitres d'anesthésique pour suturer les plaies complexes du segment céphalique), et le bloc ilio-fascial (BIF). Le BIF est utilisé essentiellement pour les fractures de la diaphyse fémorale, mais également pour les fractures du col fémoral et les sutures complexes de la cuisse ou du genou. L'absence de sédation et le maintien d'une ventilation spontanée font de l'ALR une technique séduisante et sécuritaire, à privilégier systématiquement. Mais en préhospitalier notamment, l'ALR n'est pas toujours possible. En plus de ses contre-indications habituelles, le délai d'installation du BIF par exemple est fréquemment incompatible avec la rapidité nécessaire à la prise en charge du patient traumatisé, et au dégagement de la chaussée s'il s'agit d'un accident de circulation. L'installation du patient est souvent inadéquate (patient incarcéré dans son véhicule ou en attitude antalgique en flexion de hanche), et il est rare qu'une fracture fémorale soit la seule lésion traumatique douloureuse à prendre en charge. Tout ceci limite l'utilisation du BIF par les équipes du SAMU, mais au SAU en revanche, l'installation du patient étant meilleure et le délai d'efficacité souvent moins problématique, le BIF a une place importante. En Hollande, une étude récente [7] sur 64 patients présentant une fracture de l'extrémité supérieure du fémur a montré la faisabilité par les urgentistes d'un bloc fémoral à la ropivacaïne sous échoguidage, moyennant une journée de formation. Partant d'une EVA médiane à 80/100, ce travail montrait qu'en 30 minutes la médiane d'EVA des patients passait à 30/100. Certains SAU proposent maintenant, devant une forte suspicion clinique de fracture du col fémoral, de réaliser le bloc fémoral sous échoguidage avant même que le patient soit amené à la radiographie, ce qui permet de le soulager rapidement et de pouvoir réaliser l'imagerie confortablement, sans avoir recours aux morphiniques IV (mal tolérés par ces patients âgés).

Les protocoles anticipés d'analgésie dès la zone de tri des urgences

Dans le but d'améliorer la prise en charge des patients douloureux aux urgences et notamment de diminuer le délai d'administration du premier antalgique [8], certains SAU en France et ailleurs ont mis en place des protocoles anticipés confiés aux infirmières organisatrices de l'accueil (IOA) [8–10]. Ces protocoles permettent aux IOA, après avoir catégorisé le motif de recours et la gravité du patient, de lui délivrer en zone de tri un ou plusieurs antalgiques : du paracétamol per os (dont l'analgésie est efficace en une trentaine de minutes [11]) associé si besoin à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ou à de la morphine orale, l'oxycodone. Cette dernière a l'avantage d'avoir une forme orodispersible, et surtout de procurer en 30 minutes à la dose de 0,125 mg/kg une analgésie comparable à 0,01 mg/kg de morphine IV [12] mais sans risque de dépression respiratoire, et sans avoir à poser une perfusion (trop chronophage et donc impossible en zone de tri [13] dans les gros SAU).

Le tableau 1 illustre ce type de protocole anticipé IOA : en cas de douleur légère (EVA < 40/100), le patient peut recevoir dès la zone de tri 1 gramme de paracétamol per os. En cas de douleur modérée (EVA de 40 à 60 sur 100), l'IOA délivre 1 gramme de paracétamol et 5 mg d'oxycodone (qui correspond à 3 mg de morphine IV). Enfin, en cas de douleur sévère (EVA > 60/100), le paracétamol est associé à 10 mg d'oxycodone (5 mg si le patient est âgé de plus de 75 ans ou s'il pèse moins de 50 kg). Ainsi, les patients douloureux reçoivent s'ils le souhaitent un antalgique dès leur arrivée au SAU, ce qui leur donne la sensation d'être écoutés et pris en charge rapidement, ce qui diminue leur anxiété, et permet probablement de limiter la tension dans le service, voire de prévenir certains accès de violence.

L'inhalation de méthoxyflurane

Certains protocoles anticipés IOA [10] associent aux antalgiques précédents du méthoxyflurane, que le patient inhale dès la zone de tri et pendant toute la phase initiale de sa prise en charge (tableau 1). À petites doses, donc sans risque de néphrotoxicité, ce gaz halogéné procure une analgésie très rapide (médiane à 5 minutes) et a obtenu récemment en France son autorisation de mise sur le marché pour la douleur traumatique modérée à sévère de l'adulte. En Australie, le méthoxyflurane est utilisé en préhospitalier y compris chez l'enfant depuis les années 2000 [14,15]. Ses contre-indications sont les troubles de conscience, l'instabilité respiratoire ou cardiovasculaire, l'atteinte rénale sévère, un antécédent

d'hyperthermie maligne ou d'événement indésirable grave personnel ou familial après administration d'anesthésiques inhalés, ou encore un antécédent d'atteinte hépatique après administration de méthoxyflurane ou d'un autre halogéné. Les principaux effets indésirables de ce médicament sont l'odeur désagréable, les céphalées brèves et les vertiges.

