



HAL
open science

Évaluation du fentanyl transmuqueux en secours hélicoptéré: étude prospective d'une analgésie par citrate de fentanyl transmuqueux versus analgésie classique en secours hélicoptéré

Lydie Lefebvre

► To cite this version:

Lydie Lefebvre. Évaluation du fentanyl transmuqueux en secours hélicoptéré: étude prospective d'une analgésie par citrate de fentanyl transmuqueux versus analgésie classique en secours hélicoptéré. Médecine humaine et pathologie. 2010. dumas-00623087

HAL Id: dumas-00623087

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00623087>

Submitted on 13 Sep 2011

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

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

**UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE**

ANNÉE 2010

N°

**ÉVALUATION DU FENTANYL TRANSMUQUEUX
EN SECOURS HÉLIPORTÉ**

**ÉTUDE PROSPECTIVE D'UNE ANALGÉSIE PAR CITRATE DE
FENTANYL TRANSMUQUEUX VERSUS ANALGÉSIE CLASSIQUE
EN SECOURS HÉLIPORTÉ**

**THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT**

**Lydie LEFEBVRE
Née le 1 octobre 1983 à PARIS (75)**

**Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble
Le 30 novembre 2010**

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Mme le Professeur Françoise CARPENTIER

Mr le Professeur Vincent DANEL

Mr le Professeur Olivier CHABRE

Mr le Docteur Arnaud DEUTSCH

Président du jury

Directeur de thèse

**UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE**

ANNÉE 2010

N°

**ÉVALUATION DU FENTANYL TRANSMUQUEUX
EN SECOURS HÉLIporté**

**ÉTUDE PROSPECTIVE D'UNE ANALGÉSIE PAR CITRATE DE
FENTANYL TRANSMUQUEUX VERSUS ANALGÉSIE CLASSIQUE
EN SECOURS HÉLIporté**

**THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT**

**Lydie LEFEBVRE
Née le 1 octobre 1983 à PARIS (75)**

**Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Grenoble
Le 30 novembre 2010**

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Mme le Professeur Françoise CARPENTIER

Mr le Professeur Vincent DANEL

Mr le Professeur Olivier CHABRE

Mr le Docteur Arnaud DEUTSCH

Président du jury

Directeur de thèse

La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Françoise Carpentier,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Soyez assurée de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Vincent Danel,

Pour me faire l'honneur de juger mon travail, pour ses conseils avisés et précieux dans le domaine des statistiques et pour l'intérêt de l'enseignement dont j'ai pu bénéficier au sein du SAMU 38.

À Monsieur le Professeur Olivier Chabre,

Pour le temps consacré à l'évaluation de mon travail, ses critiques et pour l'encadrement du DUM si précieux aux yeux des Grenoblois.

À mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Arnaud Deutsch.

Merci pour ta disponibilité et tes conseils. Au plaisir de travailler prochainement avec toi.

À tous les médecins du SMUR d'Annecy et aux médecins pompiers,

Pour leur contribution au recrutement des patients.

À Séverine,

Pour son aide lors du recueil des données.

À tous les médecins qui ont contribué à ma formation.

Aux Dr Chaon et Richard du Grand Bo. Merci de m'avoir ouvert les yeux sur une médecine générale humaine et de qualité.

A l'équipe de Réa d'Annecy pour m'avoir tant appris en ventilation, dialyse, neurologie, traumatologie, coagulation, cardiologie, échographie... Merci pour votre patience, votre respect du patient, votre humour et tous vos précieux conseils. Merci aussi pour tous les plus du stage : la soirée plage, le col du rasoir avec Albrice, le lac de Peyre avec David, la goenne-rouelle avec Michel M, Berthelot avec Renaud et bien sur la bonne humeur de Sam. Je continuerai avec grand plaisir à planifier vos lendemains de garde...

À Maxime Maignan et ses inoubliables dinosaures, pour son aide concernant la rédaction du résumé.

À mes co-internes avec qui j'ai fait de la médecine mais pas seulement.

À Elophe qui m'a inspiré.

À Laurelin et poulette avec qui j'ai passé une année dans la « Botterie ».

À ma sœur Blou, qui n'a pas pu goûter l'Actiq® car ne s'est pas blessée dans le bon département ;-)

À mon frère Jean qui m'a trouvé tous les logiciels nécessaires à ma thèse en un temps record.

À mes parents qui ont su maintenir leurs encouragements pendant ces nombreuses années de médecine. Merci pour tous les moments passés ensemble, heureux ou difficiles, qui ont forgé notre famille.

À Papili pour m'avoir montré la voie, je suis certaine que tu serais très fier.

À Guillaume pour qui mon cœur bat si fort. La mise en page et le power point n'auraient jamais été si bien réussis sans toi. Merci de m'accompagner au quotidien malgré la distance, merci pour ta patience, ton soutien. Je t'ai suivi au Frendo, je suis prête à continuer en Guinée Équatoriale...

« Il est plus digne d'être vrai que d'être fort » Herzog

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS UTILISÉES	6
RÉSUMÉ	8
ABSTRACT	9
1. INTRODUCTION.....	10
1.1. Le milieu hostile et ses contraintes	10
1.2. La douleur : enjeu de santé publique	11
1.3. Le Fentanyl	12
1.4. Le citrate de fentanyl transmuqueux	12
2. MATÉRIELS ET MÉTHODES	16
2.1. Objectifs.....	16
2.2. Méthodologie	16
2.3. Population	16
2.4. Recueil des données.....	17
2.5. Bibliographie.....	17
2.6. Analyse des données statistiques	17
3. RÉSULTATS	19
3.1. Description de la population totale secourue	19
3.1.1. Le lieu d'intervention	19
3.1.2. L'activité pratiquée.....	20
3.1.3. La localisation lésionnelle.....	21
3.2. Analyse comparative des groupes.....	22
3.2.1. Répartition par âge, sexe et douleur initiale	22
3.2.2. Traitement par OTFC	22
3.2.3. Analgésie libre	22
3.3. Faisabilité de ce type de traitement.....	23
3.3.1. Exhaustivité	23

3.3.2.	Réalisation	23
3.3.3.	Durée d'intervention totale.....	24
3.4.	Effets indésirables	24
3.5.	Évaluation de l'efficacité de l'analgésie	25
3.5.1.	Groupe analgésie par fentanyl transmuqueux.....	25
3.5.2.	Groupe analgésie « libre ».....	26
4.	DISCUSSION.....	27
4.1.	Limites de l'étude	27
4.2.	Faisabilité.....	28
4.3.	Sécurité.....	28
4.4.	Efficacité	28
4.5.	Propositions :.....	29
4.6.	Perspectives.....	30
5.	CONCLUSION	32
	ANNEXES	35
	RÉFÉRENCES	41
	LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ - PRATICIENS HOSPITALIERS	45

ABRÉVIATIONS UTILISÉES

ALR: Anesthésie Loco Régionale

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AVP : Accident sur la Voie Publique

CCMS : Classification Clinique des Malades du SMUR

CODIS : Centres Opérationnels Départementaux d'Incendie et de Secours

EVA : Echelle Visuelle Analogique

EVN : Echelle Verbale Numérique

IV : Intraveineux

Kg : kilogramme

µg : microgramme ou gamma

NS : Non Significatif

OTFC : Oral Transmucosal Fentanyl Citrate

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

SMUR : Service Mobile d'Urgence et de Réanimation

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

TC : Traumatisme Crânien

VVP : voie veineuse périphérique

ÉVALUATION DU FENTANYL TRANSMUQUEUX EN SECOURS HÉLIPORTÉ

**ÉTUDE PROSPECTIVE D'UNE ANALGÉSIE PAR CITRATE
DE FENTANYL TRANSMUQUEUX VERSUS ANALGÉSIE
CLASSIQUE EN SECOURS HÉLIPORTÉ**

“Pain is inevitable, suffering is optional.”
—ANONYMOUS—

RÉSUMÉ

ÉVALUATION DU FENTANYL TRANSMUQUEUX EN SECOURS HÉLIPORTÉ :

ÉTUDE PROSPECTIVE D'UNE ANALGÉSIE PAR CITRATE DE FENTANYL TRANSMUQUEUX VERSUS ANALGÉSIE CLASSIQUE EN SECOURS HÉLIPORTÉ

Introduction :

La majorité des interventions médicalisées hélicoptérées relèvent de la traumatologie et nécessitent une analgésie rapide et efficace. L'analgésie intraveineuse (IV) répond à ces objectifs. Sa mise en place dans un milieu hostile peut être difficile. L'administration de fentanyl par voie transmuqueuse représente alors une alternative. Notre objectif est d'étudier la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de cette thérapeutique.

Méthodes :

Etude prospective monocentrique du 01/02/2009 au 31/08/2010. Pour toute intervention traumatologique avec Echelle Numérique (EN) >3, le médecin réalisait soit une analgésie par fentanyl transmuqueux (200µg si patient < 40 kg, 400µg si > 40 kg) soit une analgésie IV de son choix.

Les effets indésirables et l'EN étaient évalués toutes les 10 minutes.

Résultats :

226 patients ont été inclus. Le fentanyl transmuqueux a été administré à 31 patients sans effets indésirables graves.

A 20 minutes, l'EN médiane diminuait de 8 à 4 dans le groupe transmuqueux et de 7 à 3 dans le groupe IV, l'antalgique IV le plus utilisé dans ce groupe étant la morphine.

Dans le groupe transmuqueux, une analgésie IV complémentaire était nécessaire dans 24% des cas. Ce taux était de 39% pour les patients avec une EN initiale ≥ 8 .

La durée d'intervention n'était pas significativement différente entre les groupes.

Conclusion :

La voie transmuqueuse est utilisable en secours hélicoptéré dans la prise en charge de douleurs traumatiques. Aux posologies utilisées, les effets indésirables sont peu fréquents et l'efficacité non différente par rapport à la voie IV.

Le fentanyl transmuqueux semble être une alternative intéressante à l'analgésie IV en milieu périlleux.

Mots clés : analgésie, secours hélicoptéré, citrate de fentanyl transmuqueux

ABSTRACT

ORAL TRANSMUCOSAL FENTANYL: EVALUATION DURING HELICOPTER RESCUE OPERATIONS

ORAL TRANSMUCOSAL FENTANYL VERSUS CONVENTIONAL ANALGESIA DURING HELICOPTER RESCUE OPERATIONS, A PROSPECTIVE CLINICAL STUDY

Background:

Most medical helicopter rescue interventions concern trauma patients requiring rapid onset and powerful analgesia. Conventional intravenous (IV) analgesia meets this objective but inserting an IV catheter on the field can be hazardous. Oral transmucosal fentanyl (OTFC) could be an interesting alternative. Our objective was to evaluate the feasibility, safety, and efficacy of this treatment.

Method:

We conducted a monocentric prospective study from February 1st 2009 to August 31st 2010. For all trauma patients with a verbal rating scale (VRS) $\geq 3/10$, the physician administered either transmucosal fentanyl (200 μg for patients weighing less than 40kg or 400 μg for patients above 40 kg) or IV analgesia of its choice. Adverse events and VRS were monitored every 10 minutes.

Results:

A total of 226 patients were included. Oral transmucosal fentanyl was administered to 31 patients not showing any adverse effect.

At 20 minutes after administration, the VRS median decreased from 8 to 4 in the transmucosal group and for 7 to 3 in the IV group where morphine was the medication mostly used

In the transmucosal group, an additional IV medication "rescue analgesia" was required in 24 % of patients. This rate was 39 % in patients where the VRS was initially above 8.

There was no statistically significant difference concerning intervention time in both groups.

Conclusion :

Transmucosal route can be used during helicopter rescue interventions in the initial management of trauma pain. At the doses used in this study, adverse effects were rare and the efficacy of transmucosal analgesia was not different from the IV route. Oral transmucosal fentanyl could be a considerable safe alternative to IV analgesia in hostile environments.

Keywords: analgesia, helicopter rescue, oral transmucosal fentanyl

1. INTRODUCTION

La prise en charge de la douleur d'un patient fait partie des objectifs de santé publique et constitue un droit fondamental.

Depuis quelques années, des comités de lutte anti-douleur se sont créés dans de nombreux hôpitaux, permettant une meilleure prise en charge hospitalière avec de nombreuses études à l'appui. Ces dernières sont par contre moins fréquentes lors d'une prise en charge pré-hospitalière et quasi-inexistante en milieu périlleux.¹

Cette étude a pour but d'étudier l'apport d'une nouvelle voie thérapeutique lors de la prise en charge de la douleur en milieu hostile.

1.1. Le milieu hostile et ses contraintes

Le milieu hostile se caractérise par des contraintes modifiant les pratiques usuelles de médecine pré hospitalière. Il peut s'agir de la configuration du terrain, du climat, du moyen d'évacuation et de son délai et du matériel disponible.¹

C'est notamment le cas des interventions en haute et moyenne montagne.

