

COPACAMU 2016

JEUDI 17 & VENDREDI 18 MARS
HOPITAL DE LA TIMONE, MARSEILLE

15^{ES} JOURNÉES MÉDICALES
13^{ES} JOURNÉES INFIRMIÈRES
DU COLLÈGE PACA DE
MÉDECINE D'URGENCE



10h00

CONFÉRENCE MÉDICALE

Modérateurs : Vanessa HO & Michael LEJWI

**Gestion de la douleur traumatique en Urgence
par voie intra-nasale.**



Fabien LEMOËL
PH du pôle Urgences-SAMU-SMUR, CHU de Nice
Responsable médical UF 1635 - SAUV



CONFLITS D'INTÉRÊT

Intervenant lors d'EPU organisés par TELEFLEX®

POURQUOI S'INTÉRESSER À L'ANALGÉSIE INTRANASALE ?



Photo : Nouvelle République



EN CAS D'ACCÈS VEINEUX DIFFICILE...

POURQUOI S'INTÉRESSER À L'ANALGÉSIE INTRANASALE ?



EN MILIEU PÉRILLEUX / DIFFICILE / FROID EXTRÊME

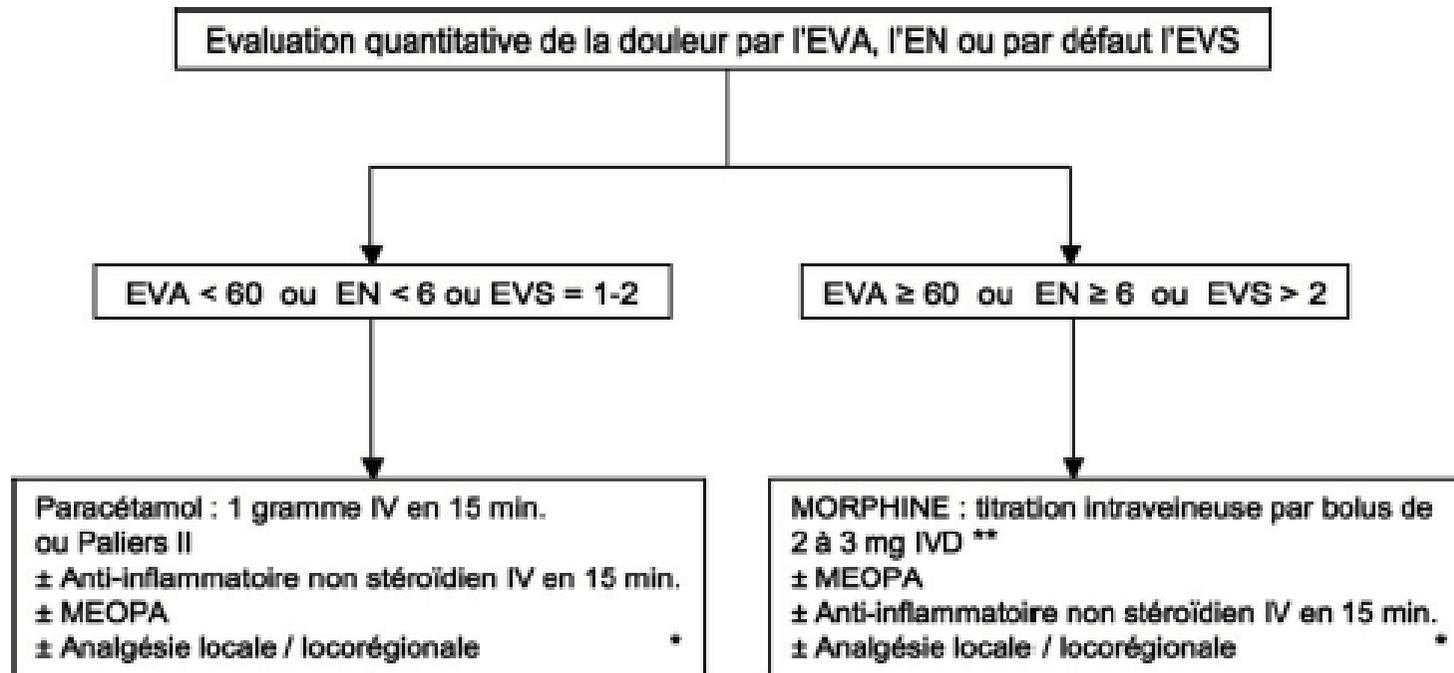
POURQUOI S'INTÉRESSER À L'ANALGÉSIE INTRANASALE ?



DANS UN SERVICE BONDÉ ?

POURQUOI S'INTÉRESSER À L'ANALGÉSIE INTRANASALE ?

**Recommandations formalisées d'experts 2010 :
sédation et analgésie en structure d'urgence**



CONNAÎTRE LES RECOMMANDATIONS...

POURQUOI S'INTÉRESSER À L'ANALGÉSIE INTRANASALE ?

TIMELY PAIN MANAGEMENT IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

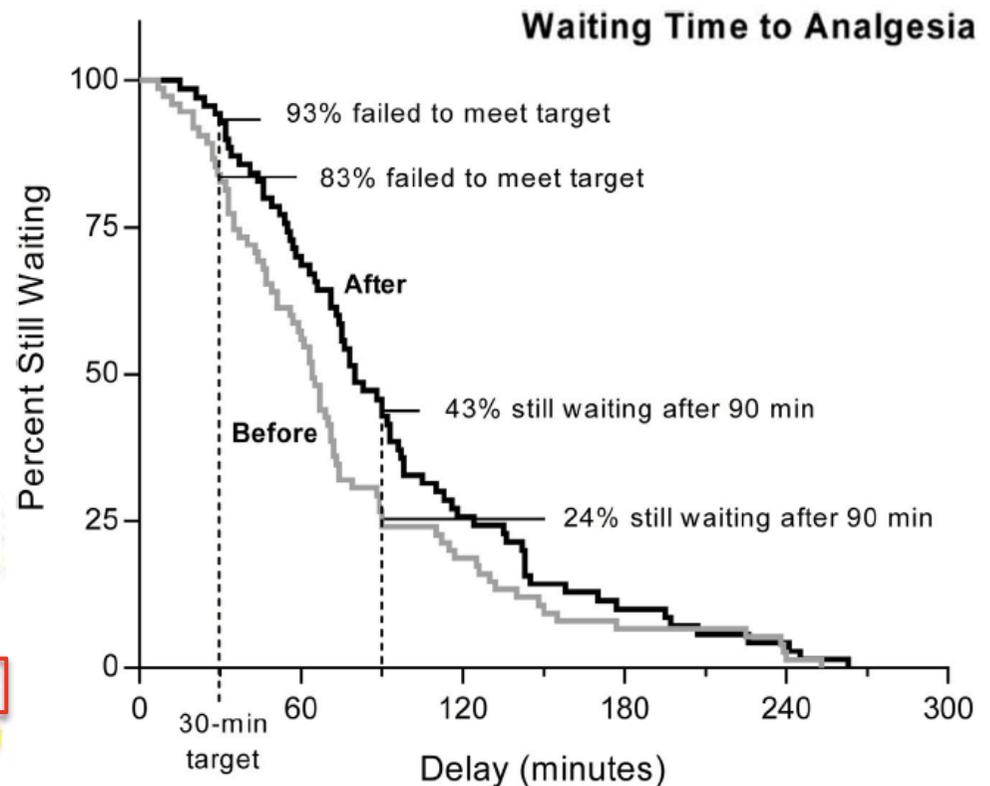
Patricia A. Patrick, DRPH,*† Barry M. Rosenthal, MD,†† Carina A. Iezzi, PHD,§ and Donald A. Brand, PHD*†

The Journal of Emergency Medicine, Vol. ■, No. ■, pp. 1-7, 2014
 Copyright © 2014 Elsevier Inc.
 Printed in the USA. All rights reserved
 0736-4679/\$ - see front matter

Etude avant / après
 mise en place en mars 2010
 d'un rappel de bonnes pratiques :
 « les patients ayant une douleur
 sévère (EN>8/10) doivent recevoir
 un antalgique dans les 30 minutes
 après leur arrivée »

Median total waiting
 time from triage to analgesic administration increased
 from 64 to 80 min ($p = 0.01$)

occurred because patient volume increased during the after
 period—from 973 to 1058 adult visits per week, an 8.7%
 increase—with no change in the number of beds, chairs,
 nurses, or physicians.