D'après une étude récente contre placebo [16], en moins de 10 inhalations l'effet antalgique du méthoxyflurane s'installe, la réduction d'EVA est de 27,4 mm en 10 minutes (11,1 mm pour le placebo), et l'analgésie procurée par un flacon de 3 ml peut durer 1 heure en cas d'utilisation intermittente (30 minutes si le patient l'inhale en continu).

Finalement, lorsque le méthoxyflurane est délivré en zone de tri du SAU pour un patient traumatisé douloureux, en association avec du paracétamol et de l'oxycodone, l'analgésie obtenue est particulièrement intéressante : partant d'une EVA médiane à l'admission à 70/100, un tiers des patients d'une étude grenobloise [10] se disaient soulagés (EVA < 40/100) en 15 minutes. En 30 minutes, 74 % des patients voyaient leur EVA diminuer d'au moins 30 %.

Cette analgésie rapide et efficace en moins de 30 minutes permet alors d'aller plus loin dans le gain de temps et l'optimisation du circuit court traumatologique de certains SAU : il est désormais possible d'envoyer le patient à l'imagerie directement depuis la zone de tri, de lui faire les radiographies puis de le ramener aux urgences pour terminer les soins, le patient inhalant le méthoxyflurane à chacune de ces étapes. Le méthoxyflurane assurera l'analgésie des 30 premières minutes (lors des radiographies notamment), puis le paracétamol et l'oxycodone prendront le relais, ou plutôt viendront en addition de l'effet du méthoxyflurane que le patient continuera à inhaler pendant la pose de son plâtre ou la réduction de sa luxation.

L'inhalation de morphiniques

Utilisée initialement pour soulager les patients en fin de vie, la morphine nébulisée est également testée aux urgences depuis peu. Les particules obtenues par l'aérosol doivent avoir une taille suffisante pour ne pas être exhalées à l'expiration suivante, mais être assez fines pour aller jusqu'aux voies aériennes inférieures et alvéoles pour s'y déposer et passer dans les capillaires pulmonaires, la taille optimale des particules étant de 1 à 5 µm. Pour cela, le débit de gaz arrivant dans le masque aérosol doit être de 8 à 10 litres par minute [17]. Avec les aérosols peu onéreux disponibles aux urgences, le produit nébulisé se disperse dans l'air de la pièce entre chaque inhalation, ce qui peut poser un problème d'exposition aux soignants à proximité et soulève la question de la quantité exacte inhalée, impossible à déterminer précisément car dépendante du volume-minute du patient. Ceci dit, la technique de titration

s'applique aussi à la nébulisation et permet de fractionner la quantité de morphine nécessaire au soulagement du patient.

Une étude récente [18], en double aveugle et double placebo sur 300 patients pris en charge au SAU pour une douleur traumatique sévère, a comparé la titration morphinique IV classique (2 mg de morphine toutes les 5 minutes jusqu'à soulagement) avec une titration toutes les 10 minutes par aérosol de 10 (groupe Neb10) ou 20 mg de morphine (groupe Neb20). Le groupe Neb20, avec 36 mg de morphine en moyenne, a obtenu une diminution significativement plus importante d'EVA à chaque intervalle de temps pendant la première heure de prise en charge, sans autre effet indésirable que quelques vertiges (4 %).

Une étude multicentrique en cours actuellement (CLIN-AEROMORPH [19], coordonnée par le CHU de Rouen) permettra certainement de consolider la littérature scientifique sur le sujet.