Lors d'un secours en milieu hostile, le CODIS (Centres Opérationnels Départementaux d'Incendie et de Secours) et le SAMU (Service d'Aide Médicale Urgente) décident l'envoi d'un moyen hélicoptère médicalisé. Deux facteurs interviennent dans cette décision : l'état clinique du malade et le site de l'accident.² En effet, les conditions d'accès à la victime peuvent limiter l'utilisation des moyens terrestres classiques. Les secours sont alors assurés par des secouristes et un médecin urgentiste.

La pose de la voie veineuse périphérique (VVP) peut s'avérer difficile en milieu hostile du fait de :

- La météo : été (orage, pluie), hiver (neige, glace, froid) ;
- L'environnement : escarpé (vire, pente), étroit (crevasse, canyon), risque de sur-accident (chute de pierre, avalanche) ;
- La victime : état de choc, hypothermie, agitation ;
- L'hélicoptère : modification des conditions météorologiques ou quantité de kérosène limitant la durée de l'intervention et imposant un traitement rapide.

Il n'y a pas d'infirmier dans la majorité des secours, le médecin travaille seul et a de multiples tâches à réaliser. On rencontre dans ces conditions difficiles un risque septique et un risque accru d'accident d'exposition au sang pour le soignant.

L'hostilité du milieu implique des méthodes de soins particulières dont la prise en charge de la douleur.

1.2. La douleur : enjeu de santé publique

En 2002, la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (loi n°2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. Article L. 1110-5 du code de la santé publique) reconnaît le soulagement de la douleur comme un droit fondamental pour toute personne.

De plus, le plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010, a défini comme une priorité de santé publique une meilleure utilisation des traitements médicamenteux³.

Toute douleur aiguë doit être traitée en urgence, quelle que soit la pathologie, dès le début de la prise en charge du patient.

Ainsi, le traitement de la douleur est et doit être une priorité lors de la prise en charge d'un patient.⁴

Il existe de nombreuses études sur la prise en charge de la douleur aux urgences : la prévalence de la douleur est très élevée et a été estimée à plus de 80% aux urgences par plusieurs études françaises multicentriques⁵. Cela explique l'abondante littérature sur ce sujet. La recherche en analgésie pré hospitalière était réduite jusqu'à récemment malgré des études montrant qu'il s'agit d'un problème fréquent et souvent mal géré⁶⁻⁸. En 1997, seulement 49% des patients recevaient un traitement antalgique efficace en pré hospitalier. En 2004, une étude dans un SMUR français montrait encore de grandes disparités dans l'évaluation et le traitement des douleurs sévères ainsi qu'un manque de consensus et de recommandations⁹.

Le traitement de la douleur est indispensable pour permettre la réalisation de gestes (immobilisation ou réduction de foyer de fracture, entorse ou luxation), le conditionnement dans un matelas coquille, la mobilisation et l'évacuation de la victime.

Les antalgiques diffèrent selon les habitudes mais sont principalement administrés par voie intraveineuse (IV)¹⁰ et l'absence de VVP est classiquement considérée comme un frein à une analgésie efficace. Toutefois une première étude observationnelle remet en question l'intérêt de la VVP pour des interventions de moins de 30 minutes¹¹.

Il existe de nombreuses alternatives à la voie IV :

- la voie sous cutanée et la voie intra musculaire, réalisables en milieu hostile mais avec des délais d'efficacité augmentés ;
- la voie intra osseuse, très efficace, validée en médecine pré hospitalière notamment pour l'administration de fentanyl, mais invasive et par conséquent plutôt limitée au traitement des détresses vitales¹² ;
- l'administration orale (per os) de dérivés morphiniques à délivrance rapide, difficile à mettre en œuvre en montagne sans boisson quand il s'agit de comprimés ou gélules ;

De plus, les experts ne recommandent pas la voie orale du fait du délai d'action et du caractère imprévisible de sa biodisponibilité¹³ ;

Les molécules injectables peuvent être bues mais cette voie est peu étudiée;

- quelques molécules utilisables en intra nasal avec des dispositifs de nébulisation sont en cours d'évaluation¹⁴ ;

1.3. Le Fentanyl

La morphine est le traitement de référence suite aux recommandations 2010 de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) pour l'analgésie du patient en ventilation spontanée¹³.

Le fentanyl IV (antalgique de pallier 3) est une alternative à la morphine IV en pré hospitalier car il s'agit d'une molécule efficace et avec peu d'effets indésirables¹⁵⁻¹⁸. C'est un produit aux effets hémodynamiques minimales, procurant une sédation et analgésie rapide, de durée relativement courte, avec une réversibilité rapide. Cela fait du fentanyl une drogue adaptée à la médecine d'urgence.

L'usage du fentanyl est très largement répandu lors de médicalisation en conditions hostiles. C'est l'antalgique de référence dans certains centres de secours en montagne¹⁹.

Le mode d'administration du fentanyl est la voie intraveineuse.

Toutefois le fentanyl est, contrairement à la morphine, un opioïde avec une excellente absorption sublinguale (51%). Cette absorption n'est pas dépendante de la concentration du produit mais du temps de contact²⁰. Ce mode de délivrance n'a actuellement pas fait l'objet d'étude clinique contrairement à la forme transmuqueuse.

1.4. Le citrate de fentanyl transmuqueux



En 2002, le citrate de fentanyl transmuqueux (oral transmucosal fentanyl citrate OTFC) est devenu disponible en France sous le nom commercial d'Actiq® (Laboratoire Cephalon). Il s'agit d'un dispositif de libération non invasif. C'est une forme pharmaceutique innovante : une matrice de poudre comprimée en forme de losange est fixée à l'aide d'une colle alimentaire sur un applicateur buccal en

plastique incassable sur lequel est inscrit le dosage en fentanyl. Le patient doit frotter l'extrémité du bâtonnet contre sa muqueuse jugale, le fentanyl aromatisé aux baies rouges se dissout alors et est absorbé par la muqueuse²¹. Il faut laisser fondre le comprimé au contact de la face interne de la joue afin d'optimiser le degré d'exposition de la muqueuse au produit actif. Il ne faut ni le sucer, ni le mâcher, ni le croquer car l'absorption transmuqueuse est plus rapide que l'absorption systémique par voie gastro- intestinale.

Autorisation de mise sur le marché (en 2002, révisée en 2006) :

Il a reçu une autorisation de mise sur le marché française pour le traitement des accès douloureux paroxystiques (exacerbations passagères d'une douleur chronique par ailleurs contrôlée par le traitement de fond) chez le patient cancéreux ayant un traitement de fond bien équilibré par morphiniques. Il s'utilise alors en titration en commençant par 200 µg lors du premier accès douloureux paroxystique, renouvelable une fois (si insuffisamment efficace 15 minutes après dissolution), les doses pouvant être augmentées à chaque accès douloureux.

Propriétés pharmacocinétiques²² :

La biodisponibilité de l'OTFC généralement observée (50%) se répartit en parts égales entre l'absorption transmuqueuse rapide et l'absorption gastro-intestinale plus lente.

Le fentanyl, très lipophile, a une absorption très rapide de 25% de la dose par la muqueuse buccale. La dose restante est déglutie avec la salive. Un tiers de cette fraction (soit 25% de la dose initiale) échappe à l'élimination lors du premier passage hépatique et intestinal et devient disponible sur le plan systémique.

La valeur moyenne de Cmax est comprise entre 0.39 et 2.51 ng/ml (de 200 à 1600µg d'OTFC), l'effet analgésique apparaissant à des concentrations sanguines de 1 à 2 ng/ml (pour des patients naïfs de traitements opiacés)²³.

Contre-indications²² :

Les contre indications sont une hypersensibilité au fentanyl ou à un des excipients, l'administration concomitante ou depuis moins de 2 semaines d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase, la dépression respiratoire sévère ou l'obstruction sévère des voies aériennes.

Une prudence particulière est recommandée chez les gens à risque de dépression respiratoire (broncho-pneumopathie chronique obstructive non sévère...) car l'OTFC peut aggraver les troubles respiratoires. De même chez les patients présentant une hypertension intracrânienne ou des troubles de conscience, ils pourraient être très sensibles aux effets cérébraux de l'hypercapnie.

Il faut utiliser l'OTFC avec prudence lors de bradyarythmie (le fentanyl intra veineux pouvant provoquer des bradycardies) ou en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (méconnaissance de la pharmacocinétique dans ces cas là).

Interactions²² :

Les inhibiteurs puissants de l'iso enzyme CYP3A4 (macrolides, antifongiques azolés, inhibiteurs de protéases, jus de pamplemousse...) peuvent augmenter la biodisponibilité du fentanyl.

Il existe un risque de potentialisation des effets dépresseurs du fentanyl en association avec des morphiniques, sédatifs, hypnotiques, anesthésiques généraux, phénothiazines, tranquillisants, myorelaxants, antihistaminiques sédatifs, alcool...).

Effets indésirables :

Les effets secondaires typiques des morphiniques peuvent être observés lors de la prise chronique de citrate de fentanyl transmuqueux. Les plus graves sont la dépression respiratoire (pouvant aboutir à l'apnée ou arrêt respiratoire), la dépression circulatoire, l'hypotension et la bradycardie. Des réactions au niveau du site d'administration telles que des saignements des gencives et des irritations locales ont été rapportées depuis la commercialisation. Il faut rappeler que les effets indésirables sont relevés chez des sujets cancéreux ayant souvent des mucites ou des lésions bucco-gingivales.

Si des effets morphiniques excessifs apparaissent avant que le comprimé soit entièrement dissout, celui-ci devra être immédiatement retiré de la bouche.

Les effets indésirables très fréquents (> 10% des patients) sont une somnolence, des vertiges, des nausées et une constipation ; les effets indésirables fréquents (1-10% des patients) sont : confusion, anxiété, hallucinations, troubles de la pensée, céphalées, myoclonie, dysgueusie, vasodilatation, vomissements, sécheresse buccale, douleurs abdominales, dyspepsie, ulcération buccale, stomatite, affection linguale, prurit, sueurs, asthénie et blessures accidentelles (chutes...) ²².

Les effets indésirables ne sont pas plus fréquents qu'en cas d'administration de morphine IV à des doses équianalgésiques ²⁴.

Surdosage :

Il expose à un risque de dépression respiratoire.

Le traitement d'un surdosage en OTFC est le même qu'en cas de surdosage en fentanyl intraveineux et repose sur l'injection intraveineuse de naloxone.

Études dans le cadre de l'AMM :

92% des patients ayant des accès douloureux paroxystiques ont été soulagés par l'OTFC ²³.

Une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, double placebo a été réalisée chez des malades stabilisés par un traitement de fond morphinique : le fentanyl avec applicateur buccal, permet un soulagement significativement plus important de la douleur paroxystique que la morphine à libération immédiate par voie orale après titration réussie et cela de T0 à T60 minutes ²⁵.

Il a une AMM aux USA pour la sédation préopératoire des enfants.

Utilisations hors AMM :

L'OTFC est largement utilisé hors AMM :

- En pré et post opératoire.
- Chez les enfants à partir de 2 ans avant la réalisation de sutures ²⁶, de myélogramme ou de ponction lombaire ²⁷ ou lors de soins de brûlures ²⁸
- Pour l'analgésie de fractures périphériques des membres avec une efficacité comparable à la morphine IV ²⁹ (morphine 0.1mg/kg et OTFC 10-15 µg/kg)
- Pour le traitement des migraines, diminuant le taux d'hospitalisations ³⁰
- Pour des photocoagulations rétinienne (200 gamma versus placebo) ³¹ ...

Le choix des posologies :

Le citrate de fentanyl transmuqueux existe en plusieurs dosages : 200-400-600-800-1200-1600µg

Une posologie supérieure à 15 µg par kilogrammes de citrate de fentanyl transmuqueux, soit 300 µg pour 20 kg ou 600 µg pour 40kg, est associée à une

incidence élevée de nausées, de vomissements et quelques cas de dépressions respiratoires chez des patients naïfs de tout traitement par opiacés^{26,32-34}. C'est le cas des patients traumatisés qui sont pris en charge. Nous avons donc choisi d'administrer 200 µg aux patients de 20 à 40 kg et 400 µg aux personnes de plus de 40kg.

La comparaison de l'efficacité de l'OTFC et de la morphine IV suit un ratio de 8-14: 1. 400 µg d'OTFC est équivalent à environ 4-5 mg de morphine IV²⁴.

Délai de délivrance :

Le citrate de fentanyl transmuqueux est absorbé en totalité en 14 à 17 minutes avec des variations individuelles de 6 à 31 minutes²⁴.

