

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

NICOT MéliSSandre

Présentée et soutenue publiquement le 18 décembre 2020

Lumbar puncture in Emergency under Nitrous Oxide (LENOX) : a randomised,
placebo-controlled trial

Directeur de thèse :

Monsieur MIRAILLET Ludovic, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, service d'accueil des urgences

Président du jury :

Monsieur SCHMIDT Jeannot, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Madame BERNARD Lise, Maître de conférences, UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Monsieur MOUSTAFA Farès, Maître de conférences, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur MOISSET Xavier, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, service de neurologie

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

NICOT Méli ssandre

Présentée et soutenue publiquement le 18 décembre 2020

Lumbar puncture in Emergency under Nitrous Oxide (LENOX) : a randomised,
placebo-controlled trial

Directeur de thèse :

Monsieur MIRAILLET Ludovic, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, service d'accueil des urgences

Président du jury :

Monsieur SCHMIDT Jeannot, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Madame BERNARD Lise, Maître de conférences, UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Monsieur MOUSTAFA Farès, Maître de conférences, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur MOISSET Xavier, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, service de neurologie

Liste du personnel enseignant

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES UNIVERSITE D'AUVERGNE	: JOYON Louis : DOLY Michel : TURPIN Dominique : VEYRE Annie : DULBECCO Philippe : ESCHALIER Alain
PRESIDENTS HONORAIRES UNIVERSITE BLAISE PASCAL	: CABANES Pierre : FONTAINE Jacques : BOUTIN Christian : MONTEIL Jean-Marc : ODOUARD Albert : LAVIGNOTTE Nadine
PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES	: BERNARD Mathias : DEQUIEDT Vianney : WILLIAMS Benjamin : HENRARD Pierre : PEYRARD Françoise : 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 - DAUPLAT Jacques – DECHELOTTE Pierre

- DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges -Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis – M. JACQUETIN Bernard – Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mme VEYRE Annie.

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DETEIX Patrice – DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - KEMENY Jean-Louis – LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - 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 PENNAULT-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

Mme DUCLOS Martine
M. SCHMIDT Jeannot
M. BERGER Marc
M. GARCIER Jean-Marc

M. ROSSET Eugénio
M. SOUBRIER Martin

Physiologie
Thérapeutique
Hématologie
Anatomie-Radiologie et Imagerie
Médicale
Chirurgie Vasculaire
Rhumatologie

PROFESSEURS DE 1ère CLASSE :

M. CAILLAUD Denis
M. VERRELLE Pierre
M. CITRON Bernard
M. D'INCAN Michel
Mme JALENQUES Isabelle
Mlle BARTHELEMY Isabelle
M. GERBAUD Laurent

M. TAUVERON Igor
M. MOM Thierry
M. RICHARD Ruddy
M. RUIVARD Marc
M. SAPIN Vincent
M. BAY Jacques-Olivier
M. COUDEYRE Emmanuel
Mme GODFRAIND Catherine
M. ABERGEL Armando
M. LAURICHESSE Henri
M. TOURNILHAC Olivier
M. CHIAMBARETTA Frédéric
M. FILAIRE Marc

M. GALLOT Denis
M. GUY Laurent
M. TRAORE Ousmane
M. ANDRE Marc
M. BONNET Richard
M. CACHIN Florent
M. COSTES Frédéric
M. FUTIER Emmanuel
Mme HENG Anne-Elisabeth
M. MOTREFF Pascal
Mme PICKERING Gisèle
M. RABISCHONG Benoît

Pneumo-phtisiologie
Radiothérapie option Clinique
Cardiologie et Maladies Vasculaires
Dermatologie -Vénérologie
Psychiatrie d'Adultes
Chirurgie Maxillo-Faciale
Epidémiologie, Economie de la Santé et
Prévention
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Oto-Rhino-Laryngologie
Physiologie
Médecine Interne
Biochimie et Biologie Moléculaire
Cancérologie
Médecine Physique et de Réadaptation
Anatomie et Cytologie Pathologiques
Hépatologie
Maladies Infectieuses et Tropicales
Hématologie
Ophtalmologie
Anatomie – Chirurgie Thoracique et
Cardio-Vasculaire
Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Hygiène Hospitalière
Médecine Interne
Bactériologie, Virologie
Biophysique et Médecine Nucléaire
Physiologie
Anesthésiologie-Réanimation
Néphrologie
Cardiologie
Pharmacologie Clinique
Gynécologie Obstétrique

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. 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
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

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
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE :

Mme CHAMBON Martine
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie
Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE :

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle 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 Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie

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. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle 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
M. PIZON Frank	Santé Publique

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER	Bénédictine Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale

Remerciements et dédicaces

A Monsieur le Professeur Jeannot Schmidt, qui me fait l'honneur de présider ce jury, merci de votre soutien dans ce projet notamment en ces périodes où les inclusions étaient difficiles à obtenir. Je vous remercie également d'avoir partagé votre passion pour la médecine et de m'avoir transmis la rigueur nécessaire à sa pratique.

A Madame le Docteur Lise Bernard, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de m'avoir fait l'honneur de bien vouloir étudier avec attention mon travail.

A Monsieur le Docteur Farès Moustafa, merci d'être présent ce soir afin de juger ce travail. Je tenais à te remercier pour les connaissances médicales que tu m'as transmises, en stage mais aussi durant la totalité de mon cursus, tu t'es démené pour offrir une formation digne de ce nom à notre jeune spécialité de médecine d'urgence, je t'en suis reconnaissante.

A Monsieur le Docteur Xavier Moisset, je vous remercie d'avoir accepté mon invitation et d'avoir partagé avec moi vos connaissances, et surtout vos compétences dans le domaine de la recherche.

A Monsieur le Docteur Miraillet, merci de m'avoir épaulé dans la mise en place de l'étude et la rédaction de ce manuscrit. Merci pour tes conseils, ton implication, ta rigueur et ta disponibilité. Je sais combien ce projet te tenait à cœur, et je suis heureuse d'y avoir pris part et d'avoir participé à son aboutissement avec toi.

Aux médecins, internes et externes qui ont pris la peine d'inclure des patients sur le précieux temps de soins aux urgences.

A ma famille, à mes amis, à mon amour, dont le soutien est sans faille.

Table des matières

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT.....	2
REMERCIEMENTS ET DEDICACES	8
TABLE DES MATIERES.....	9
LISTES DES TABLEAUX ET DES FIGURES	10
LISTE DES ABREVIATIONS.....	11
1. INTRODUCTION.....	12
1.1. CONTEXTE	12
1.2. PARTICULARITE DE LENOX.....	14
1.3. OBJECTIF	14
2. MATERIEL ET METHODE.....	15
2.1. TYPE D'ESSAI	15
2.2. CONSENTEMENT ET ETHIQUE	15
2.3. POPULATION ETUDIEE, CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	16
2.4. RANDOMISATION ET DOUBLE INSU	17
2.5. INTERVENTION.....	19
2.6. CRITERES D'EVALUATION.....	20
2.6.1. <i>CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL</i>	20
2.6.2. <i>CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES</i>	20
2.7. ANALYSE STATISTIQUE	21
2.7.1. <i>NOMBRE DE SUJETS A INCLURE</i>	21
2.7.2. <i>ANALYSES</i>	21
3. RESULTAT	22
4. DISCUSSION	28
CONCLUSION	35
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	36
ANNEXES.....	39
ANNEXE I. FORMULAIRE D'INFORMATION	39
ANNEXE II. FORMULAIRE DE CONSENTEMENT	43
ANNEXE III. CAHIER D'OBSERVATION	45
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	52

Listes des tableaux et des figures

TABLEAUX

<i>Tableau I : Contre-indications du MEOPA retenues par l'ANSM dans le cadre de l'AMM délivrée le 15 novembre 2001.....</i>	<i>17</i>
<i>Tableau II : Caractéristiques de la population par groupe de randomisation.</i>	<i>24</i>
<i>Tableau III : Résumé des résultats concernant la douleur, l'anxiété et la satisfaction des patients.</i>	<i>25</i>
<i>Tableau IV : Résumé des effets indésirables.....</i>	<i>27</i>

FIGURES

<i>Figure 1 : Schéma du déroulement de l'inclusion et de la randomisation.....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 2 : Containers en bois masquant les bouteilles de gaz.....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 3 : Schéma du déroulement de l'intervention.</i>	<i>20</i>
<i>Figure 4 : Diagramme de flux LENOX.</i>	<i>23</i>
<i>Figure 5 : Représentation graphique des résultats concernant la douleur, l'anxiété et la satisfaction des patients.....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 6 : Représentation de la perception par le patient et le médecin du produit administré en fonction du produit reçu.....</i>	<i>26</i>

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

ENS : Echelle Numérique Simple

IMC : Indice de Masse Corporelle

LENOX : Lumbar Puncture in Emergency on Nitrous OXide

MEOPA : Mélange Equimolaire Oxygéné-Protoxyde d'Azote

PL : Ponction Lombaire

PRNA : Polyradiculonévrite Aigue

1. INTRODUCTION

1.1. Contexte

La ponction lombaire (PL) décrite pour la première fois en 1891 par Quincke est devenue plus d'un siècle plus tard un geste diagnostique courant en médecine, notamment en service d'urgences où il concerne 0.5 à 0.8% des patients admis (1) (2). En effet, elle est nécessaire dans de nombreuses indications en médecine d'urgence dont les principales sont les céphalées aiguës et les syndromes méningés (2). Elle permet de rechercher une hémorragie sous-arachnoïdienne lorsque l'imagerie cérébrale n'est pas contributive, une infection ou une néoplasie du système nerveux central. Les autres atteintes du système nerveux central sans étiologie comme certains AVC ou états de mal épileptiques peuvent également nécessiter la réalisation d'une PL aux urgences (3) (4). Elle est également pratiquée en cas de suspicion de polyradiculonévrite aiguë ou de vascularites (1) (5).