L'analgésie par voie intranasale

L'administration de médicaments par voie nasale n'est pas nouvelle, dans la crise migraineuse et la rhinite allergique par exemple. L'utilisation de cette voie d'abord par les urgentistes pour l'analgésie est plus récente, et fait suite à des travaux de recherche australiens menés notamment en pédiatrie. Un certain nombre de prérequis doivent être connus pour que l'efficacité de la voie intranasale (IN) soit optimale. Il faut d'abord que les cavités nasales soient libres, désobstruées de sang ou de mucus, et que le produit soit injecté via un dispositif adapté de pulvérisation (un *mucosal atomization device* MAD). Peu onéreux et non stérile, ce matériel ne requiert aucune participation de la part du patient et permet une bien meilleure absorption totale qu'une goutte dans le nez par exemple [20]. Les microgouttelettes de principe actif vont alors se déposer sur une grande surface de la muqueuse nasale, la traverser et se retrouver rapidement dans le système cave supérieur puis la circulation générale, sans effet de premier passage hépatique (gros avantage par rapport à la voie orale). Pour traverser la muqueuse nasale, la molécule doit être liposoluble et de bas poids moléculaire. C'est ainsi que les biodisponibilités obtenues en IN sont très variables : 20 % pour la morphine, 40 % pour la kétamine, 80 % pour le sufentanil et près de 90 % pour le fentanyl [21]. La grande surface de la muqueuse nasale et sa riche vascularisation expliquent que la voie IN soit plus rapide que la voie transmuqueuse buccale, et que les concentrations sériques obtenues chez les patients sous vasoconstricteurs nasaux soient moindres qu'en l'absence d'un tel traitement. Le dernier paramètre à prendre en compte, et non des moindres, est le volume injecté par voie IN. Celui-ci doit être le plus faible possible (idéalement moins de 0,5 ml par narine), ce qui

sous-entend de toujours choisir la concentration la plus élevée possible de produit [22] et d'injecter la moitié du volume dans chaque narine. Enfin, l'espace mort du dispositif de pulvérisation (0,1 ml pour le MAD) devra être pris en compte dans le calcul du volume à injecter en IN. Pour limiter le risque d'erreur, il est donc préférable de recourir à des tables de volume à prélever et à injecter, si l'on souhaite établir un protocole d'analgésie IN (tableau 2).

La principale application de la voie intranasale est l'analgésie de l'enfant ayant une douleur (souvent traumatique) aigue sévère. Dans cette indication, il est largement démontré que la pose d'une perfusion est très pénible [23], notamment chez le jeune enfant et quand il n'est pas possible d'attendre l'anesthésie cutanée par patch de xylocaïne. Dans le but d'être moins traumatisant, la nalbuphine intrarectale (IR) a ainsi longtemps été recommandée en France. Mais ses inconvénients en limitaient pourtant l'intérêt : effet analgésique plafond, effet agoniste-antagoniste entraînant souvent un relais problématique par morphine IV, délai d'action long (Tmax à 25 minutes [24]), et biodisponibilité imprévisibles du fait d'un effet de premier passage hépatique variable selon les patients.

Tout ceci contraste avec les résultats de la première étude observationnelle australienne sur le fentanyl IN chez l'enfant [25], dans les années 2000 : une diminution significative des scores de douleur était obtenue en 10 minutes et persistait au-delà de 30 minutes après l'injection IN. Puis la même équipe publia quelques années plus tard une étude prospective randomisée contrôlée [26] sur 67 enfants ayant une douleur traumatique sévère et traités en double aveugle par du fentanyl IN à 1,4 µg/kg ou de la morphine IV à 0,1 mg/kg. Aucune différence significative de scores de douleurs à t0 + 5, 10, 20 et 30 minutes et aucun effet indésirable significatif ne furent retrouvés.

S'ensuivent plusieurs études confirmant la facilité d'utilisation, l'efficacité et la grande sécurité d'utilisation du fentanyl IN chez l'enfant sévèrement douloureux [27,28], le moindre recours nécessaire à la voie IV pour l'analgésie [29], ainsi que la diminution du délai d'administration des opioïdes lorsque la voie IN est utilisée plutôt que la voie IV [29,30]. Ces avantages du fentanyl IN à une dose de 1 à 1,5 µg/kg, soulignés par les 2 revues récentes de la littérature [31,32], ne doivent pas faire perdre de vue qu'à partir de 50 kg de poids corporel, le volume injecté dépassera la limite d'absorption de la muqueuse nasale, et l'efficacité analgésique sera moindre [22]. Dans ce cas, trois solutions restent possibles : répéter les doses de fentanyl IN (0,5 ml maximum par narine et délai interdosés d'au moins 10 minutes), ou privilégier le sufentanil IN, ou encore utiliser s'il est disponible du fentanyl plus concentré que la formulation classique de 50 µg/ml [22]. En Australie par exemple, les hôpitaux ont accès à du fentanyl concentré à 300 µg/ml.