Après le début de la délivrance d'OTFC, il y a une diminution des douleurs aiguës pour 2% des patients à 2 minutes et pour la totalité des patients à 14 minutes en utilisant une posologie de 11-16µg/kg³⁵.

La concentration plasmatique maximale est atteinte en médiane en 22 minutes après le début de la consommation²¹.

Durée d'efficacité :

La demi-vie moyenne d'une dose de 400 µg est de 6h26²³.

Les patients naïfs de traitement opioïdes étaient autorisés à quitter l'hôpital 139 +/- 54 minutes après avoir été traités par 400 µg d'OTFC³⁵.

Après une administration de 1600 µg d'OTFC à des militaires blessés sur le champ de bataille, il n'y avait aucune nécessité de nouvelle dose pendant 5h³⁶. Il n'existe pas d'étude de ce type avec des posologies plus faibles.

Données de prescriptions :

L'OTFC est prescrit à 6 millions de personnes par an.

Coût :

3 bâtonnets de citrate de fentanyl transmuqueux (quelque soit la posologie) coutent 35 euros.

Cela peut donc être une alternative pour l'antalgie des patients sans voie veineuse.

Ce produit avait été introduit dans la dotation du médecin du secours hélicoptéré comme alternative à la voie intraveineuse sans évaluation préalable dans cette indication. Il était nécessaire de mieux connaître les caractéristiques de l'OTFC pour poursuivre son utilisation.

L'objectif primaire de cette étude est de comparer l'efficacité (EVN) de l'analgésie par citrate de fentanyl avec absorption transmuqueuse versus prise en charge antalgique habituelle, dans le secours hélicoptéré (milieu hostile) chez les patients présentant un traumatisme.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons réalisé une étude prospective non randomisée monocentrique dans le cadre du secours hélicoptéré de la région d'Annecy (médicalisation partagée en temps égal par des médecins du service mobile d'urgence et de réanimation (SMUR) et des médecins pompiers).

Elle s'est déroulée du 1^{er} février 2009 au 31 août 2010.

2.1. Objectifs

Le critère de jugement principal était la comparaison de l'efficacité de l'analgésie par citrate de fentanyl transmuqueux versus prise en charge antalgique habituelle

Les critères de jugement secondaires étaient la faisabilité, la sécurité et le délai d'action de ce traitement.

2.2. Méthodologie

Pour toute intervention traumatologique, l'analgésie était réalisée par citrate de fentanyl transmuqueux administré dès l'arrivée des secours à raison de 200 µg pour un poids entre 20 et 40 kg et de 400 µg pour un poids > 40 kg ou par une analgésie IV du choix du médecin. L'antalgie délivrée librement par les médecins correspond à leur pratique habituelle en pré-hospitalier et est donc un choix individuel.

Les médecins participaient sur la base du volontariat.

2.3. Population

Les patients étaient inclus par les médecins (SMUR d'Annecy ou pompiers) participants au secours hélicoptéré de la base de Meythet.

Étaient inclus tous les patients traumatisés avec une EVA > 30mm ou EVN > 3, pris en charge par le secours hélicoptéré.

Dans notre étude, nous avons considéré que tous les secours réalisés par le biais d'un hélicoptère étaient des secours en milieu périlleux (prise en charge à domicile et transferts secondaires exclus)

Étaient exclus les patients :

- ayant une douleur d'origine médicale ;
- ayant un problème de compréhension des consignes d'utilisation de l'EVA ou du bâtonnet ;
- ayant des troubles de conscience ;
- ayant un score CCMS > 3 (choc, polytraumatisé, mort avant arrivée au centre hospitalier...) ;
- ayant un traumatisme facial limitant l'ouverture buccale, une plaie intra buccale ;
- étant âgé de moins de 5 ans, pesant moins de 20 kg ;
- ayant été traités par un autre traitement antalgique (hors pallier 1) ou sédatif dans les 30 premières minutes.

Les patients recevaient une information orale et écrite (Annexe 5). Leur consentement oral et si possible écrit était recueilli.

2.4. Recueil des données

Le recueil de données a été prospectif.

Auparavant, les médecins avaient reçu un rationnel de l'étude pour connaître leur rôle (Annexe 1).

Les médecins remplissaient leur fiche d'intervention habituelle (Annexe 2) et pour les patients inclus, ils remplissaient une fiche antalgie (Annexes 3 et 4). Les 2 fiches étaient faxées à la fin de la médicalisation au centre hospitalier de la région d'Annecy pour être analysées.

Les fiches étaient nominatives, anonymisées secondairement.

Les critères démographiques, les circonstances du traumatisme et les constantes à la prise en charge font partie du recueil systématique. La durée de l'intervention est calculée à partir des horaires relevés par le pilote de l'hélicoptère.

L'évaluation de la douleur a été faite à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) ou une échelle verbale numérique (EVN) selon l'habitude du médecin.

La quantification de la douleur n'est pas toujours réalisable avec l'EVA (problème d'incompréhension...) ³⁷. Il a été observé une très bonne corrélation entre l'EVN et l'EVA ³⁸. Ces outils ont été sélectionnés car ils sont reconnus comme outils de référence pour l'évaluation des douleurs en intra et extrahospitalier conformément à la littérature [^{8,13 37,39,40}]. Ces échelles d'auto-évaluation sont fiables, faciles et rapides à utiliser et connues de tous.

La douleur était cotée par le patient et relevée par le médecin à la prise en charge (avant l'antalgie), puis au bout de 10, 20, 30 et 45 minutes.

En cas de titration intraveineuse avec des paliers 3, les experts proposent une surveillance avant tout clinique (Glasgow, fréquence respiratoire, état hémodynamique, saturation capillaire pulsée en oxygène) ¹³, ces données ont été relevées initialement puis toutes les 10 minutes pour la tension artérielle et le pouls selon les possibilités de la médicalisation en milieu hostile et si signes d'aggravation pour la surveillance neurologique et respiratoire.

Le médecin décrivait librement les effets indésirables rencontrés.

2.5. Bibliographie

La bibliographie a été réalisée avec le moteur de recherche Pub Med et mise en forme avec le logiciel EndNoteX4.

2.6. Analyse des données statistiques

Une analyse descriptive était réalisée pour la caractérisation de la population étudiée.

L'analyse statistique et les représentations graphiques étaient réalisées avec les logiciels StatView et Excel.

Les résultats des variables à distributions normales (âge) étaient exprimés en moyenne et écart type.

Pour les variables à distribution non normale, la médiane et les écarts interquartiles étaient calculés.

Le test de Chi² était utilisé pour les variables qualitatives nominales (sexe).

L'EVN était considérée comme une variable quantitative.

Le test paramétrique de Student était utilisé pour les variables quantitatives à distribution normale (âge, EVN, baisse de l'EVN et durée d'intervention).
Le risque α de première espèce était défini à 5%.

3. RÉSULTATS

3.1. Description de la population totale secourue

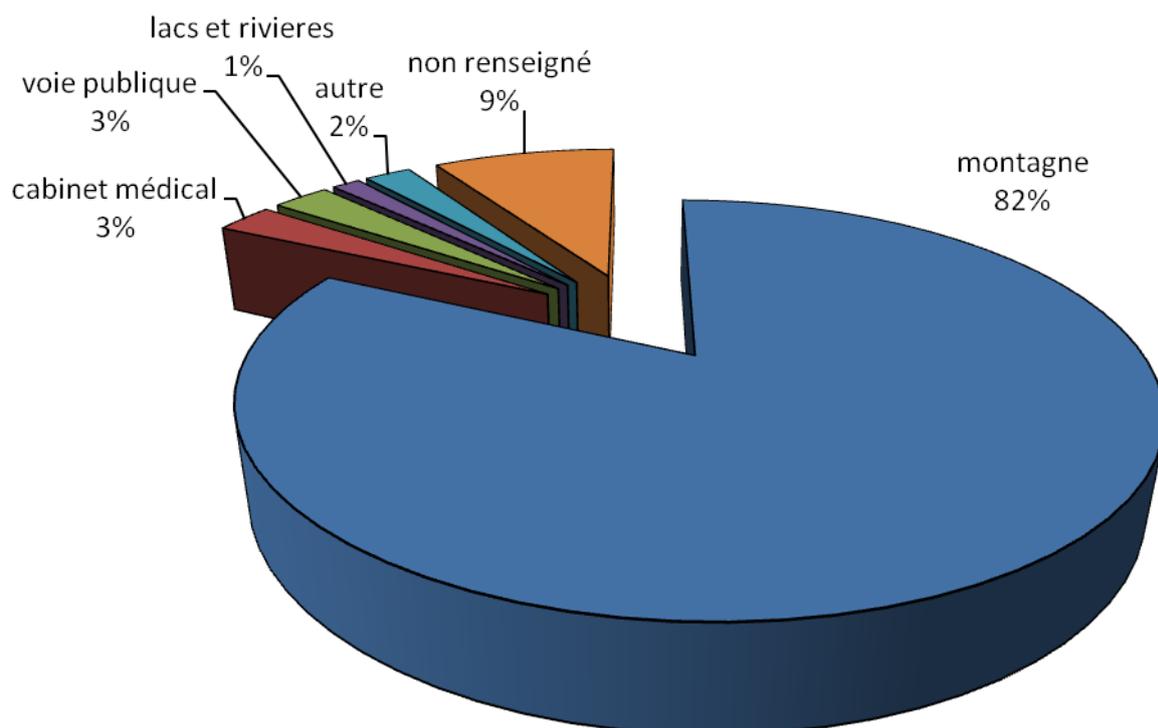
226 patients ont bénéficié d'une intervention médicalisée pour prise en charge de la douleur (selon les critères d'inclusion et d'exclusion) en secours hélicoptéré entre le 1^{er} février 2009 et le 31 août 2010.

3.1.1. Le lieu d'intervention

La répartition des lieux d'intervention est représentée dans le *graphique n°1*. On remarque que la grande majorité des prises en charge réalisées en hélicoptère se déroulent en montagne. Dans 20% des cas, la médicalisation se passe en zone hors piste.

Le secours hélicoptéré concerne parfois des cabinets de stations de montagne. Des patients avec des traumatismes importants peuvent recevoir le début des soins au cabinet puis être transférés en urgence sur un centre hospitalier.

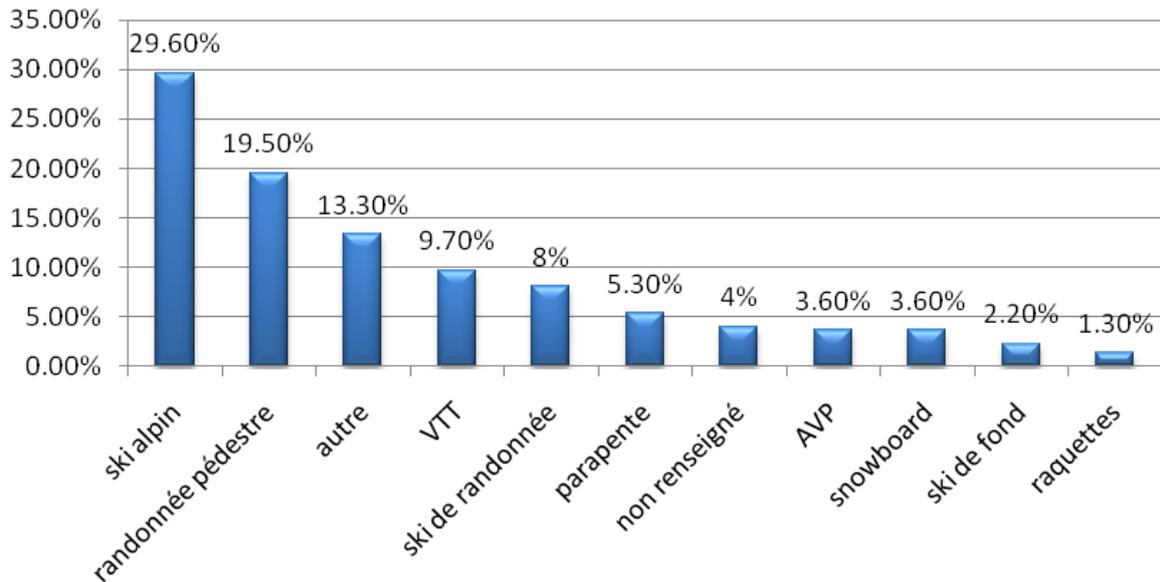
La catégorie « Autre » regroupe les lieux de travail ou lieux publiques.



graphique n°1 : LIEU D'INTERVENTION

3.1.2. L'activité pratiquée

Les traumatismes se produisant l'hiver sont le plus souvent liés à la pratique du ski alpin. Pendant la période estivale, les traumatismes surviennent lors de randonnées pédestres. La catégorie « Autre » comprend les accidents de bucheronnage, d'escalade, d'équitation...

