

# *La Douleur*

Trop longtemps négligé, la douleur que ce soit dans sa définition, son évaluation ou sa prise en charge, a fait l'objet d'un regain d'intérêt concrétisé par une recrudescence des travaux de recherche et des directives national menées depuis la fin des années 90. Ainsi, en 1998, un premier plan de lutte contre la douleur, dont l'objectif principal a été d'instaurer une véritable " culture de lutte contre la douleur " .

## **2-1/ Définition :**

Définie par L'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), la douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à un dommage tissulaire réel ou potentiel ou décrite en ces termes »

## **2-2/ Épidémiologie :**

La douleur est un motif fréquent de consultation dans un service d'urgence. Selon la littérature, Si on la recherche, entre 71 et 86 % des patients ressentent une douleur aiguë et pour 85% d'entre eux, la douleur constitue le principal motif de recours [7]. La majorité de ces patients douloureux sont des cas d'urgences traumatologiques puisque la douleur est presque systématique après un traumatisme alors qu'elle ne concerne qu'environ une urgence médicale sur trois.

D'après les données du site du Ministère le 21 mai 2015 sur l'offre de soins, il existe 245 structures incluant 39% de centres (n=96) et 61% de consultations (n=149) spécialisés dans la prise en charge de la douleur. Le délai d'attente moyen estimé est de 13±13 semaines [8].

## **2-3/ Cadre légal :**

La loi du 4 février 1995 est la première législation à mettre en lumière l'importance de la prise en charge de la douleur : Art. 31 du code de la santé publique :

*« Art. L. 710-3-1. - Les établissements de santé mettent en œuvre les moyens propres à prendre en charge la douleur des patients qu'ils accueillent. »*

Elle est reprise en 1996 par l'article 37 du code de santé publique qui stipule que « En toutes circonstances, le médecin doit s'efforcer de soulager les souffrances du malade par des moyens appropriés à son état et l'assister moralement. »

Parallèlement à cette évolution du code de santé publique la loi du 4 mars 2002 (ou loi Kouchner) établissant la notion juridique de droit des malades, inscrit le soulagement de la douleur comme un droit fondamental :

*« Art. L. 1110-5. - Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté ».*

*« Les dispositions du premier alinéa s'appliquent sans préjudice de l'obligation de sécurité à laquelle est tenu tout fournisseur de produit de santé, ni des dispositions du titre II du livre Ier de la première partie du présent code. « Toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte et traitée. »*

Enfin la loi du 9 août 2004 fixe comme objectif de « prévenir la douleur d'intensité modérée et sévère dans au moins 75% des cas où les moyens techniques actuellement disponibles permettent de le faire » et de « réduire la durée et l'intensité des épisodes douloureux »

En conséquence et comme exemple, à la suite d'un traitement analgésique déclaré ni efficace ni adapté, la Cour administrative d'appel de Bordeaux, par son arrêt du 16 juillet 2013, a sanctionné un établissement hospitalier à réparation du préjudice d'un patient et sa famille à hauteur de respectivement 12 000,00 € et 1 000,00 € [9].

## **2-4/ Histoire :**

La France a été dès 1998 impliquée dans l'amélioration de la prise en compte de la douleur avec un engagement des pouvoirs publics qui s'est concrétisé par plusieurs plans " douleur" successifs. L'organisation des « structures douleur » mise en place en France est depuis reconnue par d'autres pays notamment au Québec.

Le premier plan national de lutte contre la douleur 1998-2000 [1] (ou Circulaire DGS/DH N°98/586), signé par Monsieur Bernard Kouchner alors Secrétaire d'État à la Santé le 22 septembre 1998 propose la mise en place d'un plan d'action triennal dans les établissements de santé publics et privés. Ce programme qui relève d'une politique d'amélioration de la qualité des soins dispensés aux malades comporte 3 axes :

- Le développement de la lutte contre la douleur dans les établissements de santé et les réseaux de soin ;
- La formation et l'information des professionnels de santé sur l'évaluation et le traitement de la douleur ;
- La prise en compte de la demande des patients et l'information du public.

La finalité de ce programme était de sensibiliser les acteurs de santé sur le fait que la douleur n'est pas un effet collatéral obligatoire mais qu'elle doit être au centre des préoccupations de tout professionnel de santé face aux patients.

Le plan douleur qui va suivre en 2002-2005 donne trois nouvelles priorités [3] :

- Prévenir et traiter la douleur provoquée par les soins, les actes quotidiens et la chirurgie ;
- Mieux prendre en charge la douleur de l'enfant ;
- Reconnaître et traiter la migraine.

Et cinq objectifs :

- Associer les patients par une meilleure information ;
- proposer un accès au patient souffrant de douleurs chroniques à des structures spécialisées plus facile
- améliorer l'information et la formation des professionnels de santé par des formations spécifiques
- Amener les établissements de santé à s'engager dans cette prise en charge de la douleur notamment comme indicateur de la qualité de leur offre de soin (accréditation/ certification)
- sensibiliser le personnel infirmier dans la prise en charge de la douleur provoquée par les soins.

Le dernier plan douleur 2006-2010, propose quatre priorités [10] :

- L'amélioration de la prise en charge des personnes les plus vulnérables (enfants, personnes âgées et en fin de vie) ;
- La formation renforcée des professionnels de santé ;
- Une meilleure utilisation des traitements médicamenteux et des méthodes non pharmacologiques ;
- La structuration de la filière de soin.

Ces investissements ont permis l'optimisation du fonctionnement avec la création du CLUD (centre de lutte contre la douleur, selon les articles L. 710-3-1 et 710-3-2 de la Loi n° 95-116 du 4 février 1995) aujourd'hui présent dans 70% des établissements [11], l'organisation de protocole standardisé, la formation d'infirmiers référents (création d'un DIU national avec le deuxième plan douleur 2002-2005) l'avènement de nouvelles techniques d'analgésie, en parallèle de la naissance de nouveaux concepts comme l'oligo-analgésie ou la douleur liée au soin plaçant la douleur au centre des attentions.