Pour plusieurs raisons, notamment une volonté de limiter le risque de dépression respiratoire et de diminuer le recours aux morphiniques (crise des opioïdes aux USA), la kétamine IN a pris une place considérable dans l'analgésie de l'enfant, avec 3 études récentes. L'étude PICHFORK [33] d'abord, ayant comparé en double aveugle 1 mg/kg de kétamine IN à 1,5 µg/kg de fentanyl IN pour l'analgésie de 80 enfants pris en charge aux urgences pour douleur sévère sur traumatisme de membre. Les auteurs rapportaient une absence de différence statistique en termes de réduction des scores de douleur : dans les 2 groupes, baisse d'EVA de 30 mm à 15 minutes et de 50 mm à 60 minutes. Certains effets indésirables, comme un mauvais goût dans la bouche, des vertiges et une somnolence, ayant été plus fréquents dans le groupe kétamine IN, il fallait une étude de sécurité. Celle-ci [34] mis en évidence, en résultat principal, une fréquence plus importante d'effets indésirables de ce type dans le groupe kétamine IN, mais ceux-ci étaient considérés comme mineurs. Finalement, une étude récente de non infériorité [35], publiée en 2018 dans le JAMA, permet de conclure définitivement : la kétamine IN à 1,5 mg/kg entraîne une analgésie efficace, non inférieure à celle 2 µg/kg de fentanyl IN. Dans les 2 groupes de cette étude, en partant d'une EVA médiane supérieure à 70/100, la diminution d'EVA était de 30 mm et se maintenait aux alentours de 30 mm à 60 minutes. Les indésirables de type vertiges et somnolence étaient encore plus fréquents dans le groupe ayant reçu la kétamine IN, mais mineurs et surtout transitoires (s'estompant en 15 minutes). Aucune dépression respiratoire ne fut détectée dans les 2 groupes, mais ce risque théorique pour les patients ayant reçu 2 µg/kg de fentanyl IN faisait conclure les auteurs sur ce point : il faut mettre en balance les effets mineurs de la kétamine IN avec le risque plus problématique d'effets secondaires respiratoires si le fentanyl IN est utilisé puis associé à une sédation procédurale, pour réduction ou immobilisation plâtrée par exemple.

Pour la même raison de poids corporel et de volume d'injection trop importants que pour le fentanyl IN, chez l'adulte de plus de 50 kg la kétamine à dose analgésique (0,75 à 1 mg/kg IN) n'est pas optimale en monothérapie, sauf à disposer comme en Australie de kétamine dosée à 300 mg/ml. Associée à du protoxyde d'azote en préhospitalier, la kétamine « traditionnelle » (50 mg/ml) à la posologie de 0,75 mg/kg IN permet néanmoins une analgésie non invasive intéressante, selon les résultats d'une étude publiée récemment [36] : en partant d'une EVA médiane à 90/100, 43 % des patients se disaient « beaucoup mieux ou modérément mieux » en 15 minutes, contre 17 % pour les patients n'ayant reçu que du protoxyde d'azote. L'avantage de la kétamine IN chez l'adulte réside donc peut-être en

association avec d'autres analgésiques, morphiniques ou non, mais ceci reste encore à démontrer formellement.

Probablement plus adapté pour l'adulte en antalgique unique, le sufentanil IN agit très rapidement : d'après une étude observationnelle réalisée en 2010 [37], la diminution moyenne de l'EVA est de 47 mm en 10 minutes et de 58 mm en 20 minutes, en partant d'une EVA initiale moyenne à 90/100. Deux essais cliniques français récents, randomisés en double aveugle, menés sur des patients traités au SAU pour une douleur traumatique sévère (EVA médiane à 80/100) confirment ces données d'efficacité.

Le premier [38] a montré que 72 % des patients étaient soulagés en 30 minutes par la stratégie analgésique suivante : une dose unique de 0,4 µg/kg de sufentanil IN délivré par l'IOA en zone de tri, suivie d'une analgésie multimodale IV classique (1 g de paracétamol IV + 100 mg de kétoprofène IV + titration morphinique IV si l'EVA restait supérieure à 60/100 à la pose de la perfusion). Dans le groupe contrôle (patients n'ayant reçu que l'analgésie multimodale IV, et un placebo IN en zone de tri), 51 % se disaient soulagés à t + 30 minutes (p = 0,01). En termes d'effets secondaires, les patients du groupe sufentanil IN + analgésie multimodale IV présentaient une proportion plus importante (16,7 % versus 2,8 %) de dépression respiratoire, mais celle-ci était bénigne dans la mesure où un seul patient dans chaque groupe a nécessité une oxygénothérapie brève à faible débit (2 litres/minute).