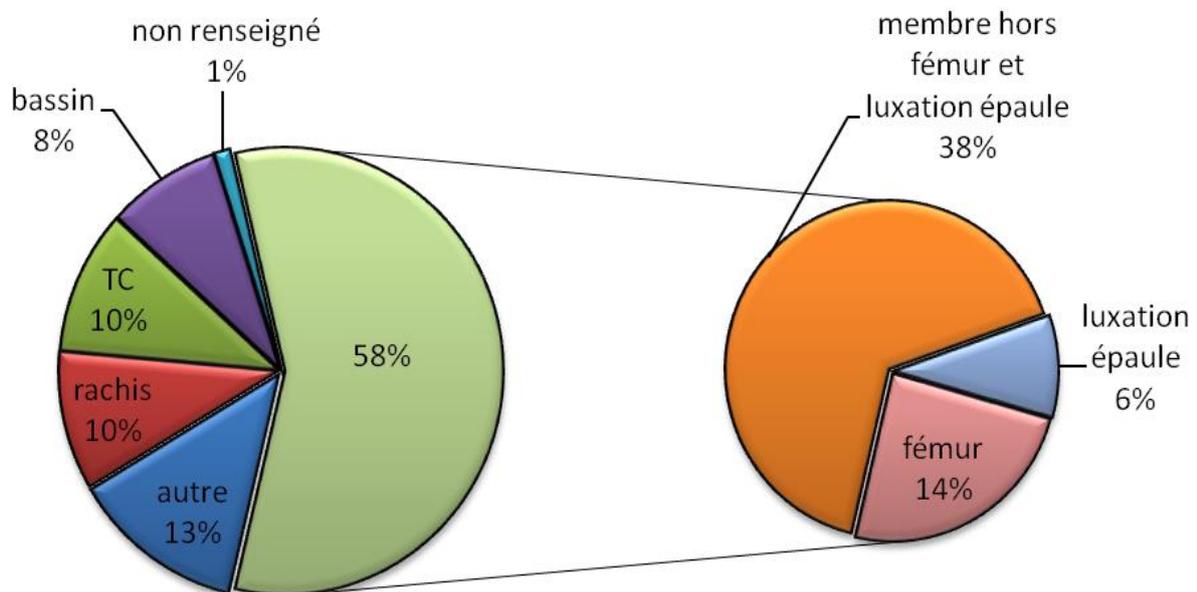


graphique n°2 : **ACTIVITÉ PRATIQUÉE**

3.1.3. La localisation lésionnelle

Le *graphique n°3* décrit le bilan lésionnel réalisé cliniquement par le médecin sur le lieu de la prise en charge. Les traumatismes des membres supérieurs et inférieurs représentent 38% des lésions, 14% des patients souffrent de lésion fémorale (30 atteintes diaphysaires et 5 atteintes du col fémoral), 6% des patients ont une luxation d'épaule. Les autres atteintes concernent le bassin, le rachis et les traumatismes crâniens (TC).

La catégorie « Autre » rassemble les plaies, les traumatismes abdominaux, thoraciques, et les polytraumatisés sans défaillance d'organe.



graphique n°3 : **ACTIVITÉ PRATIQUÉE**

3.2. Analyse comparative des groupes

3.2.1. Répartition par âge, sexe et douleur initiale

Les médecins pompiers et les médecins du SMUR ont permis l'inclusion de 230 patients sans différence statistiquement significative entre les deux groupes.

31 patients ont été inclus dans le groupe OTFC et 199 dans le groupe « autre antalgie ».

Les patients ont un âge moyen de 36 et 37 ans, il s'agit de personnes de sexe masculin dans les 2/3 des cas.

Il n'existe pas de différence significative de l'EVN initiale des patients des 2 groupes.

	OTFC	autre antalgique	P
effectif	31	199	
âge (écart type)	36,3 (19,7)	37,1 (18,2)	NS (0,82)
sexe masculin	20 (66,6%)	121 (62%)	NS (0,98)
EVN à T0 (IQ)	8 (5-9)	7 (5-8,5)	NS (0,81)

3.2.2. Traitement par OTFC

31 patients ont reçu de l'OTFC.

Les données n'ont pas été exploitées pour 6 patients :

- 2 patients avaient reçu une dose de 200µg au lieu de 400µg ;
- 2 patients ne répondaient pas aux critères d'inclusion (CCMS 4 : un traumatisme thoracique et un polytraumatisé) ;
- Il manquait 2 valeurs initiales d'EVN.

20 patients ont reçu une dose de 400µg d'OTFC et 5 patients 200µg.

3.2.3. Analgésie libre

Les données sont exploitables pour 135 patients car 64 patients n'avaient pas de suivi d'EVN.

Le *graphique n°4* représente les différents moyens antalgiques utilisés dans le groupe « analgésie libre ».

La morphine était l'antalgique de référence avec 86 utilisations soit 64% des patients. L'administration était réalisée par titration dans 61% des cas. La posologie moyenne totale était de 7.3mg.

35 patients ont reçu des associations médicamenteuses : le midazolam a été employé pour 26 patients, toujours en association, à une dose moyenne de 3.2mg.

19 patients ont reçu du fentanyl en intraveineux à une dose moyenne de 152 µg.

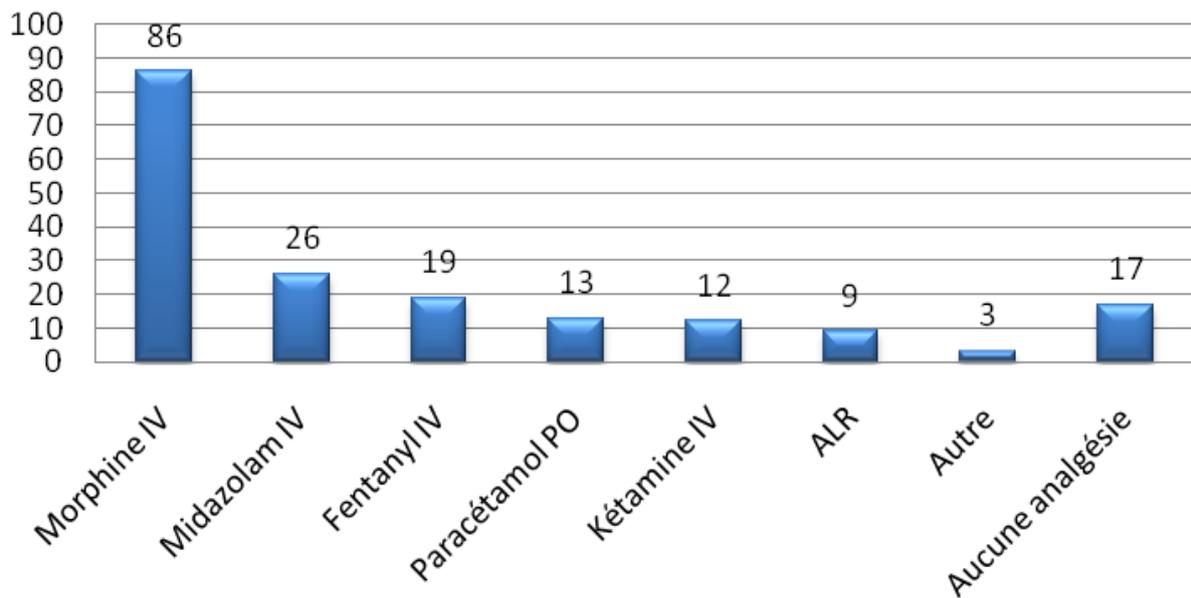
La kétamine a été utilisée pour 12 patients à une dose moyenne de 28mg.

9 patients ont bénéficié d'une anesthésie locorégionale (ALR), il s'agit de 8 blocs ilio-faciaux et d'un bloc du coude.

La catégorie « Autre » regroupe le sufentanyl, le propofol et le méopa.

22 patients (16.3%) n'avaient pas d'abord vasculaire et ne pouvaient recevoir de traitement IV.

On note que 17 patients ayant une EVN supérieure ou égale à 3 n'ont reçu aucune analgésie.



graphique n°4 : **ANALGÉSIE LIBRE**

3.3. Faisabilité de ce type de traitement

3.3.1. Exhaustivité

Seuls les médecins SMUR pouvaient utiliser l'OTFC. 109 patients répondaient aux critères d'inclusion et étaient éligibles pour le groupe OTFC. 29 patients ont été inclus et ont été traités par l'OTFC soit 26.6% des patients éligibles. Les autres ont reçu une antalgie choisie par le médecin.

3.3.2. Réalisation

31 patients ont reçu de l'OTFC pendant la durée de l'étude. Il n'y a eu aucun arrêt de traitement avant dissolution complète du principe actif. Cette administration a été possible chez 100% des patients.

3.3.3. Durée d'intervention totale

La durée médiane d'intervention sur place (entre la pose de l'hélicoptère et le décollage) était de 23 minutes lors d'un traitement par OTFC et de 28 minutes dans l'autre groupe. La durée d'intervention n'était pas significativement différente entre ces deux groupes.

	OTFC	autre antalgique	p
durée d'intervention (IQ)	23 (15-34)	28 (20-40)	NS (0,16)

3.4. Effets indésirables

On retrouve un cas de somnolence et un cas de désaturation sévère (nécessitant une oxygénothérapie) dans le groupe des 31 patients ayant reçu du fentanyl transmuqueux. Aucune administration d'OTFC n'a du être interrompue à cause d'effets indésirables.

Dans le groupe antalgie libre, 8 patients ont eu des effets indésirables : 2 désaturations avec nécessité d'oxygénothérapie, 2 vomissements, 3 altérations de l'état neurologique (perte \geq 1 point de Glasgow) et 1 hypotension artérielle (conduisant à un remplissage).

3.5. Évaluation de l'efficacité de l'analgésie

3.5.1. Groupe analgésie par fentanyl transmuqueux

Ce graphique en box plot ou boîte à moustaches représente la variation de l'EVN tout au long de la prise en charge à partir de T0 (arrivée du médecin sur les lieux) puis toutes les 10 minutes.

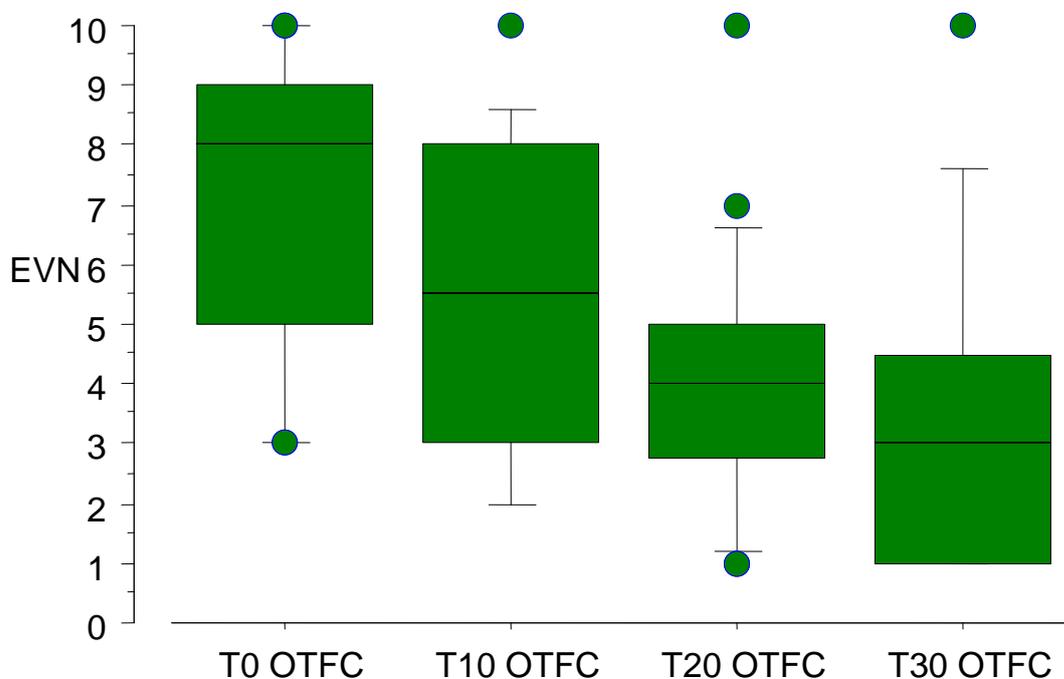
La boîte rectangulaire permet de représenter les valeurs d'EVN de 50% de la population. Les contours de la boîte sont définis par l'espace interquartile (entre le 1^{er} et le 3^{ème} quartile), la barre horizontale dans la boîte indique la médiane. Les extrémités de la barre verticale correspondent au 10^{ème} et 90^{ème} percentile. Les points en dehors de la boîte à moustache représentent les individus non compris dans 80% de la population et donc les valeurs extrêmes de l'EVN.