Ces trois plans nationaux successifs ont favorisé le développement de ces structures spécialisées dont le nombre est passé de 96 en 2001 à près de 250 lors du dernier bilan fait par les autorités en 2010-2011. Le DESC « Médecine de la Douleur, Médecine Palliative » est né le 26/07/2007. *Projet phare issu du second plan douleur, il reconnaissait la discipline en tant que telle avec la nécessité d'une formation spécifique, que ce soit pour la médecine de la douleur ou celle des soins palliatifs. Il existe actuellement sept « Capacités Douleur » en France associées à un nombre fixe de 6 postes d'enseignants universitaires, qui sont actuellement des postes de professeurs associés.*

Seulement depuis 2010, à l'exception de quelques mesures comme la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016 qui définit les orientations stratégiques de santé publique en France sur les années à venir et intègre la prévention de la douleur dans les priorités de la politique nationale de santé, les plans gouvernementaux « douleur » sont au point mort et un grand nombre d'incertitudes pèsent sur les structures, la formation à la douleur dans un contexte où les restrictions budgétaires vont croissant.

En 2015 « 70% des 77 structures ayant répondu par questionnaire à l'enquête « vos difficultés en 2015 » prévoient des difficultés de fonctionnement dans les 3 ans à venir. » [8]

## **2-5/ L'oligo-analgésie :**

Vécue comme une fatalité voire une aide au diagnostic, l'oligo-analgésie aux urgences nait non seulement de la charge de travail en constante augmentation indépendamment des solutions limitées par le manque de moyen mais aussi de mauvaises habitudes, de l'absence de connaissance voire d'idées fausses. Rappelons qu'il n'existe aucune contre-indication à l'analgésie en urgence, et même que l'antalgie précoce permet d'une part un interrogatoire plus pertinent chez un patient rendu plus coopérant et prévient d'autre part les effets secondaires de la douleur aiguë.

La prise en charge de la douleur facilite la démarche diagnostique et limite les effets physiologiques délétères qu'elle occasionne. Elle est directement liée à la satisfaction des patients et facilite la tâche du soignant. Cette prise en compte aboutira dans le deuxième plan douleur une évaluation « douleur » qui sera intégrée au manuel de certification.

Malgré ces efforts, la douleur n'est pas documentée aux urgences dans plus de 50% des cas et même si les médecins urgentistes restent les premiers à l'évaluer (98% contre 73% pour l'IAO et 67% pour les internes en 1999), 60% des urgentistes ne connaissent pas les recommandations nationales [12].

Une fois passée la première difficulté d'évaluation, force est de constater que la prise en charge de la douleur même sans considération sur l'efficacité pose problème. Dans L'étude PALIERS [13], une étude observationnelle, transversale, multicentrique réalisée en 2010 incluant 1352 adultes conscients consultant durant une période d'inclusion de 48 heures consécutives dans 11 services d'urgence français. Sur les 76 % des patients qui présentaient une douleur, seulement 38 % d'entre eux ont reçu un traitement antalgique (palier I essentiellement).

## **2-6/ Évaluation de la douleur :**

En France, l'évaluation de l'intensité de la douleur des patients arrivant aux urgences n'est recommandée que depuis une circulaire ministérielle de 1999 :

Dans le guide « Organiser la lutte contre la douleur dans les établissements de santé » édité en 2002 par la Direction générale de l'offre de soins (DGOS) il est énoncé que « *l'évaluation de l'intensité de la douleur est un temps fondamental dans la gestion de la douleur. Afin de mieux dépister, quantifier et suivre l'évolution de la douleur ressentie, [...], il est nécessaire d'utiliser des méthodes fiables et reproductibles selon les caractéristiques de la personne.* »

L'évaluation consiste à identifier, quantifier et si possible qualifier la douleur. L'objectif inhérent de cette évaluation est de choisir le meilleur antalgique. Pour mieux suivre l'évolution de la douleur ressentie et l'efficacité potentielle de l'antalgique choisit il est nécessaire d'utiliser une méthode reproductible et fiable selon les caractéristiques de chacun. La standardisation de cette évaluation permet aussi d'évaluer les facteurs influençant sur la douleur et son évaluation.

Plusieurs études ont observé le peu de réclamation spontanée d'antalgiques par les patients quelques soit l'intensité de la douleur ressentie [14]. Parce que la question n'est pas posée au patient, ou car sa réponse est sujette à interprétation par le personnel soignant : l'administration des antalgiques ne peut être guidée sur la seule réclamation spontanée du patient.

D'après une étude prospective comparative randomisée, réalisée pendant 6 semaines non consécutives entre mars et juin 2002 aux urgences de Toulouse [15]. Chez l'adulte et l'enfant à partir de 10 ans, l'échelle numérique (EN) de Likert en 11 points et l'EVS s'avèrent significativement meilleures que celle de l'EVA. L'échelle est la note de 0 à 10 qui décrit le mieux l'importance de sa douleur (de 0 : pas de douleur à 10 : douleur maximale imaginable). Un score compris entre 1 et 3/10 correspond à une douleur faible, un score entre 4 et 6/10 correspond à une douleur modérée, et un score  $\geq 7/10$  correspond à une douleur forte. D'après les données de la littérature, l'EN par sa simplicité sa reproductivité et sa sensibilité, apparait aux urgences comme la plus adaptée des échelles d'auto-évaluation chez le patient communiquant, réalisable dans 85 à 89% des cas. Enfin, l'utilisation de l'EN est plébiscitée par le personnel soignant.