...ET ESSAYER DE LES FAIRE APPLIQUER

POURQUOI S'INTÉRESSER À L'ANALGÉSIE INTRANASALE ?

TIMELY PAIN MANAGEMENT IN THE EMERGENCY DEPARTMENT

Patricia A. Patrick, DRPH,*† Barry M. Rosenthal, MD, †† Carina A. Iezzi, PHD, § and Donald A. Brand, PHD*†

The Journal of Emergency Medicine, Vol. ■, No. ■, pp. 1-7, 2014
Copyright © 2014 Elsevier Inc.
Printed in the USA. All rights reserved
0736-4679/\$ - see front matter

Etude avant / après
mise en place en mars 2010
d'un rappel de bonnes pratiques :
« les patients ayant une douleur
sévère (EN>8/10) doivent recevoir
un antalgique dans les 30 minutes
après leur arrivée »

Median total waiting
time from triage to analgesic administration increased
from **64 to 80 min** ($p = 0.01$)

occurred because **patient volume increased during the after
period—from 973 to 1058 adult visits per week, an 8.7%
increase**—with no change in the number of beds, chairs,
nurses, or physicians.

...ET ESSAYER DE LES FAIRE APPLIQUER

Bioethics. 2016 Mar;30(3):195-202. doi: 10.1111/bioe.12170. Epub 2015 Jun 24.

Why is Pain Still Under-Treated in the Emergency?

Carter D, Sendziuk P, Elliott JA, Braunack-Mayer A.

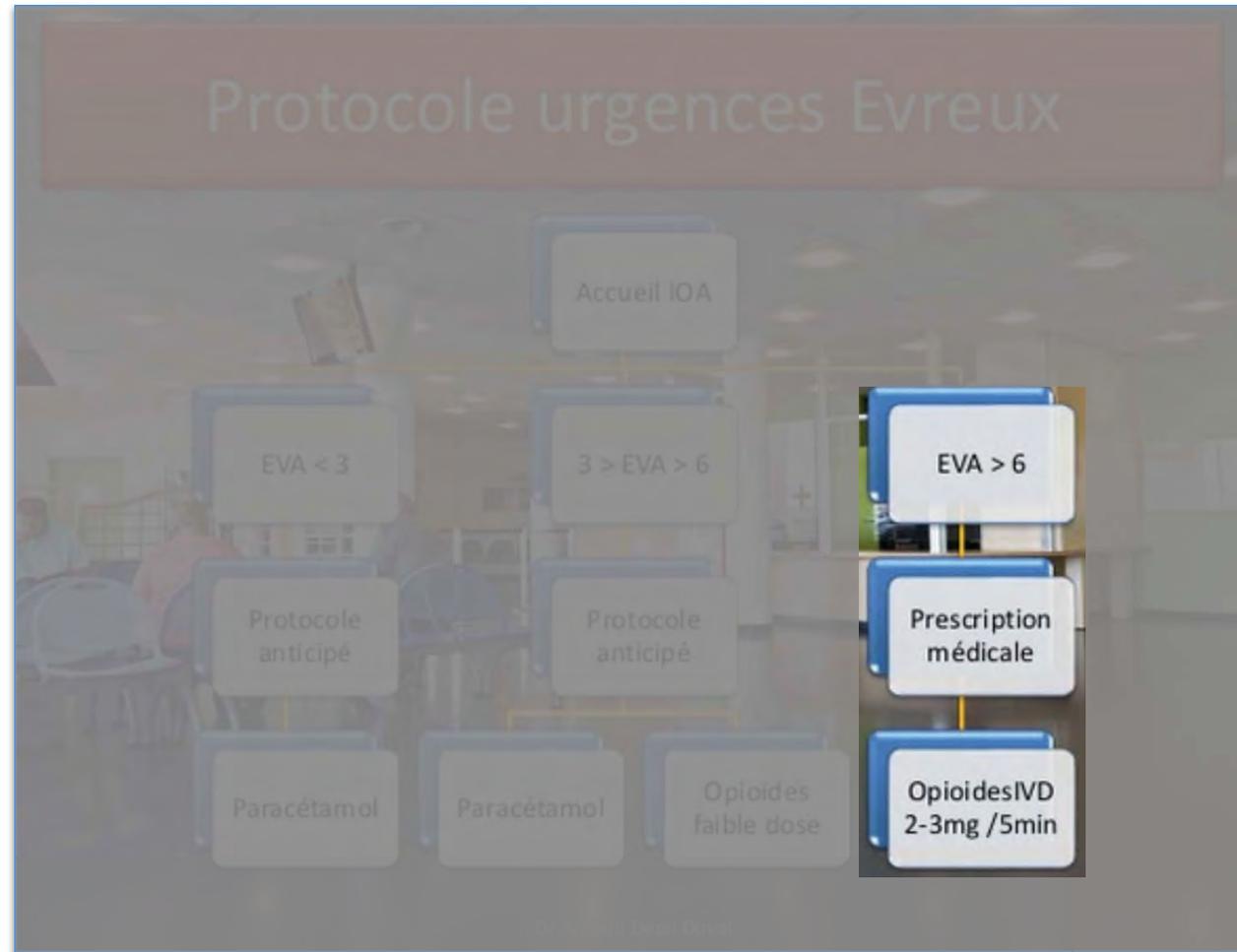
Oligoanalgesia in
Seupaul RA.
Ann Emerg Med. 1989 Nov;
Am J Emerg Med. 1989 Nov;
Oligoanalgesia in the
Wilson JE¹, Pendleton
Oligoanalgesia in blunt geriatric trauma.
Quattromani E, Normansell D, Storkan M, I
J Emerg Med. 2015 Jun;48(6):653-9. doi: 10.1016
pediatric patients.

POURQUOI S'INTÉRESSER À L'ANALGÉSIE INTRANASALE ?



UN DES DÉTERMINANTS DE L'OLIGOANALGÉSIE...

POURQUOI S'INTÉRESSER À L'ANALGÉSIE INTRANASALE ?



ON CHERCHE À S'AMÉLIORER

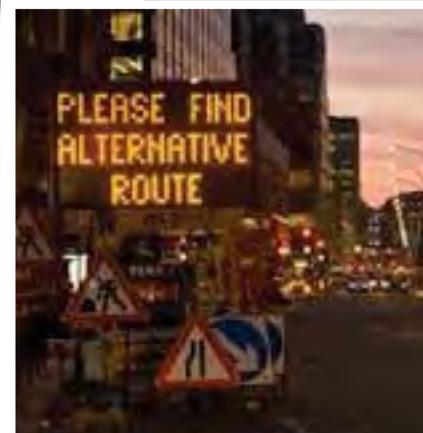
POURQUOI S'INTÉRESSER À L'ANALGÉSIE INTRANASALE ?

Medscape EMERGENCY MEDICINE

Medscape Emergency Medicine > Ask the Experts

Should Emergency Department Nurses Initiate **Intravenous Opioids at Triage?**

Seraev M. Motov, MD



ON CHERCHE À S'AMÉLIORER

POURQUOI S'INTÉRESSER À L'ANALGÉSIE INTRANASALE ?

- ~~Per Os~~
- ~~Transdermique~~
- ~~Intra osseuse~~
- ~~Transpulmonaire (N₂O) (peu efficace sur la douleur sévère)~~
- ~~Intra musculaire (délai d'action et dose non maîtrisée + risque d'AEV)~~
- ~~Sublinguale (délai d'action > 20 min)~~



Drug Deliv. 2006 Jul-Aug;13(4):269-76.

Oral transmucosal fentanyl citrate: overview of pharmacological and clinical characteristics.

Mystakidou K¹, Katsouda E, Parpa E, Vlahos L, Tsiatas ML.

QUELLE VOIE NON-INVASIVE POUR LA DOULEUR SÉVÈRE ?

POURQUOI S'INTÉRESSER À L'ANALGÉSIE INTRANASALE ?

Fundam Clin Pharmacol. 1997;11(2):133-7.

Pharmacokinetics of intrarectal nalbuphine in children undergoing general anaesthesia.

Bessard G, Alibeu JP, Cartal M, Nicolle E, Serre Debeauvais F, Devillier P.