La deuxième étude [39] visait à démontrer la non infériorité d'une analgésie par sufentanil IN en titration, par rapport à la titration morphinique IV. Dans le groupe actif, les patients recevaient 0,3 µg/kg de sufentanil IN puis une demi-dose toutes les 10 minutes si besoin (avec un placebo IV à chacune de ces étapes pour le double aveugle). Et dans le groupe contrôle, les patients recevaient 0,1 mg/kg de morphine IV puis une demi-dose toutes les 10 minutes si besoin (avec un placebo IN à chacune des ces étapes pour le double aveugle). À 30 minutes, l'analyse statistique a montré non seulement la non infériorité de la titration par sufentanil IN par rapport à la morphine IV titrée (diminution moyenne de l'EVA de 52 mm versus 41 mm, respectivement, p < 0,001) mais également la supériorité du sufentanil IN (p = 0,034). En termes d'effets indésirables, l'étude n'ayant pas trouvé de différence significative entre les 2 groupes, mais 6 patients du groupe sufentanil IN ayant présenté une hypotension artérielle ou une dépression respiratoire (SpO2 < 90 % ou bradypnée < 10/minute) contre 2 dans le groupe contrôle, les auteurs concluaient sur la nécessité d'une étude dédiée à la sécurité clinique du sufentanil IN aux urgences.

Conclusion

Bien qu'indispensable, l'amélioration du confort du patient en préhospitalier et aux urgences n'est pas chose facile. Lorsqu'elle est possible, l'ALR pour des patients sélectionnés, avec ou sans échoguidage, a toute sa place en médecine d'urgence pour son aspect sécuritaire. Mais certaines techniques d'analgésie-sédation actuellement recommandées ne sont pas forcément très adaptées aux besoins des urgentistes, qui sont soumis à la pression constante du flux de patients aux urgences et à l'impératif d'une prise en charge rapide également en préhospitalier pour la traumatologie routière notamment. Ainsi, un courant de réflexion, de recherche et de pratiques nouvelles se précise depuis une dizaine d'années en médecine d'urgence : la nécessité de développer des techniques d'analgésie non-invasives, rapidement efficaces et sécuritaires. L'inhalation de morphine nébulisée ou de méthoxyflurane en fait partie, mais manque encore de données scientifiques solides. L'analgésie par voie intranasale bénéficie maintenant d'une littérature importante, surtout en pédiatrie où son efficacité, sa sécurité et sa plus-value par rapport à l'analgésie morphinique intraveineuse est majeure. Chez l'adulte, cette voie intranasale d'administration médicamenteuse a certainement un intérêt également, seule ou en complément d'antalgiques par voie orale délivrés dès la zone de tri des urgences dans le cadre de protocoles infirmiers de coopération. Un certain nombre de protocoles de recherche en cours permettront de préciser davantage la place de toutes ces techniques innovantes, et probablement de faire évoluer les recommandations actuelles.

Références

- [1]. Guéant S, Taleb A, Borel-Kühner J, et al. Quality of pain management in the emergency department: results of a multicentre prospective study. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28(2):97-105.
- [2]. Vivien B, Adnet F, Bounes V, 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 Med d'Urgence* 2011;1(1):57-71.
- [3]. Lvovschi V, Aubrun F, Bonnet P, et al. Intravenous morphine titration to treat severe pain in the ED. *Am J Emerg Med* 2008;26(6):676-82.
- [4]. Pines JM, Hollander JE. Emergency Department Crowding Is Associated With Poor Care for Patients With Severe Pain. *Ann Emerg Med* 2008;51(1):1-5.
- [5]. Mills AM, Shofer FS, Chen EH, Hollander JE, Pines JM. The Association between Emergency Department Crowding and Analgesia Administration in Acute Abdominal Pain Patients. *Acad Emerg Med* 2009;16(7):603-8.
- [6]. Wilson JE, Pendleton JM. Oligoanalgesia in the emergency department. *Am J Emerg Med* 1989;7(6):620-3.
- [7]. Ketelaars R, Stollman JT, van Eeten E, Eikendal T, Bruhn J, van Geffen G-J. Emergency physician-performed ultrasound-guided nerve blocks in proximal femoral fractures provide safe and effective pain relief: a prospective observational study in The Netherlands. *Int J Emerg Med* 2018;11(1):12.
- [8]. Barksdale AN, Hackman JL, Williams K, Gratton MC. ED triage pain protocol reduces time to receiving analgesics in patients with painful conditions. *Am J Emerg Med* 2016;34(12):2362-6.
- [9]. Butti L, Bierti O, Lanfrit R, et al. Evaluation of the effectiveness and efficiency of the triage emergency department nursing protocol for the management of pain. *J Pain Res* 2017;10:2479-88.
- [10]. Viglino D, Termoz Masson N, Verdetti A, et al. Multimodal oral analgesia for non-severe trauma patients: evaluation of a triage-nurse directed protocol combining methoxyflurane, paracetamol and oxycodone. *Intern Emerg Med* [Internet] 2019.
- [11]. Viallon A, Marjollet O, Guyomarch P, et al. Analgesic efficacy of orodispersible paracetamol in patients admitted to the emergency department with an osteoarticular injury. *Eur J Emerg Med* 2007;14(6):337-42.
- [12]. Miner JR, Moore J, Gray RO, Skinner L, Biros MH. Oral versus intravenous opioid dosing for the initial treatment of acute musculoskeletal pain in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008;15(12):1234-40.