L'échelle ALGOPLUS est recommandée chez les sujets pauci-communicant et chez les patients de plus de 65 ans (surtout si facteurs d'incompréhension) pour le dépistage et l'évaluation de la douleur en aiguë ou pour les douleurs provoquées par les soins. 5 domaines d'observation sont évalués chacun par un item. Une réponse « oui » est compté un point et la somme des items permet d'obtenir un score total sur cinq. Un score  $\geq 2/5$  permet de diagnostiquer la présence d'une douleur avec une spécificité de 80% et une sensibilité de 87% [16].

A l'Hôpital de la Timone d'après l'audit « Dossier du Patient (traçabilité) en septembre 2018 » paru dans le rapport de certification ARS en 2019 : l'évaluation de la douleur est réalisée dans 96% des dossiers. [17]

## **2-7/ La douleur liée aux soins :**

En 1999, Singer et al. [18] ont cherché les étiologies des douleurs induites aux urgences dans une étude prospective évaluant 1 171 procédures usuelles aux urgences avec une évaluation en aveugle des scores de douleurs évalués par les patients et par les soignants. Cette étude apporte deux points essentiels :

- d'une part, la sous-estimation fréquente de l'intensité douloureuse par les praticiens avec une très mauvaise corrélation entre les évaluations des praticiens versus les patients ;
- d'autre part, l'identification des gestes les plus douloureux qui ne sont pas spontanément ceux que l'on aurait mis en premier lieu : la sonde nasogastrique en premier puis par ordre décroissant le drainage d'abcès, les réductions de fracture, le sondage urinaire et les ponctions lombaires.

La douleur induite par les soins est une douleur de courte durée, causée par les soignants ou par une thérapeutique dans des circonstances de survenue prévisibles et susceptibles d'être prévenues par des mesures adaptées. Sa prise en charge est une obligation légale depuis 1995 avec la circulaire DGS/DH n°95-22 du 6 mai 1995 qui stipule « qu'au cours des traitements et des soins, la prise en compte de la dimension douloureuse, physique et psychologique des patients et le soulagement de la souffrance doivent être une préoccupation constante de tous les intervenants ».

Le système nociceptif évolue de façon dynamique avec des modifications biochimiques et électrophysiologiques faisant courir le risque de chronicisation de toute douleur aiguë. La prévention des douleurs liées aux soins et la détection précoce de leurs mécanismes permettent d'éviter une chronicisation [8].

La douleur induite est fréquente aux urgences et insuffisamment traitée, sa prévalence est difficile à mesurer et varie selon les études entre 5 et 51% [8] :

Dans l'étude DOUSSEUR déjà citée plus haut qui incluait tous les patients adultes entre 12 et 22h pour traumatisme sur une journée dans 35 services d'urgence, sur les 409 patients inclus et parmi 1899 procédures réalisées, 396 (21%) ont été douloureuses et 51% des patients ont eu au moins un épisode douloureux dû à une procédure.

Des douleurs induites particulièrement présentes en radiologie comme démontré dans une étude prospective type « un jour donné » de février 2011 au CHU de Rouen ou un questionnaire complété par les manipulateurs portant sur 679 cas, a mis en évidence une prévalence plus importante de la douleur en radiologie aux urgences (devant scanner, IRM et échographie). 36% des patients décrivaient une douleur durant l'examen (tous examens confondus) dont 51% avec une EVA > 5 [19].

Dans l'étude PALIERS 50% des patients ayant eu un geste (562/1126) présentaient une douleur, d'intensité modérée à sévère.

### **3/ MEOPA® :**

Préparé en 1772 par Priestley le protoxyde d'azote fut utilisé pour la première fois en 1844 dans le cadre d'une anesthésie par inhalation pour des extractions dentaires. En 1868, l'augmentation de sa durée d'utilisation est rendue possible par Andrews qui propose de le mélanger à l'oxygène. Dans les années 1960, commence son utilisation en dehors de la chirurgie [6]. En autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte en février 1996, le MEOPA® a obtenu son AMM le 17 novembre 2001.

Quatre laboratoires disposent d'une AMM et commercialisent le MEOPA®. Ce médicament est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses, mais suit également une partie de la réglementation des stupéfiants, à savoir le stockage sécurisé et l'obligation de déclaration des vols et détournements. Initialement réservé à l'usage hospitalier, l'AMM a été modifiée en 2009 pour permettre une délivrance pour usage professionnel et une sortie de la réserve hospitalière.

#### **3-1/ Pharmacocinétique :**

Très peu soluble dans les tissus, mais 20 fois plus soluble que l'oxygène, le N<sub>2</sub>O est très vite capté et va franchir rapidement la barrière alvéolo-capillaire pour diffuser dans l'ensemble des secteurs liquidiens de l'organisme.

Le N<sub>2</sub>O ne se fixant pas sur l'hémoglobine, il est transporté uniquement sous forme dissoute. Sa faible liposolubilité explique sa faible puissance anesthésique [20]. Trente fois plus soluble que l'azote, il diffuse plus rapidement dans les tissus, notamment dans les cavités aériennes closes, où il rentre plus vite que l'azote ne sort [21]. Ainsi il augmente le volume des structures aux parois distensibles, ce qui explique une grande partie de ses contre-indications comme le pneumothorax ou le syndrome occlusif. En cas de chirurgie oculaire, des complications postopératoires graves peuvent survenir en rapport avec l'augmentation de la pression intraoculaire tant que persiste du gaz à l'intérieur de l'œil [22].

Il est naturellement présent dans l'atmosphère à une concentration de 0,5 partie par million (ppm) [20].

## **3-2 / Pharmacodynamique :**

Les effets du MEOPA® sont principalement anesthésiques, analgésiques, cardio-circulatoires et cérébraux. :

Son effet analgésique est obtenu avec de faibles concentrations, permettant le maintien de la conscience. A la concentration de 25% dans l'oxygène, on obtient une analgésie équivalente à 15mg de morphine en intramusculaire, sans provoquer de perte de conscience. Le pic d'effet analgésique est obtenu après trois à cinq minutes d'inhalation [20].