Nalbuphine 0,3 mg/kg intrarectale :

T_{max} : 25 min

mais variabilité interindividuelle importante

(1^{er} passage hépatique variable)

et agoniste-antagoniste

donc effet plafond + relais problématique avec un agoniste pur

...versus...

Fentanyl 1,5 µg/kg intranasal :

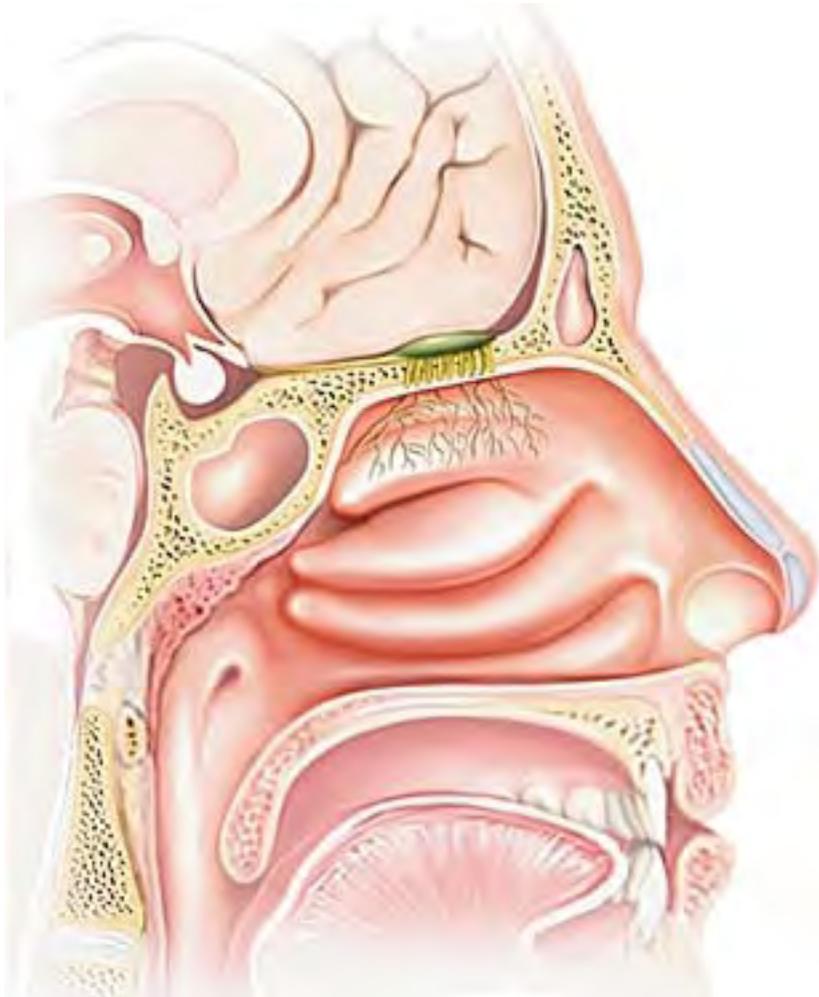
T_{max} : 10 min

(et pas de 1^{er} passage hépatique)



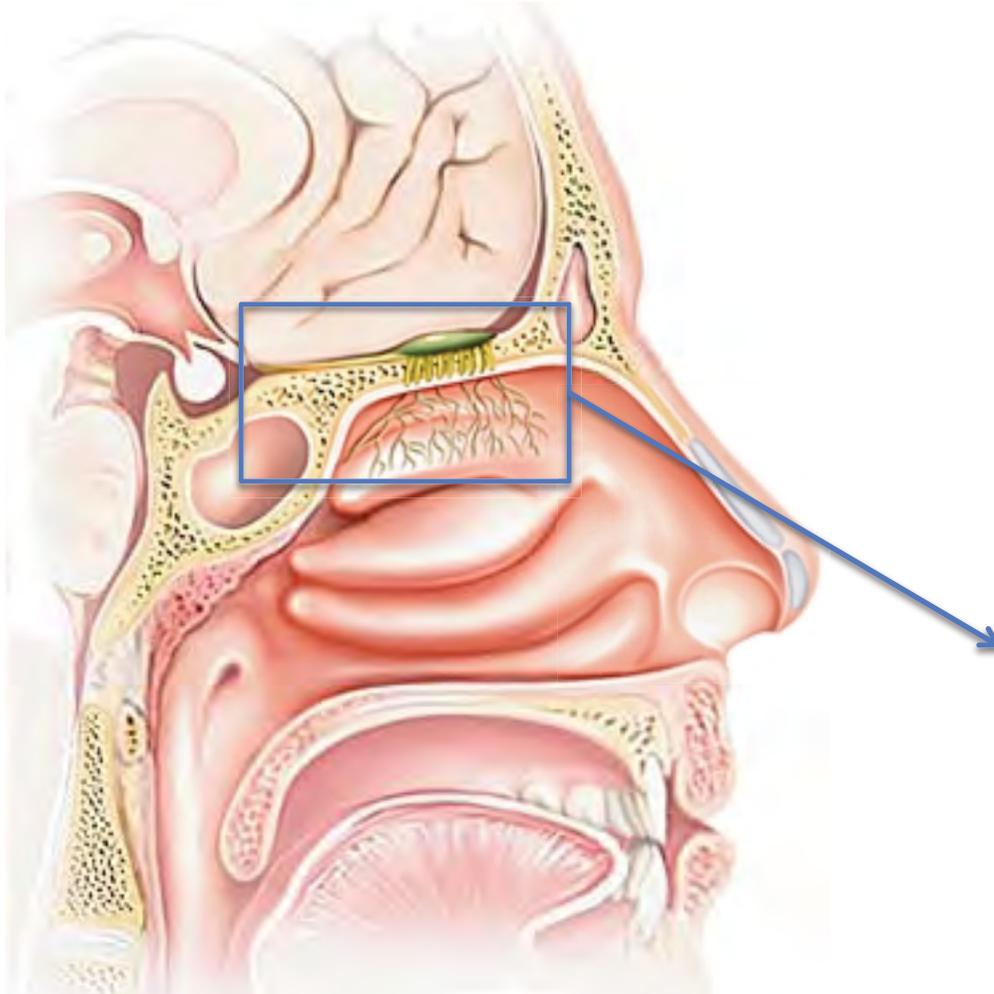
QUELLE VOIE NON-INVASIVE POUR LA DOULEUR SÉVÈRE ?

ANATOMIE ET PHARMACOCINÉTIQUE DE LA VOIE INTRANASALE



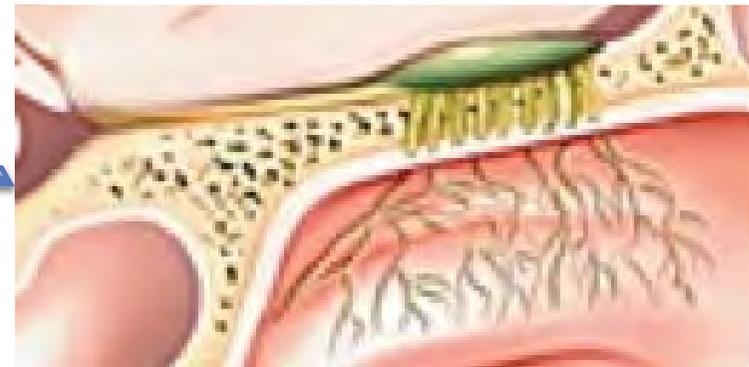
DANS LE VIF DU SUJET...

