



HAL
open science

Protocole Lenox : élaboration d'une étude contrôlée randomisée en double aveugle portant sur l'efficacité antalgique de l'inhalation d'un mélange équimolaire oxygène - protoxyde d'azote durant la réalisation de ponctions lombaires aux urgences

Ludovic Miraillet

► To cite this version:

Ludovic Miraillet. Protocole Lenox : élaboration d'une étude contrôlée randomisée en double aveugle portant sur l'efficacité antalgique de l'inhalation d'un mélange équimolaire oxygène - protoxyde d'azote durant la réalisation de ponctions lombaires aux urgences. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02024280

HAL Id: dumas-02024280

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02024280>

Submitted on 19 Feb 2019

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.



UNIVERSITE DE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

.....MIRAILLET Ludovic, Hubert, Gilles

Présentée et soutenue publiquement le 23 Octobre 2018

**PROTOCOLE LENOX : ELABORATION D'UNE ETUDE CONTROLEE RANDOMISEE EN
DOUBLE AVEUGLE PORTANT SUR L'EFFICACITE ANTALGIQUE DE L'INHALATION
D'UN MELANGE EQUIMOLAIRE OXYGENE - PROTOXYDE D'AZOTE DURANT LA
REALISATION DE PONCTIONS LOMBAIRES AUX URGENCES.**

Président du Jury : Monsieur le Professeur SCHMIDT Jeannot

Membres du Jury : Monsieur le Professeur CLAVELOU Pierre
Monsieur le Professeur CONSTANTIN Jean-Michel
Monsieur le Docteur MOISSET Xavier



UNIVERSITE DE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MEDECINE

THESE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

.....MIRAILLET Ludovic, Hubert, Gilles

Présentée et soutenue publiquement le 23 Octobre 2018

**PROCOLE LENOX : ELABORATION D'UNE ETUDE CONTROLEE RANDOMISEE EN
DOUBLE AVEUGLE PORTANT SUR L'EFFICACITE ANTALGIQUE DE L'INHALATION
D'UN MELANGE EQUIMOLAIRE OXYGENE - PROTOXYDE D'AZOTE DURANT LA
REALISATION DE PONCTIONS LOMBAIRES AUX URGENCES.**

Président du Jury : Monsieur le Professeur SCHMIDT Jeannot

Membres du Jury : Monsieur le Professeur CLAVELOU Pierre
Monsieur le Professeur CONSTANTIN Jean-Michel
Monsieur le Docteur MOISSET Xavier

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES : **JOYON** Louis
UNIVERSITE D'Auvergne : **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES : **CABANES** Pierre
UNIVERSITE BLAISE PASCAL : **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER : **BERNARD** Mathias
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT : **DEQUIEDT** Vianney
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION : **WILLIAMS** Benjamin
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE : **HENRARD** Pierre
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE : **PEYRARD** Françoise
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES : **PAQUIS** François



UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES : **DETEIX** Patrice
: **CHAZAL** Jean
DOYEN : **CLAVELOU** Pierre
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE : **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAL Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

| | |
|---------------------|--|
| M. VAGO Philippe | Histologie-Embryologie Cytogénétique |
| M. AUMAITRE Olivier | Médecine Interne |
| M. LABBE André | Pédiatrie |
| M. AVAN Paul | Biophysique et Traitement de l'Image |
| M. DURIF Franck | Neurologie |
| M. BOIRE Jean-Yves | Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication |

| | |
|-------------------------------|--|
| M. BOYER Louis | Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique |
| M. POULY Jean-Luc | Gynécologie et Obstétrique |
| M. CANIS Michel | Gynécologie-Obstétrique |
| Mme PENAULT-LLORCA Frédérique | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| M. BAZIN Jean-Etienne | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |
| M. BIGNON Yves Jean | Cancérologie option Biologique |
| M. BOIRIE Yves | Nutrition Humaine |
| M. CLAVELOU Pierre | Neurologie |
| M. DUBRAY Claude | Pharmacologie Clinique |
| M. GILAIN Laurent | O.R.L. |
| M. LEMAIRE Jean-Jacques | Neurochirurgie |
| M. CAMILLERI Lionel | Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire |
| M. DAPOIGNY Michel | Gastro-Entérologie |
| M. LLORCA Pierre-Michel | Psychiatrie d'Adultes |
| M. PEZET Denis | Chirurgie Digestive |
| M. SOUWEINE Bertrand | Réanimation Médicale |
| M. BOISGARD Stéphane | Chirurgie Orthopédique et Traumatologie |
| M. CONSTANTIN Jean-Michel | Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale |
| Mme DUCLOS Martine | Physiologie |
| M. SCHMIDT Jeannot | Thérapeutique |

PROFESSEURS DE

1ère CLASSE

| | |
|------------------------|-------------------------------------|
| M. DECHELOTTE Pierre | Anatomie et Cytologie Pathologique |
| M. CAILLAUD Denis | Pneumo-phtisiologie |
| M. VERRELLE Pierre | Radiothérapie option Clinique |
| M. CITRON Bernard | Cardiologie et Maladies Vasculaires |
| M. D'INCAN Michel | Dermatologie -Vénérologie |
| Mme JALENQUES Isabelle | Psychiatrie d'Adultes |

| | |
|--------------------------|---|
| Mlle BARTHELEMY Isabelle | Chirurgie Maxillo-Faciale |
| M. GARCIER Jean-Marc | Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. GERBAUD Laurent | Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention |
| M. SOUBRIER Martin | Rhumatologie |
| M. TAUVERON Igor | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| M. MOM Thierry | Oto-Rhino-Laryngologie |
| M. RICHARD Ruddy | Physiologie |
| M. RUIVARD Marc | Médecine Interne |
| M. SAPIN Vincent | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| M. BAY Jacques-Olivier | Cancérologie |
| M. BERGER Marc | Hématologie |
| M. COUDEYRE Emmanuel | Médecine Physique et de Réadaptation |
| Mme GODFRAIND Catherine | Anatomie et Cytologie Pathologiques |
| M. ROSSET Eugénio | Chirurgie Vasculaire |
| M. ABERGEL Armando | Hépatologie |
| M. LAURICHESSE Henri | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| M. TOURNILHAC Olivier | Hématologie |
| M. CHIAMBARETTA Frédéric | Ophtalmologie |
| M. FILAIRE Marc | Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire |
| M. GALLOT Denis | Gynécologie-Obstétrique |
| M. GUY Laurent | Urologie |
| M. TRAORE Ousmane | Hygiène Hospitalière |
| M. ANDRE Marc | Médecine Interne |
| M. BONNET Richard | Bactériologie, Virologie |
| M. CACHIN Florent | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| M. COSTES Frédéric | Physiologie |
| M. FUTIER Emmanuel | Anesthésiologie-Réanimation |
| Mme HENG Anne-Elisabeth | Néphrologie |
| M. MOTREFF Pascal | Cardiologie |
| Mme PICKERING Gisèle | Pharmacologie Clinique |

PROFESSEURS DE

2ème CLASSE

| | |
|--------------------------------|---|
| Mme CREVEAUX Isabelle | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| M. FAICT Thierry | Médecine Légale et Droit de la Santé |
| Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna | Pédiatrie |
| M. TCHIRKOV Andréï | Cytologie et Histologie |
| M. CORNELIS François | Génétique |
| M. DESCAMPS Stéphane | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| M. POMEL Christophe | Cancérologie – Chirurgie Générale |
| M. CANAVESE Fédérico | Chirurgie Infantile |
| M. LESENS Olivier | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| M. RABISCHONG Benoît | Gynécologie Obstétrique |
| M. AUTHIER Nicolas | Pharmacologie Médicale |
| M. BROUSSE Georges | Psychiatrie Adultes/Addictologie |
| M. BUC Emmanuel | Chirurgie Digestive |
| M. CHABROT Pascal | Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. LAUTRETTE Alexandre | Néphrologie Réanimation Médicale |
| M. AZARNOUSH Kasra | Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire |
| Mme BRUGNON Florence | Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction |
| Mme HENQUELL Cécile | Bactériologie Virologie |
| M. ESCHALIER Romain | Cardiologie |
| M. MERLIN Etienne | Pédiatrie |
| Mme TOURNADRE Anne | Rhumatologie |
| M. DURANDO Xavier | Cancérologie |
| M. DUTHEIL Frédéric | Médecine et Santé au Travail |
| Mme FANTINI Maria Livia | Neurologie |
| M. SAKKA Laurent | Anatomie – Neurochirurgie |
| M. BOURDEL Nicolas | Gynécologie-Obstétrique |
| M. GUIEZE Romain | Hématologie |
| M. POINCLOUX Laurent | Gastroentérologie |
| M. SOUTEYRAND Géraud | Cardiologie |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | |
|------------------------------|-------------------|
| M. CLEMENT Gilles | Médecine Générale |
| Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne | Nutrition Humaine |
| M. VORILHON Philippe | Médecine Générale |

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

| | |
|----------------------------|-------------------|
| Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne | Médecine Générale |
| M. CAMBON Benoît | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES

HORS CLASSE

| | |
|-----------------------|-------------------------|
| Mme CHAMBON Martine | Bactériologie Virologie |
| Mme BOUTELOUP Corinne | Nutrition |

MAITRES DE CONFERENCES DE

1ère CLASSE

| | |
|-------------------|--|
| M. MORVAN Daniel | Biophysique et Traitement de l'Image |
| Mlle GOUMY Carole | Cytologie et Histologie, Cytogénétique |
| Mme FOGLI Anne | Biochimie Biologie Moléculaire |

| | |
|--------------------------|--|
| Mle GOUAS Laetitia | Cytologie et Histologie, Cytogénétique |
| M. MARCEAU Geoffroy | Biochimie Biologie Moléculaire |
| Mme MINET-QUINARD Régine | Biochimie Biologie Moléculaire |
| M. ROBIN Frédéric | Bactériologie |
| Mle VERONESE Lauren | Cytologie et Histologie, Cytogénétique |
| M. DELMAS Julien | Bactériologie |
| Mle MIRAND Andrey | Bactériologie Virologie |
| M. OUCHCHANE Lemlih | Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication |
| M. LIBERT Frédéric | Pharmacologie Médicale |
| Mle COSTE Karen | Pédiatrie |
| M. EVRARD Bertrand | Immunologie |
| Mle AUMERAN Claire | Hygiène Hospitalière |
| M. POIRIER Philippe | Parasitologie et Mycologie |
| Mme CASSAGNES Lucie | Radiologie et Imagerie Médicale |
| M. LEBRETON Aurélien | Hématologie |

MAITRES DE CONFERENCES DE
2ème CLASSE

| | |
|-----------------------------|--|
| Mme PONS Hanaë | Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction |
| M. JABAUDON-GANDET Matthieu | Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale |
| M. BOUVIER Damien | Biochimie et Biologie Moléculaire |
| M. BUISSON Anthony | Gastroentérologie |
| M. COLL Guillaume | Neurochirurgie |
| Mme SARRET Catherine | Pédiatrie |
| M. MASDASY Salwan | Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques |
| Mme NOURRISSON Céline | Parasitologie - Mycologie |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | |
|------------------------------|--------------------------------------|
| Mme BONHOMME Brigitte | Biophysique et Traitement de l'Image |
| Mme VAURS-BARRIERE Catherine | Biochimie Biologie Moléculaire |
| M. BAILLY Jean-Luc | Bactériologie Virologie |
| Mlle AUBEL Corinne | Oncologie Moléculaire |
| M. BLANCHON Loïc | Biochimie Biologie Moléculaire |
| Mlle GUILLET Christelle | Nutrition Humaine |
| M. BIDET Yannick | Oncogénétique |
| M. MARCHAND Fabien | Pharmacologie Médicale |
| M. DALMASSO Guillaume | Bactériologie |
| M. SOLER Cédric | Biochimie Biologie Moléculaire |
| M. GIRAUDET Fabrice | Biophysique et Traitement de l'Image |
| Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène | Médecine Générale |
| Mme LAPORTE Catherine | Médecine Générale |
| M. LOLIGNIER Stéphane | Neurosciences – Neuropharmacologie |
| Mme MARTEIL Gaëlle | Biologie de la Reproduction |
| M. PINEL Alexandre | Nutrition Humaine |

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

| | |
|-------------------------|-------------------|
| M. TANGUY Gilles | Médecine Générale |
| M. BERNARD Pierre | Médecine Générale |
| Mme ESCHALIER Bénédicte | Médecine Générale |
| Mme RICHARD Amélie | Médecine Générale |

REMERCIEMENTS et DEDICACES

A Monsieur le Professeur Jeannot SCHMIDT, qui m'a fait l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie également de m'avoir enseigné la rigueur et la recherche de l'excellence en toute chose.

A Monsieur le Docteur Xavier MOISSET, pour avoir accepté de diriger ce travail. Je te remercie d'avoir partagé ton savoir et ton expérience dans le domaine de la recherche. Ta gentillesse et le calme dont tu fais preuve sont un exemple.

A Monsieur le Professeur Pierre CLAVELOU, et

A Monsieur le Professeur Jean-Michel CONSTANTIN,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A l'ensemble de mes professeurs, aux médecins, aux équipes soignantes et à mes co-internes, j'ai eu la chance de croiser votre route, vous avez fait le médecin que je suis aujourd'hui, merci.

A mes amis bonnistes et moldus, vous êtes le moteur de ces dix années de labeur, le sens de la fête, et le soutien indéfectible dont a besoin tout étudiant. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A toute ma famille, merci d'avoir cru en moi et accepté mes absences.

A ma maman, je suis fier d'être ton fils. J'espère pouvoir te rendre un jour tout ce que tu m'as donné. Je t'aime jusqu'aux étoiles.

A Emma, ma fille adorée. Merci d'avoir eu la gentillesse de préserver mon sommeil pendant la rédaction de ce travail. Tu es notre bonheur, s'il-te-plaît ne grandit pas trop vite.

A Marion, mon amour, qui me supporte au quotidien. Merci pour ton aide sans faille, tout est possible avec toi. Je t'aime de tout mon cœur.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-------------|
| 1. INTRODUCTION | p.15 |
| 2. CONTEXTE | p.16 |
| 2.1 La ponction lombaire | p.16 |
| 2.2 La douleur | p.23 |
| 2.3 Le mélange équimolaire oxygène - protoxyde d'azote | p.30 |
| 2.4 Le MEOPA pour les ponctions lombaires programmées | p.38 |
| 3. PROBLEMATIQUE ET HYPOTHESES | p.39 |
| 4. PATIENTS ET METHODES | p.41 |
| 4.1 Design de l'étude | p.41 |
| 4.1.1 Type d'étude et catégorie de recherche | p.41 |
| 4.1.2 Objectifs de l'étude | p.41 |
| 4.1.3 Population étudiée | p.42 |
| 4.1.4 Critère d'évaluation principal | p.43 |
| 4.1.5 Critères secondaires | p.43 |
| 4.2 Déroulement de l'étude | p.44 |
| 4.3 Considérations statistiques | p.50 |
| 4.4 Sécurité | p.53 |
| 4.5 Budget | p.54 |
| 5. RESULTATS | p.55 |
| 5.1 Calendrier de l'étude | p.55 |
| 5.2 Résultats attendus | p.56 |
| 6. DISCUSSION | p.57 |
| 6.1 Forces et limites du protocole | p.57 |
| 6.2 Retombées attendues | p.59 |
| 6.3 Perspectives de recherche | p.59 |
| 7. CONCLUSION | p.61 |
| 8. BIBLIOGRAPHIE | p.62 |
| ANNEXE | p.68 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE | p.73 |

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

Tableau I : Indications des PL à visée diagnostique dans le service d'accueil des urgences adultes de Clermont-Ferrand en 2014 _____ p.20

FIGURES

Figure 1 : Coupe sagittale du rachis lombaire _____ p.18

Figure 2 : Echelle Numérique (EN) _____ p.26

Figure 3 : Voies affectives-émotionnelles de la douleur _____ p.29

Figure 4 : Protocole et investigations _____ p.46

Figure 5 : Montage circuit du MEOPA _____ p.49

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|-----------------|---|
| AAP : | Antiagrégant Plaquettaire |
| AIT : | Accident Ischémique Transitoire |
| ATC : | Anatomique, Thérapeutique et Chimique |
| ATU : | Autorisation Temporaire d'Utilisation |
| AMM : | Autorisation de Mise sur le Marché |
| ANSM : | Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé |
| CHU : | Centre Hospitalier Universitaire |
| CIC : | Centre d'Investigation Clinique |
| COMVAL : | COMité de VALidation des projets de recherche clinique |
| CPP : | Comité de Protection des Personnes |
| DRCI : | Direction de la Recherche Clinique et des Innovations |
| EMLA : | Eutectic Mixture of Local Anesthetics |
| EN : | Echelle Numérique |
| EVA : | Echelle Visuelle Analogique |
| EVS : | Echelle Verbale Simple |
| FNCLCC : | Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer |
| GABA : | Récepteurs Gamma-Aminobutyriques |
| HAS : | Haute Autorité de Santé |

| | |
|-------------------------|--|
| HSA : | Hémorragie Sous-Arachnoïdienne |
| HTIC : | Hypertension Intracrânienne |
| IMC : | Indice de Masse Corporelle |
| LCS : | Liquide Cérébro-Spinal |
| LENOX : | Lumbar puncture in Emergency on Nitrous OXide |
| MEOPA : | Mélange Equimolaire Oxygène - Protoxyde d'Azote |
| N₂O : | Formule chimique du protoxyde d'azote ou oxyde nitreux ou oxyde de diazote |
| NMDA : | N-Méthyl-D-Aspartate |
| O₂ : | Formule chimique du dioxygène |
| OFDT : | Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies |
| OR : | Odds Ratio |
| PL : | Ponction Lombar |
| RCP : | Résumé des Caractéristiques du Produit |
| RIPH : | Recherche Impliquant la Personne Humaine |
| SAU : | Service d'Accueil des Urgences |
| SPPD : | Syndrome Post-Ponction Durale |

1. INTRODUCTION

La réalisation de ponctions lombaires (PL) à visée diagnostique est un acte quotidien dans les services d'urgences ^[1]. Ses indications sont fréquentes et les informations apportées au praticien ne peuvent être remplacées par d'autres examens moins invasifs. Ainsi, 0,8% de l'ensemble des patients pris en charge au service d'accueil des urgences va nécessiter la réalisation d'une analyse du liquide cérébro-spinal (LCS) pour permettre une prise en charge optimale. Cependant, la PL garde une mauvaise image dans l'imaginaire collectif, plus de 30% des patients craignant de devenir paraplégique dans les suites de ce geste et plus de deux tiers ayant peur de la douleur provoquée (données non publiées). Ces prénotions expliquent l'anxiété induite par cette procédure en plus de la douleur, en général modérée ^[2].

« Expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle » ^[3], la douleur apparaît dans 55% des motifs de consultation aux urgences ^[4]. Une douleur aiguë constitue de manière physiologique un système d'alerte pour protéger l'intégrité de l'organisme. L'objectif du médecin est alors d'identifier l'origine de cette douleur et d'en traiter la cause. A contrario, la douleur liée aux soins n'a aucun intérêt pour l'organisme. Elle ne constitue qu'une souffrance prévisible, inutile et qu'il faut éviter pour améliorer le confort du patient dans un objectif de qualité globale des soins, notamment aux urgences, lieu privilégié du recours aux soins de santé primaires.

Le mélange équimolaire oxygène - protoxyde d'azote (MEOPA) est un gaz aux propriétés antalgiques et anxiolytiques ^[5] qui, selon son autorisation de mise sur le marché (AMM) et les résumés de caractéristiques produits (RCP) des spécialités commercialisées ^[6], peut être utilisé dans de nombreuses indications correspondant à des actes douloureux (ponction lombaire, myélogramme, petite chirurgie superficielle, pansements de brûlés, ponctions veineuses, etc.). Les contre-indications à son utilisation sont peu nombreuses et les éventuels effets indésirables sont limités et rapidement

réversibles. Cependant, son efficacité clinique n'a été correctement démontrée que dans un nombre limité de situations, principalement chez l'enfant. Une étude récente a montré un intérêt anxiolytique et antalgique du MEOPA lors de la réalisation de ponctions lombaires programmées chez l'adulte [2]. Par ailleurs, sa facilité d'administration et sa rapidité d'action en font un bon candidat à l'antalgie aux urgences, comme c'est déjà le cas pour d'autres actes techniques douloureux.

Face à l'absence d'étude visant à explorer l'efficacité antalgique du MEOPA lors de la réalisation de PL à visée diagnostique en urgence chez l'adulte, le protocole LENOX (Lumbar puncture in Emergency on Nitrous Oxide) a l'ambition de combler cette lacune.

2. CONTEXTE

2.1. Ponction lombaire

2.1.1. Définition

Décrite en 1891 par Heinrich Quincke deux ans après que Walter Essen Wynter l'ait réalisée pour la première fois *in vivo* chez l'homme [7], la ponction lombaire est une procédure invasive permettant d'une part le recueil de liquide cérebro-spinal (LCS) afin d'en étudier la composition cytologique, biochimique et/ou microbiologique, et d'autre part l'administration de médicaments dans l'espace sous-arachnoïdien ou la soustraction d'une certaine quantité de LCS afin d'estimer la réponse à une dérivation en cas d'hydrocéphalie [8,9]. Nous n'étudierons ici que la première indication, à visée diagnostique.

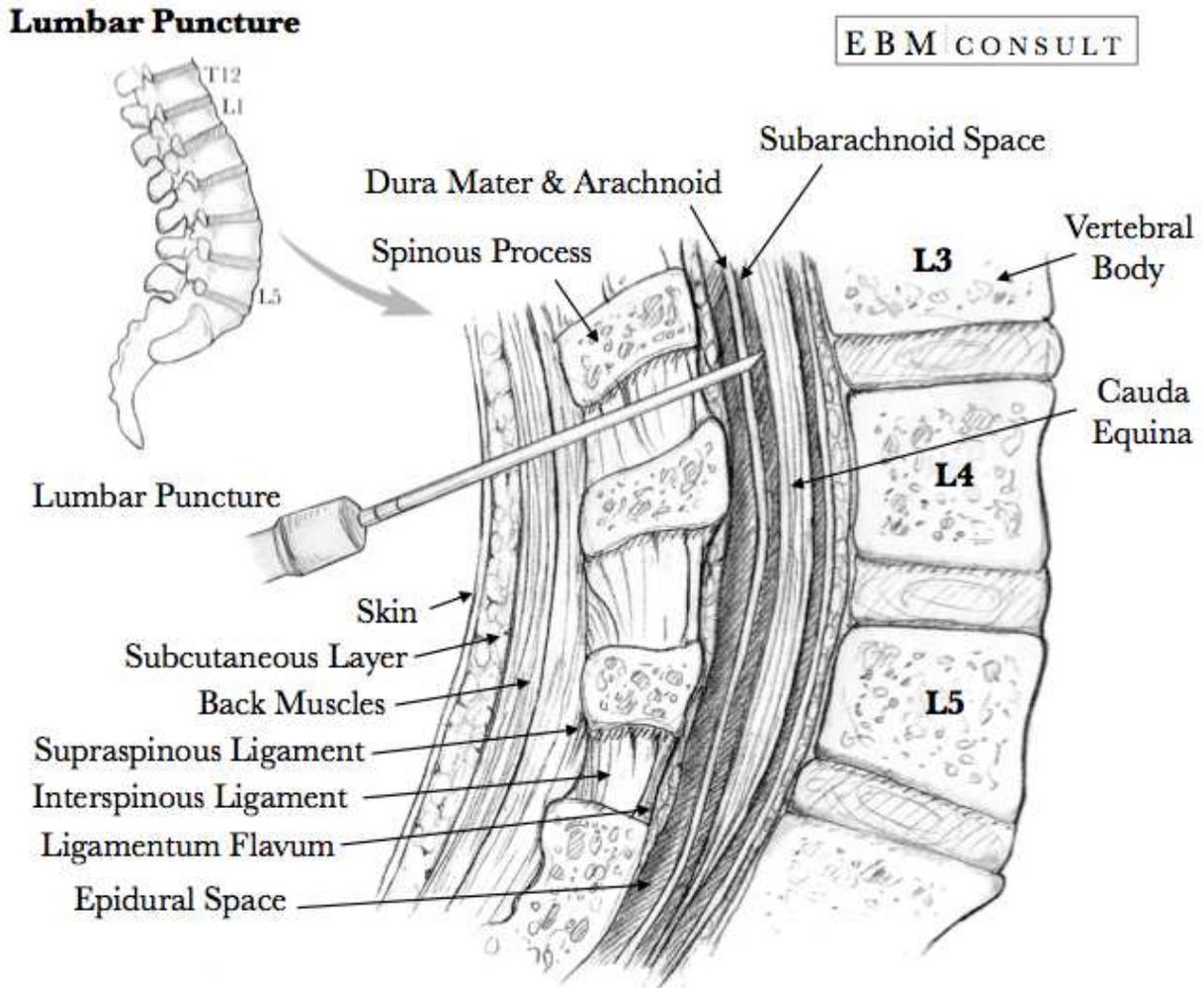
La rachicentèse (Figure 1) correspond à l'insertion d'une aiguille creuse de faible calibre entre les processus épineux de deux vertèbres lombaires depuis la peau vers l'espace sous-arachnoïdien. L'aiguille traverse ainsi plusieurs plans successifs : peau et tissus sous-cutanés, ligament supra-épineux, ligament interépineux, ligament jaune, l'espace épidual virtuel, la dure-mère et l'arachnoïde. Le

gradient de pression ainsi obtenu avec l'espace sous-arachnoïdien, compris de manière physiologique entre 6 et 20 cm d'eau, permet alors l'écoulement passif et le recueil du LCS à travers l'aiguille.

Le LCS est un liquide normalement stérile, transparent et inodore entourant l'encéphale et la moëlle spinale dans l'espace sous-arachnoïdien. Sa fonction admise à ce jour est double. Il agit comme une interface de protection entre le système nerveux central et les structures osseuses en absorbant les éventuels chocs, et il permet les échanges moléculaires vers et depuis les tissus nerveux ^[10]. Il est produit majoritairement par les plexus choroïdes situés dans les ventricules cérébraux au rythme de 25 mL/h pour un volume total de 150 mL chez l'adulte ^[11,12]. D'un point de vue biochimique, les concentrations en sodium, magnésium et chlore sont plus élevées que dans le sang et inversement pour le potassium et le calcium. La protéinorachie normale est inférieure à 0,3 g/L alors que la cellularité ne doit pas dépasser 5 éléments/mL.

Or, toute modification de la composition du LCS ou de sa production peut avoir un impact délétère sur le tissu nerveux central. A l'inverse, toute affection du système nerveux entraîne des changements dans sa composition. C'est tout l'intérêt de son recueil par ponction lombaire et de son analyse en laboratoire qui permet d'obtenir des informations complémentaires de l'imagerie.

Figure 1 : Coupe sagittale du rachis lombaire.



“Source: Anthony J. Busti, *Procedure: Lumbar Puncture*, EBM Consult, 2015.”

2.1.2. La ponction lombaire dans l’imaginaire collectif

Il existe peu de travaux de qualité concernant la perception qu’ont les patients de la ponction lombaire. Ce qui ressort cependant des quelques études sur le sujet, c’est que la douleur induite par la ponction lombaire, bien que modérée [2], semble être la crainte majeure des patients devant en bénéficier. Selon une étude locale (données non publiées), plus de deux tiers des patients ont peur d’avoir mal au niveau du point de ponction ou de souffrir de céphalées, et un peu plus de 30 % ont

peur d'être paraplégiques à cause de ce geste. On peut également imaginer le parallèle anxiogène fait par les patients avec l'anesthésie péridurale réputée douloureuse chez les parturientes.

De plus, la ponction lombaire est vue comme un acte dangereux du fait d'une potentielle atteinte nerveuse et du risque de paralysie qui en découlerait. Les cas rapportés de paraplégie post-PL correspondent en réalité à une hémorragie subarachnoïdienne aiguë, la plupart du temps consécutive à l'effraction d'une fistule artérioveineuse durale, dont l'incidence est d'un cas pour 100 000 habitants par an ^[13-15]. Le reste des hémorragies post-PL correspond à des troubles de l'hémostase ou de la coagulation ^[16]. Cependant, le manque de connaissance et d'information concernant la PL conduit encore aujourd'hui à un certain nombre de refus, notamment de la part de parents d'enfant devant en bénéficier ^[17,18].

2.1.3. Indications à visée diagnostique aux urgences

Les urgences neurologiques devant faire pratiquer une ponction lombaire à visée diagnostique sont les méningites, les méningo-encéphalites, les hémorragies sous-arachnoïdiennes et les polyradiculonévrites aiguës inflammatoires ou syndrome de Guillain-Barré ^[8,19,20]. Elle doit en pratique être réalisée devant tout syndrome méningé ou encéphalitique, ainsi que devant toute céphalée inexplicée après imagerie cérébrale ^[21]. De plus, le bilan étiologique en cas d'AVC inexplicé (vascularite, infection...) justifie la réalisation du prélèvement de LCS ^[22], tout comme certaines encéphalites auto-immunes se manifestant par des crises épileptiques ^[23]. Les bilans de maladies auto-immunes justifient également la réalisation de ce geste, remis dans la révision récente des critères diagnostiques^[24].

Les urgences adultes ont le deuxième plus fort taux de réalisation de PL à visée diagnostique, après le service de neurologie. Ainsi, près d'un patient pour cent passages dans le service d'accueil des

urgences adultes de Clermont-Ferrand bénéficiera d'une PL ^[1]. Les indications des PL relevées dans l'étude rétrospective de Moisset, X. *et al.*, sont détaillées dans le tableau I.

Tableau I : Indications des PL à visée diagnostique dans le service d'accueil des urgences adultes de Clermont-Ferrand en 2014.

| Clinical department | LP indication | Clermont, n | Bordeaux, n | Total, n (%) |
|----------------------|--|-------------|-------------|--------------|
| Emergency department | Suspected acute meningitis or encephalitis | 140 | 236 | 376 (33)* |
| | Headaches or other pain | 66 | 250 | 316 (28) |
| | Degenerative disorders, impairments of cognition and consciousness | 44 | 77 | 121 (11) |
| | Vascular diseases (including TIA and SAH) | 12 | 85 | 97 (8)* |
| | Epilepsy | 12 | 45 | 57 (5) |
| | Peripheral nerve, muscle and motor neuron diseases | 9 | 32 | 41 (4) |
| | Neoplasia | 3 | 8 | 11 (1) |
| | Ataxia and gait disorders | 0 | 6 | 6 (<1) |
| | Inflammatory diseases of the central nervous system | 1 | 1 | 2 (<1) |
| | Subjective symptoms or symptoms not classified elsewhere | 33 | 83 | 116 (10) |
| Total | 320 | 823 | 1,143 (100) | |

* Significant differences between the 2 hospitals (chi-square test with Bonferroni correction).

2.1.4. Contre-indications

Toute suspicion d'HTIC avec troubles neurologiques focaux, toute HTIC connue avec engagement débutant et *a fortiori* tout engagement cérébral contre-indique la réalisation de la PL. Une tomodensitométrie cérébrale est à réaliser en premier lieu au moindre doute. Il convient également de différer la PL en cas d'instabilité hémodynamique ou respiratoire ^[8].

L'infection locale du point de ponction prévu doit faire changer le niveau anatomique de la ponction afin d'éviter tout risque de translocation (méningite iatrogène, mal de Pott). En revanche, la présence d'un tatouage ne doit pas faire retarder la PL. Le principe de précaution prévaudra et il l'opérateur changera de site si possible ^[25].

Enfin, seuls les troubles majeurs de la coagulation et de l'hémostase contre-indiquent le prélèvement (plaquettes < 40 G/L ; INR > 1,5 ou TP < 50 % ; temps de saignement > 7 min). La prise

d'acide acétylsalicylique n'est pas une contre-indication ; les autres antiagrégants plaquettaires (AAP) sont à arrêter ^[26]. L'association de deux AAP majore le risque de saignement sans que des recommandations formelles aient tranché sur l'attitude à adopter. Il paraît licite de maintenir l'aspirine et d'arrêter l'autre ^[27]. De la même manière, il faut suspendre un éventuel traitement anticoagulant avant le geste afin de minimiser le risque d'hémorragie intrarachidienne^[28-30]. Ces recommandations sont bien sûr à moduler en fonction de l'urgence et il est bien évidemment possible de faire un PL à un patient traité par double anti-agrégation plaquettaire ou ayant eu une injection d'anticoagulant à dose préventive.

2.1.5. Risques liés au geste

Comme toute procédure invasive, une douleur au point de ponction, modérée, peut survenir lors du passage de l'aiguille.