Le système opioïde endogène joue un rôle comme en témoigne l'antagonisation de l'analgésie au protoxyde d'azote par la naloxone [23]. Son action porte sur les récepteurs  $\mu_1$  en épargnant  $\mu_2$  à l'origine des dépressions respiratoires observées sous Morphiniques. D'autres interactions se produisent avec les substances qui agissent sur les récepteurs opiacés, mais aussi les adrénorécepteurs alpha-1-alpha-2, les récepteurs à la dopamine, les récepteurs aux benzodiazépines et les récepteurs NMDA [24].

A partir de 60% de N<sub>2</sub>O, la surveillance doit être accentuée, car l'on peut observer une sédation [25].

Comme tous les agents anesthésiques par inhalation, il entraîne une augmentation de la fréquence respiratoire et une diminution du volume courant, qui sont proportionnelles à la dose. Il induit aussi une baisse du tonus bronchique et a tendance à majorer les résistances vasculaires pulmonaires et donc à augmenter l'effet shunt. Contrairement aux autres agents anesthésiques par inhalation qui induisent une relaxation musculaire, le protoxyde d'azote provoque une hypertonie musculaire qui est mal expliquée [25].

Une amnésie est obtenue avec de faibles concentrations de l'ordre de 30% [25]. Ce gaz possède également des effets psychodysléptiques à type de distorsions visuelles et auditives et de dissociation entre rêve et réalité.

Le protoxyde d'azote induit une dépression dose dépendante de la contractilité du myocarde : une inhalation de 40% de N<sub>2</sub>O chez l'homme s'accompagne d'une diminution de la contractilité du myocarde de 10% [25]. Cet effet myocardique est masqué par une stimulation du système sympathique (stimulation des noyaux gris centraux et diminution du métabolisme endothélial pulmonaire de la noradrénaline). Lors de l'utilisation concomitante de morphine ou de benzodiazépines, du fait de l'inhibition de la stimulation sympathique, on observe une dépression du myocarde plus marquée chez l'insuffisant coronaire qui est à prendre en considération en clinique.

Le débit cardiaque et la ventilation n'influencent pas la concentration alvéolaire du protoxyde d'azote car ce gaz a une vitesse d'équilibration rapide entre la fraction dans l'air inspiré et dans l'air alvéolaire [26].

Il entraîne une vasodilatation des vaisseaux cérébraux et donc une augmentation de la pression intracrânienne qui reste minime et se montre négligeable par rapport à l'adaptation liée à la capnie [27,28].

Grâce à sa faible liposolubilité, l'élimination du protoxyde d'azote se fait en moins de 2 minutes par voie pulmonaire [25], et ce même après une administration prolongée. Une infime partie est éliminée de manière indétectable par voie digestive et rénale. Le protoxyde d'azote ne subit quasiment aucun métabolisme en dehors d'une biotransformation minimale (0,004%) par les bactéries intestinales et un métabolisme hépatique négligeable [29].

Les hypoxies de diffusions ne surviennent qu'après plusieurs heures d'inhalation à de fortes concentrations [30], une surveillance de l'oxymétrie pendant l'administration du protoxyde d'azote à dose équimolaire n'est pas justifiée.

En raison de la persistance du réflexe de protection des voies aériennes supérieures. Il n'existe pas de délais de jeûne nécessaire s'il est utilisé seul.

### **3-3 / Toxicité :**

D'après une revue de la littérature de septembre 2017 à décembre 2018 publiée par l'ANSM [31], quatre publications rapportent des conséquences somatiques graves, liées à une exposition prolongée.

Le protoxyde d'azote inactive la vitamine B12 d'autant plus que l'exposition est prolongée au-delà de 24 heures ou de façon plus brève mais répétée en raison d'un effet cumulatif exacerbé lorsque les fonctions hématopoïétiques sont déjà altérées, ou chez un patient carencé en vitamine B12. Le protoxyde d'azote provoque aussi une baisse modérée et instable du chémotaxisme des phagocytes et une altération de la fonction lymphocytaire [32]. 3 cas seulement de baisse du taux de vitamine B12 après intoxication prolongée ou surconsommation au MEOPA sont rapportés dans les données de la banque nationale de pharmacovigilance de 2013 à 2016 [33]. Une étude prospective publiée en 2007 dans le British journal of Anaesthesia portait sur 97 infirmières de bloc opératoire exposées à des concentrations élevées de protoxyde d'azote. Les concentrations sanguines d'homocystéine étaient plus élevées et celles de vitamine B12 plus basses, sans retentissement somatique. Ces différences étaient plus marquées lors d'expositions à des concentrations supérieures à 180 mg/m<sup>3</sup> [34].

Des troubles neurologiques toujours réversibles après arrêt de l'exposition sont cités. Mais pour beaucoup les atteintes neurologiques (sclérose combinée de la moelle liée au blocage de la vitamine B12 avec paresthésies, troubles sphinctériens, ataxie, faiblesse dans les jambes) ou comportementales sont liées à des utilisations prolongées à forte concentration ou détournées, comme chez les soignants travaillant dans les salles d'opération mal ventilées (avec une utilisation du protoxyde d'azote en continu à une concentration élevée) ou chez les toxicomanes [35, 36].

La toxicité du MEOPA au cours de la grossesse qui porte à controverse n'est retrouvée qu'en cas d'expositions prolongées et répétées [37].

Une étude de registre suédois portant sur 720 000 naissances n'a pas retrouvé de différence de fréquence de malformations fœtales congénitales chez les femmes ayant reçu du protoxyde d'azote à l'occasion d'une anesthésie pour un acte chirurgical pendant le premier trimestre de leur grossesse [38,39]. Les concentrations inhalées étant 50 000 fois supérieures à celles inhalées par un soignant administrant du MEOPA [40].