Le *graphique n°5* a été construit sur la base de 25 patients. L'exhaustivité du recueil est de 48% à T10, 68% à T20 et 52% à T30.

Au début de la prise en charge l'EVN médiane est de 8 (IQ 5-9) avec des valeurs extrêmes de 3 à 10. Elle est ensuite de 5.5 à 10 minutes, puis 4 au bout de 20 minutes et enfin 3 après 30 minutes.

On observe qu'une analgésie par OTFC permet une baisse de l'EVN médiane de 8 à 4 en 20 minutes.

Sur le graphique en boîte à moustaches, on remarque un individu ayant une EVN à 10, même 30 minutes après la prise en charge.



graphique n°5 : VARIATION DE L'EVN LORS D'UN TRAITEMENT PAR OTFC DE 0 À 30 MINUTES

Dans le groupe transmuqueux, une analgésie IV complémentaire était nécessaire à 15 minutes dans 24% des cas (soit 6 patients). Un patient a reçu un complément analgésique per os par paracétamol.

Si l'on ne considère que les patients avec des douleurs sévères, le taux d'analgésie supplémentaire IV était de 39% (5 patients sur les 13 avec EVN ≥ 8).

19 patients dans ce groupe n'ont pas nécessité de pose de VVP.

Seuls les 6 patients nécessitant une analgésie complémentaire ont été perfusés dans un deuxième temps.

Il y a un cas de recrudescence de la douleur malgré un ajout de morphine IV et d'hypnovel IV chez un patient ayant eu une EVN médiane initiale à 8 puis à 10. Les 24 autres patients n'ont pas eu de recrudescence de douleur sous réserve de l'exhaustivité du recueil.

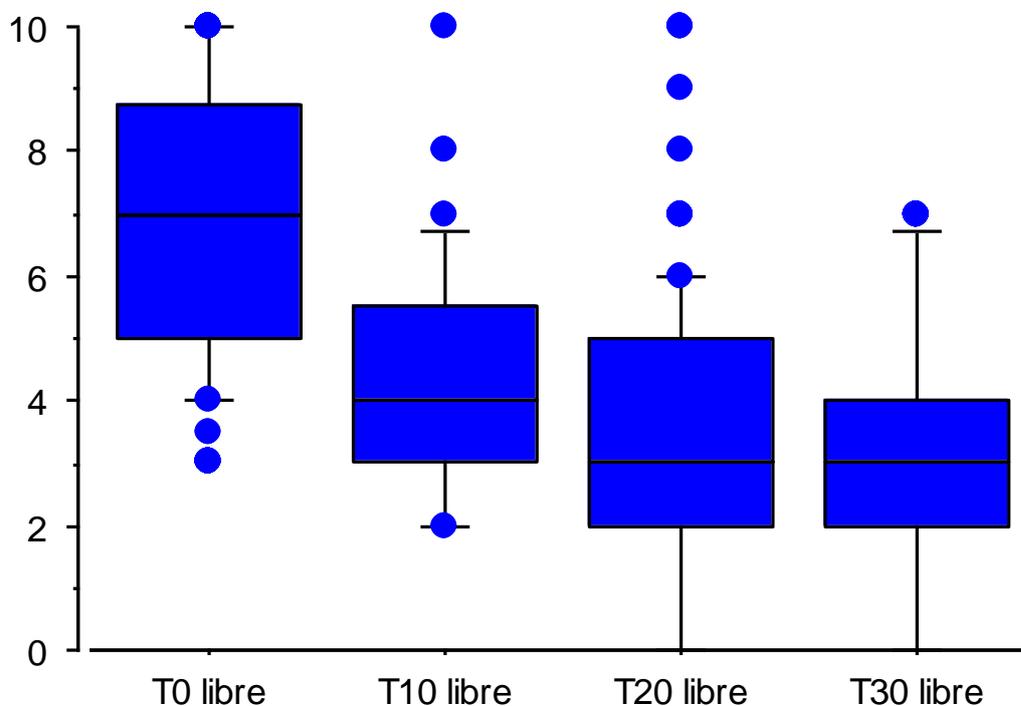
3.5.2. Groupe analgésie « libre »

135 patients ayant reçu une analgésie du choix du médecin sont représentés dans le graphique n°6.

L'exhaustivité du recueil est de 20.3% à T10, 68% à T20 et 43% à T30.

Au début de la prise en charge l'EVN médiane est de 7 (IQ 5-8.5) avec des valeurs extrêmes de 3 à 10. Elle est ensuite de 4 à 10 minutes, puis de 3 au bout de 20 et 30 minutes. On observe qu'une analgésie avec un traitement « habituel » permet une baisse de l'EVN médiane de 7 à 3 en 20 minutes.

Sur le graphique en boîte à moustaches, on remarque que 90% des patients ont une EVN inférieure à 7 au bout de 30 minutes sous réserve de l'exhaustivité du recueil.



graphique n°6 : VARIATION DE L'EVN LORS D'UNE ANALGÉSIE « LIBRE » DE 0 À 30 MINUTES

4. DISCUSSION

4.1. Limites de l'étude

- Il s'agit d'une étude monocentrique.
- L'étude n'a pas été réalisée en aveugle du fait d'une complexité de prise en charge des patients en milieu hostile et de la difficulté d'utiliser des placebos IV et transmuqueux.
- Seuls les médecins SMUR pouvaient utiliser l'OTFC ce qui diminuait le recrutement possible. Seulement 26.6% des patients éligibles ont été inclus dans le groupe OTFC. La population étudiée est donc de faible effectif.
- Les patients n'ont pas été randomisés, le médecin de l'intervention décidait de l'inclusion dans le protocole OTFC. Toutefois il n'y a aucune différence significative entre les deux groupes notamment pour l'EVN initiale.
- Le groupe contrôle est très hétérogène. Nous n'avons pas souhaité imposer de protocole de traitement IV car les antalgiques utilisés sont très différents selon les médecins⁴¹. Il nous a semblé plus réaliste de comparer l'administration de l'OTFC aux pratiques habituelles des médecins du secours hélicoptéré. L'utilisation majoritaire de la morphine (et du fentanyl) n'est pas surprenante, les médecins ne disposant pas de sufentanyl dans la dotation.
- Le recueil de l'EVN est incomplet sur les fiches d'interventions. Plusieurs facteurs expliquent cette mauvaise exhaustivité :
 - À 10 minutes, le médecin est généralement très occupé à terminer son examen clinique, à perfuser le patient, à préparer les drogues nécessaires, à conditionner le malade (coquille, perche...). En effet il faut rappeler qu'il est le seul personnel médical sur les lieux alors qu'en pré hospitalier « conventionnel », il travaille avec un infirmier et généralement un ambulancier. Il est par conséquent difficile de relever l'EVN aussi fréquemment que souhaité.
 - À 30 minutes, 50% des prises en charge sur place sont terminées (durée d'intervention médiane de 23 et 28 minutes). Le patient est dans l'hélicoptère ce qui complique l'évaluation de la douleur ou bien déjà dans un service hospitalier, notre recueil s'arrêtant à la médicalisation pré hospitalière.Cette difficulté de recueil avait déjà été observée dans une étude réalisée au sein d'une unité médicale hélicoptérée en Isère.
- Il existe un biais de recrutement car le recueil a été fait à partir des fiches des interventions réalisées avec l'hélicoptère puisque l'OTFC n'existait que la dotation de secours hélicoptéré. Le secours hélicoptéré n'était pas toujours synonyme de milieu hostile même si 82% des interventions se sont déroulés en montagne pour soigner des randonneurs et des skieurs. De même, il y a chaque année des médicalisations en terrain hostile réalisées par des caravanes terrestres.
- L'efficacité du traitement était évaluée avec l'EVA ou l'EVN. Une cotation par un secouriste aurait pu être plus objective mais le rôle du secouriste est généralement de sécuriser la zone et le personnel et il est difficile de lui demander une tâche supplémentaire. De plus, cela permet une bonne

implication du médecin qui réalise l'étude et s'habitue au recueil de données. Le choix libre d'une des 2 échelles permet au médecin d'utiliser l'outil qui lui est familier.

4.2. Faisabilité

La VVP est habituellement capitale comme l'écrivait le Dr Orłowski en 1984 «My kingdom for an intravenous line»⁴². Dans le cas du secours hélicoptéré, les autres voies d'abord peuvent être nécessaires. La voie transmuqueuse s'est révélée utilisable en milieu hostile, il n'y a eu aucun arrêt de son administration et cela ne semble pas augmenter la durée d'intervention.

Les patients ayant une EVN ≥ 3 ont reçu un antalgique de palier 3 sous forme transmuqueuse alors que les opioïdes ne sont généralement pas recommandés pour des EVN de 3 à 6. En pratique, l'analgésie par palier 3 en intraveineux est largement utilisée⁴¹ car il n'existe pas de palier 2 en secours hélicoptéré.

16.3% des patients du groupe « antalgie libre » n'ont pas eu de VVP, soit par choix du médecin, soit du fait de difficulté de pose. La seule alternative pour ces patients était le paracétamol per os.

4.3. Sécurité

29 des 31 patients ayant reçu du fentanyl transmuqueux n'ont pas eu d'effets indésirables. Le cas de désaturation sévère n'est pas directement imputable à cette molécule du fait de l'usage concomitant de morphine, de kétamine et d'hypnovel. L'absorption progressive du principe actif permet un arrêt de l'administration en cas de signe de surdosage.

Si le fentanyl est très bien absorbé par les muqueuses, la naloxone n'est quand à elle pas absorbée par voie sublinguale, imposant donc la pose de VVP en cas de surdosage à antagoniser²⁰. C'est une notion importante à prendre en compte avant d'utiliser des posologies élevées d'OTFC.

Il est capital d'éviter de transformer une situation encore contrôlable en une situation où les effets iatrogènes sont lourds de conséquences surtout dans ce cadre d'isolement médical. À ces posologies (dans notre étude et les travaux préalables), l'OTFC s'est révélé être un produit sans danger.

4.4. Efficacité

Aucun test statistique n'a été réalisé sur la variation de l'EVN du fait du manque d'exhaustivité et du petit effectif. Seuls des statistiques descriptives nous ont semblé utilisables. Il sera donc nécessaire de réaliser une étude prospective randomisée plus exhaustive pour confirmer ces résultats.

On note une diminution de l'EVN médiane avec l'OTFC de 8 [IQ 5-8.5] à 4 [IQ 3-5] en 20 minutes. Il est habituellement admis qu'une baisse de 1,4 points de l'EVN est significative³⁸ ce qui est le cas. L'EVN médiane lors d'une analgésie libre passe de 7 [IQ 5-8.5] à 3 [IQ 2-5] en 20 minutes. Cette étude ne permet pas de faire une comparaison statistiquement significative avec l'antalgie libre.

Les objectifs thérapeutiques recommandés par les experts sont une EVA ≤ 30 mm ou EVN ≤ 3 ¹³. On note que 25% des patients traités par OTFC ont une EVN ≤ 3 à 20 minutes, le chiffre est de 50% lors de l'utilisation d'un traitement libre.

D'après les médecins sur place, 76% des patients étaient suffisamment soulagés par l'OTFC et n'ont pas reçu d'analgésie IV supplémentaire. Cette administration a évité la pose de VVP, particulièrement contraignante en milieu hostile.

Pour le sous groupe des patients avec des douleurs sévères (EVN ≥ 8), le taux d'analgésie supplémentaire IV était de 39% (5 patients sur les 13). A partir de ces quelques cas, il semble que 400 μ g d'OTFC ne soit pas une dose suffisante pour obtenir une analgésie satisfaisante.

Il est impossible de comparer le délai d'action de l'OTFC et des traitements IV car il y a trop peu de données exploitables à 10 minutes.

La durée d'intervention étant relativement courte, le suivi de l'EVN à 30 et 45 minutes est incomplet et non exploitable. On ne peut conclure quand à la durée d'efficacité. Une étude sur l'analgésie des douleurs traumatiques dans un service d'urgence serait plus adaptée pour connaître la durée d'efficacité de l'OTFC selon la posologie.

Les graphiques en box plot permettent de représenter les individus avec des EVN extrêmes. On remarque un individu « spécial » dans le groupe OTFC. Cet individu garde une EVN à 10/10 malgré l'OTFC, la morphine et l'hypnovel IV. Plusieurs explications sont possibles. L'antalgie était peut être toujours insuffisante ou bien l'échelle d'évaluation utilisée n'était pas adaptée ou mal comprise par le patient.

4.5. Propositions :

Cette première étude prospective de l'OTFC en pré hospitalier permet de préciser les différentes utilisations possibles.