Malheureusement ce geste diagnostique indispensable est douloureux et anxiogène. En effet, il souffre d'une image négative auprès des patients, responsable d'une anxiété anticipatoire importante (6). Il provoque également une douleur légère à modérée au point de ponction, et ce malgré l'utilisation d'un anesthésique local (7) (8) (9). La ponction lombaire fait partie des gestes invasifs les plus douloureux aux urgences (10), alors même que la prévention de la douleur induite par les soins est actuellement une priorité (11), au sein de ces services où leur fréquence et leur insuffisance de prise en charge sont connues (12) (13).

Les dernières études se sont orientées vers la ponction lombaire échoguidée mais aucune diminution significative de la douleur ou du nombre de tentative de PL n'a pu être rapportée (14) (15). De même des méthodes d'anesthésie locale comme la lidocaïne par jet-injection n'ont pas montré de bénéfice concernant la prise en charge antalgique des PL (16).

Le Mélange gazeux Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote (MEOPA) semble être, quant à lui un médicament de choix pour l'urgence. Son effet antalgique et anxiolytique s'est déjà montré efficace dans d'autres indications aux urgences (17) (18). Ses contre-indications sont peu nombreuses et son coût est limité (20). Sa sécurité d'emploi est également bien documentée (21). Le MEOPA est peu soluble dans le sang, ce qui facilite un effet analgésique rapide et une récupération rapide après la procédure (22). Ainsi il présente l'intérêt majeur de ne pas nécessiter de surveillance après la procédure. Ayant un métabolisme extrêmement faible (0.004%), il offre également un avantage potentiel pour les patients polyopathologiques.

Enfin, son efficacité pour diminuer la douleur liée à la PL chez les enfants (23) (24) ainsi que chez l'adulte dans le cadre de PL programmée a déjà été montrée. Une étude réalisée au sein du service de neurologie du CHU de Clermont-Ferrand a en effet démontré l'efficacité du MEOPA sur la douleur et l'anxiété en lien avec la réalisation d'une ponction lombaire à visée diagnostique chez des adultes de moins de 60 ans. La douleur maximale était de $4,9 \pm 2,7$ chez les patients sous placebo contre $2,7 \pm 2,7$ chez les patients ayant bénéficié de l'inhalation de MEOPA ($p=0,002$). De même, l'anxiété maximale était de $4,5 \pm 3,1$ chez les patients sous placebo contre $2,6 \pm 2,6$ chez les patients ayant bénéficié de l'inhalation de MEOPA ($p=0,009$) (9).

1.2. Particularité de LENOX

L'oligo-analgésie est un défi concernant la qualité des soins de santé aux urgences et l'insatisfaction des patients. Que ce soit la technique ou les produits utilisés, les précédents essais n'ont jusqu'alors pas permis de dégager de consensus pour une antalgie optimale liée au geste. De même, les critères d'inclusion restrictifs n'ont pu aboutir à une extrapolation des résultats aux patients relevant des urgences adultes.

L'étude LENOX (Lumbar Puncture in Emergency Under Nitrous Oxide (25) est à notre connaissance la première étude sur l'analgésie permise par le protoxyde d'azote lors de la réalisation des PL en service d'urgence pour une population adulte sans limite d'âge et quelle qu'en soit l'indication.

1.3. Objectif

L'objectif est de démontrer 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.

2. MATERIEL ET METHODE

2.1. Type d'essai

L'étude LENOX est un essai thérapeutique mono centrique prospectif contrôlé randomisé en double aveugle à deux bras parallèles comparant le MEOPA (KALINOX®, Air Liquide Santé, Paris, France) par rapport à un placebo (Air médical®, Air Liquide Santé, Paris, France) dans la prise en charge de la douleur durant une ponction lombaire à visée diagnostique aux urgences. L'étude a été réalisée dans le Service d'Accueil des Urgences du Centre Hospitalier Universitaire de Clermont-Ferrand sur une période de 11 mois (novembre 2019 à octobre 2020).

2.2. Consentement et éthique

L'inclusion est conditionnée par le recueil du consentement libre, éclairé et écrit du patient par l'investigateur. Après avoir reçu l'information concernant l'étude, le patient bénéficie d'un minimum de 15 minutes pour comprendre et poser ses éventuelles questions avant de donner son consentement. Deux formulaires d'information et deux formulaires de consentement sont signés, le patient conserve un exemplaire de chaque. Un exemplaire des deux formulaires est présent dans les annexes (Annexe I et II). Par ailleurs le patient peut à tout moment retirer son consentement.

L'étude LENOX a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-mer III le 19 décembre 2018 (EudraCT 2018-001296-20) et autorisée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé le 16 avril 2019 (MEDAECNAT-2019-01-00015). L'étude a été enregistrée le 8 mai 2019 sur ClinicalTrials.gov (NCT03941990).

2.3. Population étudiée, critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients admis en service d'accueil des urgences du CHU de Clermont-Ferrand respectant à la fois les critères d'inclusion et de non-inclusion comme décrits ci-dessous sont éligibles au protocole LENOX.

Les critères d'inclusion sont :

- Patient âgé de plus de 18 ans ;
- Patient naïf de MEOPA ;
- Patient ayant signé le consentement éclairé ;
- Patient admis en service d'accueil des urgences adultes et nécessitant la réalisation d'une ponction lombaire urgente à visée diagnostique ;
- Patient affilié au régime français de Sécurité Sociale.

Les critères de non-inclusions sont :

- Patient sous mesure de protection (curatelle, tutelle, sauvegarde) ;
- Contre-indication à l'utilisation de MEOPA (Tableau I) ;
- Phobie du masque ;
- Obésité morbide (IMC>35) ;
- Trouble cognitif antérieur connu avec MMS <24/30 ;
- Troubles de la communication verbale ou coopération impossible (dont confusion) ;
- Instabilité hémodynamique ;
- Impossibilité d'attendre les résultats du bilan de coagulation ;
- Participation simultanée à une autre recherche biomédicale pouvant interférer avec les objectifs de l'étude.

Patients nécessitant une ventilation en oxygène à 100%

Hypertension intra-crânienne

Toute altération de l'état de conscience, empêchant la coopération du patient

Toute condition où l'air est piégé à l'intérieur du corps et où son expansion pourrait être dangereuse, comme :

- Traumatisme crânien.
 - Traumatismes maxillofaciales.
 - Pneumothorax.
 - Bulles d'emphysème.
 - Embolie gazeuse.
 - Suite à une récente plongée sous-marine.
 - Accident de décompression.
 - Suite à une encéphalographie gazeuse
 - Au cours d'une chirurgie de l'oreille moyenne, de l'oreille interne et des sinus.
 - Distension gazeuse abdominale.
 - Dans le cas où de l'air a été injecté dans l'espace épidural pour déterminer la position de l'aiguille lors d'une anesthésie péridurale.
 - Patient ayant reçu récemment un gaz ophtalmique (SF6, C3F8, C2F6) utilisé dans la chirurgie oculaire tant que persiste une bulle de gaz à l'intérieur de l'œil et au minimum pendant une période de 3 mois.
-

Déficit connu et non substitué en vitamine B12 ou en acide folique

Anomalies neurologiques d'apparition récente et non expliquées

Tableau I : Contre-indications du MEOPA retenues par l'ANSM dans le cadre de l'AMM délivrée le 15 novembre 2001.

2.4. Randomisation et double insu

Si le patient répond à l'ensemble des critères d'inclusion et d'exclusion, il peut être randomisé soit dans le groupe MEOPA soit dans le groupe placebo (Figure 1) selon un tableau de randomisation préalablement créé par le docteur en biostatistiques, Monsieur PEREIRA Bruno de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU de Clermont-Ferrand, selon une méthode par blocs de 4 suivant un ratio 2:2.

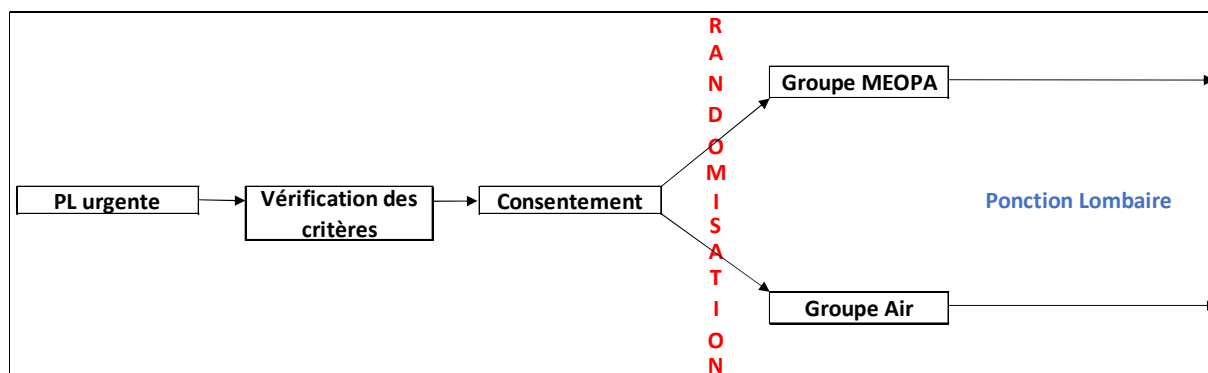


Figure 1 : Schéma du déroulement de l'inclusion et de la randomisation.

Le double aveugle est maintenu grâce à l'utilisation de bouteilles de gaz (air ou MEOPA) masquées par des containers en bois identiques (Figure 2). On utilise également des feutres parfumés à l'intérieur du masque pour dissimuler l'odeur du protoxyde d'azote. Seuls les patients naïfs de MEOPA, que ce soit à visée médicale ou récréative, sont inclus afin qu'ils ne puissent pas reconnaître les effets du gaz.