Le syndrome post-ponction durale (SPPD) correspond à des céphalées à l'orthostatisme débutant classiquement dans les 5 jours et directement imputables à une effraction durale, en particulier la PL ^[31]. Complicant près de 6% des PL diagnostiques réalisées selon les standards actuels^[32] les céphalées sont dues à une fuite de LCS à un débit supérieur au débit de production, entraînant une traction des méninges et de leurs vaisseaux. Directement en lien avec le diamètre, le type d'aiguille utilisée et son orientation en cas d'aiguille biseautée, elles durent de quelques heures à quelques jours, rarement au-delà de quelques semaines. Les autres facteurs de risques sont un antécédent de SPPD, le sexe féminin et un âge < 30 ans ^[33].

Autre complication directement imputable au geste, le développement d'une tumeur épidermoïde intra canalaire est possible en cas d'absence de stylet à l'insertion et au retrait de

l'aiguille^[34]. Il s'agit d'une complication extrêmement rare mais 40% des tumeurs épidermoïdes acquises seraient dues à des ponctions lombaires.

La plupart du temps évitables (en dehors de la PL traumatique en cas de bactériémie), les infections iatrogènes peuvent être locorégionales (abcès épidural ou de la moëlle spinale, discite) ou entraîner de véritables méningites.

Les complications hémorragiques intéressent l'espace sous-dural, l'espace sous-arachnoïdien et l'espace épidural spinal. Le risque majeur à l'étage encéphalique est l'effet de masse avec engagement. A l'étage spinal, de réels syndromes de la queue de la cheval ont été décrits.

Parfois irréversibles mais la plupart du temps transitoires, des déficits des paires crâniennes III à VIII ont été décrits. Le mécanisme en cause serait la traction exercée par l'hypotension intracrânienne résultant de la PL. Plus fréquemment, jusqu'à 13% selon les séries ^[35], les racines nerveuses peuvent être touchées entraînant un déficit sensitivo-moteur, exceptionnellement durable.

L'engagement cérébral ou cérébelleux est la complication la plus redoutée, bien qu'extrêmement rare. Le mécanisme est une chute brutale de la pression de LCS d'aval due à la PL, lorsqu'il existe au préalable un gradient important (masses intracrâniennes, Chiari de type 1, etc.). L'examen neurologique précédent la PL doit être complet et le moindre doute doit bénéficier à l'imagerie première afin d'éliminer des facteurs prédisposants^[28].

2.1.6. Recommandations de réalisation pratique

Après avoir correctement posé l'indication (une imagerie cérébrale doit être réalisée en première intention en cas de suspicion d'hémorragie sous-arachnoïdienne, d'HTIC, de céphalées inexplicées ^[21], de signes neurologiques de localisation, de score de Glasgow < 11 ou de crises

épileptiques récentes ^[36]), le geste sera effectué par un opérateur expérimenté dans des conditions strictes d'asepsie.

Le patient sera installé en position assise ou en décubitus latéral les hanches en flexion ventrale permettant si nécessaire la mesure de la pression d'ouverture. L'application d'un patch type EMLA (Eutectic mixture of local anesthetics, associant lidocaïne et prilocaïne) au moins une heure avant la PL est recommandée ^[37]. En l'absence de contre-indication, un étude a montré l'intérêt de proposer le MEOPA au patient afin de potentialiser l'antalgie et de réduire l'anxiété liée au geste ^[2]. A l'instar de tout geste invasif ou non, le piqueur se doit de fournir une information claire et complète au patient sur le déroulement de la procédure et les risques inhérents.

Il convient d'insérer l'aiguille, qui sera du plus petit diamètre possible au mieux atraumatique à pointe conique fenêtrée avec introducteur ^[38], entre les épineuses de L3 et L4 (possiblement en L4-L5, ou L5-S1) avec un angle ascendant de 15° environ. Le repère anatomique le plus communément accepté est la ligne horizontale entre les crêtes iliaques correspondant à l'épineuse de L4. Le stylet sera ensuite retiré pour permettre l'écoulement de LCS à travers l'aiguille, à partir du moment où le ressaut signant le passage du ligament jaune et de la dure-mère est ressenti. Quatre tubes de 20 gouttes chacun seront prélevés soit 4 mL en tout. Le stylet sera replacé dans l'aiguille avant le retrait de cette dernière. Après la PL, le patient ne devra pas effectuer d'effort important mais le décubitus strict ou hyperhydratation n'ont pas d'intérêt dans la prévention du SPPD ^[33].

2.2. Douleur

2.2.1. Douleur aux urgences

Pour autant qu'on la recherche, la douleur est présente chez 60 à 80 % des patients admis dans un service d'accueil des urgences ^{[39][40]}. Or, les sociétés savantes de médecine d'urgence s'accordent

à dire qu'elle est parfois sous-estimée, souvent insuffisamment traitée ^[41,42]. Il convient alors d'utiliser des méthodes d'évaluation et de traitement validées pour les services d'urgences afin d'endiguer cette souffrance qui ne doit jamais être tolérée.

2.2.2. Méthodes d'évaluation de la douleur en pratique clinique

La douleur peut être mesurée selon plusieurs dimensions : sensori-discriminative, affective-émotionnelle, cognitive et comportementale. Cette évaluation multidimensionnelle est particulièrement pertinente en recherche, mais difficilement applicable en pratique clinique. Il n'y a en effet pas d'échelle validée à ce jour et l'étude tridimensionnelle systématique de la douleur pour tous les patients serait singulièrement chronophage ^[43].

La dimension la plus utilisée auprès des patients est donc sensori-discriminative, intéressant les aspects d'intensité, de durée, de localisation et de type de douleur (brûlure, etc.). Elle permet, notamment pour l'intensité, d'obtenir une échelle reproductible et fiable, entraînant l'application de thérapies stratifiées. Elle ne préjuge pas des expériences et de la subjectivité intrinsèque à chaque patient. L'évaluation de cette seule dimension, certes réductrice, est éminemment adaptée aux services d'accueil des urgences où une prise en charge protocolée est gage d'efficacité. Ainsi, le transfert de compétences et la pratique avancée pour les infirmières qui peuvent délivrer des antalgiques sans l'accord initial du médecin est un réel bénéfice pour le patient.

Toujours subjective, avec des niveaux de tolérance propres à chacun (et à celui des soignants), et parfois sans lésion réelle, la douleur doit être traitée si elle est ressentie et exprimée comme telle. Les échelles d'hétéro- et auto-évaluation permettent alors aux soignants de gagner en objectivité, pour autant qu'elles soient validées, sensibles et reproductibles. Les hétéroévaluations, renvoyant au

comportement du sujet, sont soumises à l'appréciation de l'examineur ; elles sont néanmoins utiles chez les personnes non communicantes. Deux échelles sont validées pour la douleur aiguë aux urgences en France, bien que peu utilisées : Doloplus 2 ^[44] et ECPA pour les personnes âgées ^[45].

Plusieurs échelles d'auto-évaluation applicables en urgence existent pour l'intensité d'une douleur ^[40]. Qu'elle soit chronique ou aiguë, inflammatoire ou neuropathique, l'intensité est mesurable conceptuellement par tout patient ne souffrant pas de trouble cognitif majeur limitant la compréhension de consignes simples. Aux urgences encore une fois, seules les échelles unidimensionnelles d'intensité sont applicables dans un souci d'efficacité.

L'échelle verbale simple (EVS) est cotée sur 5 points. L'évaluateur demande au patient : « Quel est le niveau de votre douleur au moment présent ? » et les items correspondants sont *Pas de douleur*, *Faible*, *Modérée*, *Intense* et *Extrêmement intense*. Facilement intégrable à l'interrogatoire et rapide à mettre en œuvre, cette échelle souffre cependant d'une faible sensibilité.

L'EVA, ou échelle visuelle analogique, nécessite un support à deux faces sur lequel le patient règle un curseur (ou trace un trait) entre les bornes distantes de 10 cm *Pas de douleur* et *Douleur maximale imaginable* sur une face. L'autre face sera lue par l'examineur qui relèvera le chiffre à la décimale. Moins facilement intégrable dans l'interrogatoire, moins reproductible et parfois mal comprise par les patients du fait d'un support intermédiaire, l'EVA est néanmoins plus précise.

L'échelle numérique (EN) ^[46] est une auto-évaluation applicable pour tous les patients et pour tous les types de douleurs. Elle se présente sous la forme d'une règle horizontale sans graduations numérotée de 0 à 10 comme présenté sur la figure 2. L'évaluateur donne les consignes d'application comme suit : « Entourez ci-dessous la note de 0 à 10 qui décrit le mieux l'importance de votre douleur. La note 0 correspond à *pas de douleur*. La note 10 correspond à la *douleur maximale imaginable* ».

Figure 2 : EN (échelle numérique).



« Source : SFETD Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. Disponible sur internet : http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/evaluation/image_echelle_numerique.pdf »

L'échelle numérique est possible sans support ; la question à poser est alors « Pouvez-vous donner une note de 0 à 10 pour situer le niveau de votre douleur ? La note 0 correspond à *pas de douleur*. La note 10 correspond à *la douleur maximale imaginable*. Donner une seule note de 0 à 10 au moment présent ». L'autre avantage par rapport à l'EVA est son utilisation chez les patients souffrant de troubles moteurs ou visuels tout en gardant une bonne sensibilité. A noter que l'EN est souvent appelée par extension ou abus de langage EVA, mais il s'agit bien de deux échelles différentes.

L'évaluation doit être régulière, au mieux réalisée par la même personne même si les échelles sont reproductibles, dans un but d'analgésie optimale en adaptant la voie, la fréquence et la dose des thérapeutiques envisagées. Il convient de rappeler que la consommation des antalgiques n'est pas une mesure de la douleur ^[41].

2.2.3. Douleur liée au geste de ponction lombaire

La douleur liée au geste de ponction lombaire, par excès de nociception, découle de l'activation mécanique par l'aiguille des nocicepteurs des divisions postérieures lombo-sacrées au niveau

épidermique, des terminaisons libres ligamentaires et des rameaux périphériques méningés (arachnoïdiens et dure-mériens).

Le nocicepteur est le premier neurone des voies afférentes. Il est stimulé par transduction (effet piézoélectrique direct) au niveau des terminaisons libres des fibres A-delta et C. Les fibres A-delta sont des fibres myélinisées de petite calibre, permettant un influx plus rapide que les fibres C non-myélinisées (jusqu'à 30 m/s contre 2 m/s). La réponse inflammatoire générée par les tissus lésés participe également à la sensibilisation des nocicepteurs, tant dans leur influx orthodromique qu'antidromique.

Après passage par le ganglion spinal et la racine dorsale, le nocicepteur intègre la moëlle spinale où il fait relai avec le deutoneurone au niveau de la corne postérieure après s'être divisé aux étages supérieurs et inférieurs dans le faisceau de Lissauer. La décussation se fait immédiatement et l'afférence se poursuit dans le cordon antérolatéral en formant le faisceau spinothalamique en direction du noyau ventral postérieur latéral (VPL) du thalamus. Les axones terminaux se dirigent enfin vers le cortex somatosensoriel primaire (couche IV du gyrus pariétal post-central) et secondaire (se projetant sur le cortex operculo-insulaire).

La dimension affective-émotionnelle de la douleur emprunte quant à elle des voies différentes (Figure 3). Deux populations de neurones se différencient au niveau du tronc cérébral :

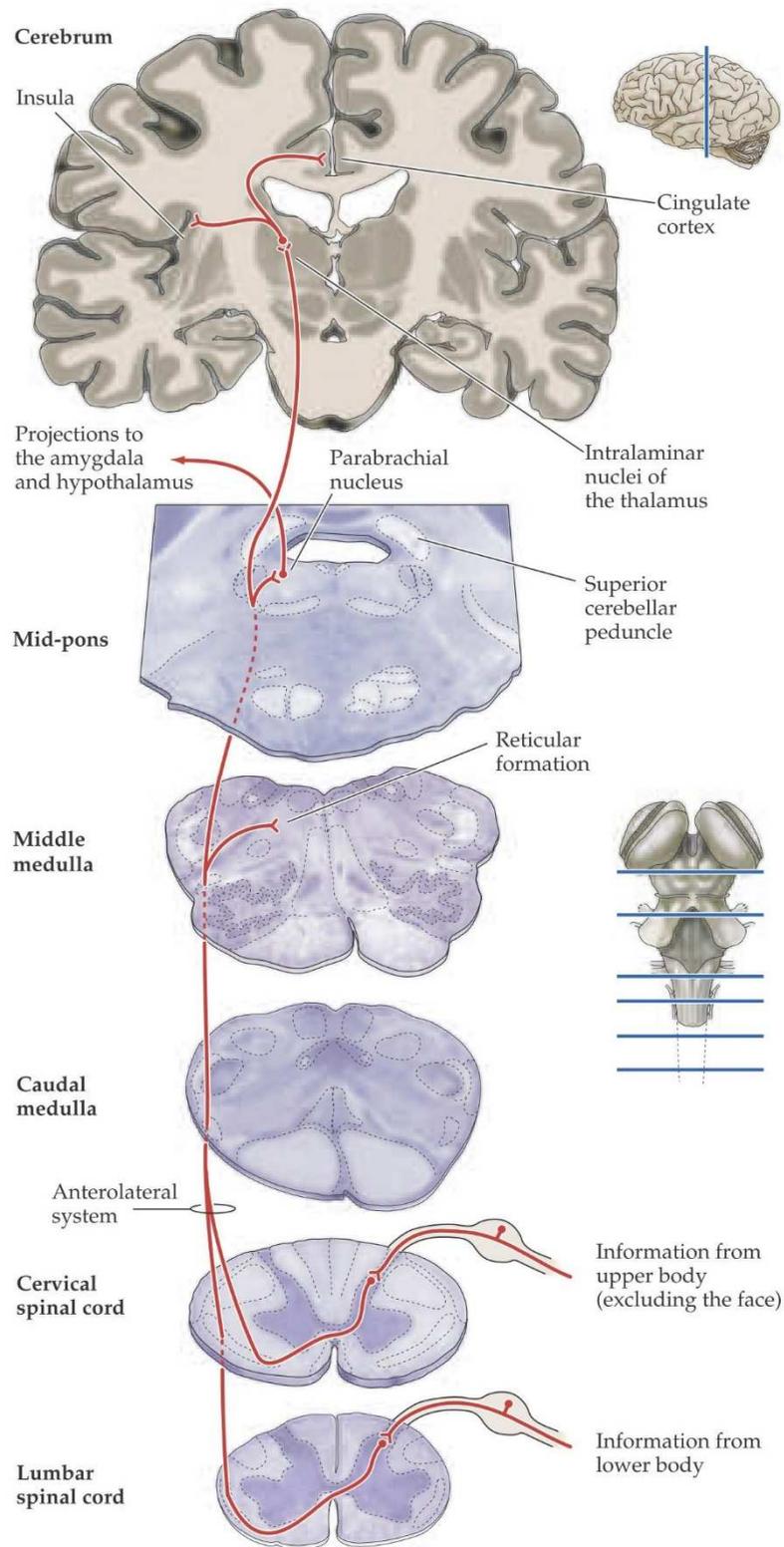
- Une partie se dirige vers l'amygdale et l'hypothalamus depuis le noyau parabrachial situé dans la formation réticulée ;
- Une autre vers les cortex frontal, insulaire et cingulaire depuis les noyaux intralaminaires du thalamus.

Quand on intègre le fait que d'une part l'hypothalamus et l'amygdale sont impliqués dans les circuits de l'affect, et que d'autre part le cortex cingulaire joue un rôle modulateur dans la manière dont un stimulus est jugé déplaisant ou non ^[47], on comprend comment l'anxiété anticipatoire peut

majorer la douleur, avec le concours de l'hippocampe^[48]. Outre l'aspect neuroanatomique des circuits de la douleur ^[47,49], les dernières études sur le sujet viennent corréler cette interconnexion douleur/anxiété via des modèles neurobiologiques ^[50,51] et des investigations rendues possibles par les avancées technologiques en IRM fonctionnelle ^[48,52].

Alors que l'on modélise avec une précision croissante les circuits de l'information nociceptive, la matrice de la douleur n'est pas complètement élucidée, notamment l'interaction conscience/douleur et son implication sur certains troubles anxieux post-nociceptifs ^[53].

Figure 3 : Voies affectives-émotionnelles de la douleur.



« Source : Neuroscience, 3^{ème} édition. 2004. p.217 »

Provoquées donc inutiles et évitables, les douleurs liées aux soins sont observées chez 55 % des patients hospitalisés avec plus de la moitié cotées sévères à extrêmement sévères. Sur la totalité de ces événements douloureux, 10 % sont liés à une ponction autre que vasculaire ^[54]. La PL n'échappe donc pas à cette institution caduque d'oligoanalgésie.

La Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) a édité en 2005 des recommandations concernant la réalisation des actes douloureux, dont la PL, chez des patients atteints de cancer ^[55]. Outre la prise en compte et l'évaluation répétée de la douleur dans un objectif de qualité globale des soins, la FNCLCC propose (accord d'experts) l'utilisation du MEOPA en coanalgésie.

La tendance est donc vers une prise de conscience des douleurs provoquées et la recherche de thérapeutiques complémentaires à l'antalgie classique per os ou intra-veineuse. L'inhalation de MEOPA, utilisée depuis des décennies et remise au goût du jour dans de nombreuses indications semble être une option thérapeutique intéressante pour la réalisation des ponctions lombaires aux urgences adultes.

2.3. Le Mélange Equimolaire Oxygène - Protoxyde d'Azote (MEOPA)

2.3.1. Définition et historique

L'effet euphorisant et antalgique du protoxyde d'azote (N_2O) a été décrit dès la fin du XVIII^e siècle par le physicien-chimiste Humphrey Davy après que le chimiste anglais Joseph Priestley l'ait découvert - ainsi que l'oxygène gazeux - en 1772. La première utilisation à visée antalgique du protoxyde d'azote est celle du dentiste Horace Wells qui en 1844 procède à une extraction dentaire. Tombé dans l'oubli depuis, il est à nouveau utilisé au bloc opératoire sous sa forme combinée à l'oxygène pour l'anesthésie générale au milieu du XX^e siècle ^[56].

Proposé pour la première fois sous sa forme actuelle en 1961 par Tunstall M. en Angleterre pour les accouchements^[57], le mélange équimolaire oxygène - protoxyde d'azote (50 % O₂ / 50 % N₂O ou MEOPA) est un gaz antalgique et anxiolytique qui permet une sédation-analgésie tout en maintenant la conscience et les réflexes laryngés^[58]. Après une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) hospitalière en 1998, trois spécialités obtiennent l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2001 concomitamment à la parution d'un nouveau résumé des caractéristiques du produit (RCP) mais son utilisation extrahospitalière ne sera possible qu'à partir de 2009. Actuellement, le MEOPA est commercialisé en bouteilles pressurisées à 135, 170 ou 180 bars à 15°C d'une capacité de 2 à 20 litres et les spécialités ayant reçu l'AMM en France sont ANTASOL, ENTONOX, KALINOX et OXYNOX.

Il s'agit d'un gaz incolore, inodore mais à la saveur légèrement sucrée. C'est à un analgésique non morphinique appartenant au groupe pharmacothérapeutique des « autres anesthésiques généraux » dont le code Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) est N01AX63. L'analgésie obtenue ainsi que la diminution des seuils de perception des stimuli douloureux sont sous la dépendance de l'état psychique du sujet. Le RCP rappelle qu'aux concentrations administrées, le MEOPA ne possède pas d'action anesthésique mais provoque un état de « sédation consciente » avec un sujet relaxé et un attitude détachée de l'environnement^[6].

La faible solubilité du protoxyde d'azote dans le sang et les tissus, tout en étant 20 fois supérieure à celle de l'oxygène, explique ses propriétés pharmacocinétiques^[59]: absorption et élimination par voie pulmonaire sous forme inchangée. Le pendant du passage rapide de la barrière alvéolo-capillaire est une hypoxie relative de diffusion en diminuant les concentrations des autres gaz, dont le dioxygène^[60]. Cet effet Fink a largement été diminué depuis l'avènement des formules combinées O₂/N₂O.

2.3.2. Mode d'action antalgique

D'un point de vue pharmacodynamique, les connaissances actuelles indiquent que plusieurs récepteurs neuronaux sont impliqués dans l'effet du N₂O, malgré les controverses et la recherche fondamentale qui vise à faire toute la lumière sur leurs modes d'action complexes.

Systeme opioïde :

Longtemps considérés comme acquis, le relargage des peptides opioïdes endogènes (met-enképhaline et endomorphine) par le N₂O et son action directe spinale et supra spinale sur les récepteurs opioïdes mu 1 et 2, delta, et kappa en tant qu'agoniste partiel semblaient expliquer ses effets cliniques^[61]. En effet, l'activation de ces récepteurs situés sur les voies de la nociception entraîne une inhibition du signal. Cependant, l'échec d'antagonisation totale de l'effet antalgique^[62] s'explique en partie par l'existence du récepteur opioïde-like OP4 sans affinité pour la naloxone^[63] et a ouvert la voie de la recherche de l'implication d'autres médiateurs.

Récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) :

Le N₂O est un inhibiteur des récepteurs NMDA^[64-66] situés majoritairement en post-synaptique sur les voies de la nociception, notamment au niveau de la corne dorsale spinale^[67]. En tant qu'antagoniste aspécifique, le N₂O entraîne donc une dépression du courant transmembranaire. Toutefois, les mécanismes exacts de cette inhibition sont encore incomplètement connus.

Récepteurs Gamma-Aminobutyriques (GABA) :

Les récepteurs GABA_A sont situés au niveau du cortex cérébral et des noyaux thalamiques et les récepteurs GABA_B au niveau du cortex cérébral, du thalamus, de la corne dorsale de la moëlle épinière. Ces récepteurs inhibiteurs de l'influx nerveux sont potentialisés par le N₂O au niveau nigro-strié aboutissant à la répression de sécrétion de dopamine.

2.3.3. Utilisations médicales actuelles

Le RCP du MEOPA précise ses 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) » ; mais également pour les soins dentaires chez les patients non coopérants ou anxieux ainsi que pour les parturientes ne pouvant bénéficier d'une analgésie péridurale.

D'une manière générale, les patients semblent satisfaits de l'efficacité antalgique du MEOPA et seraient prêt à subir la même procédure sous analgésie inhalée ; parallèlement, les soignants estiment pour plus de 97% que les patients sont plus détendus, que les soins sont facilités et souhaitent poursuivre son utilisation ^[68].

Les contre-indications sont limitées et découlent de plusieurs mécanismes :

- Liées à la forte diffusion du MEOPA dans les cavités aériques :
 - Patients nécessitant une ventilation en oxygène pur (effet Fink) ;

- Traumatisme crânien (dû au risque de pneumocéphalie) ;
 - Pneumothorax ;
 - Bulles d'emphysème ;
 - Embolie gazeuse ;
 - Accident de plongée ;
 - Distension gazeuse abdominale ;
 - Chirurgie oculaire récente (< 3mois) avec utilisation de gaz SF6, C3F8 ou C2F6 ;
 - Anomalies neurologiques d'apparition récente et non expliquées (cette contre-indication peu précise quant aux types de déficits à inclure dérive probablement des risques intracrâniens sus-cités).
- Liée à son effet vasodilatateur (inhibiteur $\alpha 1$ et $\alpha 2$ adrénergique périphérique) : HTIC.
 - Toute altération de conscience empêchant la coopération du patient.
 - Déficit connu et non substitué en vitamines B12 (avec les risques d'anémie macrocytaire mégaloblastique et de myélopathie qui en découlent^[69]) ou B9 (risque de neuropathie et de troubles psychiques^[70]). Les risques inhérents aux déficits en B12 et B9 apparaissent pour des consommations prolongées et/ou répétées de N₂O. Afin de garantir la sécurité du personnel soignant, il convient d'utiliser des masques avec valves unidirectionnelles et d'administrer le MEOPA dans une pièce ventilée.

2.3.3.1. Pédiatrie

La sécurité du MEOPA est avérée pour les enfants de plus d'un mois^[6] avec un taux d'événements indésirables respiratoires de 0,1%. Néanmoins, la pleine coopération de l'enfant semble être la condition *sine qua non* de son efficacité en urgence^[71]. En effet, l'anxiété liée au geste ne peut

être amendée par le MEOPA sans collaboration et lâcher-prise, d'autant plus lorsque les soignants insistent pour l'apposition du masque.

Son utilisation a jusqu'alors été étudiée pour des procédures aussi variées que l'exploration et les soins de plaies ou brûlures, les ponctions veineuses, les injections intraveineuses et intramusculaires, les ponctions lombaires, les myélogrammes, les ponctions articulaires, les réductions de fractures ou de luxations, le retrait de fixations externes orthopédiques, la pose de sonde urinaire, l'excision de corps étrangers, les drainages de kystes et abcès, la réalisation de bronchoscopie ou de fibroscopie œsogastroduodénale. L'efficacité est plus importante pour les procédures mineures et chez les enfants de plus de 3 ans^[72], avec une analgésie comparable si ce n'est meilleure que celle obtenue avec le midazolam^[73]. Pour les procédures plus douloureuses, il semble important d'associer le MEOPA à d'autres méthodes antalgiques, en plus d'une anesthésie locale.

Le MEOPA permet également un gain de temps (donc de rentabilité) et une meilleure satisfaction des parents pour des procédures douloureuses quotidiennes en service ambulatoire même chez des enfants anxieux^[74].

2.3.3.2. Obstétrique

L'obstétrique est la première spécialité médicale ayant expérimenté le MEOPA^[57]. L'indication est l'antalgie pour les parturientes en attente ou ne pouvant pas bénéficier de péridurale. Sa sécurité d'emploi a été étudiée tant chez la mère que chez le fœtus et le nouveau-né^[75]. Du fait de l'absence de réflexe laryngé chez le nourrisson cependant, il conviendra de surveiller particulièrement la survenue de détresse respiratoire en salle de naissance en cas d'utilisation de MEOPA. De la même manière, la faible solubilité du MEOPA dans le sang en fait un produit idéal en périnatalité : il peut être utilisé à tous les stades de la grossesse et l'interruption de l'allaitement maternel n'est pas nécessaire.

2.3.3.3. Oncologie

Fers de lance du confort des patients, les sociétés savantes d'oncologie suggèrent l'utilisation du MEOPA pour la réalisation de gestes invasifs comme les ponctions lombaires ou osseuses chez l'adulte comme chez l'enfant^[55]. Quand on sait que 30% des patients d'oncologie souffrent de douleurs chroniques et que les actes diagnostiques ou thérapeutiques douloureux sont souvent répétés, la diminution de 10 mm à l'EVA sous MEOPA est un confort supplémentaire à proposer systématiquement^[76]. De plus, il a été montré une corrélation entre douleur/anxiété ressentie par les patients d'oncologie et satisfaction des soignants quant à l'utilisation de MEOPA. Enfin, même en présence d'effets indésirables, la satisfaction des patients reste élevée à près de 80%^[77].

2.3.3.4. Autres utilisations

Biopsies de prostate, fibroscopies, coloscopies, exérèses et ablations de matériel, médecine de ville, etc. Pour autant que les conditions d'utilisation et contre-indications sont respectées, le panel de situations où les patients peuvent avoir recours à l'analgésie inhalée par MEOPA est large. En effet, il convient toujours de rechercher et traiter une douleur, même brève, d'autant plus lorsqu'elle est iatrogène.

2.3.3.5. Aux urgences et en préhospitalier

Sûr, à l'efficacité rapide (pic d'effet de 3 à 5 minutes après le début de l'inhalation) et de courte durée d'action (retour à l'état basal 2 minutes après la fin de l'inhalation), le mélange N₂O/O₂ est un

produit tout à fait adapté à la médecine d'urgence. Bien qu'aucun médicament ne puisse être considéré comme une panacée, le MEOPA possède toutes les caractéristiques pour l'antalgie au cours d'actes pourvoyeurs de douleurs d'intensité faible à modérée, en service comme en préhospitalier.

Le MEOPA peut en effet pallier le manque de prise en charge de l'anxiété des patients douloureux admis aux urgences, entraînant une grande insatisfaction des usagers en dépit de plus fortes doses d'antalgiques^[78]. Par ailleurs, il s'agit d'une méthode facile à mettre en œuvre et bien acceptée par le personnel et les patients, qui pour une grande majorité, seraient prêts à en bénéficier pour une autre procédure douloureuse. Fait intéressant, dans les 20 premières minutes d'inhalation de N₂O/O₂ seul, on observe une meilleure antalgie que chez les patients ayant bénéficié d'un co-analgésique^[79]. Bien que ces données n'aient pas été recueillies spécifiquement pour les ponctions lombaires, il s'agit d'un argument de poids dans cette indication de procédure de courte durée.

Sous réserve d'une formation complète des équipes, l'administration de MEOPA a été jugée efficace en préhospitalier chez l'adulte^[80,81] comme chez l'enfant^[82] sur les lieux d'intervention ainsi que pour la mobilisation et le transport, et ce depuis les travaux de Baskett, P. en 1970 à Bristol^[83]. En dehors de situations particulières, l'auto-administration sera préférée pour le confort du patient et des intervenants.

2.3.4. Usage récréatif

Le protoxyde d'azote, aussi appelé « gaz hilarant » depuis les travaux d'Humphrey Davy à la fin du XVIII^e siècle, s'est invité aux soirées mondaines. Cet usage récréatif, à la recherche du sentiment de « sensation voluptueuse » et de « monde parfait » que Davy décrivait, ne s'est pas estompé depuis. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a publié une lettre aux professionnels de santé en 2016 rappelant les risques d'abus et de pharmacodépendance^[84]. Dans

la même optique, la Haute Autorité de Santé (HAS) a renforcé son plan de pharmacovigilance en février 2017^[85].

Le N₂O est consommé pur - quand il ne s'agit pas d'abus en milieu hospitalier - et conditionné en petites bonbonnes ou cartouches initialement prévues pour la préparation culinaire (gaz nécessaire au fonctionnement des siphons). Un ballon de baudruche est gonflé avec ce gaz qui sera ensuite inhalé et expiré de manière répétitive en milieu clos. Certains le consomment à même la bonbonne. S'en suit une hypercapnie responsable d'une vasodilatation et associée avec une hypoxémie cérébrale. Il existe un risque majeur d'hypoxémie avec ce mode de consommation (absence de mélange O₂/N₂O et hypercapnie provoquée). En dehors de cet effet indésirable aigu, l'abus de N₂O conduit aux mêmes risques que la consommation répétées de MEOPA (myélopathie et neuropathies périphériques, dépendance). L'enquête ESCAPAD 2017 pour l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) notait, malgré une constante baisse depuis 2011 et la fin des « années techno », que plus de 3% des adolescents de 17 ans interrogés avaient déjà expérimenté la consommation de produits à inhaler, dont le protoxyde d'azote^[86]. L'utilisation de « proto » est extrêmement fréquente dans les soirées étudiants, en particulier dans le domaine médical.

2.4. Le MEOPA pour les ponctions lombaires programmées

Sur les 1 770 ponctions lombaires réalisées au CHU de Clermont-Ferrand en 2014, 391 l'étaient dans le service de neurologie, soit plus d'une PL par jour^[1]. Moisset et *al.* ont concomitamment étudié de manière contrôlée et randomisée l'efficacité antalgique et anxiolytique du MEOPA lors des PL programmées à visée diagnostique^[2]. Seuls 33,3% des patients du groupe MEOPA ont déclaré une EN $\geq 4/10$ contre 69,7% du groupe placebo (OR 0,16 ; 0,05-0,51). De la même manière une réduction de l'anxiété moyenne ressentie pendant le geste a été observée dans le groupe MEOPA par rapport au placebo ($2,6 \pm 2,6$ vs $4,5 \pm 3,1$; $p < 0,001$).

Forts de ce constat, et face à l'absence de données de la littérature dans le domaine de la médecine d'urgence pour les PL non programmées, le protocole LENOX (Lumbar puncture in Emergency on Nitrous OXide) a pour ambition de combler cette lacune avec l'objectif d'une meilleure prise en charge globale des patients aux urgences.

3. PROBLEMATIQUE ET HYPOTHESES

Trois-cent-vingt des 1 770 ponctions lombaires à visée diagnostique pratiquées au CHU de Clermont-Ferrand l'ont été dans le Service d'Accueil des Urgences adultes (SAU). Les principales indications étaient : suspicion de méningite ou d'encéphalite aiguë (33 %), céphalées (28 %), pathologies dégénératives, troubles cognitifs ou de conscience (11 %), symptômes subjectifs et autres (10%), pathologies vasculaires dont les AIT et les HSA (8 %)^[1]. Ces actes douloureux réalisés pour des indications et dans un contexte d'urgence générateurs d'anxiété doivent être encadrés par un protocole permettant une meilleure prise en charge globale.

L'utilisation du MEOPA est envisageable dans de très nombreuses indications et peut contribuer, de façon simple, à améliorer le confort du patient. D'autant plus que sa rapidité d'action antalgique et la rapidité avec laquelle le retour à l'état initial est obtenu en font un médicament particulièrement intéressant dans le contexte d'urgence. A l'heure où les recherches se focalisent sur la ponction lombaire échoguidée aux urgences sans pouvoir aboutir à un consensus^[87,88] ou sur de nouvelles méthodes d'anesthésie locale comme la lidocaïne par jet-injection^[89], il est licite de se pencher sur un médicament déjà disponible, selon des méthodes déjà validées.