Ce produit est une alternative pour l'analgésie en cas d'impossibilité ou d'échec de pose de cathéter. Cette étude montre qu'il est utilisable en milieu hostile lors d'intervention hélicoptérée, mais cela est très probablement extrapolable aux caravanes terrestres. L'OTFC a d'ailleurs déjà été utilisé par les militaires souffrant de fractures et plaies en Iraq³⁶.

Ce mode d'administration est séduisant lors de traumatismes pédiatriques : la pose de VVP s'avère particulièrement difficile et ce dispositif est apprécié par 86% des enfants²⁸.

A priori, il semble que la dose choisie dans cette étude ne soit pas suffisante en cas d'EVN > 8 , il faudrait tester un dosage plus élevé pour trouver la posologie optimale, un compromis entre efficacité et tolérance. A contrario, cette posologie semble être aussi efficace que les traitements classiquement utilisés par voie IV pour des EVN comprises entre 3 et 8. Cela peut donc simplifier la prise en charge en rendant la pose d'un cathéter inutile.

Du fait des critères d'inclusion, nous ne connaissons pas les caractéristiques de l'OTFC lors de son administration à des patients souffrant de douleurs d'origine médicale ou de poly traumatisme. Lors de la prise en charge de traumatisés graves,

la nécessité de disposer d'un abord vasculaire est de toute façon indispensable et rend l'utilisation d'OTFC inintéressante.

Le faible taux d'effets indésirables permet d'administrer une dose d'OTFC de 400 µg lorsque la surveillance médicale s'avère imparfaite. C'est en effet une problématique du secours en milieu hostile : absence de surveillance pendant le treuillage de la victime, fréquence respiratoire difficile à monitorer en hélicoptère, atmosphère bruyante empêchant la communication avec le patient.

Il reste à étudier de nombreuses indications possibles de l'OTFC en dehors du secours héliporté :

- En cas d'intervention sur de nombreuses victimes, les blessés légers pourraient bénéficier de fentanyl transmuqueux pendant que l'équipe médicale s'occupe en priorité des patients souffrant de détresses vitales.
- La délivrance d'antalgique de palier 3 est sous la responsabilité médicale. La prescription par télémédecine d'OTFC lors d'expéditions en milieu extrême sans équipe médicale est une alternative à la voie orale.
- Il existe un intérêt si le malade n'est accessible que par un secouriste entraîné (fond d'une crevasse, spéléologie...). Dans ce cas, un secouriste peut administrer, sur prescription orale médicale, un traitement antalgique efficace par voie transmuqueuse.

Ces applications doivent préalablement faire l'objet d'études rigoureuses.

4.6. Perspectives

Le citrate de fentanyl transmuqueux existe aussi sous forme de comprimé gingival effervescent (Effentora®) qui doit être placé entre joue et gencive ou sous la langue. Il se dissout en 15-25 minutes. Il n'est pour l'instant étudié que dans le cadre de son AMM : les douleurs paroxystiques cancéreuses.

Les autres alternatives de la voie veineuse sont en cours d'évaluation en médecine pré hospitalière.

L'anesthésie locorégionale a fait l'objet d'études en secours en montagne et son efficacité dans la prise en charge des fractures du fémur est confirmée.

La voie intra nasale est une possibilité en cas d'échec de pose de VVP. Le fentanyl intra nasal possède les mêmes qualités que le fentanyl transmuqueux : facilité d'utilisation et rapidité d'action.

Il n'y a pas de différence significative entre le fentanyl intranasal et la morphine intraveineuse en pré hospitalier¹⁴ mais il fallait jusque récemment utiliser un dispositif de pulvérisation peu pratique.

Depuis début 2010, il existe un spray nasal de fentanyl (avec un flacon pulvérisateur) mis sur le marché par Nicomed (commercialisé sous le nom d'Instanyl©) qui agit en 10 minutes et pendant 60 minutes avec la même AMM que le citrate de fentanyl transmuqueux.

Lors des utilisations pour des accès paroxystiques douloureux, le fentanyl intranasal a une action plus rapide (soulagement médian à 11 minutes versus 16 minutes avec l'OTFC) et une efficacité plus importante que le fentanyl transmuqueux. Ce mode d'administration est préféré par les patients⁴³.

Une étude sera d'ailleurs prochainement débutée pour évaluer l'efficacité de ce produit en pré hospitalier et en secours hélicoptéré.

5. CONCLUSION

Il s'agit d'une étude préliminaire portant sur l'utilisation du citrate de fentanyl transmuqueux en secours hélicoptéré.

Cet antalgique est facilement utilisable en milieu hostile.

Aux posologies étudiées (200 µg et 400 µg), les effets indésirables sont rares et ne semblent pas plus fréquents que lors d'utilisation de traitements intraveineux.

L'efficacité à 20 minutes semble comparable au traitement IV pour des douleurs d'origine traumatique, notamment avec des EVN comprises entre 3 et 8. Cette étude ne permet pas de conclure sur le délai d'efficacité.

L'analgésie par voie transmuqueuse est adaptée au secours hélicoptéré. Les patients avec des douleurs traumatiques modérées peuvent en bénéficier ce qui peut éviter la pose de VVP. Une étude de plus grande envergure est nécessaire pour conforter ces résultats encourageants. D'autres alternatives à la voie IV doivent être étudiées pour permettre une prise en charge optimale de la douleur malgré l'hostilité du milieu.

THÈSE SOUTENUE PAR : LEFEBVRE Lydie

**TITRE : ÉVALUATION DU FENTANYL TRANSMUQUEUX EN SECOURS
HÉLIporté**

ÉTUDE PROSPECTIVE D'UNE ANALGÉSIE PAR CITRATE DE FENTANYL
TRANSMUQUEUX VERSUS ANALGÉSIE CLASSIQUE EN SECOURS HÉLIporté

Introduction : La majorité des interventions médicalisées héliportées relèvent de la traumatologie et nécessitent une analgésie rapide et efficace. L'analgésie intraveineuse (IV) répond à ces objectifs. Sa mise en place dans un milieu hostile peut être difficile. L'administration de fentanyl par voie transmuqueuse représente alors une alternative. Notre objectif est d'étudier la faisabilité, la sécurité et l'efficacité de cette thérapeutique.

Méthodes : Etude prospective monocentrique du 01/02/2009 au 31/08/2010. Pour toute intervention traumatologique avec Echelle Numérique (EN) >3, le médecin réalisait soit une analgésie par fentanyl transmuqueux (200µg si patient < 40 kg, 400µg si > 40 kg) soit une analgésie IV de son choix.

Les effets indésirables et l'EN étaient évalués toutes les 10 minutes.

Résultats : 226 patients ont été inclus. Le fentanyl transmuqueux a été administré à 31 patients sans effets indésirables graves.

A 20 minutes, l'EN médiane diminuait de 8 à 4 dans le groupe transmuqueux et de 7 à 3 dans le groupe IV, l'antalgique IV le plus utilisé dans ce groupe étant la morphine.

Dans le groupe transmuqueux, une analgésie IV complémentaire était nécessaire dans 24% des cas. Ce taux était de 39% pour les patients avec une EN initiale > 8.

La durée d'intervention n'était pas significativement différente entre les groupes.

Conclusion : La voie transmuqueuse est utilisable en secours hélicoptéré dans la prise en charge de douleurs traumatiques. Aux posologies utilisées, les effets indésirables sont peu fréquents et l'efficacité non différente par rapport à la voie IV.

Le fentanyl transmuqueux semble être une alternative intéressante à l'analgésie IV en milieu périlleux.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 26 octobre 2010

LE DOYEN,

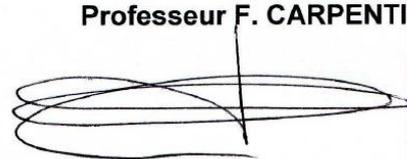
Professeur B. SELE



UNIVERSITÉ JOSEPH FOURRIER
FACULTÉ DE MÉDECINE
GRENoble
FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ JOSEPH FOURRIER
GRENoble

LE PRESIDENT DE THESE,

Professeur F. CARPENTIER



ANNEXES

Annexe 1 : Rationnel pour les médecins

Annexe 2 : Feuille de recueil classique

Annexe 3 : Feuille de recueil Médecins pompiers

Annexe 4 : Feuille de recueil OTFC

Annexe 5 : Informations et consentement

RATIONNEL ETUDE ACTIQ® EN SECOURS HELIPORTE

DONNEES PRINCIPALES DU PRODUIT

Produit indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez le patient cancéreux ayant un traitement de fond bien équilibré par morphiniques ou lors des soins de brûlures ou en sédation préopératoire chez les enfants à partir de 2 ans (hors AMM).

Intérêt possible en milieu hostile où la pose d'une VVP pour administrer un traitement antalgique n'est pas aisée, est à risque septique, de refroidissement et oblige l'équipe à rester sur place plus longtemps.

Délai d'action : efficacité commençant entre 5 et 30 minutes après le début du traitement

Effets indésirables possibles : détresse respiratoire, hypotension, bradycardie, nausées, vomissements, troubles de conscience

OBJECTIF PRIMAIRE

Comparaison de l'efficacité (EVA) de l'analgésie par citrate de fentanyl avec absorption transmuqueuse (Actiq®) versus prise en charge antalgique habituelle, dans le secours hélicoptère (milieu hostile) chez les patients présentant un traumatisme.

OBJECTIFS SECONDAIRES

Etude de faisabilité d'un traitement par bâtonnet de fentanyl

Etude du délai d'action

Etude des effets indésirables

CRITERES D'INCLUSION

Intervention par le secours hélicoptère d'Annecy sur des patients **traumatisés** ayant une EVA >3

CRITERES D'EXCLUSION

Problème de compréhension des consignes d'utilisation de l'EVA ou du bâtonnet

Troubles de conscience

CCMS > 3 (choc, polytraumatisé, mort avant arrivée au centre hospitalier...)

Trauma facial l'imitant l'ouverture buccale, plaie intra buccale

Age < 5 ans, poids < 20 kg

Patients traités par un autre traitement antalgique (hors pallier 1) ou sédatif dans les 30 premières minutes

METHODE

Etude prospective, les médecins SMUR réalisent la branche ACTIQ, les médecins pompiers la branche antalgie classique (ils n'utiliseront pas l'Actiq). Cela concerne les départs depuis la base hélico de Meythet mais aussi les secours hélico hors garde hélico.

Procédure pour les médecins SMUR :

- Arrivée sur les lieux, EVA demandée correspondant au T0 de l'étude
- Administration d'Actiq® par frottement actif du patient sur la muqueuse jugale jusqu'à dissolution complète du produit (14 minutes en moyenne).
200 gammas si poids < 40 kg, 400 gammas quand > 40 kg
- **Ne pas utiliser d'autre antalgie ou sédatif dans les 30 premières minutes de la PEC**
- Relever la TA, pouls, Glasgow, EVA à T0, T10, T20, T30 et T45
- Une réglette EVA sera disponible avec les toxiques
- Pose de VVP possible dans les 30 premières minutes pour une autre thérapeutique ou pour compléter l'antalgie après 30 minutes (à préciser sur la fiche recueil)
- Remplir la feuille de recueil en rentrant à la base et la faxer au même numéro que la fiche d'intervention
Merci de bien penser à remplir les 2 carnets à souches des toxiques (différents de ceux de la base Hélico) et à appeler au numéro noté si besoin d'Actiq à la base hélico
- En cas d'arrêt du protocole, mettre la raison en remarque et quand même faxer la feuille de recueil.

Procédure pour les médecins pompiers :

- **L'heure de début de la PEC correspond à l'arrivée auprès du patient : T0**
- Décision libre de l'antalgie et de la sédation, en dehors de l'Actiq
- Si pose de VVP : noter l'heure de la pose
- Relever la TA, pouls, Glasgow, EVA à T0, T10, T20, T30 et T45
- Une réglette EVA sera disponible avec les toxiques
- Bien remplir la fiche de recueil de retour à la base et la faxer au même numéro que la fiche d'intervention.

FICHE DE RECUEIL MEDECINS POMPIERS

IDENTITE	
Nom :	sexe :
Prénom :	poids :
Date de naissance :	date intervention :

MEDECIN :

PRISE EN CHARGE MEDICALE
Diagnostic de prise en charge :
Heure de prise en charge :
Pose de VVP : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
à quelle heure ?
à visée antalgique : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Heure du début de traitement antalgique ?

	T0 =h...	T 10	T 20	T 30	T 45
EVA					
FR < 8					
Vomissements					
Tb de conscience					
TAS < 80					

Remarques, problèmes lors de l'intervention

FICHE DE RECUEIL DE L'UTILISATION DE L'ACTIQ® ou FENTANYL TRANSMUQUEUX

IDENTITE	
Nom :	poids :
Prénom :	date intervention :

PRISE EN CHARGE MEDICALE
Heure de début d'Actiq :
Pose de VVP : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
à quelle heure ?