L'interne ou le médecin qui réalise la ponction lombaire, ainsi que le patient qui participe à l'étude sont en aveugle de la procédure.

Un troisième intervenant, étudiant en médecine, a accès à la liste de randomisation et prépare la bouteille (air ou MEOPA) en fonction de la randomisation. Ce dernier procède également à la fixation du système de raccord (tuyau, masque, filtre, ballon) qui sera identique pour les 2 produits.



Figure 2 : Containers en bois masquant les bouteilles de gaz.

2.5. Intervention

Un anesthésiant topique (EMLAPATCH® contenant 2.5% de Lidocaïne et 2.5% de Prilocaine, Aspen France, Rueil-Malmaison, France) est systématiquement appliqué au niveau de la zone de ponction pendant au moins une heure, son temps d'application est noté. Le patient auto-évalue l'intensité de sa douleur et de son anxiété avant le geste à l'aide d'Echelle Numérique Simple (ENS) dans le cahier d'observation (Annexe III).

Une aiguille atraumatique (aiguille spinale pointe crayon calibre 25 gauge avec introducteur calibre 21 gauge, Temena®, Felsberg-Gensungen, Allemagne) ou une aiguille biseautée (spinocan® calibre 22 gauge, Braun®, Melsungen, Allemagne) sera employée, avec, conformément aux recommandations, une préférence pour l'aiguille atraumatique afin de limiter la survenue de syndrome post-PL. Ce choix étant laissé à la discrétion du praticien, le type d'aiguille utilisé est notifié dans le cahier d'observation. L'inhalation du gaz (MEOPA ou placebo), 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. Le débit initial sera fixé à 6 L/min et adapté à la consommation du patient pour maintenir un ballon gonflé durant toute la procédure.

Trois minutes maximum après le retrait de l'aiguille et du masque, l'intensité maximale de la douleur et de l'anxiété induites par la procédure est recueillie auprès du patient à l'aide du même système d'échelle numérique simple. De la même manière, est évaluée la satisfaction globale du patient et si ce dernier serait prêt à bénéficier d'une nouvelle ponction dans les mêmes conditions. Enfin, il est interrogé sur le traitement qu'il pense avoir reçu (MEOPA ou air) et sur les éventuels effets

indésirables ressentis. La durée de suivi n'excède pas la durée de passage aux urgences. La figure 3 illustre la procédure précédemment décrite.

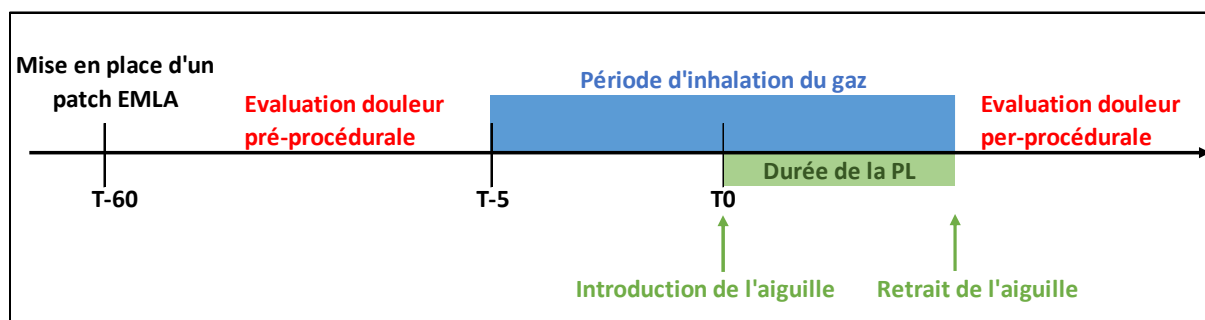


Figure 3 : Schéma du déroulement de l'intervention.

2.6. Critères d'évaluation

2.6.1. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal sera la douleur maximale ressentie pendant la procédure de ponction lombaire, mesurée par l'Echelle Numérique Simple (échelle de 0 à 10), recueillie deux à trois minutes après la fin de la procédure.

2.6.2. Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires de l'étude sont définis comme suit :

- Echelle Numérique Simple de l'anxiété maximale ressentie durant la ponction lombaire recueillie à la fin de la procédure ;
- Proportion de patients acceptant une nouvelle PL dans les mêmes conditions ;
- Satisfaction globale des patients évaluée par une Echelle Numérique Simple ;
- 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 ayant correctement identifié le traitement reçu (actif ou placebo) ;
- Proportion d'opérateurs ayant correctement identifié le traitement reçu par le patient (actif ou placebo) ;
- Proportion de patients présentant des effets indésirables éventuels ;
- Evaluation des coûts supplémentaires induits par l'utilisation de MEOPA (gaz consommé, masques, filtres, tuyaux).

2.7. Analyse statistique

2.7.1. Nombre de sujets à inclure

D'après le protocole (25), au regard 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'ENS dans le cadre de l'urgence, 40 patients par groupe sont nécessaires pour mettre en évidence une différence significative pour un risque de première espèce α de 5% (bilatéral) et une puissance de 90%. En considérant 10% maximum de perdu de vue (en réalité principalement des dossiers incomplets inutilisables), le nombre de patient à inclure s'élève à 44 par groupe de randomisation.

Ainsi, 88 patients ont été recrutés afin d'assurer une puissance statistique satisfaisante pour le critère d'évaluation principal.

2.7.2. Analyses

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 15, StataCorp, College Station, USA). Les patients sont décrits par des effectifs et pourcentages pour les variables catégorielles et par la moyenne et écart-type associé

ou la médiane et intervalle interquartile pour les variables de nature quantitative, au regard de leur distribution statistique. La normalité a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons entre groupes de randomisation ont été réalisées, pour les variables quantitatives, par test t de Student ou test de Mann-Whitney si les conditions d'application du t-test n'étaient pas respectées. L'homoscédasticité a été étudiée par le test de Fisher-Snedecor. Les résultats sont exprimés en termes de taille d'effet et intervalle de confiance à 95%. Les comparaisons entre groupes de randomisation concernant les paramètres de nature catégorielle ont été réalisées par le test du Chi² ou le cas échéant par le test exact de Fisher. Le risque d'erreur de première espèce a été fixé à 5% pour l'ensemble des tests statistiques mis en œuvre.

3. RESULTAT

Entre le 27 novembre 2019 et le 5 octobre 2020, 262 patients ont bénéficié d'une ponction lombaire à visé diagnostique aux urgences du CHU de Clermont-Ferrand, 79 ont été inclus et randomisés. Les 79 patients randomisés ont reçu le traitement assigné. Un patient a arrêté le traitement prématurément en raison d'une sensation de malaise, il faisait partie du groupe MEOPA. Le diagramme de flux de l'étude est présenté dans la Figure 4.

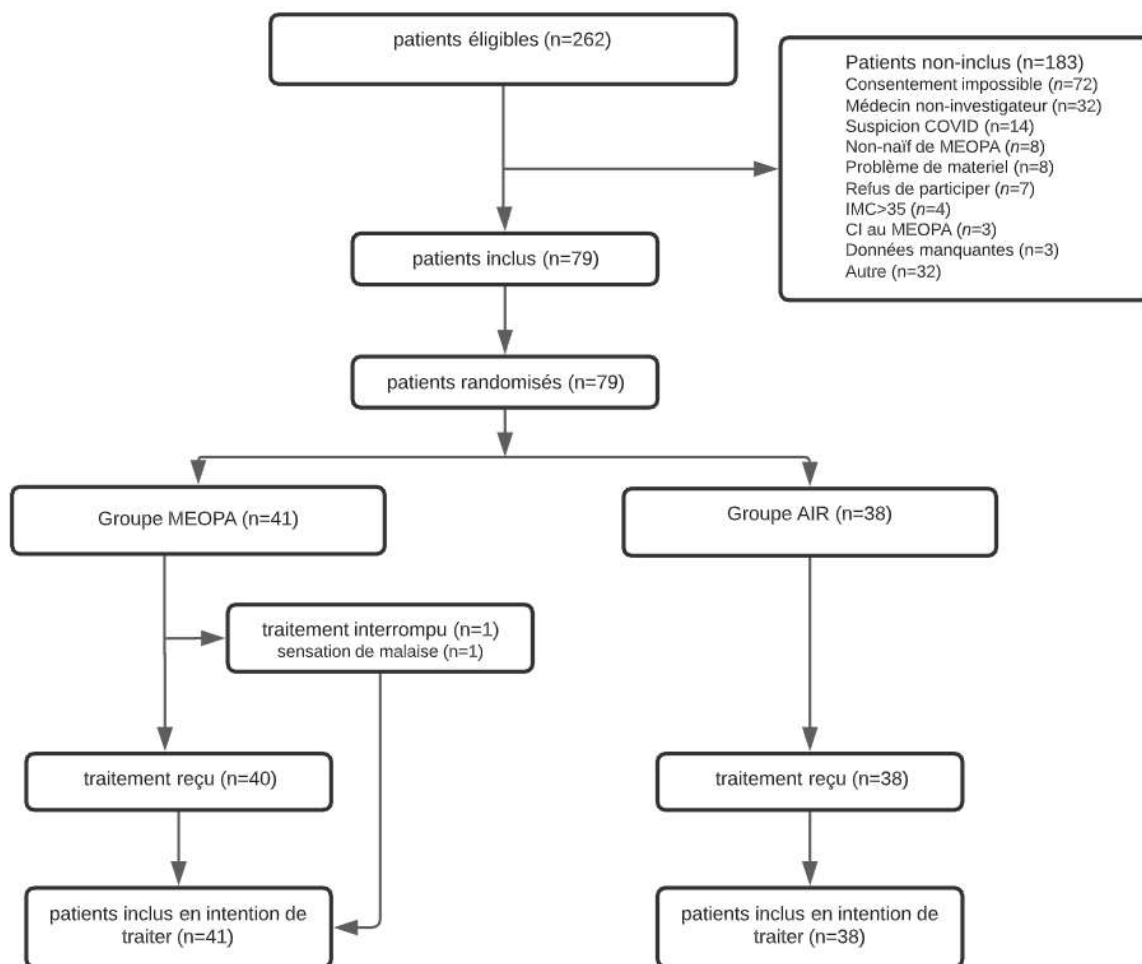


Figure 4 : Diagramme de flux LENOX.