Bien que le MEOPA ait une AMM dans l'indication proposée dans l'essai, le libellé est « 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 ». Si ceci sous-tend la ponction lombaire, comme le myélogramme, la

petite chirurgie superficielle, les pansements de brûlés, la réduction de fractures simples, la réduction de certaines luxations périphériques, la ponction veineuse, l'aide médicale d'urgence voire les traumatismes, brûlures, transports, aucune étude n'étaye cela pour la ponction lombaire réalisée en situation d'urgence chez l'adulte. De plus, l'utilisation systématique de MEOPA pour la réalisation de PL chez l'adulte ne fait pas partie des soins courants, ni en France, ni en Europe occidentale ou en Amérique du Nord.

Nous émettons l'hypothèse que l'administration de MEOPA lors de la réalisation de ponctions lombaires à visée diagnostique aux urgences adultes permet de réduire la douleur liée au geste.

Le protocole LENOX (Lumbar puncture in Emergency on Nitrous OXide) présenté ici vise à améliorer le confort des patients et à proposer une méthode simple et sûre pour y parvenir.

4. PATIENTS ET METHODES

4.1 Design de l'étude

4.1.1 Type d'étude et catégorie de recherche

Il s'agit d'un essai thérapeutique prospectif contrôlé randomisé en double insu à deux bras parallèles, testant un médicament dans le cadre de son AMM et impliquant la personne humaine de catégorie 1 (RIPH 1).

4.1.2 Objectifs de l'étude

L'objectif principal de ce protocole est d'étudier l'efficacité antalgique du MEOPA en comparaison à un placebo (air médical), sur la douleur induite par la PL réalisée à visée diagnostique chez les patients admis aux urgences.

Les objectifs secondaires sont les suivants :

- Étudier l'efficacité anxiolytique du MEOPA en comparaison à un placebo, sur la douleur induite par la ponction lombaire réalisée à visée diagnostique chez les patients admis aux urgences.
- Étudier la tolérance du MEOPA en comparaison à un placebo, sur la douleur induite par la ponction lombaire réalisée à visée diagnostique chez les patients admis aux urgences.
- Évaluer les coûts supplémentaires induits par l'utilisation de MEOPA pour traiter la douleur induite par la ponction lombaire réalisée à visée diagnostique chez les patients admis aux urgences.
- Étudier les relations entre les caractéristiques des patients (âge, genre, indice de masse corporelle, traitements utilisés notamment anxiolytiques et antalgiques, antécédent de PL), les caractéristiques de la PL (nombre d'essais, durée de la procédure, qualifications de l'opérateur,

indication, type d'aiguille utilisée, utilisation préalable de patch anesthésiant ou non, effets indésirables, résultat de la PL), la douleur et l'anxiété ressenties durant la PL.

- Etudier la satisfaction globale pour l'ensemble de la procédure et la proportion de patients qui accepterait de bénéficier d'une autre PL dans les mêmes conditions.

4.1.3 Population étudiée

Tous les majeurs consécutifs capables, naïfs de MEOPA et affiliés au régime français de la Sécurité Sociale admis dans le SAU adultes et nécessitant la réalisation d'une ponction lombaire urgente à visée diagnostique seront inclus.

Les critères de non inclusion sont les suivants :

- Patients présentant une contre-indication à l'utilisation du MEOPA.
- Phobie du masque.
- Obésité stade II avec indice de masse corporelle (IMC) > 35 kg/m².
- Trouble cognitif avéré avec MMS antérieur connu < 24/30.
- Utilisation préalable de MEOPA (à usage thérapeutique ou récréatif).
- Troubles de la communication verbale.
- Personnes placées sous une mesure de protection juridique (curatelle, tutelle, sauvegarde de justice...).
- Etat de confusion mentale ou tout autre trouble de la conscience pouvant altérer l'évaluation.
- Toute condition médicale jugée par l'investigateur comme non compatible avec la recherche.

4.1.4 Critère d'évaluation principal

Le critère de jugement principal sera la douleur maximale ressentie pendant la procédure de PL, mesurée par l'échelle numérique simple (EN, échelle de 0 à 10), et recueillie trois minutes après la fin de l'inhalation du gaz.

La question posée sera la suivante : « Entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous avez ressentie durant la ponction lombaire. » Si le patient est trop douloureux et/ou qu'il ne peut pas remplir lui-même le cahier de recueil (en dehors des raisons correspondant aux critères de non-inclusion ou d'exclusion), le cahier sera rempli par le préleveur après qu'il ait posé la question suivante : « Sur une échelle de 0 à 10, 0 étant l'absence de douleur et 10 la douleur maximale que vous puissiez imaginer, quel est le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous avez ressentie durant la ponction lombaire. »

Nous ne prévoyons que peu de cas où la deuxième méthode de recueil serait nécessaire.

4.1.5 Critères secondaires

- Echelle Numérique de l'anxiété maximale ressentie durant la PL recueillie dès la fin de la procédure.
- Proportion de patients présentant des effets indésirables éventuels : présence et intensité faible, modérée ou forte.
- Durée de la ponction (temps durant lequel l'aiguille est en place).
- Nombre de tentatives nécessaires à la réussite de la PL.
- Proportion de patients acceptant une nouvelle PL dans les mêmes conditions.
- Satisfaction globale des patients évaluée par une EN.

- Proportion de patients ayant correctement identifié le traitement reçu (actif ou placebo).
- Proportion d'opérateurs ayant correctement identifié le traitement reçu par le patient.
- Evaluation des coûts supplémentaires induits par l'utilisation de MEOPA (gaz consommé, masques, filtres, tuyaux).

4.2 Déroulement de l'étude

4.2.1 Description de la méthodologie et réalisation pratique du protocole

L'ensemble des patients satisfaisant aux critères d'inclusion se verra proposer la participation au protocole. L'information concernant le protocole de recherche sera donnée dès l'indication posée. Le temps d'installation, de mise en place du matériel, de randomisation et de recrutement du personnel médical nécessaire à la réalisation de la PL sera suffisant pour obtenir le consentement, d'autant plus que le protocole vise à améliorer le confort du patient, et que le bras témoin ne diffère pas des pratiques habituelles de réalisation.

Le reste de la prise en charge ne sera pas modifié. L'utilisation d'un patch anesthésique (LIDOCAINE 2,5 % + PRILOCAINE 2,5 % crème (EMLA)) restera possible si les délais le permettent en fonction de l'indication ; cette utilisation et son temps d'application seront notés. Aucun antalgique par voie générale ne sera administré à visée préventive spécifiquement pour la réalisation de la PL. Les médicaments administrés seront répertoriés. Une aiguille atraumatique (25 gauge, pointe conique, Portex®) ou une aiguille biseautée (22G) sera employée, le type d'aiguille étant systématiquement noté. Le nombre de tentatives avant obtention du liquide sera noté, ainsi que l'expérience du préleveur, catégorisée en deux groupes (> 5 PL réalisées dans l'année ou < 5 PL réalisées dans l'année). Ce seuil de 5 PL annuelles a été arbitrairement défini. En effet, aucune étude française ne permet de proposer une limite à partir de laquelle le geste de PL est acquis. Aux Etats-Unis^[90], il a été estimé que la PL était maîtrisée par les assistants en médecine d'urgence après environ 3 gestes, sous réserve

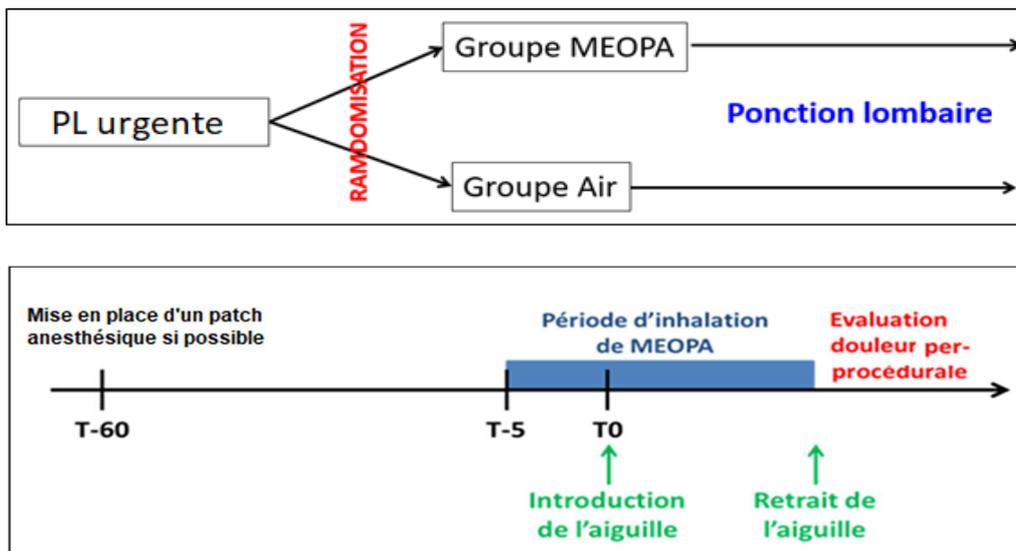
d'une formation théorique à l'aide de vidéos de présentation. Des résultats contrastés sur la courbe d'apprentissage dans l'étude de Lammers et *al.* ^[91] dans laquelle les assistants se sentaient à l'aise avec la procédure après plus de 3 PL sur mannequin et plus de 8 sur patient. L'hétérogénéité de la formation pratique et des méthodes pédagogiques utilisées (présentation vidéo, cours magistral, simulation sur mannequin) au cours des études médicales françaises en fonction des stages réalisés pendant l'externat ne permet pas de définir une courbe d'apprentissage unique.

L'inhalation du gaz, au masque à haute concentration, commencera 5 minutes avant la ponction et durera tout le temps du recueil du liquide, jusqu'au retrait de l'aiguille. Il correspondra à du MEOPA ou à de l'air, conditionnés dans des bouteilles de même volume, sans inscription visible indiquant la nature du gaz contenu (conteneur neutre et identique pour les deux traitements). Le débit initial sera fixé à 6 litres/min et adapté à la consommation du patient pour maintenir un ballon gonflé durant toute la procédure. L'étanchéité du masque sera vérifiée en début de procédure puis durant toute l'inhalation.

Une randomisation sera établie avant l'étude et comprendra une stratification en fonction de l'indication motivant la réalisation de la ponction lombaire (céphalées ou non). La ponction lombaire sera réalisée par l'un des internes du service ou leurs chefs.

Le recueil des paramètres de douleur sera effectué dès la fin de la procédure, par l'interne ayant réalisé la ponction. Les éventuels effets indésirables (nausées, vertiges, sédation, euphorie, céphalées...) seront systématiquement répertoriés. Une autre échelle numérique concernera la satisfaction globale. Il sera alors demandé au patient s'il serait prêt à bénéficier d'une nouvelle ponction dans les mêmes conditions. Enfin, il sera demandé si le patient pense avoir reçu le traitement actif ou le placebo.

Figure 4 : Protocole et investigations



D'un point de vue logistique, l'ensemble des ponctions lombaires seront réalisées par un interne assurant la continuité des soins aux urgences (interne du service ou de garde) ou par son chef n'ayant pas accès au fichier de randomisation.

La randomisation se fera selon une liste de randomisation créée par le docteur biostatisticien avec stratification selon l'indication de la PL (céphalées ou non).

Un troisième intervenant aura accès à cette liste et préparera la bouteille (air comprimé ou MEOPA) en fonction de la randomisation. Une étiquette (bouteille A ou bouteille B) sera collée sur le container. Les bouteilles seront stockées dans une pièce dédiée du service d'accueil des urgences avec un digicode limitant son accès. Nous prévoyons deux bouteilles de chaque gaz en stockage dans le service afin de pallier un éventuel manque en dehors des horaires d'ouverture de la pharmacie. Les bouteilles seront remplacées par le service de pharmacie sur demande de ce troisième intervenant. Ce dernier procédera également à la fixation du système de raccordage (tuyau, masque, filtre, ballon). Ces personnes auront une formation commune pour assurer une reproductibilité parfaite entre les patients :

- Absence de fuite au niveau du masque à haute concentration,
- Bouteilles non identifiables par le patient ou par l'interne,

- Gonflage du ballon comparable.

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation (cf. Annexe) et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies de façon prospective, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible. Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

La mise en place de l'insu (étiquetage, mise en place logistique) et le conditionnement des bouteilles de gaz, leur stockage, la dispensation et les retours seront assurés par le service de Pharmacie dédié à la recherche clinique du CHU Gabriel Montpied à Clermont-Ferrand.

Un étiquetage conforme à la réglementation sera apposé sur les bouteilles d'air et de MEOPA.

| |
|---|
| <p><u>Promoteur</u> : CHU de Clermont-Ferrand – 58 rue Montalembert - 63000 Clermont-Ferrand Tel : + 33 (0)473 751 195</p> <p><u>Code Protocole</u>: RBHP 2018 MOISSET <u>Eudract</u>: Investigateur principal: Dr Xavier MOISSET / MIRAILLET Ludovic</p> <p>BOUTEILLE A / B (MEOPA ou Placebo)</p> <p>Voie inhalée</p> <p>N° de lot : xxx Date de péremption : xx/xx/xxxx</p> <p><i>A conserver à température ambiante dans un endroit sec.</i></p> <p><i>Pour recherche biomédicale uniquement.</i></p> <p><i>Ne pas laisser à la portée des enfants.</i></p> |
|---|

4.2.2 Investigateurs

Investigateur principal : Dr Xavier MOISSET, CCA Service de Neurologie

Investigateurs associés : L'ensemble des médecins du Service d'Accueil des Urgences (Praticiens Hospitaliers, Praticiens Hospitaliers Contractuels, Chefs de Clinique Assistants, Assistants Spécialistes).

Collaborateurs scientifiques :

Monsieur le Professeur Pierre CLAVELOU, Service de Neurologie

Ludovic MIRAILLET, interne DESC Médecine d'Urgence

4.2.3 Prise en compte des biais

Protocole analgésique standardisé : pas d'administration d'antalgique par voie générale de manière préventive spécifiquement pour la réalisation de la ponction lombaire.

Type d'aiguille utilisé standardisé. Utilisation d'échelles de mesure validées.

Randomisation : liste de randomisation créée par le docteur en biostatistiques, Monsieur PEREIRA Bruno. **Stratification** en fonction de l'indication motivant la PL (céphalées ou non).

Double aveugle.

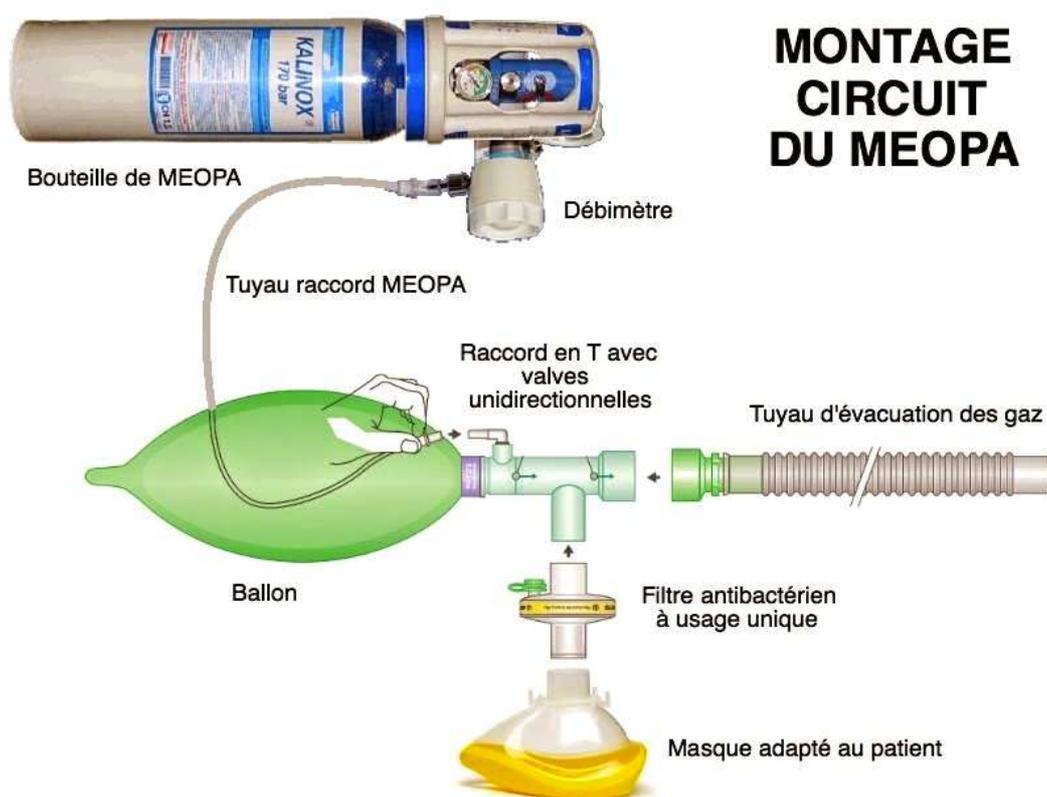
Variables d'**ajustement** : traitements antérieurs et heure de dernière prise, nombre de tentatives et durée de la PL, expérience du préleveur, utilisation d'un patch EMLA.