Une majoration du risque relatif de fausses couches spontanées a été décrite dans une étude américaine de 1995 pour des assistantes dentaires exposées plus de 3 heures par semaine dans des blocs sans système d'aération [41]. Une diminution de la fertilité a été observée dans une étude Anglaise de 1992 chez des assistantes dentaires après 5 heures d'exposition par semaine [42].

En France il est recommandé de ne pas dépasser 60 minutes d'inhalation quotidienne plus de 15 jours consécutifs.

Si la toxicité du MEOPA est rapportée pour des cas d'expositions toujours prolongées à des concentrations élevées, elle n'a pas été étudiée dans les conditions d'utilisations intermittentes retrouvées dans un service d'urgence au moyen d'une valve à la demande avec une concentration équimolaire.

### **3-4/ Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents sont de types gastro-intestinaux (nausées, vomissements), neuropsychiatriques à type de troubles de l'humeur (agitations + anxiétés + angoisses, euphories, cauchemars), et enfin neurologiques (vertiges, céphalées, sensations ébrieuses).

L'analyse de pharmacovigilance menée par le laboratoire SOL [43] sur 3310 cas en France au cours d'une période de 3,5 ans n'a montré aucun effet indésirable réellement grave d'imputation probable à lui seul. L'incidence des effets indésirables était faible (4,38 %). Dans la littérature le taux d'effets secondaires varie jusqu'à un maximum de 57 %, et ceux de manière indépendante de la durée.

Chez l'enfant, Annequin [44], dans une enquête multicentrique portant sur 1 019 patients recevant le mélange équimolaire, ne rapporte aucun effet indésirable grave, mais seulement des effets mineurs dans 37,2 % des cas avec une réversibilité en moins de 5 minutes après l'arrêt de l'administration.

### **3-5/ Exposition Professionnelle :**

La VLEP (valeur limite d'exposition professionnelle) représente la concentration dans l'air que peut respirer une personne pendant un temps déterminé en théorie sans risque d'altération pour sa santé. La période de référence est soit de 8 heures, soit de 15 minutes pour la VLEP court terme.

Il n'existe en France pour l'instant aucune VLEP à ce produit [45]. Fixée à moins de 25 ppm au bloc opératoire par la Circulaire de la Direction générale de la santé (le 10/10/1985). Cette limite difficilement applicable, est fondée sur une étude de 1976 qui pour des concentrations à 50 ppm et au décours d'une exposition de 2 heures a retrouvé une altération des performances psychiques et sensorielles qui était absente à 25 ppm. A noter que durant l'inhalation de MEOPA, le patient respire un gaz avec 500 000 ppm de protoxyde d'azote par m<sup>3</sup> [40].

>> En fonction des pays européens, ces chiffres de VLEP varient jusqu'à un maximum de 100 ppm :

- En Allemagne :

- 80 ppm pendant 8h / j, 40h / semaine.
- 160 ppm au pic pendant 30 mn, 4 fois par jour au maximum.

- En Norvège et en Suède :

- VLEP de 100 ppm sur 8h/j

>> Aux États-Unis :

- L'ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) propose pour une exposition professionnelle sur 8 heures : 50 ppm.

- Le NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) conseil 25 ppm.

En décembre 2016, l'INRS publie un rapport évaluant les taux d'exposition résiduelle de N20 en constante augmentation dans les services hospitaliers français. Au cours de cette évaluation faite entre 2002 et 2016 par les services de prévention des CARSAT et l'INRS, sur 263 mesures de N20, 53,3% des dosages étaient supérieurs aux valeurs de 25 ppm avec pour certains, des concentrations supérieures à 2200 ppm chez des infirmiers aux urgences pédiatriques ou en maternité [46].

Au CHU de la Timone en 2006, des valeurs au pic d'exposition au N20 à 3000 ppm ont été mesurées.

L'utilisation d'une valve à la demande permet une diminution de plus de la moitié du taux d'exposition [45].

Aucune donnée n'existe sur la corrélation entre la toxicité du MEOPA et les valeurs de VLEP. Dans une étude prospective réalisée au CHU de Toulouse en 2016, la moitié du personnel soignant exposé au MEOPA déclarait ressentir ponctuellement des effets indésirables [47].

### **3-6/ Indications :**

>> Analgésie de courte durée des actes douloureux ou en cas de douleur légère à modérée chez l'adulte et l'enfant de plus d'un mois (ex : ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, réduction de fractures simples, réduction de certaines luxations périphériques, ponction veineuse, aide médicale d'urgence – traumatisme, brûlure, transport).

>> Sédation en soins dentaires, chez les nourrissons, les enfants et les adolescents, les patients anxieux ou handicapés.

>> Analgésie en obstétrique, en milieu hospitalier exclusivement, dans l'attente d'une analgésie péridurale ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.

### **3-7/ Contre-indications :**

- Patients nécessitant une ventilation en oxygène pur
- Hypertension intracrânienne
- Toute altération (aiguë) de l'état de conscience, empêchant la coopération du patient (en revanche les enfants ayant des troubles cognitifs établis ou les enfants polyhandicapés peuvent bénéficier du MEOPA®)
- Traumatisme crânien non évalué
- Anomalies neurologiques d'apparition récente et non expliquées
- Pneumothorax
- Bulles d'emphysème
- Embolie gazeuse
- Accident de plongée
- Distension gazeuse abdominale, occlusion
- Situation vitale précaire
- Patient ayant reçu récemment un gaz ophtalmique (SF6, C3F8, C2F6) utilisé dans la chirurgie oculaire tant que persiste une bulle de gaz à l'intérieur de l'œil et au minimum pendant une période de 3 mois.
- Déficit connu et non substitué en vitamine B12

### **3-8/ Efficacité :**

D'après une thèse de médecine générale présentée en 2006 [48] à l'université de Bordeaux évaluant par questionnaire dans une étude prospective réalisée dans les services d'urgence de Mont de Marsan, Dax et Agen, durant 8 mois, chez des patients de plus de 15 ans nécessitant un acte potentiellement algogène et bénéficiant de l'inhalation de MEOPA®, sur prescription médicale :

- Leur douleur moyenne (évaluée par échelle numérique) diminue de  $6,4 \pm 2,7$  à  $3,5 \pm 3,1$
- 96,1 % des patients ont estimé que le MEOPA® leur avait procuré un confort et 78,4 % des soignants ont exprimé une satisfaction bonne ou excellente.
- 92,2 % des patients et 96,1 % des soignants auraient à nouveau choisi cette méthode dans les mêmes circonstances.