ANATOMIE ET PHARMACOCINÉTIQUE DE LA VOIE INTRANASALE



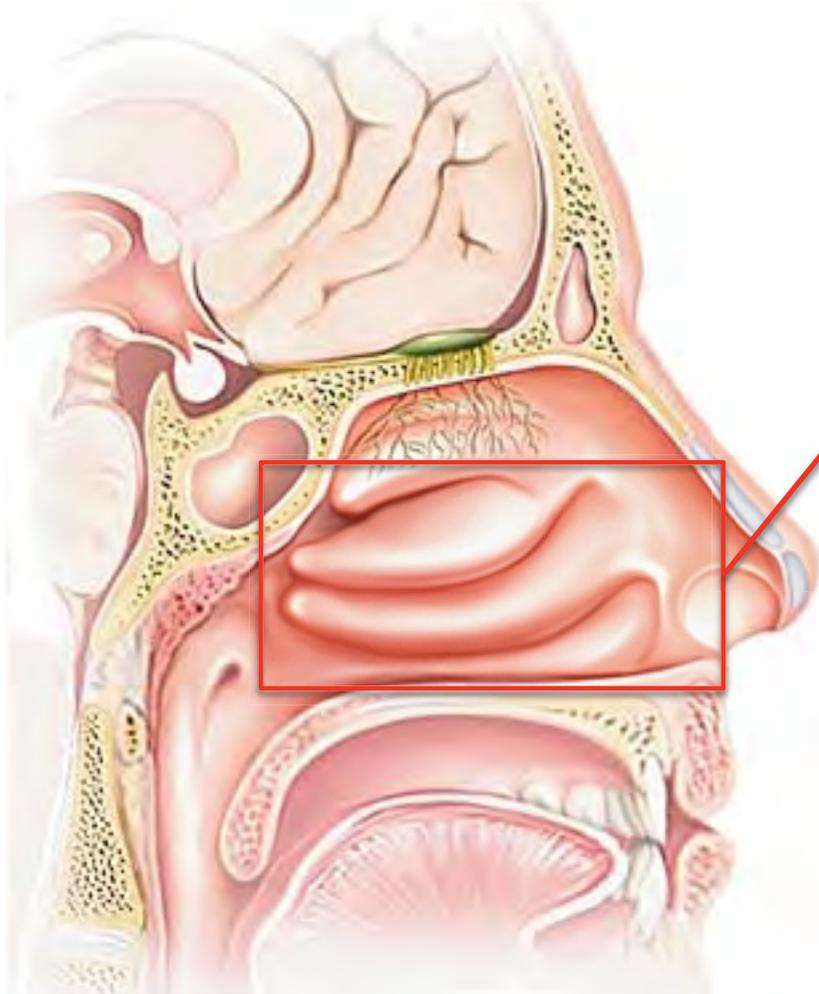
ÉPITHÉLIUM OLFACTIF

≈ 15 cm²



DANS LE VIF DU SUJET...

ANATOMIE ET PHARMACOCINÉTIQUE DE LA VOIE INTRANASALE



MUQUEUSE RESPIRATOIRE NASALE

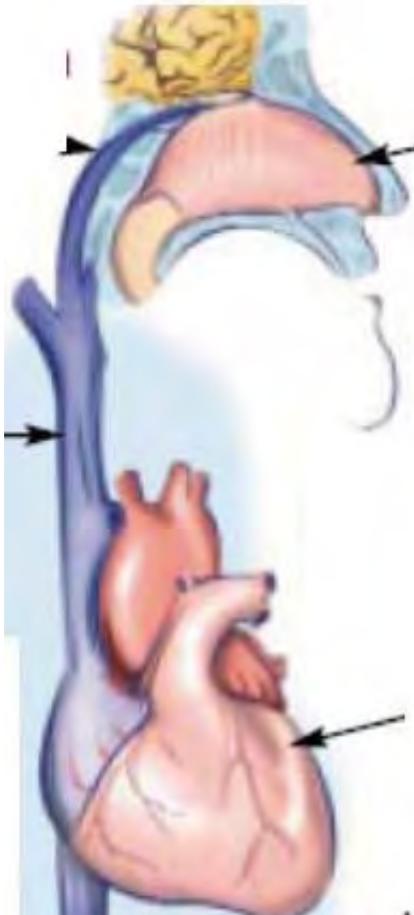
120 à 150 cm²

Bonne perméabilité

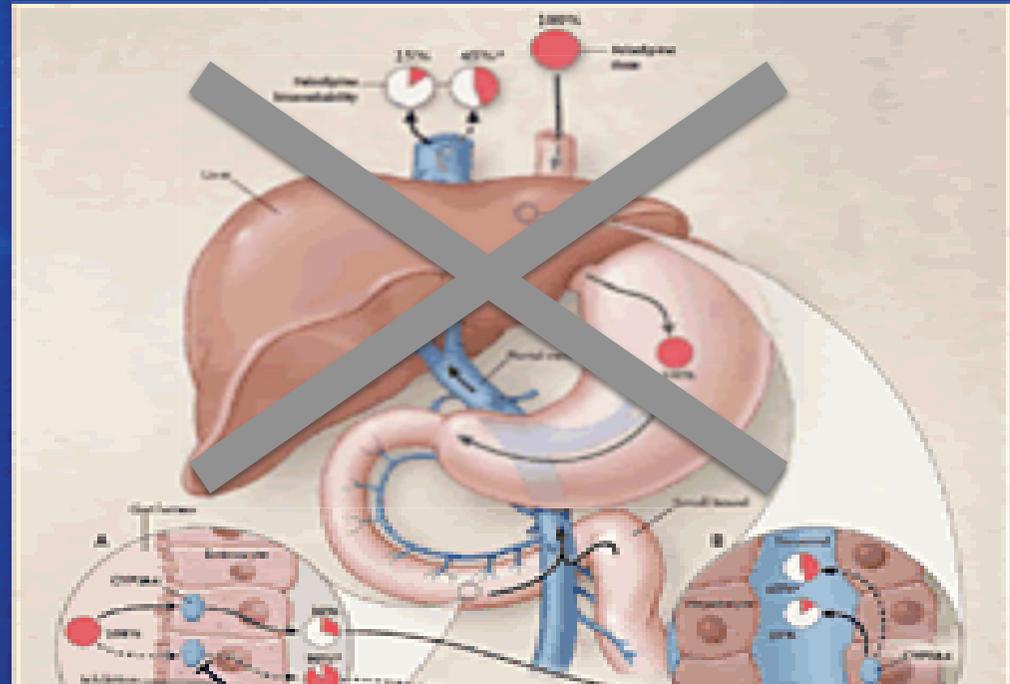
Très richement vascularisée

DANS LE VIF DU SUJET...