- [13]. Fry M, Holdgate A. Nurse-initiated intravenous morphine in the emergency department: efficacy, rate of adverse events and impact on time to analgesia. *Emerg Med* 2002;14(3):249-54.
- [14]. Buntine P, Thom O, Babl F, Bailey M, Bernard S. Prehospital analgesia in adults using inhaled methoxyflurane. *Emerg Med Australas* 2007;19(6):509-14.
- [15]. Babl FE, Jamison SR, Spicer M, Bernard S. Inhaled methoxyflurane as a prehospital analgesic in children. *Emerg Med Australas* 2006;18(4):404-10.
- [16]. 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* 2016;33(11):2012-31.
- [17]. Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2010;30(6):562-84.
- [18]. Grissa MH, Boubaker H, Zorgati A, et al. Efficacy and safety of nebulized morphine given at 2 different doses compared to IV titrated morphine in trauma pain. *Am J Emerg Med* 2015;33(11):1557-61.
- [19]. Lvovschi VE, Joly J, Lemaire N, et al. Nebulized versus intravenous morphine titration for the initial treatment of severe acute pain in the emergency department: study protocol for a multicenter, prospective randomized and controlled trial, CLIN-AEROMORPH. *Trials* 2019;20(1):209.
- [20]. Harris AS, Svensson E, Wagner ZG, Lethagen S, Nilsson IM. Effect of viscosity on particle size, deposition, and clearance of nasal delivery systems containing desmopressin. *J Pharm Sci* 1988;77(5):405-8.
- [21]. Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, et al. Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration - Focus on opioids. *Pharmacol Ther* 2012;134(3):366-79.
- [22]. Borland M, Milsom S, Esson A. Equivalency of two concentrations of fentanyl administered by the intranasal route for acute analgesia in children in a paediatric emergency department: A randomized controlled trial. *EMA - Emerg Med Australas* 2011;23(2):202-8.
- [23]. Kennedy RM, Luhmann J, Zempsky WT. Clinical implications of unmanaged needle-insertion pain and distress in children. *Pediatrics* 2008;122 Suppl3:S130-3.
- [24]. Bessard G, Alibeu JP, Cartal M, Nicolle E, Serre Debeauvais F, Devillier P. Pharmacokinetics of intrarectal nalbuphine in children undergoing general anaesthesia. *Fundam Clin Pharmacol* 1997;11(2):133-7.