Les données démographiques étaient similaires dans les deux groupes. Concernant les caractéristiques de la procédure, on observe que le nombre de tentative de PL et la durée de la PL sont significativement inférieurs dans le groupe MEOPA. Le taux de réussite dès la première ponction lombaire est doublé dans le groupe MEOPA. La durée médiane de la ponction lombaire est 50% inférieure dans le groupe MEOPA par rapport au groupe placebo. Le reste des caractéristiques était semblable dans les deux groupes (Tableau II).

	Air (n = 38)	50% N2O-O2 (n = 41)	P
Age (ans), moyenne \pm σ	46,2 \pm 20,2	37,3 \pm 15,6	0,77
Age, n (%)			
\geq 60	8 (21,1)	5 (12,2)	0,29
Sexe féminin, n (%)	21 (55,3)	26 (63,4)	0,22
IMC, moyenne \pm σ	24,6* \pm 3,7	24,1 \pm 4,1	0,46
IMC, n (%)			
\geq 25	14 (38)	14 (34)	0,80
Antécédents de PL, n (%)	1 (2,6)	3 (7,3)	0,45
Traitement antalgique reçu dans les 24h, n (%)			
AINS	7 (18,4)	7 (17,1)	0,88
Paracetamol	10 (26,3)	17 (41,5)	0,16
Pallier 2	4 (10,5)	7 (17,1)	0,52
Pallier 3	1 (2,6)	3 (7,3)	0,62
Présence de céphalées, n (%)	26 (68,4)	29 (69,6)	0,83
Indication de la PL, n (%)			
Céphalées inhabituelles	20 (52,6)	31 (75,6)	0,03
Céphalées fébriles	7 (18,4)	8 (19,5)	0,90
Bilan de PRNA	1 (2,6)	2 (4,9)	1,00
Bilan de vascularite cérébrale	2 (5,2)	0 (0,0)	0,23
Fièvre	5 (13,2)	0 (0,0)	0,02
Autre	3 (7,9)	0 (0)	0,11
Lombalgies dans les 24h, n (%)	9 (23,7)	12 (29,3)	0,75
Lombalgie avant la PL par ENS (/10), moyenne \pm σ	2,8 \pm 2,7	1,3 \pm 2,3	0,21
Douleur générale avant la PL par ENS (/10), moyenne \pm σ	3,6 \pm 2,7	3,9 \pm 3,0	0,59
Anxiété avant la PL par ENS (/10), moyenne \pm σ	5,1 \pm 3,2	4,8 \pm 3,3	0,64
Durée de la PL (min), médiane [IQR]	15,0 [10,0-20,0]	10,0 [8,5-15,0]	
Nombre de tentative de PL, moyenne \pm σ	2,2 \pm 1,2	1,5 \pm 0,8	0,00
Nombre de tentative de PL, n (%)			
1	12 (31,6)	25 (62,5)	
2	16 (42,1)	12 (30,0)	
3	4 (10,5)	1 (2,5)	0,04
4	3 (7,9)	2 (5,0)	
5	3 (7,9)	0 (0,0)	
Utilisation d'une aiguille atraumatique, n (%)	22 (57,9)	23 (57,7)	0,97
Temps d'application du patch EMLA, médiane [IQR]	50,0 [60,0-70,0]	65,5*[52,5-75]	0,36
Temps d'application du patch EMLA, n (%)			
\geq 60	27 (71,1)	29 (72,5)	0,88

*une donnée manquante

IMC, Indice de Masse Corporelle, PL, Ponction Lombar, AINS, Anti-Inflammatoire Non Steroïdien, PRNA, Polyradiculonevrite Aigue, ENS, Echelle Numerique Simple

Tableau II : Caractéristiques de la population par groupe de randomisation.

Nous ne constatons pas de différence statistiquement significative concernant les scores de douleur et d'anxiété maximale entre les deux groupes (Tableau III). Toutefois 19 patients appartenant au groupe de traitement actif (47,5%) ont rapporté un score de douleur \geq 4 / 10, contre 25 (65,8%) patients du groupe placebo. Ainsi, il n'a

été nécessaire de traiter que 5,46 patients pour éviter une douleur importante chez un patient.

Pour éviter une anxiété importante ($\geq 4/10$) chez un patient, il a été nécessaire d'en traiter seulement 4,25. En effet, 19 (47,5%) patient présentait un score d'anxiété $\geq 4/10$ dans le groupe MEOPA, contre 27 (71,1%) dans le groupe placebo.

Quant au score de satisfaction globale de la procédure il est significativement plus important dans le groupe de traitement actif (Tableau III). La taille d'effet de la satisfaction globale est ainsi dans la fourchette haute d'un effet moyen avec un d de Cohen à 0,7.

	Air (n = 38)	50% N2O-O2 (n = 40)	P
Douleur procédurale maximale, moyenne $\pm \sigma$ Évaluée par ENS (/10)	4,9 \pm 3,0	4,0 \pm 3,0	0,202
Anxiété procédurale maximale, moyenne $\pm \sigma$ Évaluée par ENS (/10)	4,8 \pm 2,9	3,6 \pm 3,8	0,115
Patients acceptant une nouvelle PL dans les mêmes conditions, n (%)	33 (86,8)	38 (92,7)	0,390
Satisfaction globale par ENS (/10) , moyenne $\pm \sigma$ Évaluée par ENS (/10)	7,6 \pm 2,4	8,9 \pm 1,6	0,003

PL, Ponction Lombaire, ENS, Echelle Numerique Simple

Tableau III : Résumé des résultats concernant la douleur, l'anxiété et la satisfaction des patients.

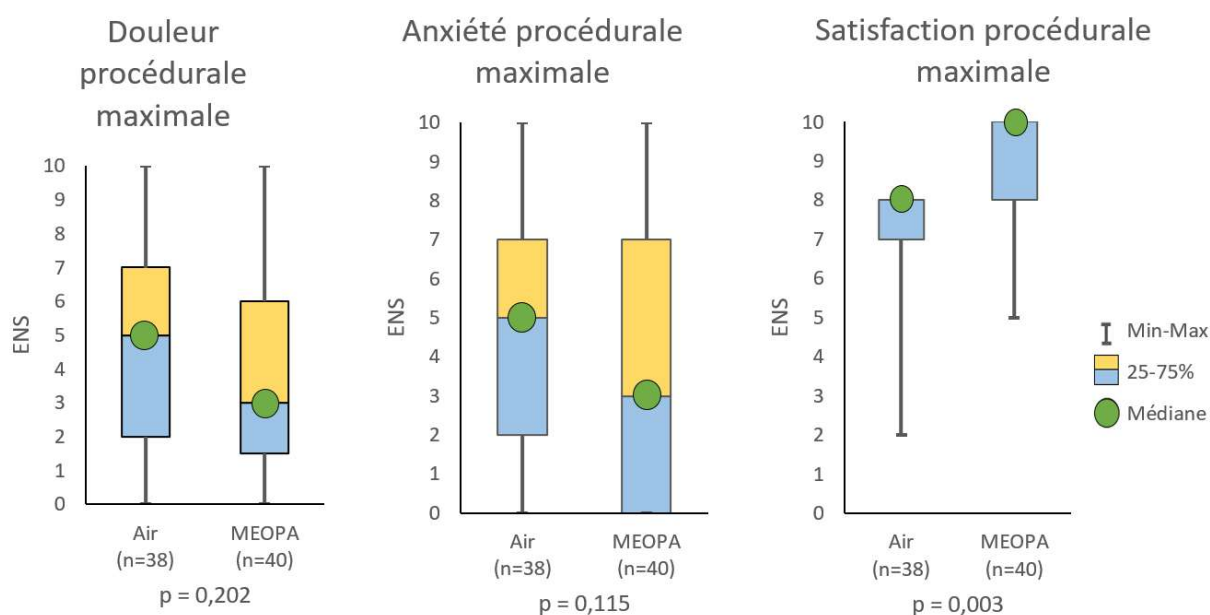


Figure 5 : Représentation graphique des résultats concernant la douleur, l'anxiété et la satisfaction des patients.

La perception du produit délivré à l'aveugle montre que les patients sujets de l'étude et les médecins réalisant la ponction lombaire ont majoritairement deviné sa nature (Figure 5).