	T0 =h....	T 10	T 20	T 30	T 45
EVA en mm :					
TAS :					
Pouls :					
Antalgique :					
Sédation :					

Remarques lors de l'intervention (vomissements, tbles de conscience, tbles de ventilation...), raison d'une sortie de protocole...

À faxer avec la feuille d'intervention hélico. Merci

INFORMATION DU PATIENT (à laisser au patient)

Madame, Monsieur,

Vous venez d'avoir été pris en charge par une équipe médicale hélicoptérée suite à un traumatisme.

Lors de la prise en charge, le médecin a jugé nécessaire de vous donner un traitement antalgique. Vous avez reçu un dérivé morphinique (citrate de fentanyl) sous forme de bâtonnet à absorption transmuqueux. Nous avons relevé des informations sur votre identité et vos paramètres vitaux qui nous serviront de façon anonymisée à améliorer nos pratiques médicales en pré hospitalier pour le traitement de la douleur.

Les risques associés à ce traitement ne sont pas plus élevés qu'il soit administré de cette façon ou en intraveineux. Le fait d'accepter maintenant ne vous engage aucunement par la suite, en cas de refus vous recevrez des soins aussi attentionnés.

Etude réalisée par le SMUR 74 du CHR d Annecy

En cas de questions, téléphonez à Dr Deutsch 0650636600



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT (à joindre à la fiche d'intervention)

Je soussigné(e) Mr (Mme)

Reconnais avoir été informé que je participe à une étude sur un dérivé morphinique (citrate de fentanyl). J'accepte de participer à cette étude. Pendant l'intervention, je serai examiné régulièrement par le médecin.

Ma participation est volontaire et bénévole et mon éventuel refus n'entraînerait pour moi-même aucune conséquence. En outre mon acceptation de participer ne dégage en rien la responsabilité des médecins et des responsables de l'étude. Je sais que je suis libre de me retirer à tout moment. De même, si mon état l'exige, le médecin du SMUR pourra interrompre l'étude.

J'ai lu le formulaire d'information, j'atteste que toutes mes questions ont été éclaircies à ma satisfaction et que je pourrai en poser d'autres à tout moment.

DATE : .../.../20....

SIGNATURE DU PATIENT :

MEDECIN INVESTIGATEUR : Dr

(Ou à défaut d'un membre autorisé de sa famille)

RÉFÉRENCES

1. David JS RF. Analgésie et sédation en terrain difficile. *D. Savary. Guide pratique du secours en milieu périlleux*: Estem; 2006:262-268.
2. Tomazin I, Kovacs T. Medical considerations in the use of helicopters in mountain rescue. *High Alt Med Biol*. Winter 2003;4(4):479-483.
3. Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur. 2006-2010; <http://www.sante-sports.gouv.fr>.
4. Cordell WH. Pain-control research opportunities and future directions. *Ann Emerg Med*. Apr 1996;27(4):474-478.
5. Tempelhoff C TG. La douleur dans les services d'accueil et d'urgences : état des lieux, étude multicentrique. *Réan Urg*. 1993;2:328-330.
6. Ricard-Hibon A, Chollet C, Saada S, Loridant B, Marty J. A quality control program for acute pain management in out-of-hospital critical care medicine. *Ann Emerg Med*. Dec 1999;34(6):738-744.
7. Chambers JA, Guly HR. The need for better pre-hospital analgesia. *Arch Emerg Med*. Sep 1993;10(3):187-192.
8. Yealy DM. Prehospital pain research. *Ann Emerg Med*. Apr 1996;27(4):471-473.
9. Galinski M, Ruscev M, Pommerie F, et al. [National survey of emergency management of acute pain in prehospital setting]. *Ann Fr Anesth Reanim*. Dec 2004;23(12):1149-1154.
10. Thomas SH, Shewakramani S. Prehospital trauma analgesia. *J Emerg Med*. Jul 2008;35(1):47-57.
11. Sampalis JS, Tamim H, Denis R, et al. Ineffectiveness of on-site intravenous lines: is prehospital time the culprit? *J Trauma*. Oct 1997;43(4):608-615; discussion 615-607.
12. Helm M, Hauke J, Bippus N, Lampl L. [Intraosseous puncture in preclinical emergency medicine. Ten years experience in air rescue service]. *Anaesthetist*. Jan 2007;56(1):18-24.
13. Sédation et analgésie en structure d'urgence. *Recommandations formalisées d'experts SFAR SFMU 2010*.
14. Rickard C, O'Meara P, McGrail M, Garner D, McLean A, Le Lievre P. A randomized controlled trial of intranasal fentanyl vs intravenous morphine for analgesia in the prehospital setting. *Am J Emerg Med*. Oct 2007;25(8):911-917.

15. Kanowitz A, Dunn TM, Kanowitz EM, Dunn WW, Vanbuskirk K. Safety and effectiveness of fentanyl administration for prehospital pain management. *Prehosp Emerg Care*. Jan-Mar 2006;10(1):1-7.
16. Thomas SH, Rago O, Harrison T, Biddinger PD, Wedel SK. Fentanyl trauma analgesia use in air medical scene transports. *J Emerg Med*. Aug 2005;29(2):179-187.
17. DeVellis P, Thomas SH, Wedel SK. Prehospital and emergency department analgesia for air-transported patients with fractures. *Prehosp Emerg Care*. Oct-Dec 1998;2(4):293-296.
18. Galinski M, Dolveck F, Borron SW, et al. A randomized, double-blind study comparing morphine with fentanyl in prehospital analgesia. *Am J Emerg Med*. Mar 2005;23(2):114-119.
19. Thomas A, Wiget U, Rammlair G. Treatment of pain in the field. Recommendation REC M 0010 of the commission for Mountain Emergency Medicine. *International Commission for Alpine Rescue*. 1999.
20. Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther*. Sep 1988;44(3):335-342.
21. Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology*. Aug 1991;75(2):223-229.
22. VIDAL 2010.
23. Streisand JB, Busch MA, Egan TD, Smith BG, Gay M, Pace NL. Dose proportionality and pharmacokinetics of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology*. Feb 1998;88(2):305-309.
24. Lichtor JL, Sevarino FB, Joshi GP, Busch MA, Nordbrock E, Ginsberg B. The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. *Anesth Analg*. Sep 1999;89(3):732-738.
25. Simmonds MA. Management of breakthrough pain due to cancer. *Oncology (Williston Park)*. Aug 1999;13(8):1103-1108; discussion 1110, 1113-1104.
26. Schutzman SA, Burg J, Liebelt E, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate for premedication of children undergoing laceration repair. *Ann Emerg Med*. Dec 1994;24(6):1059-1064.
27. Schechter NL, Weisman SJ, Rosenblum M, Bernstein B, Conard PL. The use of oral transmucosal fentanyl citrate for painful procedures in children. *Pediatrics*. Mar 1995;95(3):335-339.
28. Sharar SR, Carrouger GJ, Selzer K, O'Donnell F, Vavilala MS, Lee LA. A comparison of oral transmucosal fentanyl citrate and oral oxycodone for

- pediatric outpatient wound care. *J Burn Care Rehabil.* Jan-Feb 2002;23(1):27-31.
29. Mahar PJ, Rana JA, Kennedy CS, Christopher NC. A randomized clinical trial of oral transmucosal fentanyl citrate versus intravenous morphine sulfate for initial control of pain in children with extremity injuries. *Pediatr Emerg Care.* Aug 2007;23(8):544-548.
30. Landy SH. Oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of migraine headache pain in outpatients: a case series. *Headache.* Sep 2004;44(8):762-766.
31. Hillier RJ, Aboud A, Thind G, Clark DI. Oral transmucosal fentanyl citrate: a novel analgesic agent for use in retinal photocoagulation. *Retina.* Nov-Dec 2009;29(10):1506-1512.
32. Feld LH, Champeau MW, van Steennis CA, Scott JC. Preanesthetic medication in children: a comparison of oral transmucosal fentanyl citrate versus placebo. *Anesthesiology.* Sep 1989;71(3):374-377.
33. Streisand JB, Stanley TH, Hague B, van Vreeswijk H, Ho GH, Pace NL. Oral transmucosal fentanyl citrate premedication in children. *Anesth Analg.* Jul 1989;69(1):28-34.
34. Epstein RH, Mendel HG, Witkowski TA, et al. The safety and efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate for preoperative sedation in young children. *Anesth Analg.* Dec 1996;83(6):1200-1205.
35. Lind GH, Marcus MA, Mears SL, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate for analgesia and sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med.* Oct 1991;20(10):1117-1120.
36. Kotwal RS, O'Connor KC, Johnson TR, Mosely DS, Meyer DE, Holcomb JB. A novel pain management strategy for combat casualty care. *Ann Emerg Med.* Aug 2004;44(2):121-127.
37. Ricard-Hibon A LN, Magne M, Leberre A, Chollet C, Marty J. Evaluation de la douleur aigue en médecine préhospitalière. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1997;16:945-949.
38. Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Acad Emerg Med.* Apr 2003;10(4):390-392.
39. Milojevic KG, Cantineau JP, Ruiz R, et al. Can severe acute pain escape visual analog scale screening in the ED? *Am J Emerg Med.* May 2004;22(3):238-241.
40. Maio RF, Garrison HG, Spaite DW, et al. Emergency Medical Services Outcomes Project (EMSOP) IV: pain measurement in out-of-hospital outcomes research. *Ann Emerg Med.* Aug 2002;40(2):172-179.

41. Dubie E. *Evaluation de la prise en charge de la douleur en secours en montagne*: Thèse Médecine n°15070. Grenoble 2009.
42. Orlowski JP. My kingdom for an intravenous line. *Am J Dis Child*. Sep 1984;138(9):803.
43. Mercadante S, Radbruch L, Davies A, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. *Curr Med Res Opin*. Nov 2009;25(11):2805-2815.

LISTE DES PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ - PRATICIENS HOSPITALIERS

NOM	PRENOM	ADRESSE
ALBALADEJO	Pierre	CLINIQUE D'ANESTHESIE POLE 2 ANESTHESIE - REANIMATIONS
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	CLINIQUE DE CHIRURGIE ET DE L'URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
BACONNIER	Pierre	BIostatISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE PAVILLON D POLE 17 SANTE PUBLIQUE
BAGUET	Jean-Philippe	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE / HYPERTENSION ARTERIELLE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BALOSSO	Jacques	RADIOTHERAPIE PÔLE 5 CANCEROLOGIE
BARRET	Luc	CLINIQUE MEDECINE LEGALE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
BAUDAIN	Philippe	CLINIQUE RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE POLE 13 IMAGERIE
BEANI	Jean-Claude	CLINIQUE DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE- PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
BENHAMOU	Pierre Yves	CLINIQUE ENDOCRINO DIABETO NUTRITION EDUCATION THERAPEUTIQUE/ DIABETOLOGIE - POLE 6 DIGIDUNE
BERGER	François	ONCOLOGIE MEDICALE POLE 5 CANCEROLOGIE
BLIN	Dominique	CLINIQUE CHIRURGIE CARDIAQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BOLLA	Michel	CENTRE COORD. CANCEROLOGIE POLE 5 CANCEROLOGIE
BONAZ	Bruno	CLINIQUE HEPATO-GASTRO- ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
BOSSON	Jean-Luc	DPT DE METHODOLOGIE DE L'INFORMATION DE SANTE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
BOUGEROL	Thierry	PSYCHIATRIE D'ADULTES POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
BRAMBILLA	Elisabeth	DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES POLE 14 BIOLOGIE
BRAMBILLA	Christian	CLINIQUE DE PNEUMOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
BRICHON	Pierre-Yves	CLINIQUE DE CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
BRIX	Muriel	CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CAHN	Jean-Yves	CANCEROLOGIE POLE 5 CANCEROLOGIE
CARPENTIER	Patrick	CLINIQUE MEDECINE VASCULAIRE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
CARPENTIER	Françoise	CLINIQUE URGENCE POLE 1 SAMU SMUR
CESBRON	Jean-Yves	IMMUNOLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
CHABARDES	Stephan	CLINIQUE DE NEUROCHIRURGIE
CHABRE	Olivier	CLINIQUE ENDOCRINO DIABETO NUTRITION EDUCATION THERAPEUTIQUE / ENDOCRINOLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
CHAFFANJON	Philippe	CLINIQUE CHIRURGIE THORACIQUE, VASCULAIRE
CHAVANON	Olivier	CLINIQUE DE CHIRURGIE CARDIAQUE