Outre son efficacité cette étude montre une satisfaction des soignants comme des patients.

Dans une étude prospective menée entre le 14 avril 2004 et le 6 février 2006 dans un SSR évaluant 415 séances de MEOPA® pour la prévention des douleurs induites par les soins chez 34 patients, l'efficacité antalgique a pu être affirmée par le sevrage des autres antalgiques. L'action antalgique s'est maintenue pour tous les patients qui l'ont tous évaluée par l'EN avec une diminution de plus de 50 % du score initial, et ce de façon constante au cours des séries de soins ; de ce fait on ne peut pas parler d'épuisement de l'effet. [49]

Son inefficacité varie jusqu'à un maximum de 20% des cas. En cas d'inefficacité au bout de cinq minutes, il convient de savoir changer de stratégie analgésique.

### **3-9/ Utilisation :**

C'est un produit instable en dessous de -5° avec le risque de précipitation du NO<sub>2</sub>. De ce fait sa position horizontale de conservation (24 mois) est indiquée par précaution et cela jusqu'à 48 heures avant son utilisation afin de conserver une meilleure homogénéité de mélange (surface de contact plus grande avec la bouteille en cas de gaz en phase liquide) [20].

Une aération régulière des locaux est nécessaire ainsi que l'utilisation de bouteilles mobiles permettant une administration dans des locaux différents. En cas d'administration prolongée dans un lieu fixe, un système d'évacuation des gaz est recommandé. D'après une étude descriptive type audit clinique menée fin 2014 par Victorri-Vigneau auprès de 234 professionnels de santé du CHU de Nantes, l'exposition hebdomadaire des professionnels est dans la grande majorité des cas inférieure à 1 heure par semaine (83 %) tous services confondus [50].

Il est recommandé de ne pas dépasser 60 minutes d'administration en continu, et en cas de répétition pas plus de 15 jours de traitement [20]. Un délai de 3 minutes d'inhalation est requis pour permettre l'équilibration de la concentration alvéolaire du gaz avec la concentration cérébrale à l'origine des effets cliniques en particulier antalgiques [6].

L'analyse des 3 310 fiches recueillies par le laboratoire SOL France a montré, pour une prescription essentiellement pédiatrique (84 %), une administration isolée dans 72,1 % des cas [43].

Ce médicament est inscrit sur la Liste I des substances vénéneuses, et suit également une partie de la réglementation des stupéfiants, à savoir le stockage sécurisé et l'obligation de déclaration des vols et détournements.

Pourtant d'après les données de la littérature, la traçabilité et la prescription font souvent défaut :

- Dans l'étude de Victorri-Vigneau : la prescription systématique était rapportée par 54% des professionnels de santé [50].
- Dans une étude de même design réalisée à l'Hôpital Bicêtre en 2012, le taux de prescription médicale du MEOPA® a été de 36,6% et 50% des inhalations n'ont pas été consignées dans le dossier patient [52]

### **3-10/ Aspects Économiques :**

Les ventes de MEOPA® augmentent à l'hôpital comme en ville :  
Même si les ventes à l'hôpital sont toujours nettement supérieures aux quantités de MEOPA® vendues en ville,  
Les ventes en ville sont en hausse constante depuis 2017 avec une hausse de près de 25 % vers les dentistes et de plus de 120 % vers les médecins de ville [31].

Son coût de 10 à 15 euros pour un geste d'environ 10 mn et de 120 à 150 euros pour une bouteille de 5 litres [20] (location, stockage, approvisionnement) peut paraître élevé, mais face à sa facilité d'utilisation sans médecin anesthésiste cela reste relatif. Il revient à l'assurance maladie de créer une nomenclature pour le MEOPA® et ainsi de mettre en place le remboursement de ce traitement antidouleur.

### **3-11 / Aspects Légaux :**

Le MEOPA® est utilisé depuis 10 ans en usage professionnel par les dentistes. Cette sortie de la réserve hospitalière est accompagnée d'un suivi de pharmacovigilance et d'addictovigilance mené par l'ANSM. Le risque d'abus et de dépendance en particulier lors d'administration prolongée et/ou répétée est identifié. Un plan de gestion des risques a été proposé et des actions de minimisation du risque ont été définies [53].

=> Le plan impose :

- La sécurisation et traçabilité de la distribution et de la récupération, avec notamment à la commande vérification de la qualité et de la formation du demandeur.
- La sécurisation et traçabilité de l'utilisation : volume des bouteilles limité à 5L et sécurisation des bouteilles ;
- La réalisation d'un plan de formation des professionnels ;
- La mise à disposition d'un document destiné aux patients (en cas de stockage à domicile).

La sécurité du MEOPA® rend possible son utilisation par un personnel paramédical spécifiquement formé dans le cadre de la prise en charge de la douleur. :

- Une étude prospective contrôlée randomisée multicentrique menée en Haute-Garonne à l'initiative du SAMU 31 montre que les infirmiers des Sapeurs-Pompiers, spécifiquement formés et protocolisés, conformément à l'AMM du produit peuvent utiliser le protoxyde d'azote sans médicalisation pour calmer les douleurs traumatiques modérées jusqu'à l'arrivée aux urgences : 60 patients souffrant de traumatismes orthopédiques ont été pris en charge en pré-hospitalier sans événement indésirable grave. 4 patients se sont plaints d'effets indésirables et le traitement a été suspendu pour un patient en raison de sa mauvaise tolérance au bout de 20 minutes d'exposition [54]

- Une enquête de satisfaction à été réalisée d'avril 2008 à avril 2010 dans un service de radiologie interventionnelle de l'Institut Bergonié à Bordeaux, auprès de 95 patients (73 pour cimentoplastie et 22 pour biopsie osseuse). L'administration était réalisée par les manipulateurs radio après formation théorique et pratique par l'infirmière du CLUD. L'absence de contre-indication et l'approbation du patient était recueillies par le manipulateur radio. Les résultats concernant l'efficacité et les effets secondaires étaient similaires aux données de la littérature mentionnées ci-dessus [55].