4.2.4 Produits à l'étude

Médicament expérimental MEOPA (50 % protoxyde d'azote / 50 % oxygène) ou placebo air médical (78 % diazote / 22 % oxygène). Les bouteilles seront réservées à l'usage exclusif de l'étude.

Chaque kit patient est composé d'un filtre antibactérien/antiviral et d'un masque à usage unique. Le reste du dispositif comprend un montage ballon, une pièce en T, une tubulure de raccordement au MEOPA et un tuyau d'évacuation des gaz.

Figure 5 : Montage circuit du MEOPA



« Source : Association Française d'Urologie. Y. Meunier. Disponible sur internet :

[https://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PF/2015/v25i3/S1761676X15000504/main.assets/xgr3.](https://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PF/2015/v25i3/S1761676X15000504/main.assets/xgr3.jpg.pagespeed.ic.Rfa4RWJr3Q.webp)

[jpg.pagespeed.ic.Rfa4RWJr3Q.webp](https://www.urofrance.org/fileadmin/documents/data/PF/2015/v25i3/S1761676X15000504/main.assets/xgr3.jpg.pagespeed.ic.Rfa4RWJr3Q.webp) »

4.3 Considérations statistiques

Sur la base des résultats de l'étude portant sur l'utilisation du MEOPA à visée antalgique lors de la réalisation d'une ponction lombaire programmée chez l'adulte ($4,9 \pm 2,7$ versus $2,7 \pm 2,7$), et dans l'hypothèse d'une réduction de deux points d'EN (légèrement moindre dans le cadre de l'urgence que pour les PL programmées), un effectif de 40 patients par groupe est nécessaire pour mettre en évidence une différence statistiquement significative avec un risque de première espèce α de 5% (bilatéral) et une puissance de 90%. On peut noter un taux de perdus de vue, qui seront en réalité principalement des dossiers incomplets inutilisables, de 10 % maximum.

Ainsi, au regard de ces résultats, nous proposons de recruter finalement 88 patients ce qui correspond à $n=44$ patients par groupe de randomisation.

L'analyse statistique sera réalisée avec le logiciel Stata (version 13, StataCorp, College Station, USA). Tous les tests statistiques seront effectués au risque d'erreur de première espèce de 5%. Les variables continues seront présentées sous forme de moyenne et écart-type, sous réserve de la normalité de leur répartition. En cas de non normalité, elles seront présentées sous forme de médiane, quartiles et valeurs extrêmes. Les variables qualitatives seront exprimées en effectifs et pourcentages associés.

Les comparaisons entre groupes se feront systématiquement en ajustant sur des facteurs dont la répartition pourrait être déséquilibrée entre groupes malgré la randomisation. Les patients seront décrits et comparés entre groupes à l'inclusion selon les variables suivantes : caractéristiques épidémiologiques, cliniques et traitements. La comparabilité initiale des deux bras sera évaluée sur les principales caractéristiques des participants et facteurs potentiels associés au critère de jugement

principal. Une différence éventuelle entre les deux groupes sur une de ces caractéristiques sera déterminée selon des considérations cliniques et non uniquement statistiques.

Le critère principal portera sur la comparaison entre les 2 groupes de traitement des valeurs seuils de douleur maximale ressentie durant la ponction. Il s'agira donc d'une comparaison de moyennes réalisée par test t de Student. Les résultats seront exprimés en termes de taille d'effet et intervalle de confiance à 95% et l'analyse sera faite en intention de traiter.

Dans un second temps, une analyse multivariée de type régression linéaire multiple pourra être proposée afin de prendre en compte les covariables retenues au regard des résultats d'analyse univariée et de leur pertinence clinique (dont facteurs de stratification et type d'aiguille utilisé). Les résultats seront exprimés en termes de coefficients de régression et intervalle de confiance à 95%. Enfin, un effet « opérateur » sera exploré et pris en compte par modèle linéaire à effets aléatoires.

La comparaison de l'anxiété maximale ressentie dans les 2 groupes de traitement (durant la ponction, 0 à 10 sur l'échelle numérique), sera réalisée comme décrit précédemment pour le critère de jugement principal. La durée de la ponction (temps durant lequel l'aiguille est en place) sera analysée similairement (sous réserve d'une distribution gaussienne ; auquel cas, une transformation logarithmique pourra être proposée) tout comme la satisfaction globale du patient mesurée via l'utilisation d'une EN.

Les possibles effets indésirables seront étudiés selon un plan d'analyse statistique de comparaison de proportions par Chi2 ou test exact de Fischer, tout comme la proportion de patients considérés comme douloureux. En situation multivariée, une régression logistique pourra être proposée afin de prendre en compte les covariables retenues au regard des résultats d'analyse univariée et de leur pertinence clinique. Les résultats seront alors exprimés en termes de risque relatifs et intervalle de confiance à 95 %. Le cas échéant, l'effet « opérateur » sera exploré.

Le calcul d'un coefficient de corrélation entre intensité de la douleur et intensité de l'anxiété sera effectué tous groupes de randomisation confondus et par groupe à l'étude. Une correction du risque d'erreur de première espèce sera proposée afin de prendre en compte les comparaisons multiples.

L'étude des relations entre les caractéristiques du patient (âge, sexe, IMC, traitements habituels, antécédent de PL), les caractéristiques de la PL (nombre de tentatives, indication de la PL, résultat de la PL, effets indésirables, expérience de l'opérateur), l'intensité de la douleur et l'intensité de l'anxiété compléteront ces analyses, réalisées par le biais des tests statistiques décrits précédemment.

Le pourcentage de patients qui seraient prêts à avoir une autre ponction lombaire dans les mêmes conditions et l'analyse concernant les effets indésirables liés à l'inhalation de MEOPA lors d'une PL (nausées, vertiges, sédation, euphorie, céphalées, autre (présence et intensité faible, modérée ou forte) feront l'objet d'une analyse à visée descriptive.

La plupart des analyses concernant les critères d'évaluation secondaires seront de nature exploratoire et pourront, de ce fait, manquer de puissance statistique.

Le biais d'attrition peut être considéré comme minime au vu du plan expérimental de l'étude. Nous estimons le taux de perdus de vue à 10 % maximum, correspondant principalement à des dossiers incomplets. Par ailleurs, les sujets pour lesquels les données seraient incomplètes ou manquantes, rendant impossible l'utilisation de l'observation pour le jugement du critère principal, seront remplacés. Le groupe de randomisation initial sera préservé.

4.4 Sécurité

Tous les événements indésirables seront rapportés dans le cahier d'observation.

Événement indésirable : on définit comme événement indésirable toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Effet indésirable : l'effet indésirable d'une recherche correspond à tout événement indésirable dû à la recherche.

Événement ou effet indésirable grave : tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation d'une hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap important ou durable, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

On classe les effets indésirables graves en sous-classes :

- *Effet indésirable grave attendu* : lorsqu'il est déjà mentionné dans le RCP pour les médicaments ayant une AMM.
- *Effet indésirable grave inattendu* : si sa nature, sa sévérité, sa fréquence ou son évolution diffèrent de celles décrites dans la version la plus récente du RCP

D'autres événements ne répondant pas aux qualifications ci-dessus énumérées, peuvent être considérées comme « *potentiellement graves* », notamment certaines anomalies biologiques. Le jugement médical de l'investigateur ou du promoteur pourra conduire à la déclaration de tels événements de la même façon que les événements « graves ».

Fait nouveau : toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans

l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires. Tout fait nouveau intéressant la recherche (ou le produit utilisé) fera l'objet de mesures de sécurité urgentes appropriées et d'une information sans délai par le Promoteur auprès de l'autorité compétente et du Comité de Protection des Personnes (CPP).

Lors de la réalisation de la PL, tous les patients seront en hospitalisation dans le SAU. En cas de survenue d'un effet indésirable grave, le patient restera si nécessaire en surveillance dans le SAU ou dans un service d'aval, de préférence en neurologie.

Le N₂O étant autorisé dans l'indication proposée par le protocole, aucun comité de surveillance ne sera mis en place.

4.5 Budget

Le budget de réalisation d'étude sera assumé par le promoteur de l'étude, à partir des crédits « recherche » du service de l'investigateur coordonnateur. Ce budget comprend :

- Les coûts liés aux produits et à leur fourniture au service des urgences de Clermont-Ferrand (MEOPA et Air, masques, filtres, ballons et tubulures),
- Les frais liés au monitoring de l'étude (temps ARC).

Le financement est donc garanti par l'UF du Service de Neurologie de Professeur CLAVELOU pour la totalité de l'étude, notamment le surcoût pharmaceutique estimé par le service de Pharmacie du CHU de Clermont-Ferrand à 1099,90€.

Le surcoût pharmaceutique correspond à l'activité pharmaceutique (élaboration des étiquettes, conditionnement, logistique du projet, réception, stockage, dispensation et retours des bouteilles et du matériel) à hauteur de 748 € d'une part, et au coût des consommables MEOPA (248,70 €) et air médical (103,20 €) d'autre part. Le coût réel des consommables pour un kit de traitement par patient correspond à l'inhalation de gaz pour une séance de 15 à 20 minutes à 6 L/min (estimée pour la réalisation d'une ponction lombaire dans de bonnes conditions par le centre de référence Neuropathies Rares d'Auvergne). En situation clinique, à savoir en dehors des ajustements nécessaires à l'aveugle durant l'étude, le coût estimé par patient est de 5,65€.

5. RESULTATS

5.1 Calendrier de l'étude

Le présent protocole a été soumis au Comité de Validation des projets de recherche clinique (COMVAL - Président le Docteur Christian DUALE) du Centre d'Investigation Clinique (CIC) en présence de Monsieur le Professeur Claude DUBRAY, Président de la Direction de la Recherche Clinique et des Innovations (DRCI) du CHU de Clermont-Ferrand le 6 février 2018 et a été validé sans modifications le 16 mars 2018.

LENOX a été soumis par la DRCI au Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Ouest et Outre-Mer III de l'Hôpital Pellegrin du CHU de Bordeaux qui la jugé recevable le 31 juillet 2018 pour une mise à l'ordre du jour de la séance plénière du 26 septembre 2018.

Les premières inclusions sont donc attendues pour l'automne 2018 en cas d'avis favorable sans modification réclamée par le CPP. D'après le taux de réalisation de PL au SAU du CHU de Clermont-

Ferrand (320 en 2014, soit cinq à sept inclusions par semaine) et avec la forte implication de l'ensemble personnel, les 88 inclusions nécessaires seront obtenues en 4 à 5 mois.

Les résultats définitifs après analyse statistique et traitement seront donc rendus dans le courant de l'année 2019.

5.2 Résultats attendus

Les résultats attendus ne devraient pas différer de ceux de l'étude de Moisset et al.^[2] concernant l'effet antalgique de l'administration de MEOPA pendant les ponctions lombaires à visées diagnostique programmées. Nous estimons en effet qu'une différence de deux points sur l'EN pourrait être obtenue, correspondant à une diminution cliniquement significative de la douleur pour un geste générant une douleur faible à modérée. Malgré le contexte particulièrement anxiogène d'une prise en charge en SAU, nous nous attendons à ce que l'anxiolyse obtenue avec le MEOPA soit suffisante pour pallier une potentielle carence d'analgésie comme ce serait le cas pour un antalgique pur.

En cas de résultats significatifs sur la douleur, nous estimons qu'il en sera de même pour les critères de jugement secondaires « proportion de patients acceptant une nouvelle PL dans les mêmes conditions » et « satisfaction globale des patients ». Le nombre de patients présentant des effets indésirables ainsi que leur degré de gravité devraient être similaires à ceux rapportés dans la littérature.

Concernant les critères secondaires inhérents au déroulement de la procédure, il est possible que la durée et le nombre de tentatives nécessaires à la réussite de la PL soient associés à une douleur maximale ressentie plus importante. Cette différence devrait encore être accentuée après ajustement lorsque l'opérateur a une expérience inférieure à cinq PL dans l'année, ou lorsque les patients

présentent un IMC supérieur à 35 kg/m² comme c'était le cas dans l'étude de Moisset et al^[2]. Enfin, il serait légitime que l'utilisation préalable d'un patch anesthésiant entraîne significativement moins de douleur, et l'utilisation d'aiguilles atraumatiques moins de SPPL en accord avec les données actuelles sur la réalisation des PL.

6. DISCUSSION

Nous déplorons que les autorisations nécessaires au lancement de l'étude avant la publication de la présente thèse d'exercice en Médecine n'aient pas pu être obtenues à temps. Nos efforts ont permis de mettre en place le protocole LENOX dans le SAU du CHU de Clermont-Ferrand et de former les équipes à son déroulement futur ; la réussite de ce protocole passe effectivement par l'implication de tous les intervenants. L'accueil a été bienveillant dans un soucis d'amélioration des pratiques pour un meilleur confort des patients.

6.1 Forces et limites du protocole

Dans cet essai, nous émettons l'hypothèse d'une efficacité cliniquement significative du MEOPA sur la douleur et l'anxiété lors de la réalisation de PL à visée diagnostique dans le contexte de l'urgence chez l'adulte, en diminuant l'EN de deux points minimum. LENOX est à notre connaissance la première étude de puissance statistique suffisante, randomisée, contrôlée contre placebo et en double aveugle étudiant de manière prospective la douleur sous MEOPA dans cette indication. Les critères d'inclusion sont larges et la prise en compte des biais devrait permettre, en cas de résultats probants, la mise en place de son utilisation systématique pour les PL aux urgences dans les limites de

ses contre-indications. Le surcoût par patient est facilement absorbable, tout en étant plus faible que de nombreuses thérapeutiques utilisées dans les structures françaises et les pays développés.

Malgré un recueil de la douleur selon des méthodes validées et standardisées, il s'agit d'un paramètre subjectif soumis à de nombreuses variables individuelles. Cependant, les mécanismes exacts de l'intégration de la douleur à l'échelle individuelle n'étant pas totalement élucidés, le mode déclaratif est la seule option d'évaluation cliniquement pertinente.

Les résultats de cette étude ne seront pas généralisables aux patients obèses avec un IMC > 35 kg/m². Cette exclusion s'explique par un certain nombre d'éléments influençant les niveaux de douleur dans cette population^[2]. Il a été supposé qu'une plus grande épaisseur des tissus mous puisse être à l'origine d'une douleur plus importante lors de la procédure. L'obésité est également un facteur de risque de douleurs lombaires, sensibilisant alors l'aire dans laquelle le geste est réalisé. Enfin, Edwards *et al.* ont montré en 2015 que l'obésité chez les patients devant bénéficier d'une PL était associée à un plus grand nombre d'échecs^[92]. Une étude dédiée pourrait évaluer l'efficacité du MEOPA dans cette population en s'affranchissant de ces facteurs confondants.

Enfin, LENOX ne sera mis en place qu'au SAU du CHU de Clermont-Ferrand. Bien que les critères d'inclusion soient larges et qu'il n'y ait aucune raison à notre connaissance pour que ni les seuils de perception douloureuse ni le recrutement soient différents d'une région à l'autre, une étude multicentrique permettrait de lisser un éventuel effet-centre. Il serait également intéressant d'envisager la variabilité de cette douleur dans une étude internationale, afin de mettre en évidence un potentiel facteur ethnoculturel. En dehors des considérations de compétences et de performances lors de la réalisation des PL en fonction des centres de formation, le design de ce protocole permet une bonne reproductibilité inter-observateur.