- [25]. Borland ML, Jacobs I, Geelhoed G. Intranasal fentanyl reduces acute pain in children in the emergency department: a safety and efficacy study. *Emerg Med* 2002;14(3):275-80.
- [26]. Borland M, Jacobs I, King B, O'Brien D. A Randomized Controlled Trial Comparing Intranasal Fentanyl to Intravenous Morphine for Managing Acute Pain in Children in the Emergency Department. *Ann Emerg Med* 2007;49(3):335-40.
- [27]. Cole J, Shepherd M, Young P. Intranasal fentanyl in 1-3-year-olds: A prospective study of the effectiveness of intranasal fentanyl as acute analgesia. *Emerg Med Australas* 2009;21(5):395-400.
- [28]. Saunders M, Adalgais K, Nelson D. Use of intranasal fentanyl for the relief of pediatric orthopedic trauma pain. *Acad Emerg Med* 2010;17(11):1155-61.
- [29]. Borland ML, Clark LJ, Esson A. Comparative review of the clinical use of intranasal fentanyl versus morphine in a paediatric emergency department. *EMA - Emerg Med Australas* 2008;20(6):515-20.
- [30]. Holdgate A, Cao A, Lo KM. The implementation of intranasal fentanyl for children in a mixed adult and pediatric emergency department reduces time to analgesic administration. *Acad Emerg Med* 2010;17(2):214-7.
- [31]. Murphy A, O'Sullivan R, Wakai A, et al. Intranasal fentanyl for the management of acute pain in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD009942.
- [32]. Setlur A, Friedland H. Treatment of pain with intranasal fentanyl in pediatric patients in an acute care setting: a systematic review. *Pain Manag* 2018;8(5):341-52.
- [33]. Graudins A, Meek R, Egerton-Warburton D, Oakley E, Seith R. The PICHFORK (Pain in Children Fentanyl or Ketamine) Trial: A randomized controlled trial comparing intranasal ketamine and fentanyl for the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries. *Ann Emerg Med* 2015;65(3):248-254.e1.
- [34]. Reynolds SL, Bryant KK, Studnek JR, et al. Randomized Controlled Feasibility Trial of Intranasal Ketamine Compared to Intranasal Fentanyl for Analgesia in Children with Suspected Extremity Fractures. *Acad Emerg Med* 2017;24(12):1430-40.
- [35]. Frey TM, Florin TA, Caruso M, Zhang N, Zhang Y, Mittiga MR. Effect of Intranasal Ketamine vs Fentanyl on Pain Reduction for Extremity Injuries in Children: The PRIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* 2018;173(2):140.
- [36]. Andolfatto G, Innes K, Dick W, et al. Prehospital Analgesia With Intranasal Ketamine (PAIN-K): A Randomized Double-Blind Trial in Adults. *Ann Emerg Med* 2019;74(2):241-50.
- [37]. Steenblik J, Goodman M, Davis V, et al. Intranasal sufentanil for the treatment of acute pain in a winter resort clinic. *Am J Emerg Med* 2012;30(9):1817-21.

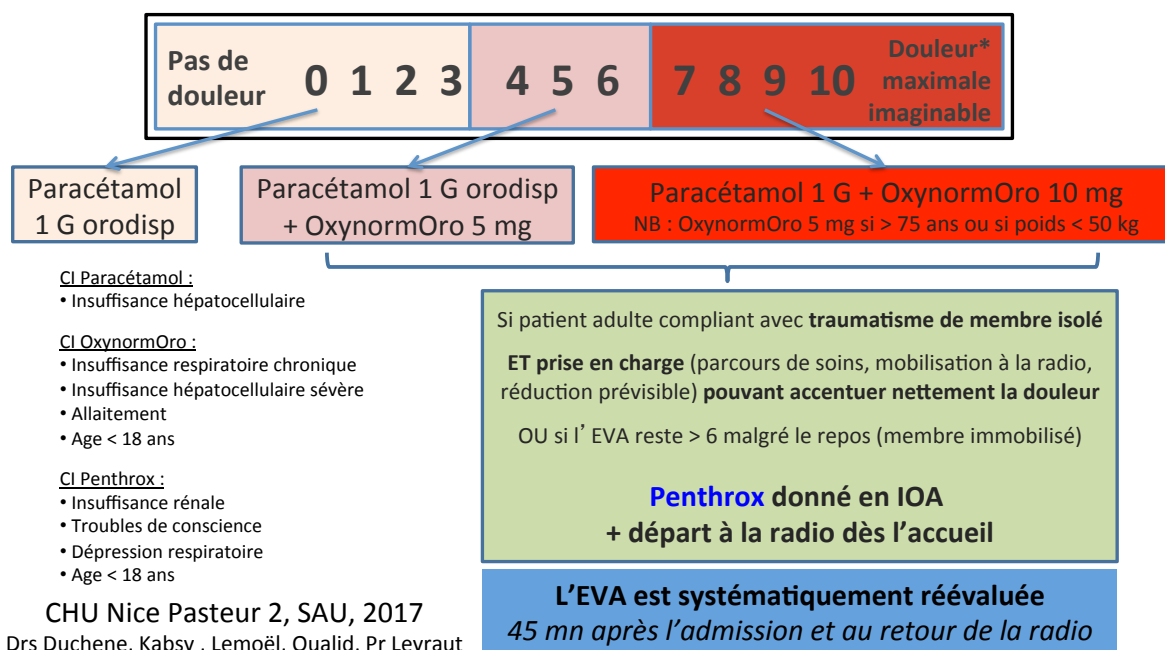
- [38]. Lemoel F, Contenti J, Cibiera C, Rapp J, Ocelli C, Levraut J. Intranasal sufentanil given in the emergency department triage zone for severe acute traumatic pain: a randomized double-blind controlled trial. *Intern Emerg Med* 2019;14(4):637-638.
- [39]. Blancher M, Maignan M, Clapé C, et al. Intranasal sufentanil versus intravenous morphine for acute severe trauma pain: A double-blind randomized non-inferiority study. *PLoS Med* 2019;16(7):e1002849.