### **3-12/ Pharmacovigilance :**

D'après les données de la littérature de 2013 à 2016 aucun cas d'effet indésirable grave n'a été rapporté avec le mélange équimolaire de protoxyde d'azote et douze cas avec du protoxyde d'azote pur (dans un contexte de surconsommation ou d'utilisation hors cadre du soin) [33].

Données issues du bilan d'addictovigilance des spécialités renfermant du MEOPA® sur la période de septembre 2016 à décembre 2017[31] :

- Huit cas d'abus et de dépendance ont été observés, et quatre cas concernaient des patients drépanocytaires.
- Concernant les effets indésirables liés à une consommation prolongée, 5 cas ont été rapportés dont 4 français.
- Un cas rapporte un détournement par un professionnel de santé.

## **IV/ PROTOCOLES**

Dans un climat de prolifération des systèmes de recommandations en santé, la protocolisation des soins trouve sa légitimité dans la volonté d'amélioration de la qualité des soins, leur sécurité et de leur optimisation.

### **4-1 / Histoire :**

La protocolisation en médecine est un paradigme apparu dans les années 90 plus connu sous le nom d'Evidence Based Médecine (EBM).

La notion de protocole infirmier s'est initialement développée dans le champ de la prise en charge de la douleur aiguë. Elle est encouragée par le premier plan de lutte contre la douleur 1998-2000 qui la définit comme un axe majeur afin de permettre au patient un soulagement plus rapide. Puis s'est étendue à d'autres domaines

Dans le plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur de 2006-2010, la protocolisation est décrite comme outil de l'arsenal technique à mettre en œuvre conjointement à la formation pratique initiale et continue des professionnels de santé pour mieux prendre en compte la douleur des patients.

Dans l'actualisation de 2007 de la troisième conférence de consensus de médecine d'urgence de 1993 [56] : « le traitement médicamenteux de la douleur de l'adulte dans le cadre de l'urgence », une étude prospective basée sur 473 questionnaires mise en ligne sur le site de la SFMU montre que 62% des personnes interrogées utilisent un protocole de service.

L'HAS depuis 2004 publie et diffuse des recommandations de bonnes pratiques, des protocoles et des procédures. Dans le contexte de l'accréditation et de la certification, ces recommandations sont des critères de références.

### **4-2 / Aspects légaux :**

La circulaire n°99/84 du 11 février 1999 définit les protocoles antidouleur et inaugure les prescriptions qualitatives applicables aux protocoles de soins [57].

Depuis la loi du 6 juin 1999, les établissements de santé doivent élaborer un plan de lutte contre la douleur et d'accès aux soins palliatifs. C'est un droit pour le patient. [58]

Le décret no 2004-802 du 29 juillet 2004 donne les compétences au personnel infirmier habilité à exécutera et à adapter les traitements antalgiques dans le cadre de protocoles préétablis par un médecin [59].

Les recommandations de l’Afssaps dès lors qu’elles n’ont pas été règlementairement codifiées n’ont pas sur le plan strictement juridique de valeur. Les conférences de consensus ne sont pas considérées jusqu’ici par le juge administratif comme étant opposables sur le plan juridique aux établissements de santé.

Les protocoles permettant de prévenir la douleur comme définit par le guide de prise en charge de la douleur de 2002-2005 sont considérés comme des « prescriptions anticipées ». Ils autorisent les infirmiers à intervenir sans délai, de personnaliser et d’utiliser les procédures reconnues pour leur efficacité.

La certification des établissements de santé a pour objectif d’améliorer la qualité et la sécurité des soins délivrés. Ces articles du Code de la Santé publique exigent une traçabilité et précisent donc que la douleur doit être tracée dans le dossier.

### **4-3 / Les effets :**

Le caractère impératif du protocole impose une certaine rigueur aux soignants, et donc une sécurité pour le malade. Basé sur des rationnels validés, consultables, il permet d’éviter le recours à des démarches individuelles, variables dans le temps, comme d’un professionnel à l’autre.

Dans toutes les études menées sur la mise en place d’un protocole de lutte contre la douleur, la protocolisation de cet axe de soins a permis une amélioration de l’évaluation de la douleur avec un effet levier sur les prescriptions et donc une réduction de la douleur.

En 2008, une étude prospective faite aux urgences de l’Hôpital Saint-Louis a évalué l’instauration d’un protocole de prise en charge de la douleur par l’IAO après un audit mené à 6 et 18 mois de son instauration [60]. Tous les dossiers sur une semaine étaient recueillis et concernaient environ 500 patients. L’instauration du protocole a permis une augmentation significative d’un tiers de l’évaluation de la douleur et de trois quarts de la prescription d’antalgique.

Une étude rétrospective menée par F. Lecomte sur 3 ans aux urgences de Cochin de 2003 à 2006 regroupant 136 399 patients, l’instauration d’un protocole informatisé d’administration de paracétamol par l’IAO a permis de doubler la prescription d’antalgique sans effet secondaire [61].

Associée à cette efficacité, la protocolisation de l’antalgie permet en introduisant la notion de protocole anticipé (c’est-à-dire donnant plus d’autonomie et de responsabilité aux personnels paramédicaux) une amélioration de la vitesse d’antalgie avec un effet sur le temps de passage [62] ou encore sur la diminution du nombre de perfusions intraveineuses [61].