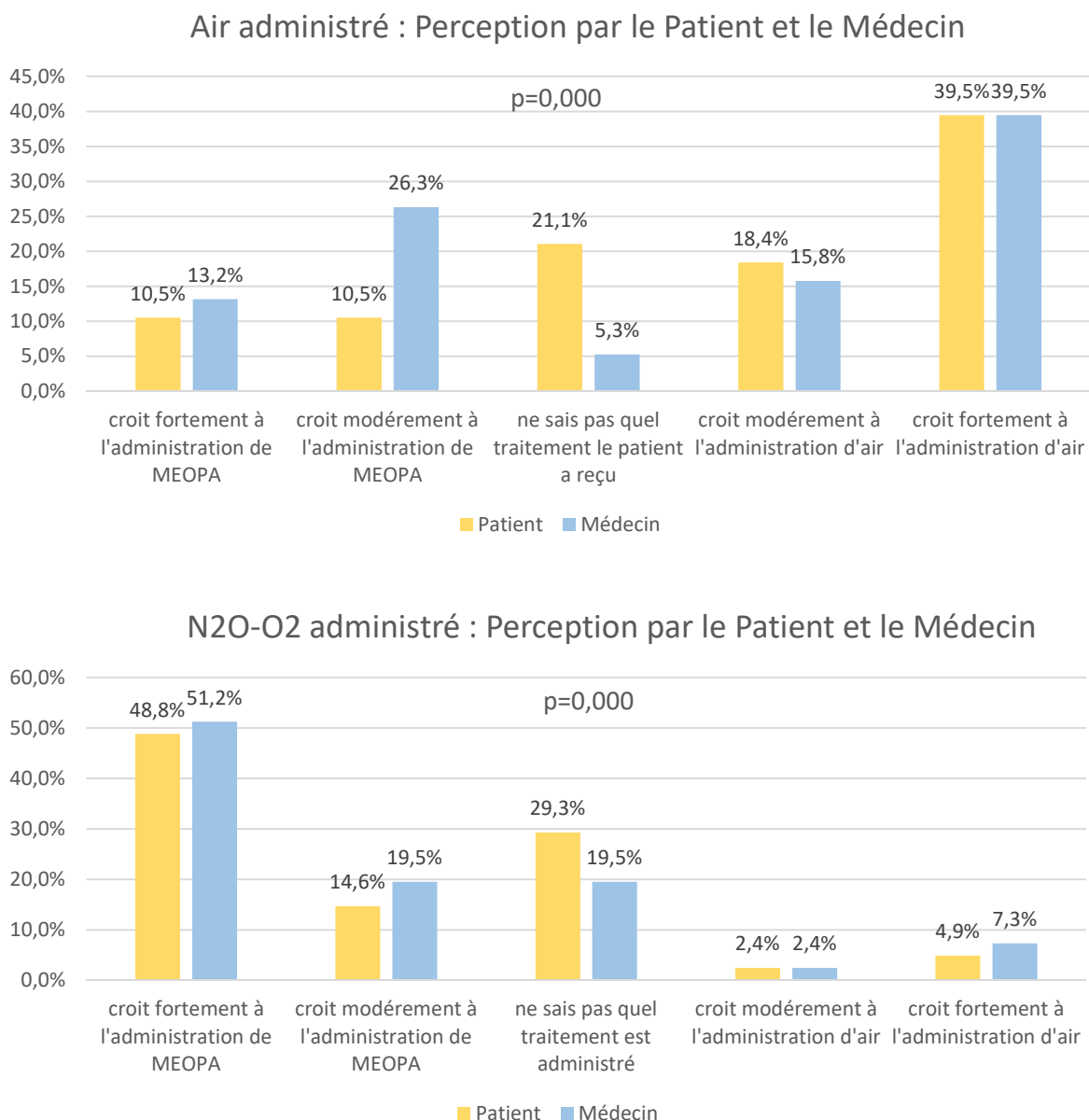


Figure 6 : Représentation de la perception par le patient et le médecin du produit administré en fonction du produit reçu.

Deux tiers des patients ayant reçu du MEOPA et 40% de ceux ayant reçu le placebo ont présenté des effets indésirables mineurs ($P = 0,02$), la différence obtenue entre les deux groupes résulte principalement de la modification des perceptions ($P=0.001$). Les autres effets indésirables sont présentés dans le Tableau IV.

Aucun événement indésirable grave n'était attribuable à l'inhalation de MEOPA.

	Air (n = 38)	50% N2O-O2 (n = 41)	P
Présence d'effets indésirables, n (%)	15 (39,5)	27 (65,9)	0,019
Nausées-vomissements, n (%)	2 (5,3)	6 (14,6)	0,168
Paresthésies, n (%)	6 (15,8)	8 (19,5)	0,665
Sédation excessive, n (%)	0 (0,0)	4 (9,8)	0,067
Modification de la perception sensorielle, n (%)	2 (5,3)	15 (36,6)	0,001
Euphorie, n (%)	0 (0,0)	4 (9,8)	0,067
Agitation, n (%)	1 (2,6)	2 (4,9)	0,529
Sensation d'angoisse, n (%)	7 (18,4)	11 (26,8)	0,373
Autres*, n (%)	2 (5,3)	7 (17,1)	0,030
Présence d'effets indésirables graves, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000

*comprenant : sueurs, céphalées, vertiges, sensation d'oppression du masque, contractions musculaires

Tableau IV : Résumé des effets indésirables.

Concernant le coût de la procédure, sept bouteilles de 5 litres (170x105 Pa 50% N2O-O2) ont été utilisées lors de l'étude. Chacune a été achetée par la pharmacie de l'hôpital, au prix de 31,06 €. En prenant également en compte le coût du masque à usage unique (0,80 €), ainsi que le filtre, les tuyaux et la valve unidirectionnelle (423,11 € pour 150 utilisations), le surcoût de la procédure est d'environ 8€ par patient (TVA comprise).

4. DISCUSSION

L'étude LENOX montre une diminution de la douleur et de l'anxiété ressenties par les patients durant une ponction lombaire non significative statistiquement. Dans sa portée pratique, elle permet de constater une douleur et une anxiété $\leq 4/10$ chez plus de la moitié des patients traités, contre seulement un tiers sous placebo.

De surcroît, elle montre un meilleur vécu du patient durant la ponction, avec une satisfaction globale ayant une taille d'effet se trouvant dans la fourchette haute d'un effet moyen.

Les patients bénéficiant du MEOPA ont présenté plus d'effets indésirables mineurs, mais la différence obtenue entre les deux groupes résulte principalement de la modification des perceptions. Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable grave durant l'étude, confirmant la sécurité d'emploi du MEOPA même dans le contexte de soins urgents.

La douleur provoquée par les soins est trop souvent négligée au regard des enjeux de la guérison, et cela, malgré son impact négatif sur les patients et les soignants. La ponction lombaire fait partie des gestes invasifs les plus douloureux aux urgences (10). Dans ce contexte, l'étude LENOX est la première étude sur l'analgésie permise par le MEOPA lors de la réalisation des PL en service d'urgence pour une population adulte. Nos résultats montrent une diminution moins nette de la douleur qu'en utilisation programmée lors des précédentes études (9) (24) (26).

La différence observée lors de nos résultats, peut s'expliquer par l'environnement anxiogène des urgences (bruits, présence de personnes en souffrance) associé à une détresse personnelle induite par un problème de santé

inattendu entraînant souvent une douleur. Ce qui diffère des PL programmées réalisées en service, effectuées dans un endroit calme, parfois avec une distraction médiatique comme c'était le cas dans les études précédentes. Or les distractions semblent avoir un rôle dans l'efficacité optimale du MEOPA, elle sont à ce titre souvent utilisées en pédiatrie et peuvent se révéler efficaces (26).

De plus, du fait du caractère non programmé du geste et du temps de soin restreint aux urgences, les patients étaient peu préparés à l'intervention. Pourtant, cette préparation semble avoir toute son importance dans le ressenti de la douleur. En effet, lors d'une étude réalisée en oncopédiatrie, la douleur liée à la PL diminuait de manière significative ($P = 0,022$) après la visualisation d'une vidéo montrant et expliquant le geste aux enfants (27).

Enfin, lors de l'utilisation programmée en neurologie (9), un seul praticien expérimenté réalisait les PL, alors que notre étude a fait appel à un nombre important d'exécutants, avec des expériences très variées, notamment durant les gardes, pouvant entraîner un biais de confusion.

Toutefois, une étude prospective randomisée en double aveugle comparant le MEOPA à un placebo dans le contexte de l'urgence a déjà été réalisée en Tunisie, mais dans un contexte d'antalgie de suture cutanée. Elle a réussi à montrer une diminution de l'EVA pendant la procédure de $11,1 \pm 5,8\%$ dans le groupe MEOPA contre $47,8 \pm 13,9\%$ dans le groupe placebo ($p = 0.000$), néanmoins beaucoup de données sur la méthode de cette étude sont manquantes.

Dans les études précédemment réalisées sur l'analgésie des gestes invasifs sous MEOPA, la qualité de l'aveugle n'avait pas été évaluée. Dans l'étude LENOX nous avons porté attention à cette dernière. Nous avons pu observer que les patients de l'étude et les médecins réalisant la ponction lombaire ont majoritairement deviné sa

nature malgré le masquage des produits. Les effets secondaires du protoxyde d'azote tel que la modification des perceptions sensorielles peuvent facilement expliquer ce résultat. Ces propriétés étant inhérentes au médicament, elles ne sont pas contrôlables.

On peut noter également que dans une étude réalisée en service d'oncologie (28), le MEOPA permettait une diminution significative de la douleur lors de gestes invasifs, cependant un écart de seulement 1 point de douleur était recherché, contre 2 dans l'étude LENOX. S'agissant d'un médicament disponible, avec une bonne sécurité d'emploi, bon marché et ayant une rapidité d'action idéale pour un geste invasif rapide, la diminution de seulement un point associé à une meilleure satisfaction du patient pourrait être suffisamment pertinente dans la pratique clinique.

Dans cette hypothèse d'une réduction de 2 points d'ENS, 40 patients par groupe étaient nécessaires, on observe une légère perte de puissance avec 38 patients dans le groupe Air.

Une des limites de cette étude a en effet été la difficulté d'inclusion. Près d'un tiers des patients ayant bénéficié d'une PL diagnostique aux urgences n'ont pas été inclus sans pour autant présenter de critère de non-inclusion. On peut l'expliquer par la mobilisation d'un grand nombre d'intervenants aux urgences et donc la difficulté de les sensibiliser aux études en cours dans le service et de les former (seniors, internes et externes de garde n'appartenant pas au service).