ANATOMIE ET PHARMACOCINÉTIQUE DE LA VOIE INTRANASALE

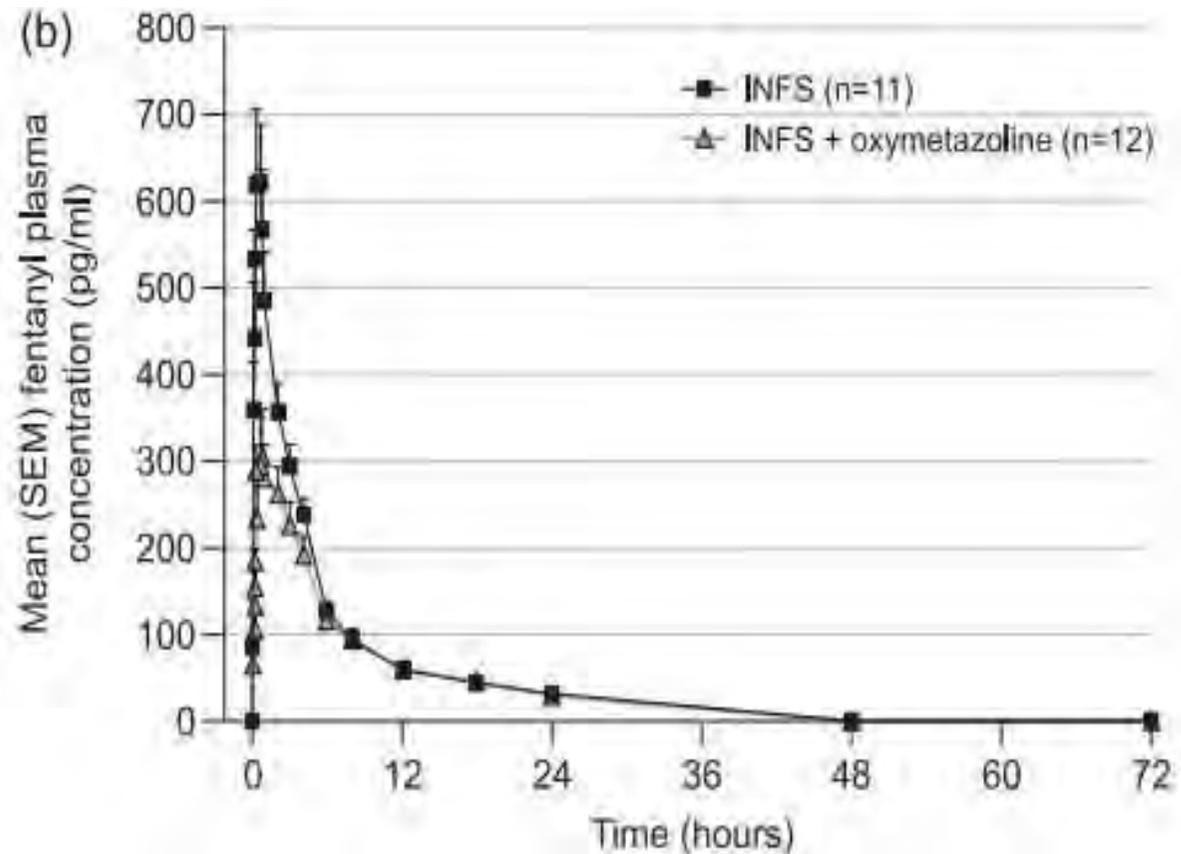


First-Pass Metabolism After Oral Administration of a Drug



PAS D'EFFET DE PREMIER PASSAGE HÉPATIQUE

ANATOMIE ET PHARMACOCINÉTIQUE DE LA VOIE INTRANASALE



LA TAILLE N'IMPORTE PAS,

L'OBSTRUCTION OU LES VASOCONSTRICTEURS SI :

DIMINUTION DE L'ABSORPTION

ANATOMIE ET PHARMACOCINÉTIQUE DE LA VOIE INTRANASALE

Pharmacol Ther. 2012 Jun;134(3):366-79. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.03.003. Epub 2012 Mar 23.

Intranasal drug delivery: an efficient and non-invasive route for systemic administration: focus on opioids.

Grassin-Delyle S, Buenestado A, Naline E, Faisy C, Blouquit-Laye S, Couderc LJ, Le Guen M, Fischler M, Devillier P.

Si PM < 300 Da : absorption IN très rapide

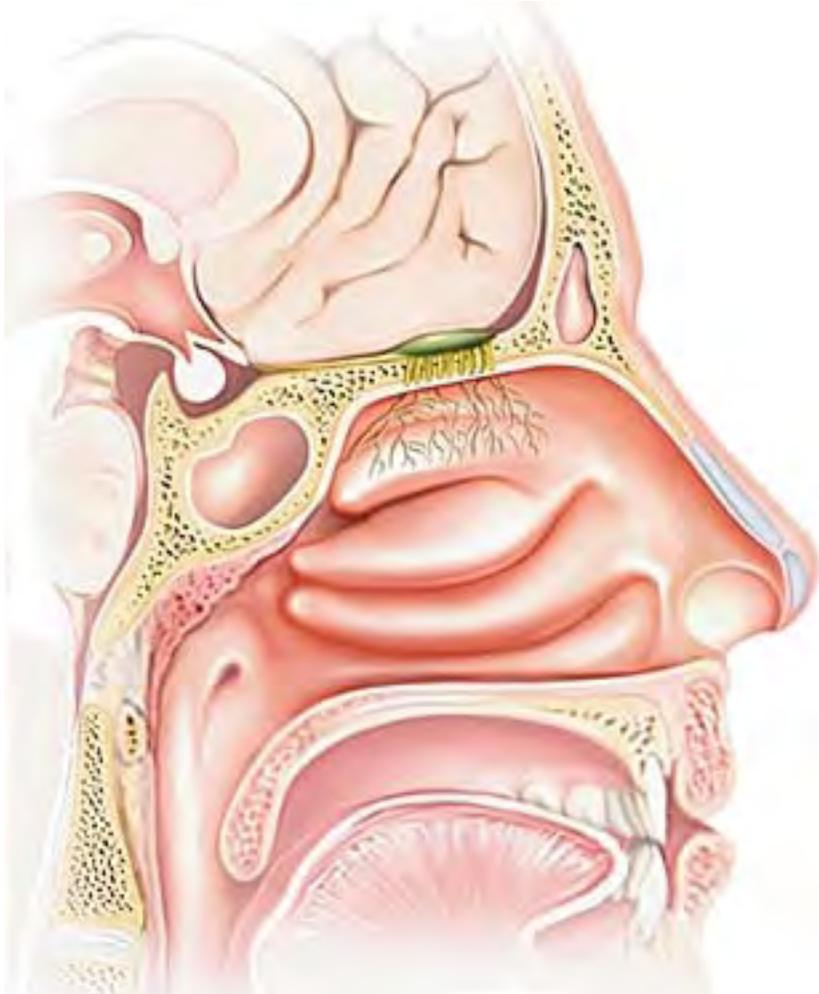
Si PM > 1 kDa : absorption IN très lente, et biodisponibilité très faible

Entre 300 et 1000 Da :

plus la molécule sera liposoluble, meilleure sera l'absorption IN

LES CARACTÉRISTIQUES DES MOLÉCULES

ANATOMIE ET PHARMACOCINÉTIQUE DE LA VOIE INTRANASALE



ELLE EST TRÈS VARIABLE :

≈ 20% pour la morphine

≈ 40% pour la kétamine

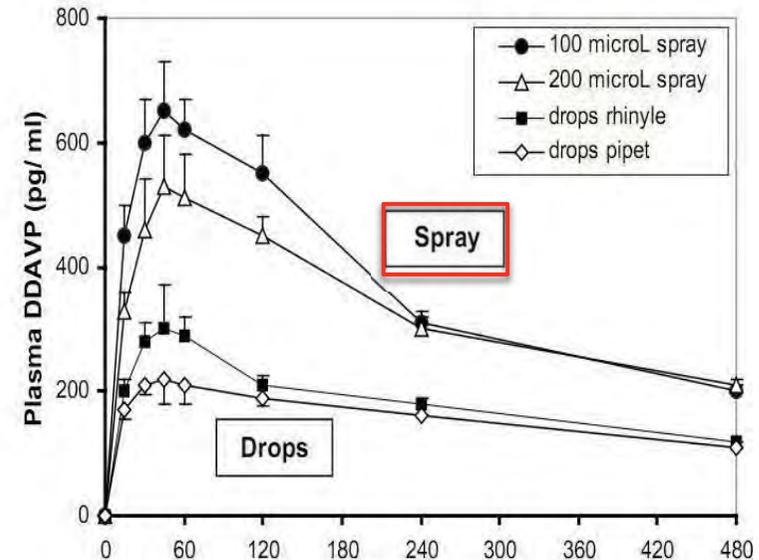
≈ 65% pour l'alfentanil

≈ 78% pour le sufentanil

≥ 90% pour le fentanyl

LA BIODISPONIBILITÉ EN RÉSULTANT

ANATOMIE ET PHARMACOCINÉTIQUE DE LA VOIE INTRANASALE



Merkus et al. *Rhinology* 2006 Time (min)

... ET IL FAUT RÉDUIRE LES VOLUMES INJECTÉS :

au mieux 0,1 à 0,2 mL par narine (en tt cas jamais plus de 1 mL par narine chez l'adulte)

donc utiliser des concentrations élevées de principe actif

L'IMPORTANCE DE LA PULVÉRISATION EN SPRAY

ANATOMIE ET PHARMACOCINÉTIQUE DE LA VOIE INTRANASALE

Emerg Med Australas. 2011 Apr;23(2):202-8. doi: 10.1111/j.1742-6723.2011.01391.x. Epub 2011 Feb 8.

Equivalency of two concentrations of fentanyl administered by the intranasal route for acute analgesia in children in a paediatric emergency department: a randomized controlled trial.

Borland M, Milsom S, Esson A.