Figures et tableaux

Tableau 1 : exemple de protocole anticipé douleur confié à l'infirmière organisatrice de l'accueil (IOA), dans la zone de tri des urgences

PROTOCOLE D'ANTALGIE DU PATIENT ADULTE, DÈS L'IOA

1. Mesure de l'EVA au repos (patient / membre traumatisé immobile)
2. Absence d'antalgie efficace préhospitalière (notamment morphinique ou paracétamol)
3. Préférez-vous un antalgique immédiatement ou après avoir vu le médecin ?



CHU Nice Pasteur 2, SAU, 2017
Drs Duchene, Kabsy, Lemoël, Oualid, Pr Levraut

Tableau 2 : exemple de protocole d'analgésie IN en préhospitalier, avec une table de volume de fentanyl à injecter en fonction du poids de l'enfant

ANTALGIE PAR VOIE INTRANASALE

PROTOCOLE D'UTILISATION EN PREHOSPITALIER - CHU DE NICE

Dr KRETLY – Dr LEMOËL – Pr LEVRAUT

PREREQUIS IMPORTANTS :

- si une voie IV est établie ou facilement disponible, privilégier la voie IV.
- **en cas de douleur sévère (ENS > 6)**, les opiacés IN peuvent être indiqués pour éviter la pose d'une VVP ou pour démarrer l'antalgie en attendant la perfusion, par ex. L'antalgie IN peut se titrer : une 1^{ère} dose puis des ½ doses toutes les 15 min (cf. tableaux).
- pour le calcul de doses, utiliser les tableaux ci-dessous en prenant le **poids idéal** (22 x taille en mètre²) **et en diminuant les doses de 20% chez la personne âgée**
- **si poids < 50 kg, utiliser :**
 - * du **fentanyl** à 50 µg/mL (**1 à 1,5 µg/kg IN** puis demi-dose 15 minutes après si besoin)
 - * ou de la kétamine à 1 mg/kg IN (analgésie puissante, pas d'effet sédatif ou psychodysléptique).
- **pour l'adulte et l'enfant > 50 kg** utiliser plutôt du **sufentanil** à 50 µg /mL : **0,5 µg/kg** pour la 1^{ère} dose puis 0,2 µg/kg 15 minutes après si besoin.
- une surveillance médicale (FR, conscience) et de la SpO₂ est indispensable.
- les doses proposées dans les tableaux ci-dessous prennent en compte **l'espace-mort de 0,1 mL du dispositif d'injection MAD®**

VOLUMES A INJECTER EN IN POUR LE FENTANYL (concentré à 50 µg/mL) :

POIDS IDEAL (22 x taille en mètre ²)	PREMIERE DOSE		DOSES SUIVANTES SI BESOIN (délai de 15 min entre les doses)
	Posologie (1 à 1,5 µg/kg)	VOLUME A INJECTER	VOLUME A INJECTER
3 à 5 kg	5 µg	0,2 mL	0,15 mL
5 à 10 kg	10 µg	0,3 mL	0,2 mL
11 à 15 kg	15 µg	0,4 mL	0,25 mL
16 à 20 kg	20 µg	0,5 mL	0,3 mL
21 à 25 kg	25 µg	0,6 mL	0,35 mL
26 à 30 kg	30 µg	0,7 mL	0,4 mL
31 à 35 kg	35 µg	0,8 mL	0,45 mL
36 à 40 kg	40 µg	0,9 mL	0,5 mL
41 à 45 kg	45 µg	1 mL	0,55 mL
46 à 50 kg	50 µg	1,1 mL	0,6 mL

NB : pour être efficace il faut que le produit soit projeté sur la muqueuse nasale en microgouttelettes ; il faut **appuyer très fort sur le piston de la seringue** pour faire un spray comme ci-contre :

A partir de 0,5 mL, il faut fractionner le volume injecté : ½ dans la narine G, ½ dans la narine D :