Le protocole permet un meilleur suivi de la douleur en centrant l'acteur de soins sur la traçabilité aux urgences et constitue un outil d'évaluation des pratiques. En 2006 au CHU Purpan de Toulouse mille fiches IAO protocolisées sont recueillies consécutivement pour un motif d'entrée traumatologique. L'EN n'est renseigné que dans 2,9% des cas soit 3,97% des patients estimés douloureux. 9,5% des patients douloureux ont reçu un traitement antalgique per os par l'IAO. Cette étude a abouti à la mise en place de formations et à une réévaluation des pratiques [63].

La protocolisation peut être bénéfique via l'autonomisation mais au prix d'une formation renforcée sous contrôle d'une évaluation des pratiques régulière et sérieuse centrée sur la traçabilité comme outils forts de la gestion des risques. Renai et All ont montré aux urgences de l'Hôpital Lariboisière en 2007 que le tri IAO après une formation de 7 mois apporte un taux de concordance de 96% de l'orientation des patients, avec une première antalgie passant de 117 +/- 127mn à 54 +/- 42 mn ( $p < 0,05$ ) et une durée de prise en charge passant de 3h26 à 2h45 [64].

Le management de l'équipe est la condition complémentaire nécessaire à l'application des protocoles et à leur pérennité. Les schémas recommandés doivent avoir un fondement scientifique reconnu et ils doivent être actualisés régulièrement pour prendre en compte les connaissances les plus récentes.

Enfin, il est important de rappeler que les protocoles sont des instruments servant de référence à la pratique par les principes qu'ils contiennent. Dans le soin, la relation que chaque soignant entretient avec le patient est fondamentale et ne doit pas être écrasée par l'automatisation des soins. La médecine tend aujourd'hui de plus en plus vers une médecine de précision c'est-à-dire offrant des soins individualisés à chacun. Dans l'étude de Bébien.L et all au CH de Sète en 2004, la protocolisation de l'antalgie par l'IOA ne montrait aucun effet sur les douleurs avec une EN  $> 7$ [65].

## **4-4 / Protocole anticipé :**

L'extension de la protocolisation des soins fait naître la notion de « protocole anticipé ». Il donne l'autorisation légale aux personnels de soins d'entreprendre une prise en charge si le patient présente certains critères standardisés prédéfinis. Son utilisation permet un gain de temps puisqu'il enlève au parcours de soins certaines étapes devenues simplement procédurales au fil des années.

Son utilisation peut s'envisager à tous les niveaux de compétences ; infirmiers (notamment IAO), interne, aides-soignants, manipulateur radio, tant qu'il est utilisé au service du patient.

Dans le cadre de la prise en charge ambulatoire des patients traumatisés aux urgences, la réalisation de radiographie est un des actes les plus chronophages pour les pathologies bénignes. Confronté au nombre exponentiel de consultations en ambulatoire, il est nécessaire de trouver des solutions.

Dans une étude de 2014 menée sous l'impulsion de la SFMU évaluant 100 praticiens en France ( 61 radiologues et 39 urgentistes ) par questionnaire en ligne les pratiques d'imagerie en urgence des traumatisés osseux, 87% des patients admis pour un traumatisme osseux avaient une radiographie standard en première intention (réponse à la question : « Dans votre établissement, quel est le pourcentage de patients adressés aux urgences pour des traumatismes osseux qui ont bénéficié en première intention ? »)

Pour exemple, l'utilisation des critères d'Ottawa dans l'indication d'une radiographie pour une entorse de cheville ne relève d'aucune compétence ou expérience spécifique, alors que l'orientation du patient directement en radiographie par l'IAo avant évaluation médicale permet un gain de temps pour le patient comme pour toutes l'équipe soignante. Ce raisonnement est applicable à l'antalgie débutée précocement avec des moyens simples et sûrs (palier I : paracétamol), et facilite la démarche de soins (exemple de l'application d'un protocole anticipé IAo des traumatisés légers nécessitant une radiographie aux urgences Adulte de la Timone en annexe)

## **4-5 / Au BMT :**

Aux urgences de la Timone, de nombreux protocoles ont été mis en place dans la prise en charge de pathologies bruyantes et stéréotypées comme la colique néphrétique ou les migraines avec comme expression principale la douleur.

Conformément aux recommandations ces protocoles ont été élaborés de manière pluridisciplinaire, pour certains en collaboration avec le CLUD (comité de lutte contre la douleur) et du POLQUA (pôle qualité AP-HM) et sont régulièrement réactualisés.

La protocolisation de l'utilisation du MEOPA a été validée en 2014 et sa diffusion encouragée dans le plan quadriennal douleur 2016-2020 (PQ1620) [annexe]. Il s'inscrit dans la lignée du dernier plan gouvernemental de prise en charge de la douleur de 2010-2014 et promeut la diffusion des protocoles comme principale mesure de lutte contre les douleurs liées aux soins.

Un frein à la prise en charge de la douleur liée aux soins outre sa reconnaissance maintenant acceptée et son caractère chronophage, est la diffusion de l'information et la formation du personnel en constant renouvellement (nouveaux internes tous les 6 mois, turnover paramédical dans un contexte de « crise hospitalière » ...).

Malgré l'utilisation du support informatique (accès au protocole via le réseau local ou le logiciel de prescription partagé « pharma »), des points de formations et de concertation (« Share point CLUD » créé en 2014), la thématique de la prise en charge des douleurs liées aux soins reste un axe difficile à maîtriser alors que de nets progrès ont été observés dans l'évaluation de la douleur entre ces deux plans à 6 ans d'intervalle.

Le PQ1620 place comme thématiques prioritaires de formation sur le terrain : le MEOPA, les échelles d'évaluations de la douleur pour les non communicants et l'utilisation des PCA.