Table 4. Visual analogue pain score difference – median decrease mm (interquartile range)

	<50 kg	≥50 kg	P-value
50 µg/ml = SINP (n)	79	19	
Pre-analgesia to 10 min	20.0 (5.0–40.0)	18.5 (7.75–35.0)	0.388
10–20 min	19.0 (0–26.25)	1.5 (–2.25–7.0)	0.003
20–30 min	0.5 (0–19.25)	2.5 (–3.0–9.0)	0.408
Pre-analgesia to 30 min	46.5 (22.5–68.25)	21.5 (11.5–33.75)	0.005
300 µg/ml = HINF (n)	76	15	
Pre-analgesia to 10 min	23.0 (11.0–40.0)	19.0 (10.0–36.0)	0.322
10–20 min	1.0 (0–20.0)	1.0 (–1.0–15.0)	0.414
20–30 min	0 (–1.0–8.0)	9.0 (–3.0–18.0)	0.220
Pre-analgesia to 30 min	40.0 (19.0–80.0)	40.0 (14.0–49.0)	0.350

... ET IL FAUT RÉDUIRE LES VOLUMES INJECTÉS :

au mieux 0,1 à 0,2 mL par narine (en tt cas jamais plus de 1 mL par narine chez l'adulte)

donc utiliser des concentrations élevées de principe actif

L'IMPORTANCE DE LA PULVÉRISATION EN SPRAY

ANATOMIE ET PHARMACOCINÉTIQUE DE LA VOIE INTRANASALE



LES DISPOSITIFS

CE QUE L'ON SAIT SUR L'ANAGÉSIE INTRANASALE POUR LE MOMENT

Ann Emerg Med. 2007 Mar;49(3):335-40. Epub 2006 Oct 25.

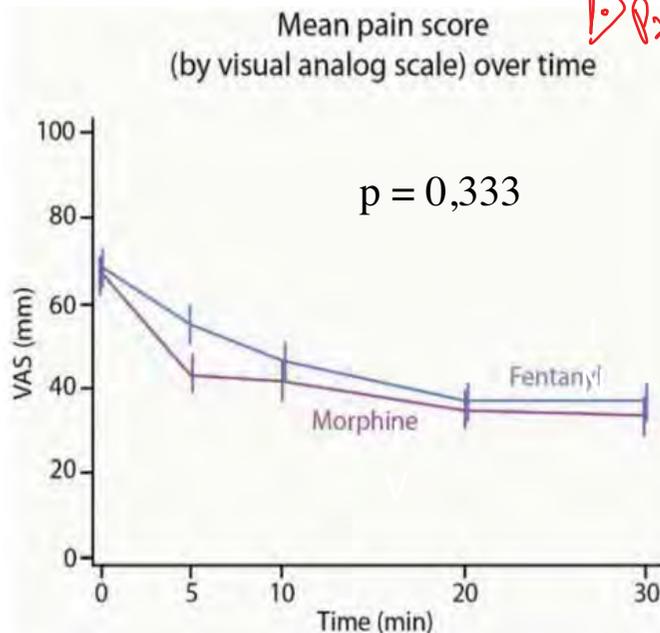
A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department.

Borland M, Jacobs I, King B, O'Brien D.

Princess Margaret Hospital for Children, Subiaco, WA, Australia. Meredith.Borland@health.wa.gov.au

67 enfants de 7 à 15 ans, randomisés pour recevoir en double-aveugle :
 soit $\approx 1,4 \mu\text{g}/\text{kg}$ de fentanyl (150 $\mu\text{g}/\text{mL}$) IN +/- 15 μg si besoin ttes les 5 min
 soit $\approx 0,1 \text{ mg}/\text{kg}$ de morphine IV +/- 1 mg si besoin ttes les 5 min

Dose SU/kg



In summary, intranasal fentanyl delivered as 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ at doses of 1.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ has been shown in this randomized, double-blinded, placebo-controlled study to provide analgesia equivalent to that of IV morphine at the dose of 0.1 mg/kg for children aged 7 to 15 years with acute fractures in the ED

It has the advantage of being able to be administered quickly before the placing of an IV cannula.

FENTANYL TITRÉ IN CHEZ L'ENFANT :
 ÉQUIVALENT À LA MORPHINE IV

CE QUE L'ON SAIT SUR L'ANAGÉSIE INTRANASALE POUR LE MOMENT

Acad Emerg Med. 2010 Feb;17(2):214-7. doi: 10.1111/j.1553-2712.2009.00636.x.

The implementation of intranasal fentanyl for children in a mixed adult and pediatric emergency department reduces time to analgesic administration.

Holdgate A, Cao A, Lo KM.

Étude rétrospective en service d'urgence mixte (adultes + enfants) :
comparaison 7 mois avant vs 7 mois après l'implémentation d'INF

Type of Analgesic	Time to Doctor*** (hr:min)	Time to Analgesia* (hr:min)	Age** (yr)
Preimplementation morphine, <i>n</i> = 63	0:26 (0:12-1:13)	0:59 (0:25-2:01)	12.0 (8-14)
Fentanyl, <i>n</i> = 81	0:33 (0:10-1:22)	0:32 (0:17-1:36)	6.5 (3-11)
Postimplementation morphine, <i>n</i> = 37	0:33 (0:22-1:18)	1:24 (0:41-2:42)	13.0 (10-14)

NS $p < 0,02$ $p < 0,01$



15^{es} JOURNÉES MÉDICALES
13^{es} JOURNÉES INFIRMIÈRES
DU COLLÈGE PACA DE
MÉDECINE D'URGENCE

DIMINUTION DU DÉLAI D'ADMINISTRATION DES OPIACÉS,
SURTOUT CHEZ LE JEUNE ENFANT

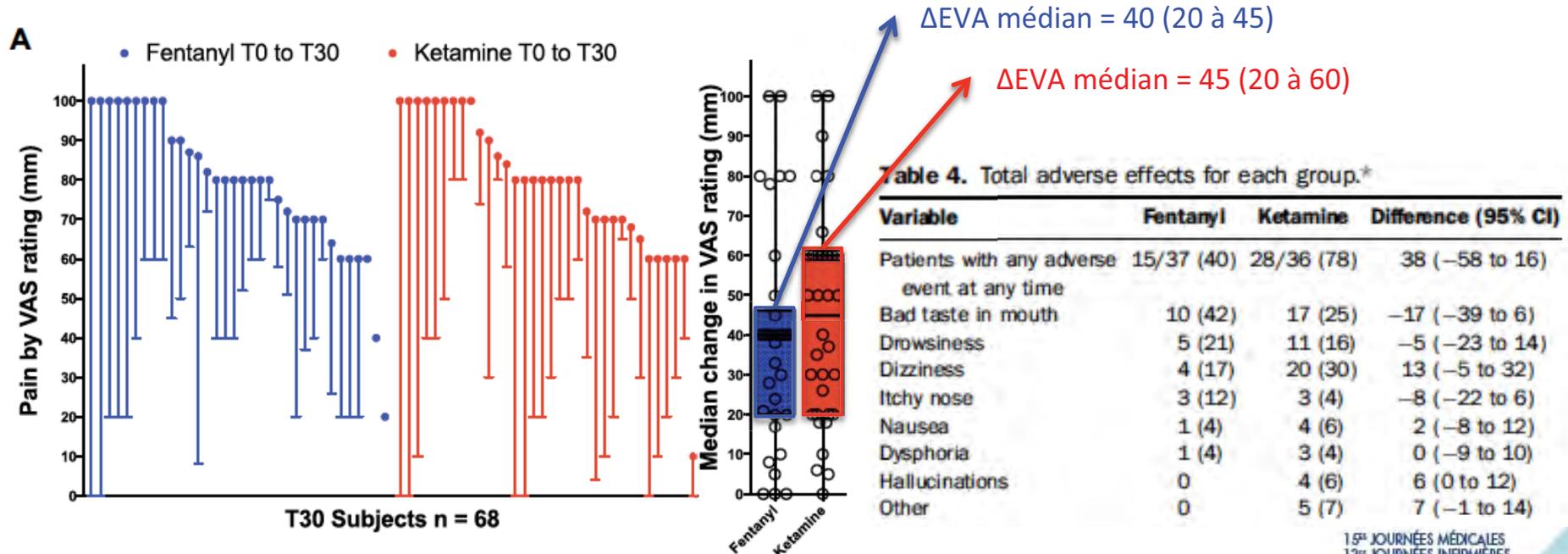
CE QUE L'ON SAIT SUR L'ANAGÉSIE INTRANASALE POUR LE MOMENT

Ann Emerg Med. 2015 Mar;65(3):248-254.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2014.09.024. Epub 2014 Nov 18.

The PICHFORK (Pain in Children Fentanyl or Ketamine) trial: a randomized controlled trial comparing intranasal ketamine and fentanyl for the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries.