La crise sanitaire liée à l'épidémie de COVID-19, qui a eu cours pendant la période d'inclusion, a ajouté une contre-indication supplémentaire à l'utilisation de médicaments inhalés vis-à-vis du risque d'aérosolisation de particules virales. Elle a également entraîné un allongement de la période d'inclusion par une diminution de

40% de l'activité aux urgences de Clermont-Ferrand dans le secteur conventionnel durant le confinement.

Lors d'une précédente étude (9), le surpoids a été identifié comme un facteur de risque de douleur plus intense lié à la PL. Un IMC élevé est un facteur déterminant de la difficulté et de l'échec de la PL (29). Combiné à la plus grande épaisseur des tissus mous à traverser, il peut expliquer cette augmentation de la douleur. En 2016 près de 2 milliards d'adultes dans le monde étaient en surpoids d'après l'OMS, l'amélioration de la qualité des soins pour cette population est un problème majeur. C'est pourquoi nous avons étudié en analyse multivariée l'influence de l'IMC sur les critères d'évaluation, sans obtenir de résultat pertinent.

De même, LENOX étant la première étude réalisée sans limite d'âge, et connaissant les difficultés de réalisations des PL chez les personnes âgées dues aux variations anatomiques dégénératives de leur rachis lombaire, nous avons essayé de retrouver une influence de l'âge sur les critères de douleur, sans succès.

Ainsi nous n'avons pas pu dégager de profil type de patient pour lequel le MEOPA pourrait être systématiquement utile lors de la réalisation de PL.

Les résultats de l'étude LENOX sont extrapolables à l'ensemble de la population des urgences, à l'exception des patients nécessitant une PL dans le cadre d'une confusion (leur état rendant l'obtention du consentement impossible pour l'étude) et des patients ayant un IMC > à 35.

Concernant les indications de la PL, leur répartition est comparable dans les deux groupes en dehors de l'indication pour céphalées inhabituelles qui est plus importante dans le groupe MEOPA. Cependant la présence de céphalées au moment

de la ponction est quant à elle équilibrée au sein des deux groupes, tout comme l'ENS globale initiale, on peut donc considérer que cela n'a pas d'impact sur l'évaluation de la douleur ou de l'anxiété.

L'étude ne tient pas compte de la prise antérieure d'un traitement antalgique, mais étant donné la durée brève de la procédure, on peut estimer que cela n'a pas de conséquence sur l'antalgie pré et post procédure. En effet, l'ENS initiale étant comparable dans les deux groupes, les antalgiques conventionnels éventuellement pris par les patients n'ont pas le temps de modifier leur perception dans une durée aussi courte.

Il est à noter une augmentation de la consommation du MEOPA et donc de son coût par patient en comparaison avec l'étude réalisée en service de neurologie (9). Le manque de formation du personnel sur l'utilisation appropriée du MEOPA l'explique facilement, mais pose également la question d'une inhalation non optimale par le patient. La mise en place de formation au sein du service, pourrait apporter une amélioration majeure de la prise en charge des douleurs aux urgences, même dans le cadre d'autres indications.

Au cours de l'étude LENOX, on a pu observer que le temps de la procédure et le nombre de tentatives de ponction lombaire étaient inférieurs dans le groupe MEOPA. On peut supposer que le protoxyde d'azote permet une relaxation musculaire plus importante et donc de meilleures conditions de prélèvement. Cela, ajouté à la diminution de la douleur et de l'anxiété du patient, même non significative, peut expliquer une amélioration de son confort et donc de sa satisfaction. En effet, la

diminution de la durée et du nombre de tentative de PL peut également être un signe indirect que la PL s'est mieux déroulée.

Le choix du seuil de douleur et d'anxiété comme critère de jugement peut être trop réducteur. La satisfaction est un phénomène psychologique complexe et multidimensionnel qui ne se réduit pas à la douleur et l'anxiété. Il a déjà été observé que, malgré son effet antalgique limité, de nombreuses femmes enceintes choisissent le MEOPA comme seul analgésique lors du travail, et il a récemment été montré que les déterminants de leur choix et de leur satisfaction sont plus variables qu'on ne le pensait et vont au-delà de l'analgésie (40).

Malgré son utilisation depuis plus d'un siècle, les mécanismes d'action du protoxyde d'azote sont mal connus. Le mécanisme le plus étudié est son action inhibitrice des récepteurs au glutamate type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (30). Certains auteurs suggèrent que les systèmes opioïdes endogènes sont activés par le protoxyde d'azote, mais les résultats obtenus contiennent des contradictions (31) (32).

Des travaux chez l'animal montrent l'implication des enképhalines (33) et des récepteurs du système noradrénergique au niveau des voies inhibitrices descendantes (34). Le canal potassique TREK-1 (35) et d'autres cibles potentielles pourraient également être impliqués dans le mécanisme d'action du MEOPA (36)(37). Récemment il a été prouvé que le protoxyde d'azote pouvait avoir un rôle antidépresseur à action rapide (38) (39), cet effet pourrait être une piste pour expliquer l'amélioration de la satisfaction du patient, indépendamment de l'effet antalgique.

Plusieurs études en pédiatrie suggèrent que le MEOPA serait plus efficace lorsqu'il est associé à l'hypnose (41) (42). Cela peut s'expliquer en partie par une


augmentation de la suggestibilité lors de l'inhalation de protoxyde d'azote (43). Ainsi il pourrait être intéressant d'effectuer une étude vérifiant la synergie d'action entre le MEOPA et l'hypnose chez l'adulte dans le but de bénéficier d'une meilleure antalgie.

Bien qu'un effet antalgique n'ait pas pu être mis en évidence d'un point de vue purement statistique dans notre étude aux urgences, le MEOPA devrait faire partie de l'arsenal thérapeutique à proposer pour un meilleur confort dans les limites de ses contre-indications. Une étude de plus grande ampleur potentiellement multicentrique et sans limite concernant l'IMC du patient pourrait mettre en exergue une meilleure efficacité de ce médicament.

Conclusion

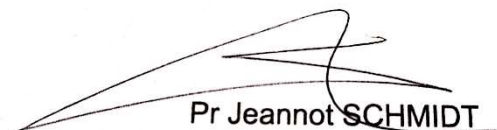
Le MEOPA ne permet pas une diminution statistiquement significative du score de douleur et d'anxiété pendant la ponction lombaire aux urgences. Il offre toutefois une amélioration de la satisfaction globale du patient et permet d'obtenir une douleur et une anxiété $\leq 4/10$ chez plus de la moitié des patients traités contre seulement un tiers sous placebo.

Le Doyen de l'UFR de Médecine,



Pierre CLAVELOU

Clermont-Ferrand, le 20 novembre 2020
Le Président du Jury,



Pr Jeannot SCHMIDT

Références bibliographiques

1. Majed B, Zephir H, Lestavel P, Valette P, Vermersch P. Lumbar punctures : use and diagnostic efficiency in emergency medical departments. 2009;227–35.
2. Moisset X, Ruet A, Brochet B, Planche V, Clavelou P. Prévalence, indications et conditions de réalisation des ponctions lombaires : étude rétrospective sur 6594 actes. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Apr 1;172:A143–4.
3. Ferro JM, Massaro AR, Mas JL. Aetiological diagnosis of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol* [Internet]. 2010;9(11):1085–96. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70251-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70251-9)
4. Davis R, Dalmau J. Autoimmunity, seizures, and status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54(SUPPL. 6):46–9.
5. Lawrence RH. The role of lumbar puncture as a diagnostic tool in 2005 [Internet]. *Crit Care Resusc*. 2005 [cited 2020 Nov 3]. p. 213–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16545048/>
6. Umemura Y, Weill B, Buthorn J, Boire A. NTOX-15. PATIENT PERSPECTIVES ON LUMBAR PUNCTURE. *Neuro Oncol*. 2017;19(suppl_6).
7. 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.
8. Koscielniak-Nielsen Z, Hesselbjerg L, Brushøj J, Jensen MB, Pedersen HS. EMLA patch for spinal puncture. A comparison of EMLA patch with lignocaine infiltration and placebo patch. *Anaesthesia* [Internet]. 1998 Dec [cited 2020 Sep 24];53(12):1218–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10193230/>
9. 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*. 2017;24(1).
10. Singer AJ. Comparison of Patient and Practitioner Assessments of Pain From Commonly Performed Emergency Department Procedures. 1999;(June).
11. Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD). Livre Blanc de la douleur. 2017.
12. Boccard E, Adnet F, Filipovics A, Ricard A. Prise en charge de la douleur chez l'adulte dans des services d'urgences en France en 2010 Pain management in adult patients in emergency care units in France in 2010. 2011;312–9.
13. CP106 - Description de la douleur procédurale dans les services d'urgences traumatologie en France : Etude Dousseur [Internet]. [cited 2020 Oct 13]. Available from: https://www.sfm.u.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2014/donnees/communications/resume/resume_106.htm
14. Abraham A, Breiner A, Katzberg HD, Lovblom LE, Bril V. Ultrasound-assisted lumbar puncture in a neuromuscular clinic has a high success rate and less pain. *Can J Neurol Sci*. 2019;46(1).
15. Evans, David P.1. Evans DP, Tozer J, Joyce M VMC of U-G and L-BLP in IRPJUM 2019;38(3)., Tozer J, Joyce M, Vitto MJ. Comparison of Ultrasound-Guided and Landmark-Based Lumbar Punctures in Inexperienced Resident Physicians. *J Ultrasound Med*. 2019;38(3).
16. Caltagirone R, Raghavan VR, Adelgais 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).