6.2 Retombées attendues

Mise à part la réassurance et les traitements antalgiques conventionnels à la durée d'action souvent trop longue, l'application d'un patch anesthésiant est actuellement le seul moyen d'éviter l'inconfort lié au geste de PL. Compte-tenu de l'existence d'un bras placebo, aucun bénéfice individuel n'est attendu dans cette étude pour les personnes se prêtant à la recherche. Des résultats péremptaires impliqueraient une restructuration, à l'échelle locale dans un premier temps, par la modification du protocole de réalisation des PL au sein du SAU du CHU de Clermont-Ferrand. Une campagne de formation des médecins et internes urgentistes à l'utilisation des aiguilles atraumatiques a d'ailleurs été organisée par le Docteur Xavier MOISSET, avec un accueil et une participation favorables à cette dynamique d'amélioration des pratiques.

La recherche du confort des patients et la lutte contre l'oligoalgésie est une priorité pour les services d'urgences adultes. Dans l'hypothèse d'une étude multicentrique de grand effectif, l'impact au niveau national pourrait être un premier pas vers la parution de recommandations des sociétés savantes de médecine d'urgence en faveur de l'utilisation systématique du MEOPA pour la réalisation des PL, dans la limites de ses contre-indications.

6.3 Perspectives de recherche

L'éventualité d'une étude consacrée aux patients dont l'IMC est supérieur à 35 kg/m² a déjà été discutée. Se pose la question de la spécificité des patients (de plus de 65 ans) arthrosiques et/ou des patients présentant des douleurs lombaires chroniques. En effet, ces populations sont à risque accru d'hypersensibilisation de la région lombaire et donc de douleurs procédurales^[93,94]. Avec une prévalence de 40 à 85 %, l'arthrose est une pathologie on ne peut plus commune. De plus, avec

l'augmentation de l'obésité et l'allongement de l'espérance de vie, l'incidence ne peut qu'augmenter. Responsable d'hyperlordose lombaire et d'ostéophytes parfois postérieurs (maladie de Bastrup), l'arthrose peut ainsi gêner la progression de l'aiguille de PL à travers les couches ligamenteuses et occasionner plus d'échecs, donc d'inconforts répétés.

D'autres pistes sont à envisager dans la recherche de qualité globale des soins en complément de l'administration de MEOPA. La PL échoguidée serait une bonne option dans l'hypothèse d'un consensus quant à son utilisation aux urgences. L'hypnose pourrait également servir de catalyseur à l'analgésie obtenue sous MEOPA à bien des égards. La plupart des études s'intéressant à l'hypnose-analgésie au cours des procédures invasives concernent la population pédiatrique en cancérologie. Leurs résultats interpellent malgré tout. Lioffi et *al.* ont pu démontrer en 2003 l'intérêt de l'hypnose, qu'elle soit dirigée ou indirecte en addition aux traitements antalgiques usuels, dans le contrôle de la douleur lors de PL chez des patients d'oncologie âgés de 6 à 16 ans. Les résultats sont semblables sur l'anxiété per-procédurale^[95]. Cette tendance avait déjà été notée par une équipe américaine en 1983 chez des adolescents atteints de cancer lors de PL et myélogrammes, avec des scores de douleur et d'anxiété plus faibles sous hypnose^[96].

Enfin, l'intérêt croissant pour le xénon inhalé en anesthésie de maintenance laisse entrevoir son utilisation éventuelle pour l'analgésie procédurale de courte durée. L'avantage réside dans son potentiel analgésique 1,5 fois plus important que le mélange N₂O/O₂ aux concentrations subanesthésiques^[97] (inhibition des récepteurs NMDA de la corne dorsale de la moëlle épinière, potentiel effet sur les récepteurs AMPA^[98]) et dans sa relative innocuité (non allergisant, pas d'effet hémodynamique ni tératogène, effets indésirables minimes à type de nausées et/ou vomissements). Une des limites à son utilisation actuelle est son coût élevé, variable en fonction du marché, mais estimé en anesthésie entre 4 et 10 fois plus cher qu'une anesthésie usuelle^[99]. Néanmoins d'un point de vue purement antalgique, si les résultats du protocole LENOX sont significatifs, une étude comparative MEOPA / xénon est envisageable.

7. CONCLUSION

La prise en charge de la douleur liée aux soins est un enjeu majeur de qualité globale en soins primaires. Le taux de réalisation de PL aux urgences impose la considération de cette douleur iatrogène et son intégration dans les protocoles d'exécution pratique. Outre le seul support local préconisé actuellement par application de patch lidocaïne/prilocaine, l'antalgie systémique offerte par le MEOPA était un complément autorisé lors de sa mise sur le marché jusqu'alors insuffisamment étudié chez l'adulte.

La mise en place du protocole LENOX a permis de sensibiliser les équipes médicales et soignantes du service d'accueil des urgences du CHU de Clermont-Ferrand au confort des patients pendant tout le processus de PL. Bien accueilli par le personnel, et grâce à une mise en place facilitée par l'expérience d'une étude similaire dans le service de neurologie du même établissement, les inclusions pourront débuter en automne 2018 et les résultats définitifs sont attendus pour le courant de l'année 2019. La forte implication de l'ensemble des intervenants et l'anticipation des biais lors de l'élaboration du protocole permettront d'enrayer la perte d'insu. La puissance de cette étude réside en effet dans son schéma randomisé, contrôlé et en double aveugle.

En cas de bénéfice manifeste, l'administration de MEOPA viendrait compléter l'arsenal thérapeutique proposé systématiquement lors des PL à visée diagnostique aux urgences de Clermont-Ferrand. La réalisation d'une étude multicentrique de plus grand effectif permettrait de pallier l'effet centre et d'apporter plus de poids aux résultats attendus d'une réduction cliniquement significative de la douleur et de l'anxiété liées à la ponction lombaire sous MEOPA aux urgences adultes. De telles avancées pourraient résulter en la promulgation de recommandations nationales sur la réalisation pratique des PL à visée diagnostique dans les services d'urgences.

Clermont-Ferrand, le 24.9.2018
Pierre CLAVELOU
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 18 sep 2018
Le Président du Jury

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. ...', written over the text 'Le Président du Jury'.

8. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Moisset X, Ruet A, Brochet B, Planche V, Jaffeux P, Gilleron V, et al. Who Performs Lumbar Puncture, How Many Do They Perform, How and Why? A Retrospective Study of 6,594 Cases. *Eur Neurol.* 2016;76(1-2):8-11.
- [2] Moisset X, Sia MA, Pereira B, Taithe F, Dumont E, Bernard L, et al. Fixed 50:50 mixture of nitrous oxide and oxygen to reduce lumbar-puncture-induced pain: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol.* janv 2017;24(1):46-52.
- [3] Merskey H, Albe-Fessard D. Pain terms : a list with definitions and notes on usage. Recommended by International Association for study of Pain Subcommittee on Taxonomy. *Pain.* 1979;6:247-52.
- [4] Dominique BAUBEAU, Valérie CARRASCO. Motifs Et Trajectoires De Recours Aux Urgences Hospitalières. *Drees.* 2003;215(janvier).
- [5] Boulland P, Favier JC, Villevieille T, Allanic L, Plancade D, Nadaud J, et al. Mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote (MEOPA). Rappels théoriques et modalités pratiques d'utilisation. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005;24(10):1305-12.
- [6] ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - KALINOX 50%/50% gaz médicinal comprimé. 2018.
- [7] Herbowski L. The Maze of the Cerebrospinal Fluid Discovery. *Anat Res Int.* 2013;2013:1-8.
- [8] Ellenby M, Tegtmeyer K, Lai S. Lumbar puncture. *N Engl J Med.* 2006;355(13).
- [9] Mongin M, Hommet C, Mondon K. Hydrocéphalie à pression normale : Mise au point et aspects pratiques. *Rev Med Interne.* 2015;36(12):825-33.
- [10] Wright BLC, Lai JTF, Sinclair AJ. Cerebrospinal fluid and lumbar puncture: a practical review. *J Neurol.* 2012;259(8):1530-45.
- [11] Wright E. Transport processes in the formation of the cerebrospinal fluid. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1978;83:3-34.
- [12] Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomie et physiologie du liquide cérébrospinal. *Ann Fr d'Oto-Rhino-Laryngologie Pathol Cervico-Faciale.* 2011;128(6):359-66.
- [13] Rastogi S, Liebeskind DS, Zager EL, Volpe NJ, Weigele JB, Hurst RW. Rapid cognitive decline following lumbar puncture in a patient with a dural arteriovenous fistula. *Surg Neurol.* 2004;62(4):341-5.
- [14] Koerts G, Vanthuyne V, Delavallee M, Rooijackers H, Raftopoulos C. Spinal dural arteriovenous fistula presenting with paraplegia following lumbar puncture. *J Neurosurg Spine.* 2013;19(1):57-60.
- [15] Andériz FO, Malpica AB, Sorribas EM, Clotet NC, Chasín JA. Paraplegia after lumbar puncture. Vol. 347, *American Journal of the Medical Sciences.* 2014. p. 170-1.
- [16] Brem S, Hafler D, Van Uitert R, Ruff R, Reichert W. Spinal subarachnoid hematoma. A hazard of lumbar puncture resulting in reversible paraplegia. *N Engl J Med.* 1981;304(17):1020-1.
- [17] Narchi H, Ghatasheh G, Al Hassani N, Al Reyami L, Khan Q. Why Do Some Parents Refuse Consent for Lumbar Puncture on Their Child? A Qualitative Study. *Hosp Pediatr.* 2012;2(2):93-8.

- [18] Deng CT, Zulkifli HI, Azizi BH. Parents' views of lumbar puncture in children with febrile seizures. *Med J Malaysia*. 1994;49(3):263-8.
- [19] Chevallier S, Monti M, Michel P, Vollenweider P. Ponction lombaire. *Rev Med Suisse*. 2008;4(177):2312-8.
- [20] Raphaël M, Zamparini E, Chinardet B. Ponctions aux urgences. *J Eur des Urgences*. 2010;23(3):81-8.
- [21] Moisset X, Mawet J, Guegan-Massardier E, Bozzolo E, Gilard V, Tollard E, et al. French Guidelines For the Emergency Management of Headaches. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(6-7):350-60.
- [22] Ferro JM, Massaro AR, Mas JL. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2010;9(11):1085-96.
- [23] Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54(SUPPL. 6):46-9.
- [24] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.
- [25] Sleth JC, Guillot B, Kluger N. Tatouages lombaires et anesthésie périmédullaire: Enquête de pratique dans les maternités du Languedoc-Roussillon. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2010;29(5):397-401.
- [26] Breivik H, Bang U, Jalonen J, Vigfússon G, Alahuhta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(1):16-41.
- [27] Santé HA de. Antiagrégants plaquettaires : prise en compte des risques thrombotique et hémorragique pour les gestes percutanés chez le coronarien. *Recomm Bonne Prat*. 2013;
- [28] Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, Blennow K, Brouns R, Comabella M, et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit*. 2017;8:111-26.
- [29] Williams J, Lye DCB, Umapathi T. Diagnostic lumbar puncture: Minimizing complications. *Intern Med J*. 2008;38(7):587-91.
- [30] Heitz C, Lorette A, Julian A, Roubaud C, Paquet C. Enquête d'opinions sur la pratique de la ponction lombaire non urgente chez des patients à risque hémorragiques/thrombotiques. *Rev Neurol (Paris)*. 2014;170(11):685-92.
- [31] Society HCC of the IH. International classification of headache disorders, 3rd Edition. *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
- [32] Roos C, Concescu D, Appa Plaza P, Rossignol M, Valade D, Ducros A. Le syndrome post-ponction lombaire. *Revue de la littérature et expérience des urgences céphalées*. Vol. 170, *Revue Neurologique*. 2014. p. 407-15.
- [33] Armon C, Evans RW. Addendum to assessment : Prevention of Post-Lumbar Puncture Headaches. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005;65:510-2.
- [34] Per H, Kumandaş S, Gümüş H, Yikilmaz A, Kurtsoy A. Iatrogenic epidermoid tumor: Late complication of lumbar puncture. *J Child Neurol*. 2007;22(3):332-6.
- [35] Drips R, Vandam L. Hazards of Lumbar Puncture. *JAMA*. 1951;147:1118-21.

- [36] Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l ' exclusion du nouveau-né) Texte court. 17 e Conf Consens EN Ther ANTI-INFECTIEUSE. 2008;1-24.
- [37] Sharma S, Gajraj N, Sidawi J, Lowe K. EMLA cream effectively reduces the pain of spinal needle insertion. *Reg Anesth.* 1996;21(6):561-4.
- [38] Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, Alhazzani W, Jaeschke R, Sharma S, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2018;391(10126):1197-204.
- [39] Galinski M, Adnet F. Prise en charge de la douleur aiguë en médecine d'urgence. *Reanimation.* 2007;16(7-8):652-9.
- [40] Simon N, Alland M, Brun-Hey D, Bourrier P, Coppéré B, Courant P, et al. Le traitement médicamenteux de la douleur de l'adulte dans un service d'accueil et d'urgence. *Réanimation urgences.* 1993;2(3):321-7.
- [41] Trinh-Duc A, Santin A, Sureau C, Bagou G, Charpentier S, Couvreur J, et al. Actualisation 2007 de la IIIe Conférence de consensus en médecine d'urgence (Créteil, avril 1993) : le traitement médicamenteux de la douleur de l'adulte dans le cadre de l'urgence. *Douleurs.* 2008;9(5):248-78.
- [42] Vivien B, Adnet F, Bounes V, Chéron G, Combes X, David JS, et al. Recommandations formalisées d'experts 2010: Sédation et analgésie en structure d'urgence (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). *Ann Fr Med d'Urgence.* 2011;1(1):57-71.
- [43] Moisset X, Bouhassira D. How many dimensions are needed to describe pain properly? *Eur J Pain.* 2015;19(7):879-80.
- [44] Wary B, Serbouty S. Doloplus 2: validation d'une échelle d'évaluation comportementale de la douleur chez la personne âgée. *Douleurs.* 2001;2:35-44.
- [45] Jean A. ECPA. L'hétéroévaluation de la douleur du sujet âgé en institution gériatrique : l'échelle ECPA. Masson. Société C âge, éditeur. Paris; 2003.
- [46] Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: *Handbook of pain assessment*, 3rd ed. New York, NY, US: Guilford Press; 2011. p. 19-44.
- [47] Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia A-S, Mcnamara JO, et al. *Neuroscience.* 3^e éd. Sunderland (USA): Sinauer Associates Inc; 2004. 773 p.
- [48] Ploghaus A, Narain C, Beckmann CF, Clare S, Bantick S, Wise R, et al. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *J Neurosci.* 2001;21(24):9896-903.
- [49] Veinante P, Yalcin I, Barrot M. The amygdala between sensation and affect : a role in pain. *J Mol Psychiatry.* 2013;1(9):1-14.
- [50] Strobel C, Hunt S, Sullivan R, Sun JY, Sah P. Emotional regulation of pain: The role of noradrenaline in the amygdala. *Sci China Life Sci.* 2014;57(4):384-90.
- [51] Choi JC, Chung MI, Lee YD. Modulation of pain sensation by stress-related testosterone and cortisol. *Anaesthesia.* 2012;67(10):1146-51.
- [52] Berns G, Chappelow J, Cekic M, Zink C, Pagnoni G, Martin-Skurski M. Neurobiological Substrates of Dread. *Science (80-).* 2006;312(5776):754-8.
- [53] Garcia-Larrea L, Bastuji H. Pain and consciousness. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2018;87:193-9.