Graudins A¹, Meek R², Egerton-Warburton D², Oakley E³, Seith R⁴.

80 enfants de 6 à 11 ans, randomisés pour recevoir en double-aveugle :
soit 1,5 µg/kg de fentanyl (50 µg/mL) IN, soit 1 mg/kg de kétamine (100 mg/mL) IN



FENTANYL ET KÉTA EN I.N. CHEZ L'ENFANT : ÉQUIVALENTS

CE QUE L'ON SAIT SUR L'ANAGÉSIE INTRANASALE POUR LE MOMENT

Acad Emerg Med. 2013 Oct;20(10):1050-4. doi: 10.1111/acem.12229.

Intranasal ketamine for analgesia in the emergency department: a prospective observational series.

Andolfatto G¹, Willman E, Joo D, Miller P, Wong WB, Koehn M, Dobson R, Angus E, Moadebi S.

Etude prospective, monocentrique, observationnelle, ouverte
40 sujets aux urgences, douleur ostéoarticulaire ou abdo (EVA \geq 50 /100)

Results	Subjects (n = 40)
Subjects achieving 13-mm-or-more reductions in VAS pain score within 30 minutes*	35 (88) [74-95]
Time required to achieve 13-mm reductions in VAS pain score, minutes (n = 35)	9.5 (5-13) [5-25]
Patient-reported satisfaction (1 to 10 scale)	7 (5-9) [1-10]
Patient-reported nasal irritation (1 to 10 scale)	2 (1-4) [1-10]
Dosing	
Subjects receiving one dose (0.5 mg/kg total) of intranasal ketamine, No. (%)	17 (43)
Subjects receiving two doses (0.75 mg/kg total) of intranasal ketamine, No. (%)	23 (57)

88% des patients ont eu une réduction de l'EVA \geq 13mm

Réduction médiane de l'EVA à
30 min : 34 mm
à 60 min : 41 mm

Vertiges chez plus de 15% de patients

	Baseline	Time		
		15 minutes	30 minutes	60 minutes
VAS pain score, mm	77 (68-86) [56-100]	49 (33-68) [2-98]	43 (21-64) [1-98]	36 (21-64) [1-99]
Systolic blood pressure, mm Hg	135 (123-140) [95-180]	139 (115-151) [94-192]	136 (116-145) [92-190]	126 (116-142) [95-168]
Heart rate, beats/min	79 (66-89) [55-108]	78 (68-87) [57-113]	79 (70-88) [53-106]	82 (65-89) [57-116]
Oxygen saturation	98 (97-99) [94-100]	98 (97-99) [94-100]	98 (97-99) [93-100]	98 (96-99) [93-100]

Data are reported as median (IQR) [range] or number (%) unless otherwise specified.
*Number (%) [95% CI].

0,5 mg/kg de kétamine IN +/- 0,25 mg/kg après 10 min si besoin
(kétamine 50 mg/ml donc volume < 0,8 mL pour un adulte « standard »)

KÉTAMINE I.N. CHEZ L'ADULTE : EFFICACITÉ MODÉRÉE

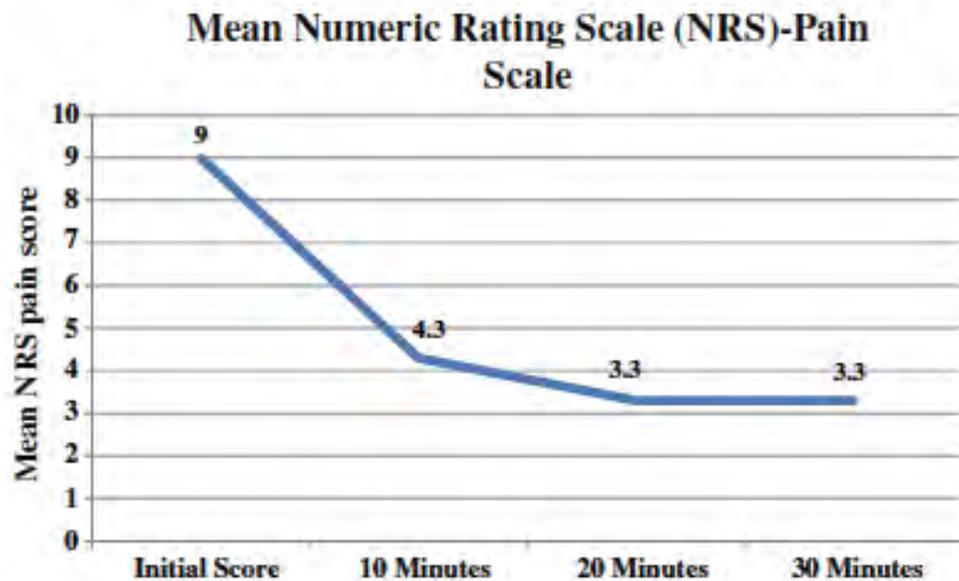
CE QUE L'ON SAIT SUR L'ANAGÉSIE INTRANASALE POUR LE MOMENT

Am J Emerg Med. 2012 Nov;30(9):1817-21. doi: 10.1016/j.ajem.2012.02.019. Epub 2012 May 23.

Intranasal sufentanil for the treatment of acute pain in a winter resort clinic.

Steenblik J¹, Goodman M, Davis V, Gee C, Hopkins CL, Stephen R, Madsen T.

Etude prospective, monocentrique, observationnelle, ouverte
40 sujets adultes, traumatisme périphérique dans une station de ski de l'Utah



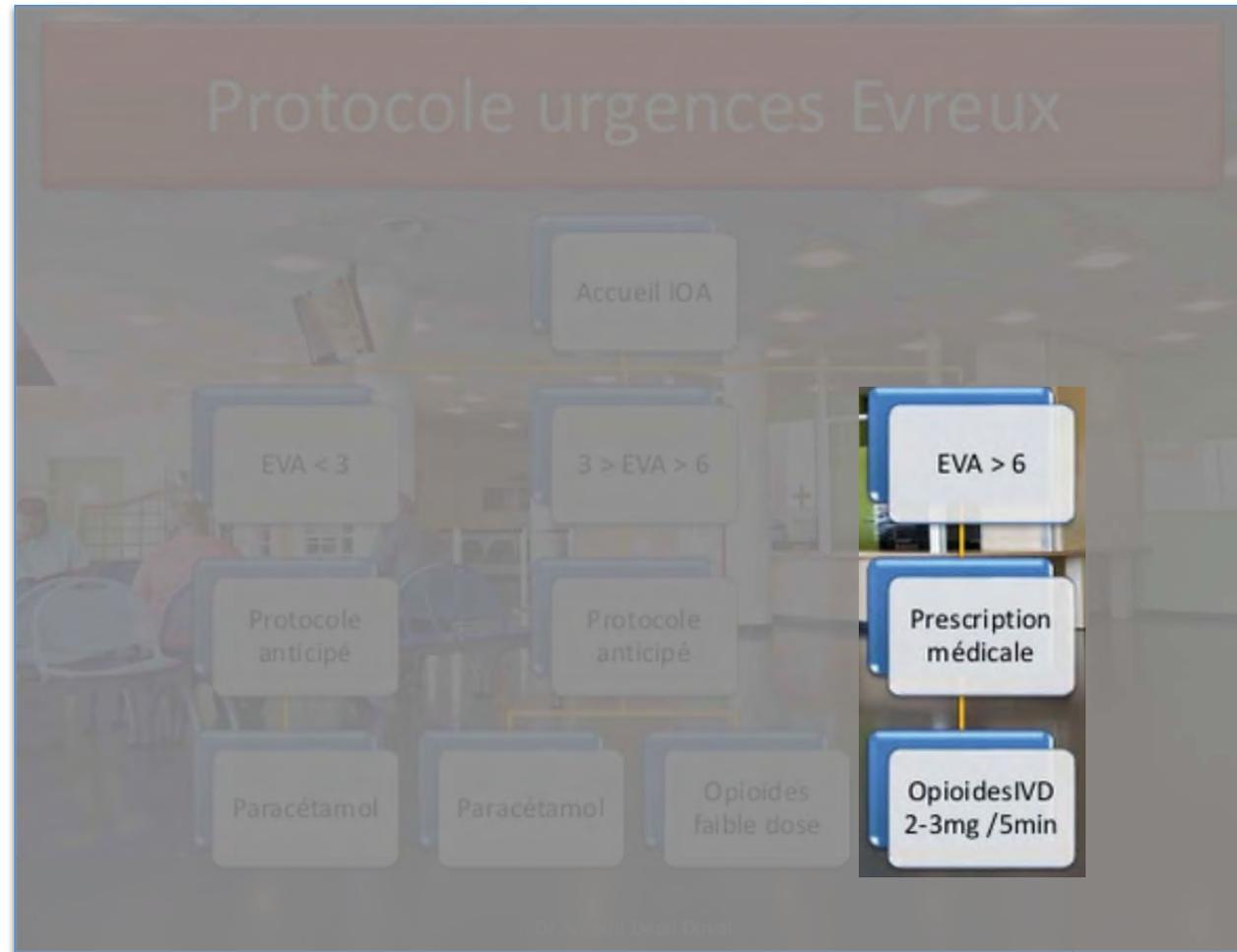
Peu d'effets secondR (< 10%) :
vomissement chez 1 patient (2,5%)
désat à 88% chez 1 patient (2,5%)
vertiges chez 3 patients (7,5%)