17. 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* [Internet]. 2016 Feb [cited 2018 Jan 29];34(2):269–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26585197>
18. Jebali C, Boukadida L, Ousgi A, Chaabene W, Shili B, Naggara MA, et al. Inhaled nitrous oxide during the make stitches : Randomized double blind prospective study. *Tunis Med*. 2017;95(6).
20. Résumé des caractéristiques du produit - KALINOX 50 %/50 %, gaz médicinal comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cited 2020 Nov 3]. Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67577233&typedoc=R>
21. Hennequin M, Collado V, Faulks D, Koscielny S, Onody P, Nicolas E. A clinical trial of efficacy and safety of inhalation sedation with a 50% nitrous oxide/oxygen premix (Kalinox™) in general practice. *Clin Oral Investig*. 2012;16(2):633–42.
22. Drummond GB, Fisher L, Pumphrey O, Kennedy RR. Direct measurement of nitrous oxide kinetics. In: *British Journal of Anaesthesia*. Oxford University Press; 2012. p. 776–81.
23. Pedersen RS, Bayat A, Steen NP, Jacobsson MLB. Nitrous oxide provides safe and effective analgesia for minor paediatric procedures - A systematic review. *Dan Med J*. 2013;60(6).
24. Liu Q, Chai XM, Zhang JJ, Wang YL, Wang Y, Gao LL, et al. A Fixed Nitrous Oxide and Oxygen Mixture for Analgesia in Children With Leukemia With Lumbar Puncture–induced Pain: A Randomized, Double-blind Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2019;57(6).
25. 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 [Internet]. [Clermont-Ferrand]: FM - UCA - Faculté de Médecine - Clermont-Auvergne ; 2018 [cited 2020 Sep 25]. Available from: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02024280>
26. Zhang G, Hou R, Zhou H, Kong L, Ding Y, Qin R, et al. Improved sedation for dental extraction by using video eyewear in conjunction with nitrous oxide: A randomized, controlled, crossover clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2012 [cited 2020 Dec 8];113(2):188–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22677735/>
27. S. S, M. M, J. J, G. P, E. B, T. W, et al. Procedural pain in lumbar punctures and the impact of preparation in pediatric cancer patients. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2019;40(2).
28. 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.
29. Edwards C, Leira EC, Gonzalez-Alegre P. Residency Training: A failed lumbar puncture is more about obesity than lack of ability. *Neurology* [Internet]. 2015 Mar 10 [cited 2020 Dec 3];84(10):e69–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754807/>
30. Jevtović-Todorović V, Todorović SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benschhoff N, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* [Internet]. 1998 Apr [cited 2020 Dec 7];4(4):460–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9546794/>

31. 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* [Internet]. 1999 Dec 1 [cited 2020 Dec 7];83(3):411–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10568848/>
32. Gillman MA, Lichtigfeld FJ. Pharmacology of psychotropic analgesic nitrous oxide as a multipotent opioid agonist. *Int J Neurosci* [Internet]. 1994 [cited 2020 Dec 7];76(1–2):5–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7960469/>
33. Finck AD, Samaniego E, Ngai SH. Nitrous Oxide Selectively Releases Met5-Enkephalin and Met5-Enkephalin-Arg (6-Phe)7 into Canine Third Ventricular Cerebrospinal Fluid. *Anesth Analg* [Internet]. 1995 Apr 1 [cited 2020 Dec 7];80(4):664–70. Available from: <http://journals.lww.com/00000539-199504000-00003>
34. Fukuhara N, Ishikawa T, Kinoshita H, Xiong L, Nakanishi O. Central noradrenergic mediation of nitrous oxide-induced analgesia in rats. *Can J Anesth* [Internet]. 1998 [cited 2020 Dec 7];45(11):1123–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10021965/>
35. Gruss M, Bushell TJ, Bright DP, Lieb WR, Mathie A, Franks NP. Two-Pore-Domain K⁺ Channels Are a Novel Target for the Anesthetic Gases Xenon, Nitrous Oxide, and Cyclopropane. *Mol Pharmacol*. 2004 Feb;65(2):443–52.
36. Yamakura T, Harris RA. Effects of gaseous anesthetics nitrous oxide and xenon on ligand-gated ion channels: Comparison with isoflurane and ethanol. *Anesthesiology* [Internet]. 2000 Oct 1 [cited 2020 Dec 5];93(4):1095–101. Available from: <http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/93/4/1095/401580/0000542-200010000-00034.pdf>
37. Wakita M, Kotani N, Yamaga T, Akaike N. Nitrous oxide directly inhibits action potential-dependent neurotransmission from single presynaptic boutons adhering to rat hippocampal CA3 neurons. *Brain Res Bull* [Internet]. 2015;118:34–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.09.001>
38. Nagele P, Duma A, Kopec M, Gebara MA, Parsoei A, Walker M, et al. Nitrous oxide for treatment-resistant major depression: A proof-of-concept trial. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2015 [cited 2020 Dec 7];78(1):10–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25577164/>
39. Kalmoe MC, Janski AM, Zorumski CF, Nagele P, Palanca BJ, Conway CR. Ketamine and nitrous oxide: The evolution of NMDA receptor antagonists as antidepressant agents [Internet]. Vol. 412, *Journal of the Neurological Sciences*. Elsevier B.V.; 2020 [cited 2020 Dec 5]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240970/>
40. Richardson MG, Raymond BL, Baysinger CL, Kook BT, Chestnut DH. A qualitative analysis of parturients' experiences using nitrous oxide for labor analgesia: It is not just about pain relief. *Birth* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Nov 26];46(1):97–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033596/>
41. C. C, I. N, J. M, N. F, S. S, L. T, et al. Feasibility and benefits of hypnosis in a pediatric cancer center. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62.
42. de San J, Fulgencio, Roy V, Maudier C, Wood C. TO14 - Soins dentaires sous sédation consciente au mélange oxygène – Protoxyde d'azote (MEOPA) à l'hôpital Robert Debré. *Douleurs Eval - Diagnostic - Trait*. 2004 Nov 1;5:17.
43. Whalley MG, Brooks GB. Enhancement of suggestibility and imaginative ability with nitrous oxide. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;203(4):745–52.

Annexes

Annexe I. Formulaire d'information

FORMULAIRE D'INFORMATION

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

➤ **Promoteur**
C.H.U. de Clermont-Ferrand
58 Rue de Montalembert
63003 Clermont-Ferrand Cedex 1

➤ **Investigateur principal :**

Dr Xavier MOISSET, Neurologue
INSERM U 1107, Neurologie
CHU Gabriel Montpied, 58 rue Montalembert, Service de Neurologie, 63000
Clermont-Fd
e-mail : xmoisset@chu-clermontferrand.fr
fax : 04 73 752 202 ; tel : 04 73 752 200

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à un projet ayant pour but d'améliorer les conditions de réalisation de la ponction lombaire. De nombreux symptômes neurologiques peuvent nécessiter la réalisation de ce geste, pratiqué quotidiennement dans le service d'accueil des urgences. Il consiste à récupérer du liquide cérébro-spinal (le liquide qui entoure le cerveau et la moelle épinière) afin de l'analyser. Pour cela, une aiguille très fine est introduite dans le bas du dos, entre 2 vertèbres lombaires. Pour réduire les sensations, un patch d'anesthésique local peut être appliqué sur la peau ; celui-ci peut ne pas être appliqué si la ponction doit être réalisée dans l'heure.

Le but de ce projet est de combiner cette prise en charge habituelle déjà performante, avec une autre méthode visant à diminuer l'anxiété et la douleur. En respirant dans un masque un gaz particulier (protoxyde d'azote), la douleur est diminuée. Ce gaz est utilisé quotidiennement pour effectuer des soins inconfortables chez l'enfant, et commence à

l'être chez l'adulte. Il est tout particulièrement utilisé aux urgences pour d'autres gestes douloureux. Le but est donc de voir le bénéfice supplémentaire apporté par ce gaz, par rapport à la prise en charge standard.

Des effets indésirables peuvent survenir au cours de l'inhalation de ce gaz : nausées-vomissement, fourmillements, sédation excessive, modification de la perception sensorielle, euphorie, agitation voire sensation d'angoisse. Ces effets ne sont pas constants et disparaissent dans les minutes qui suivent l'arrêt de l'inhalation du mélange.

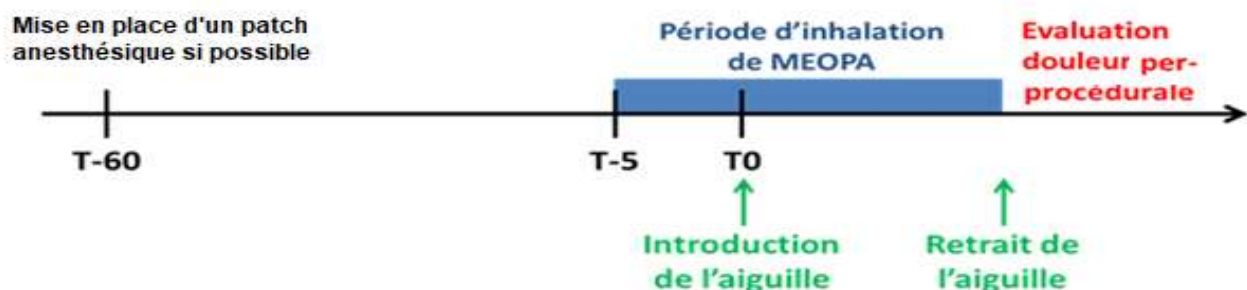
L'inhalation de ce gaz se fera à l'aide d'un masque étanche, et débutera plusieurs minutes avant la ponction lombaire permettant un premier contact et une habitude. L'inhalation se fera à l'aide d'un intervenant s'assurant de la bonne étanchéité du masque et du bon déroulement de la procédure.

Si vous acceptez de participer à cette étude, un tirage au sort sera effectué pour vous allouer l'un des 2 traitements. La moitié des volontaires bénéficiera du protoxyde d'azote tandis que l'autre moitié sera installée exactement de la même façon, mais respirera de l'air dans le masque. Vous ne serez pas informé du type de gaz que vous respirerez (protoxyde d'azote ou air).