NOM	PRENOM	ADRESSE
		POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
CHIQUET	Christophe	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CHIROSSEL	Jean-Paul	ANATOMIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
CINQUIN	Philippe	DPT D'INNOVATIONS TECHNOLOGIQUES- POLE 17 SANTE PUBLIQUE
COHEN	Olivier	DELEGATION - HC FORUM (création entreprise) - rémunération universitaire conservée
COUTURIER	Pascal	CLINIQUE MEDECINE GERIATRIQUE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
CRACOWSKI	Jean-Luc	Laboratoire de Pharmacologie
DE GAUDEMARIS	Régis	DPT MEDECINE & SANTE DU TRAVAIL POLE 17 SANTE PUBLIQUE
DEBILLON	Thierry	CLINIQUE REA. & MEDECINE NEONATALE POLE 9 COUPLE/ENFANT
DEMATTEIS	Maurice	CLINIQUE DE MEDECINE LEGALE ET D'ADDICTOLOGIE
DEMONGEOT	Jacques	BIostatistiques ET INFORMATIQUE MEDICALE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
DESCOTES	Jean-Luc	CLINIQUE UROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
ESTEVE	François	Dir. Equipe 6 U836 - ID17 /ESRF Grenoble Institut des Neurosciences
FAGRET	Daniel	CLINIQUE DE MEDECINE NUCLEAIRE POLE 13 IMAGERIE
FAUCHERON	Jean-Luc	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE ET DE L'URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
FAVROT	Marie Christine	DPT DE BIOLOGIE INTEGREE / CANCEROLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
FERRETTI	Gilbert	CLINIQUE RADIOLOGIE & IMAGERIE MEDICALE POLE 13 IMAGERIE
FEUERSTEIN	Claude	GIN
FONTAINE	Eric	CLINIQUE NUTRITION ARTIFICIELLE POLE 7 MED. AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
FRANCOIS	Patrice	DPT DE VEILLE SANITAIRE POLE 17 SANTE PUBLIQUE
GARNIER	Philippe	59 chemin de Franquières -
GAUDIN	Philippe	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR GERIATRIE CHISSE
GAY	Emmanuel	CLINIQUE NEUROCHIRURGIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	CLINIQUE ENDOCRINO-DIABETO-NUTRITION POLE 6 DIGIDUNE
HOMMEL	Marc	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
JOUK	Pierre-Simon	DEPARTEMENT GENETIQUE ET PROCREATION POLE 9 COUPLE/ENFANT
JUVIN	Robert	CLINIQUE DE RHUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
KAHANE	Philippe	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
KRACK	Paul	CLINIQUE DE NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
KRAINIK	Alexandre	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM POLE 13 IMAGERIE
LANTUEJOUL	Sylvie	DEPARTEMENT D'ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES PÔLE 14 BIOLOGIE
LE BAS	Jean-François	CLINIQUE NEURORADIOLOGIE & IRM

NOM	PRENOM	ADRESSE
		POLE 13 IMAGERIE
LEBEAU	Jacques	CLINIQUE CHIR. MAXILLO-FACIALE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
LECCIA	Marie-Thérèse	CLINIQUE DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE- PHOTOBIOLOGIE ET ALLERGOLOGIE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
LEROUX	Dominique	DEPARTEMENT BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE POLE 14 BIOLOGIE
LEROY	Vincent	CLINIQUE D'HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
LETOUBLON	Christian	CLINIQUE CHIRURGIE DIGESTIVE & URGENCE POLE 6 DIGIDUNE
LEVERVE	Xavier	LABORATOIRE THERAPEUTIQUE UFR BIOLOGIE BAT 72 UJF BP 53X
LEVY	Patrick	PHYSIOLOGIE POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
LUNARDI	Joël	BIOCHIMIE ADN- POLE 9 COUPLE/ENFANT
MACHECOURT	Jacques	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
MAGNE	Jean-Luc	CLINIQUE CHIRURGIE VASCULAIRE & THORACIQUE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
MAITRE	Anne	Médecine du travail EPSP/DPT DE BIOLOGIE INTEGREE - POLE 14 BIOLOGIE
MASSOT	Christian	CLINIQUE MEDECINE INTERNE POLE 8 PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE
MAURIN	Max	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX / BACTERIOLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
MERLOZ	Philippe	CLINIQUE CHIR. ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
MORAND	Patrice	DPT DES AGENTS INFECTIEUX / VIROLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
MORO-SIBILOT	Denis	PNEUMOLOGIE PHTISIOLOGIE BUREAU HD11
MOUSSEAU	Mireille	ONCOLOGIE MEDICALE POLE 5 CANCEROLOGIE
MOUTET	François	CHIR. PLASTIQUE ET RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE
PASSAGIA	Jean-Guy	ANATOMIE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	CLINIQUE REANIMATION POLE 2 ANESTHESIE-REANIMATION
PELLOUX	Hervé	DEPARTEMENT DES AGENTS INFECTIEUX PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE POLE 14 BIOLOGIE
PEPIN	Jean-Louis	CLINIQUE PHYSIOLOGIE SOMMEIL & EXERCICE - POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
PERENNOU	Dominique	CLINIQUE MPR POLE 12 REEDUCATION & PHYSIOLOGIE
PERNOD	Gilles	CLINIQUE DE MEDECINE VASCULAIRE- POLE PLURIDISCIPLINAIRE DE MEDECINE - POLE 8
PIOLAT	Christian	Clinique de chirurgie infantile
PISON	Christophe	CLINIQUE PNEUMOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
PLANTAZ	Dominique	CLINIQUE MEDICALE PEDIATRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
POLACK	Benoît	DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE POLE 14 BIOLOGIE
POLLAK	Pierre	NEUROLOGIE POLE 10 PSYCHIATRIE & NEUROLOGIE
PONS	Jean-Claude	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE

NOM	PRENOM	ADRESSE
		OBSTETRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
RAMBEAUD	J Jacques	CLINIQUE UROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
REYT	Emile	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
RIGHINI	Christian	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
ROMANET	J. Paul	CLINIQUE OPHTALMOLOGIQUE POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
SARAGAGLIA	Dominique	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
SCHAAL	Jean-Patrick	CLINIQUE UNIVERSITAIRE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE POLE 9 COUPLE/ENFANT
SCHMERBER	Sébastien	CLINIQUE O.R.L. POLE 3 TETE & COU & CHIR. REPARATRICE
SEIGNEURIN	Daniel	DPT ANATOMIE & CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES POLE 14 BIOLOGIE
SELE	Bernard	DPT GENETIQUE & PROCREATION POLE 9 COUPLE/ENFANT
SESSA	Carmine	CHIRURGIE THORACIQUE VASCULAIRE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
STAHL	Jean-Paul	CLINIQUE INFECTIOLOGIE POLE 7 MEDECINE AIGÛE & COMMUNAUTAIRE
TIMSIT	Jean-François	CLINIQUE REANIMATION MEDICALE POLE 7 MED. AIGUE & COMMUNAUTAIRE
TONETTI	Jérôme	CLINIQUE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE POLE 11 APPAREIL LOCOMOTEUR & GERIATRIE CHISSE
TOUSSAINT	Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE POLE 14 BIOLOGIE
VANZETTO	Gérald	CLINIQUE DE CARDIOLOGIE POLE 4 CARDIO VASC. & THORACIQUE
VUILLEZ	Jean-Philippe	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
ZAOUI	Philippe	CLINIQUE NEPHROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
ZARSKI	Jean-Pierre	CLINIQUE HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE POLE 6 DIGIDUNE
BLIN	Dominique	
BOLLA	Michel	
GARNIER	Philippe	
MOREL	Françoise	
SEIGNEURIN	Jean-Marie	

NOM	PRENOM	LOCALISATION HOSPITALIERE	ADRESSE
BOTTARI	Serge	Biologie Cellulaire	Laboratoire de bioénergétique INSERM U884
BOUTONNAT	Jean	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule - Pôle 14 Biologie	Département de Biologie et Pathologie de la Cellule - Pôle 14: Biologie
BRENIER-PINCHART	M.Pierre	Parasitologie	Département des agents infectieux Parasitologie Mycologie Pôle 14: Biologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale	Clinique de radiologie et imagerie médicale Pôle 13: Imagerie
BRIOT	Raphaël	Départ. de Cancérologie et d'Hématologie	Pôle Urgence SAMU
CALLANAN-WILSON	Mary	Génétique	Génétique
CROIZE	Jacques	Bactériologie-Virologie	Département des agents infectieux Microbiovigilance Pôle 14: Biologie
DERANSART	Colin	Neurologie LAPSEN	GIN Equipe 9
DETANTE	Olivier	Cancérologie et hématologie - Pôle 5 : Cancérologie	Clinique de Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie SUD	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine Légale	Clinique de Médecine Légale Pôle 8: Pôle Pluridisciplinaire de Médecine
FAURE	Anne-Karen	Département de génétique et procréation	Biologie de la procréation / CECOS Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
FAURE	Julien		Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
GARBAN	Frédéric	Unité Clinique thérapie cellulaire - Pôle 5 : Cancérologie	Unité clinique thérapie cellulaire Pôle 5 : Cancérologie
GAVAZZI	Gaëtan	Médecine interne gériatrique - Pôle 8 : pôle pluridisciplinaire de Médecine	Clinique médecine interne gériatrique Pôle 8 : Pôle pluridisciplinaire de Médecine
GILLOIS	Pierre	Information et informatique Médicale	Laboratoire TIMC
GRAND	Sylvie	Radiologie et Imagerie Médicale (I.R.M.)	Clinique de Radiologie et Imagerie Médicale Pôle 13 : Imagerie
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie du développement et de la reproduction	Biologie de la procréation / CECOS Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie Obstétrique	Clinique Universitaire Gynécologie Obstétrique Pôle 9: Couple/enfant
JACQUOT	Claude	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale	Clinique d'Anesthésie Pôle 2 : Anesthésie - Réanimations
LABARERE	José	Dpt de veille sanitaire	Département de veille sanitaire Pôle 17 : Santé Publique
LAPORTE	François	Pathologie Cellulaire - Pôle 14 Biologie	Département de biologie intégrée Pôle 14: Biologie
LARDY	Bernard	Laboratoire d'enzylologie - 6 ème étage	Département de biologie et pathologie de la cellule - Laboratoire d'Enzymologie Pôle 14: Biologie
LARRAT	Sylvie	Biochimie et Biologie Moléculaire	Département des agents infectieux Pôle 14: Biologie

LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires Pôle 12 : Rééducation et physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la Santé (Mal. Inf.)	Unité d'Hygiène Hospitalière Pavillon E
MAUBON	Danièle	Département des agents infectieux Parasitologie- Mycologie	Département des agents infectieux Parasitologie- Mycologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre		Département d'innovations technologiques Pôle 17 Santé Publique
MOUCHET	Patrick	Physiologie	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires Pôle 12 : Rééducation et physiologie
PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et Biologie moléculaire	Département de biologie et pathologie de la cellule - Laboratoire d'Enzymologie Pôle 14: Biologie
PALOMBI	Olivier	Clinique de Neurochirurgie	Clinique de neurochirurgie Pôle 3 : Tête et cou et chirurgie réparatrice
PASQUIER	Dominique	UM Ana. Path. 4 - Pôle 14 : Biologie	Département d'anatomie et cytologie pathologiques Pôle 14 : Biologie
PELLETIER	Laurent	Biologie Cellulaire	Centre d'innovation biologique
PAYSANT	François		Clinique de Médecine Légale Pôle 8: Pôle Pluridisciplinaire de Médecine
RAY	Pierre	Génétique.BDR	Biologie de la reproduction Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
RENVERSEZ	J.Charles	Biochimie et Biologie Moléculaire - Pôle 14 Biologie	Département de biologie intégrée Biochimie et Biologie Moléculaire Pôle 14 : Biologie
RIALLE	Vincent	Information et informatique Médicale	Laboratoire TIMC
SATRE	Véronique	Génétique chromosomique	Génétique chromosomique Département génétique et procréation Pôle 9: Couple/enfant
STANKE-LABESQUE	Françoise	Laboratoire de Pharmacologie	Laboratoire de Pharmacologie
STASIA	Marie-Josée	UM diagnostic & Recherche granulomatose septique - Pôle 14 Biologie	Département de biologie et pathologie de la cellule Pôle 14: Biologie
TAMISIER	Renaud	Physiologie	Clinique de Physiologie sommeil et exercice Lab. explor. fonct. cardio-respiratoires Pôle 12 : Rééducation et physiologie
WEIL	Georges	Biostatistiques et Informatique Médicales	Biostatistiques et Informatique Médicale Pôle 17 Santé Publique



Qui diis memorem laudes, repetamque fides
 Ingenij dotes, Hippocratisque decus.
 Democriti auditor Phoebea, O. Coe propago,
 Certius an quis te tradidit artis Opes?

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.