- [54] Coutaux A, Salomon L, Rosenheim M, Baccard AS, Quiertant C, Papy E, et al. Care related pain in hospitalized patients: A cross-sectional study. *Eur J Pain*. 2008;12(1):3-8.
- [55] Standards , Options et Recommandations pour la prise en charge des douleurs provoquées lors des ponctions sanguines , lombaires et osseuses chez les patients atteints de cancer. Fédération Natl des centres lutte contre le cancer. 2005;
- [56] Trompette P. Le Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote, de la théorie à la pratique en milieu hospitalier. Université de Lorraine; 2015.
- [57] Tunstall ME. Obstetric Analgesia. The Use of a Fixed Nitrous Oxide and Oxygen Mixture from One Cylinder. *Lancet*. 1961;278(7209):964.
- [58] Roberts GJ, Wignall BK. Efficacy of the laryngeal reflex during oxygen-nitrous oxide sedation (relative analgesia). *Br J Anaesth*. 1982;54(12):1277-81.
- [59] Stenqvist O. Nitrous oxide kinetics. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38(8):757-60.
- [60] Fink B. Diffusion anoxia. *Anesthesiology*. 1955;16(4):511-9.
- [61] Gillman MA. Analgesic (sub anesthetic) nitrous oxide interacts with the endogenous opioid system: A review of the evidence. Vol. 39, *Life Sciences*. 1986. p. 1209-21.
- [62] Zacny JP, Conran A, Pardo H, Coalson DW, Black M, Klock PA, et al. Effects of naloxone on nitrous oxide actions in healthy volunteers. *Pain*. 1999;83(3):411-8.
- [63] Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour JL, Moisand C, Chalon P, et al. ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett*. 1994;341(1):33-8.
- [64] Ogata J, Shiraishi M, Namba T, Smothers CT, Woodward JJ, Harris RA. Effects of Anesthetics on Mutant N-Methyl- D -Aspartate Receptors Expressed in *Xenopus* Oocytes. *Pharmacology*. 2006;318(1):434-43.
- [65] Krystal JH, Petrakis IL, O'Malley S, Krishnan-Sarin S, Pearson G, Yoon G. NMDA glutamate receptor antagonism and the heritable risk for alcoholism: New insights from a study of nitrous oxide. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(4):351-3.
- [66] Jevtovic-Todorovic V, Todorovic S, Mennerick S, Powell S, Dikrnanian K, Benshoff N, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med*. 1998;4(4):460-3.
- [67] Georgiev SK, Kohno T, Ikoma M, Yamakura T, Baba H. Nitrous oxide inhibits glutamatergic transmission in spinal dorsal horn neurons. *Pain*. 2008;134(1-2):24-31.
- [68] Serrie A, Krakowski I, Delorme C, Beltramo P, Allaert FA. Analgésie inhalatoire : Expérience et soulagement des patients (étude Séréna). *Douleurs*. 2012;13(3):115-23.
- [69] Hathout L, El-Saden S. Nitrous oxide-induced B12deficiency myelopathy: Perspectives on the clinical biochemistry of vitamin B12. *J Neurol Sci*. 2011;301(1-2):1-8.
- [70] Deleu D, Hanssens Y, Louon A. Nitrous Oxide-Induced Cobalamin Deficiency. *Arch Neurol*. 2001;58(1):134-5.
- [71] Hartling L, Milne A, Foisy M, Lang ES, Sinclair D, Klassen TP, et al. What Works and What's Safe in Pediatric Emergency Procedural Sedation: An Overview of Reviews. *Acad Emerg Med*. 2016;23(5):519-30.
- [72] Annequin D, Carbajal R, Chauvin P, Gall O, Tourniaire B, Murat I. Fixed 50% nitrous oxide oxygen

- mixture for painful procedures: A French survey. *Pediatrics*. 2000;105(4):E47.
- [73] Tobias JDMD. Applications of Nitrous Oxide for Procedural Sedation in the Pediatric Population. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(2):245-65.
- [74] Ekblom K, Jakobsson J, Marcus C. Nitrous oxide inhalation is a safe and effective way to facilitate procedures in paediatric outpatient departments. *Arch Dis Child*. 2005;90(10):1073-6.
- [75] Rooks JP. Safety and Risks of Nitrous Oxide Labor Analgesia: A Review. *J Midwifery Women's Heal*. 2011;56(6):557-65.
- [76] Krakowski I, Baylot D, Chvetzoff G, Collin E, Coulouma R, Dixmierias F, et al. Prise en charge de la douleur au cours des procédures invasives en cancérologie : efficacité et acceptabilité du mélange inhalé 50 % N₂O/O₂(MEOPA). *Douleur Analg*. 2010;23(2):113-20.
- [77] Salas S, Damien H, Étien C, Tuzzolino V, Favre R. Utilisation du MEOPA lors de la prise en charge des douleurs provoquées par les soins en cancérologie : faisabilité et évaluation de la satisfaction patients/soignants. *Douleurs*. 2009;10(1):17-25.
- [78] Craven P, Cinar O, Madsen T. Patient anxiety may influence the efficacy of ED pain management. *Am J Emerg Med*. 2013;31(2):313-8.
- [79] Herres J, Chudnofsky CR, Manur R, Damiron K, Deitch K. The use of inhaled nitrous oxide for analgesia in adult ED patients: A pilot study. *Am J Emerg Med*. févr 2016;34(2):269-73.
- [80] Ducassé JL, Siksik G, Durand-Béchu M, Couarraze S, Vallé B, Lecoules N, et al. Nitrous oxide for early analgesia in the emergency setting: A randomized, double-blind multicenter prehospital trial. *Acad Emerg Med*. 2013;20(2):178-84.
- [81] Stewart RD. Nitrous oxide sedation/analgesia in emergency medicine. *Ann Emerg Med*. 1985;14(2):139-48.
- [82] Samuel N, Steiner IP, Shavit I. Prehospital pain management of injured children: A systematic review of current evidence. *Am J Emerg Med*. 2015;33(3):451-4.
- [83] Baskett P. Nitrous oxide in pre-hospital care. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38(8):775-6.
- [84] ANSM. ENTONOX[®], KALINOX[®], OXYNOX[®] – Rappel sur le bon usage et la sécurité d'emploi. 2016;
- [85] HAS. Commission de la Transparence. 2017.
- [86] Spilka S, Le Nezet O, Janssen E, Brissot A, Philippon A, Shah J, et al. Les drogues à 17 ans: analyse de l'enquête ESCAPAD 2017. *Tendances*. 2018;(123).
- [87] van Geffen GJ, Ketelaars R, Bruhn J. Proper training and use of ultrasonography facilitates lumbar puncture. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):1-2.
- [88] Dussourd L, Martinon B, Candille C, Paquier C, Wintenberger C, Dumanoir P, et al. Ultrasonography helps emergency physician identify the best lumbar puncture site under the conus medullaris. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):9-11.
- [89] Caltagirone R, Raghavan VR, Adalgais K, Roosevelt GE. A Randomized Double Blind Trial of Needle-free Injected Lidocaine Versus Topical Anesthesia for Infant Lumbar Puncture. *Acad Emerg Med*. 2018;25(3):310-6.
- [90] Conroy SM, Bond WF, Pheasant KS, Ceccacci N. Competence and retention in performance of the lumbar puncture procedure in a task trainer model. *Simul Healthc*. 2010;5(3):133-8.

- [91] Lammers RL, Temple KJ, Wagner MJ, Ray D. Competence of new emergency medicine residents in the performance of lumbar punctures. *Acad Emerg Med.* 2005;12(7):622-8.
- [92] Edwards C, Leira E, Gonzales-Alegre P. Residency Training : A failed lumbar puncture is more about obesity than lack of ability. *Neurology.* 2015;84:e69-73.
- [93] Goode AP, Carey TS, Jordan JM. Low Back Pain and Lumbar Spine Osteoarthritis : How Are They. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(2):305.
- [94] Kalichman L, Kim DH, Li L, Guermazi A, Hunter DJ. Computed tomography-evaluated features of spinal degeneration: prevalence, intercorrelation, and association with self-reported low back pain. *Spine J.* 2010;10(3):200-8.
- [95] Lioffi C, Hatira P. Clinical hypnosis in the alleviation of procedure-related pain in pediatric oncology patients. *Int J Clin Exp Hypn.* 2003;51(1):4-28.
- [96] Kellerman J, Zeltzer L, Ellenberg L, Dash J. Adolescents with cancer. Hypnosis for the reduction of the acute pain and anxiety associated with medical procedures. *J Adolesc Heal Care.* 1983;4(2):85-90.
- [97] Petersen-Felix S, Luginbühl M, Schnider TW, Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM. Comparison of the analgesic potency of xenon and nitrous oxide in humans evaluated by experimental pain. *Br J Anaesth.* 1998;81(5):742-7.
- [98] Giacalone M, Abramo A, Giunta F, Forfori F. Xenon-related analgesia: A new target for pain treatment. *Clin J Pain.* 2013;29(7):639-43.
- [99] Nakata Y, Goto T, Niimi Y, Morita S. Cost analysis of xenon anesthesia: A comparison with nitrous oxide-isoflurane and nitrous oxide-sevoflurane anesthesia. *J Clin Anesth.* 1999;11(6):477-81.

RBHP 2018 MOISSET

N° sujet : ___ / ___

Cahier d'observation

LENOX

IMPACT DE L'INHALATION D'UN MELANGE EQUIMOLAIRE
OXYGENE – PROTOXYDE D'AZOTE (MEOPA) SUR LA DOULEUR
DURANT UNE PONCTION LOMBAIRE REALISEE AUX URGENCES :
ETUDE CONTROLEE, RANDOMISEE, EN DOUBLE AVEUGLE

| Patient N° | Initiales |
|------------|---------------------------------|
| _ _ _ | _ / _ <i>Nom / Prénom</i> |

- GROUPE :
- AVEC CEPHALEES au moment de la PL
 - SANS CEPHALEES au moment de la PL



Investigateur Coordonateur :

Dr Xavier MOISSET

INSERM U-1107

Service de Neurologie

CHU Gabriel Montpied

58 Rue Montalembert

63000 Clermont-Ferrand

Tel : 04 73 752 200

pclavelou@chu-clermonferrand.fr

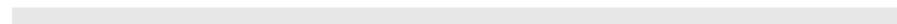
Investigateurs principaux :

Pr Pierre CLAVELOU

Pr Jeannot SCHMIDT

Collaborateurs :

Ludovic MIRAILLET (interne)



➤ **Consentement éclairé**

Date de signature : |_|_|_| / |_|_|_|/20 |_|_|_|

➤ **Démographie**

| | |
|---|---|
| Date de naissance (jj/mm/aaaa) → Age | _ _ _ / _ _ _ /19 _ _ _ → _ _ _ ans |
| Taille | cm |
| Poids | kg |
| IMC | |

➤ **Renseignements cliniques**

| | |
|--|---|
| Antécédent de PL | • Oui • Non Si oui, année : |
| Autres antécédents notables | |
| Traitements (notamment antalgiques) | |
| Indication de la PL | <input type="checkbox"/> Céphalées inhabituelles <input type="checkbox"/> Confusion <input type="checkbox"/> Fièvre <input type="checkbox"/> Autre : |

| CRITERES D'INCLUSION | OUI | NON |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Patient âgé de plus de 18 ans | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Patient naïf de MEOPA | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Patient ayant signé le consentement éclairé | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Si un NON est coché, EXCLURE le patient

| CRITERES DE NON-INCLUSION | OUI | NON |
|---|--------------------------|--------------------------|
| Patient sous mesure de protection (curatelle, tutelle) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Contre-indication à l'utilisation de MEOPA : - Nécessité de ventilation en oxygène pur - Hypertension intra-crânienne - Altération de la conscience empêchant la coopération du patient - Traumatisme crânien - Pneumothorax ou bulles d'emphysème - Embolie gazeuse - Distension gazeuse abdominale - Patient ayant reçu un gaz ophtalmique dans les 3 mois précédents - Carence en vitamine B9 ou B12 non substituée | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Phobie du masque | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Obésité morbide (IMC>35) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Trouble cognitif avec MMS <24/30 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Troubles de la communication verbale ou coopération impossible | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Participation simultanée à une autre recherche biomédicale pouvant interférer avec les objectifs de l'étude | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Si un OUI est coché, EXCLURE le patient

| | |
|---|-------------|
| Personne responsable de l'information et de la vérification des critères d'inclusion | |
| Je, soussigné(e) : _____ | |
| Atteste que le formulaire d'information a été fourni et expliqué au patient, qui en a reçu un original et que le patient a accepté de participer à l'étude, en signant le consentement éclairé. | |
| Date : _ _ _ / _ _ _ /20 _ _ _ | Signature : |

AVANT LA PONCTION LOMBAIRE**1. Entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux votre douleur actuelle**

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur la plus horrible
Que vous puissiez Imaginer

2. Entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux votre anxiété actuelle

Pas d'anxiété 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Anxiété la plus horrible
Que vous puissiez Imaginer

A REMPLIR 2 à 3 minutes après la fin de l'inhalation du gaz :**1. Entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous avez ressentie durant la ponction lombaire**

Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur la plus horrible
Que vous puissiez Imaginer

2. Entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux l'anxiété la plus intense que vous avez ressentie durant la ponction lombaire

Pas d'anxiété 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Anxiété la plus horrible
Que vous puissiez Imaginer

3. Si cela était nécessaire, seriez vous prêt(e) à accepter une nouvelle ponction lombaire dans les mêmes conditions ?

Oui Non

4. Entourez d'un cercle le chiffre qui décrit votre satisfaction globale concernant la réalisation de la ponction lombaire

Pas satisfait 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Extrêmement satisfait

5. Evaluation de l'aveugle par le patient: sélectionner la proposition qui correspond le mieux :

- 1- Je crois fortement avoir reçu le traitement actif (protoxyde d'azote ou « gaz hilarant »)
- 2- Je crois modérément avoir reçu le traitement actif (protoxyde d'azote ou « gaz hilarant »)
- 3- Je ne sais pas quel traitement j'ai reçu
- 4- Je crois modérément avoir reçu le traitement placebo (air)
- 5- Je crois fortement avoir reçu le traitement placebo (air)

Evaluation de l'aveugle par le médecin réalisant la ponction: sélectionner la proposition qui correspond le mieux :

- 1- Je crois fortement que le patient a reçu le traitement actif (protoxyde d'azote ou « gaz hilarant »)
- 2- Je crois modérément que le patient a reçu le traitement actif (protoxyde d'azote ou « gaz hilarant »)
- 3- Je ne sais pas quel traitement le patient a reçu
- 4- Je crois modérément que le patient a reçu le traitement placebo (air)
- 5- Je crois fortement que le patient a reçu le traitement placebo (air)

➤ **Type d'aiguille : • 25 Gauges (Orange, atraumatique)
• 22 Gauges (Noire)**

Conditions de réalisation de la PL

Patch d'EMLA en place au moins 1 heure avant la PL : • Oui • Non

Nombre de tentative de la PL :

Durée de la PL : minutes

➤ **Evaluation des effets indésirables**

| Effets indésirables | OUI | NON |
|---|-----|-----|
| Durant l'utilisation du gaz : | | |
| - Nausées-vomissements | • | • |
| - Paresthésies | • | • |
| - Sédation excessive | • | • |
| - Modification de la perception sensorielle | • | • |
| - Euphorie | • | • |
| - Agitation | • | • |
| - Sensation d'angoisse | • | • |
| - Autres : ... | • | • |

Le patient a-t-il présenté un événement indésirable grave ? Oui Non

➔ Si oui, compléter de formulaire d'EIG et le faxer au plus vite à la DRCI

Validation des données du cahier d'observation par l'investigateur :

Date :

Signature :

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, 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 gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne 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.

Respectueux et reconnaissant 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 couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Résumé :

CONTEXTE : La ponction lombaire (PL) est un acte invasif réalisé quotidiennement aux urgences. La prise en charge de la douleur iatrogène induite est une priorité pour le confort du patient. Le mélange équimolaire oxygène - protoxyde d'azote (MEOPA) est un gaz anxiolytique et antalgique aux effets indésirables limités et rapidement réversibles, dont la facilité d'utilisation autorise l'usage en urgence. Démontrée en pédiatrie et pour la réalisation de PL programmées, son efficacité n'a jamais été étudiée en urgence chez l'adulte.

OBJECTIF : Démontrer l'efficacité antalgique de l'administration de MEOPA lors de la réalisation de PL à visée diagnostique en urgence chez l'adulte

METHODE : Etude thérapeutique prospective, contrôlée contre placebo, randomisée, en double aveugle, à deux bras parallèles réalisée au sein du service des urgences adultes du CHU de Clermont-Ferrand. Les inclusions débuteront en automne 2018 pour une durée prévisible de quatre mois. Les patients inclus seront tous les majeurs capables, naïfs de MEOPA, nécessitant une PL à visée diagnostique. Le critère d'évaluation principal sera l'échelle numérique simple (ENS) de la douleur maximale ressentie, recueillie en fin de procédure. Le suivi des effets indésirables se fera pendant le temps de passage aux urgences. L'analyse sera réalisée en intention de traiter, par comparaison de moyennes (test *t* de Student). Le calcul d'effectif a été réalisé pour mettre en évidence une réduction de deux points sur l'ENS avec une puissance de 90% et nécessite 44 patients par groupe.

RESULTATS ATTENDUS : Réduction de la douleur liée à la PL lors de l'inhalation de MEOPA et faible taux d'effets indésirables.

CONCLUSION : Le protocole LENOX renforce l'attention portée par les équipes soignantes au confort du patient lors des gestes invasifs. Une preuve d'efficacité du MEOPA favoriserait des recommandations pour son utilisation lors de la réalisation de PL à visée diagnostique aux urgences adultes.

MOTS-CLEFS :

Ponction lombaire, Douleur, Protoxyde d'azote, MEOPA, Service hospitalier d'urgences