A la fin de la ponction lombaire, vous devrez noter entre 0 et 10 (0 voulant dire « Pas du tout » et 10 « l'intensité la plus forte imaginable ») votre douleur maximale ressentie durant la ponction.

Votre participation à cette étude ne dépassera pas plus de 3 heures.

Schéma du déroulement de l'étude :



Votre participation à cette recherche n'engendrera pour vous aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous auriez dans le suivi habituel de cette maladie. Toutefois, pour pouvoir participer à cette recherche vous devez être affilié(e) ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale, et ne pas être placé sous une mesure de protection juridique (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice).

Le CHU de Clermont-Ferrand, qui organise cette recherche en qualité de promoteur, a contracté une assurance conformément aux dispositions législatives, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles (SHAM, contrat n°147161). Dans le cas où votre état de santé serait altéré du fait de votre participation à l'étude, conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, vous seriez en droit de recevoir des dédommagements dans le cadre de ce contrat d'assurance spécifique.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes le/...../..... ainsi que l'autorisation préalable de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et Produits de Santé.

Il est possible que cette recherche soit interrompue, si les circonstances le nécessitent, par le promoteur ou à la demande de l'autorité de santé.

Dans le cadre de cette recherche, le CHU de Clermont-Ferrand est responsable de la mise en œuvre du traitement de données à caractère personnel. Ce traitement informatique a pour but d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté.

Le fondement juridique, au regard de l'article 6 du RGPD (Règlement Général sur la Protection des Données) est l'intérêt légitime du promoteur à mettre en œuvre le traitement de données médicales à des fins de recherche scientifique (article 9.2 du RGPD).

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie nécessaires pour la recherche seront transmises au Promoteur, ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger.

Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises, à d'autres entités du CHU de Clermont Ferrand.

Les données seront conservées au minimum 15 ans après la fin de la recherche, selon les dispositions légales en vigueur.

Conformément aux dispositions de la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de limitation du traitement de vos données. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Conformément à l'article 17.3 du RGPD, les données recueillies préalablement au retrait du consentement, le cas échéant, ne pourront pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche.

Pour exercer ces droits ou pour toute question sur le traitement de vos données, vous pouvez contacter notre délégué à la protection des données : CHU de Clermont-Ferrand – Direction de la Qualité – Gestion des Risques et Droits des Usagers – 58 rue Montalembert – 63003 Clermont-Ferrand cedex 1 (ou dpd@chu-clermontferrand.fr)

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits Informatique et Libertés ne sont pas respectés ou que le dispositif de contrôle d'accès n'est pas conforme aux règles de protection des données, vous pouvez adresser une réclamation auprès de la CNIL par courrier.

Annexe II. Formulaire de consentement

**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT DE PARTICIPATION A UNE
RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE**

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

Investigateur principal ou coordonnateur :

Dr Xavier MOISSET, Neurologue
INSERM U 1107, Neurologie
CHU Gabriel Montpied, 58 rue Montalembert, Service de Neurologie
63000 Clermont-Ferrand
e-mail : xmoisset@chu-clermontferrand.fr
fax : 04 73 752 202 ; tel : 04 73 752 200

Je soussigné(e)

M^{me}, M^{lle}, M. (*ayer les mentions inutiles*) (*nom, prénom*).....

Né(e) le

Demeurant.....

Déclare :

- que le Docteur (*nom, prénom, téléphone*) m'a proposé de participer à l'étude sus nommée,
- qu'il m'a expliqué en détail le protocole,
- qu'il m'a notamment fait connaître :
 - l'objectif, la méthode et la durée de l'étude
 - les contraintes et les risques potentiels encourus
 - mon droit de refuser de participer et en cas de désaccord de retirer mon consentement à tout moment
 - mon obligation d'inscription à un régime de sécurité sociale
 - que, si je le souhaite, à son terme, je serais informé(e) par le médecin investigateur de ses résultats globaux
 - que le Comité de Protection des Personnes a émis un avis favorable en date du/../..
 - que l'ANSM a délivré une autorisation pour cette étude.
 - que dans le cadre de cette étude le promoteur, le CHU de Clermont-Ferrand, a souscrit à une assurance couvrant cette recherche.
- que j'ai répondu en toute bonne foi aux questions concernant mon état de santé et ma participation à d'autres études,
- que je ne suis pas placé sous une mesure de protection juridique (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice).

Les informations relatives à l'étude recueillies par l'investigateur sont traitées confidentiellement. J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche puissent faire l'objet d'un traitement informatisé anonyme. J'ai bien noté que les droits d'accès, de rectification, d'opposition et de limitation du traitement des données prévus par la loi informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée s'exercent à tout moment auprès du médecin qui me suit dans le cadre de la recherche et

qui connaît mon identité ou du délégué de protection des données du promoteur dont les coordonnées sont mentionnées dans la note d'information qui m'a été remise.

Après avoir discuté librement et obtenu réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à cette recherche impliquant la personne humaine dans les conditions précisées dans le formulaire d'information et de consentement.

Nom et prénom du patient :

.....

Date :...../...../.....

Signature

Précédée de la mention « Lu et compris » :

Ce document est à réaliser en 2 exemplaires originaux, dont le premier doit être gardé 15 ans par l'investigateur, un autre remis à la personne donnant son consentement.

Nom de l'investigateur :

.....

Date :...../...../.....

Signature :

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

|_| / |_|

Nom / Prénom

- 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)

Promoteur :

CHU de Clermont-Ferrand
58 Rue Montalembert
63000 Clermont-Ferrand



5. Consentement éclairé

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

6. Démographie

Date de naissance (<i>jj/mm/aaaa</i>) → Age	_ _ _ / _ _ _ /19 _ _ _ → _ _ _ ans
Taille cm
Poids kg
IMC

7. Renseignements cliniques

Antécédent de PL	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, année : et indication :
Autres antécédents notables (dont lombalgies chroniques)	
Traitements (notamment antalgiques et anxiolytiques des 24 dernières heures)	
Indication de la PL	<input type="checkbox"/> Céphalées inhabituelles <input type="checkbox"/> Bilan de PRNA <input type="checkbox"/> Bilan de vascularite cérébrale <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, sauvegarde)	<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 (dont confusion)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Instabilité hémodynamique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Impossibilité d'attendre les résultats du bilan de coagulation	<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. Avez-vous mal ou avez-vous eu mal dans le bas du dos dans les 24 dernières heures ?

Oui

Non

2. Si oui, quelle est votre douleur actuelle en bas du dos, dans la position nécessaire pour la réalisation de 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

3. Entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux votre douleur actuelle de manière générale ?

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

4. 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

Durée de pose du patch EMLA :

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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Paresthésies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Sédatation excessive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Modification de la perception sensorielle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Euphorie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Agitation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Sensation d'angoisse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Autres : ...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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 (Conseil national de l'ordre des médecins)

Au moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue 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 les 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(e) et méprisé(e) 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 moeurs 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.

Mélessandre NICOT

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Mélissandre NICOT', written in a cursive style with a long horizontal stroke at the end.

Lumbar puncture in Emergency under Nitrous Oxide (LENOX) : a randomised, placebo-controlled trial

Résumé :

CONTEXTE La ponction lombaire (PL) est un acte invasif réalisé quotidiennement aux urgences. Soulager la douleur induite par les soins est une priorité pour le confort du patient. Le mélange équimolaire oxygène-protoxyde d'azote (MEOPA) est un gaz anxiolytique et antalgique avec une facilité d'utilisation intéressante en urgence. Démontrée en pédiatrie et pour la réalisation de PL programmées, son efficacité n'a jamais été étudiée aux urgences chez l'adulte.

OBJECTIF Evaluer l'efficacité antalgique de l'administration de MEOPA lors de la réalisation de PL à visée diagnostique aux urgences adultes.

METHODE Essai thérapeutique prospectif contrôlé randomisé en double aveugle à deux bras parallèles comparant le MEOPA à un placebo. Il a été réalisé dans le service des urgences du CHU de Clermont- Ferrand auprès d'adultes capables et naïfs de MEOPA ayant un $IMC \leq 35$. Un anesthésiant topique (EMLA) était appliqué. Le critère d'évaluation principal était le niveau de douleur maximal ressenti par le patient pendant la procédure. Le niveau d'anxiété maximal et de satisfaction globale étaient également étudiés. L'outil de mesure était une échelle numérique simple (0-10).

RESULTATS L'analyse a été réalisée en intention de traiter sur 79 patients randomisés. La douleur maximale était de $4,9 \pm 3,0$ pour les 38 patients recevant de l'air et de $4,0 \pm 3,0$ pour les 41 recevant le MEOPA ($P=0,202$). L'anxiété maximale était $4,8 \pm 2,9$ contre $3,6 \pm 3,8$ ($P=0,115$). La satisfaction globale était cependant de $8,9 \pm 1,6$ dans le bras MEOPA contre $7,6 \pm 2,4$ au sein du bras air ($P=0,003$). Il était nécessaire de traiter 5,46 patients pour éviter une douleur modérée ($\geq 4/10$) chez l'un d'entre eux.

CONCLUSION Le MEOPA ne permet pas une diminution statistiquement significative du score de douleur et d'anxiété pendant la ponction lombaire aux urgences. Cependant il offre une amélioration de la satisfaction globale du patient et permet d'obtenir une douleur et une anxiété ≤ 4 chez plus de la moitié des patients traités contre un tiers sous placebo.

Mots-clés :

- Ponction lombaire
- MEOPA
- Protoxyde d'azote
- Service d'urgence
- Analgésie
- Douleur
- Anxiété
- Douleur induite par les soins