Satisfaction des patients et des
soignants (> 85 % « très satisfait »)

0,5 µg/kg de sufentanil IN
(sufentanil 50 µg/ml)
(< 0,8 mL pour un adulte « standard »)
NB: 3 fois plus de volume avec du fentanyl IN à 50 µg/ml

INTÉRÊT DU SUFENTANIL I.N. CHEZ L'ADULTE

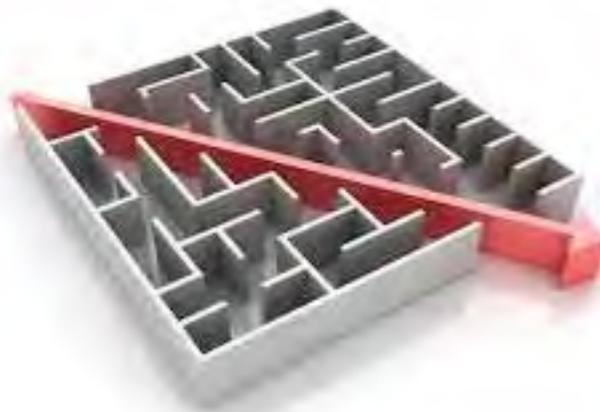
CE QUE L'ON VOUDRAIT SAVOIR SUR L'ANALGÉSIE INTRANASALE



PLACE DE L'I.N. EN ZONE IOA POUR LA DOULEUR SÉVÈRE ?

CE QUE L'ON VOUDRAIT SAVOIR SUR L'ANALGÉSIE INTRANASALE

**TRIAGE
AREA**



PLACE DE L'I.N. EN ZONE IOA POUR LA DOULEUR SÉVÈRE ?

CE QUE L'ON VOUDRAIT SAVOIR SUR L'ANALGÉSIE INTRANASALE

Intranasal Sufentanil Pain-management at Entrance of Emergency Department : influence on pain-relief delay (InSPEED)

Etude monocentrique, prospective, randomisée, contrôlée en double aveugle, contre placebo



N° Clinical Trials : **NCT01954368**

PLACE DE L'I.N. EN ZONE IOA POUR LA DOULEUR SÉVÈRE ?

CE QUE L'ON VOUDRAIT SAVOIR SUR L'ANALGÉSIE INTRANASALE

Intranasal Sufentanil Pain-management at Entrance of Emergency Department : influence on pain-relief delay (InSPEED)

OBJECTIF :

comparer l'évolution de la douleur sévère d'origine traumatique en fonction de 2 stratégies antalgiques différentes :

- la stratégie antalgique classique, avec opiacés uniquement IV
- une stratégie comprenant une première injection d'opiacés par voie intranasale en zone IOA

PLACE DE L'I.N. EN ZONE IOA POUR LA DOULEUR SÉVÈRE ?

CE QUE L'ON VOUDRAIT SAVOIR SUR L'ANALGÉSIE INTRANASALE

Intranasal Sufentanil Pain-management at Entrance of Emergency Department : influence on pain-relief delay (InSPEED)

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL :

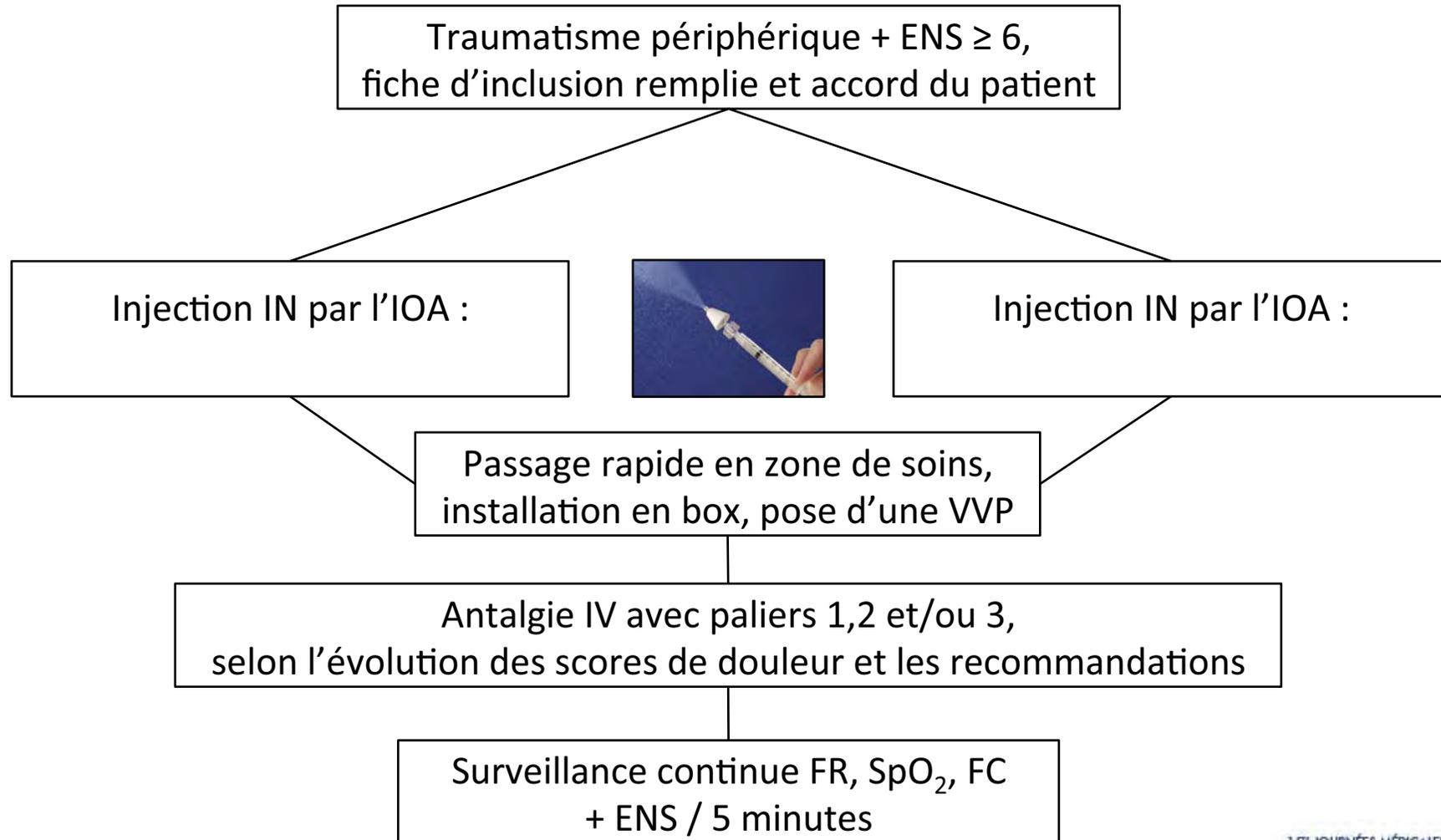
proportion de patient soulagés ($ENS \leq 3$) 30 minutes après leur admission, selon l'utilisation de la stratégie classique (opiacés IV) ou de la stratégie avec opiacés IN précoces

CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES :

évolution dans le temps des scores de douleur, proportion d'effets indésirables, satisfactions...

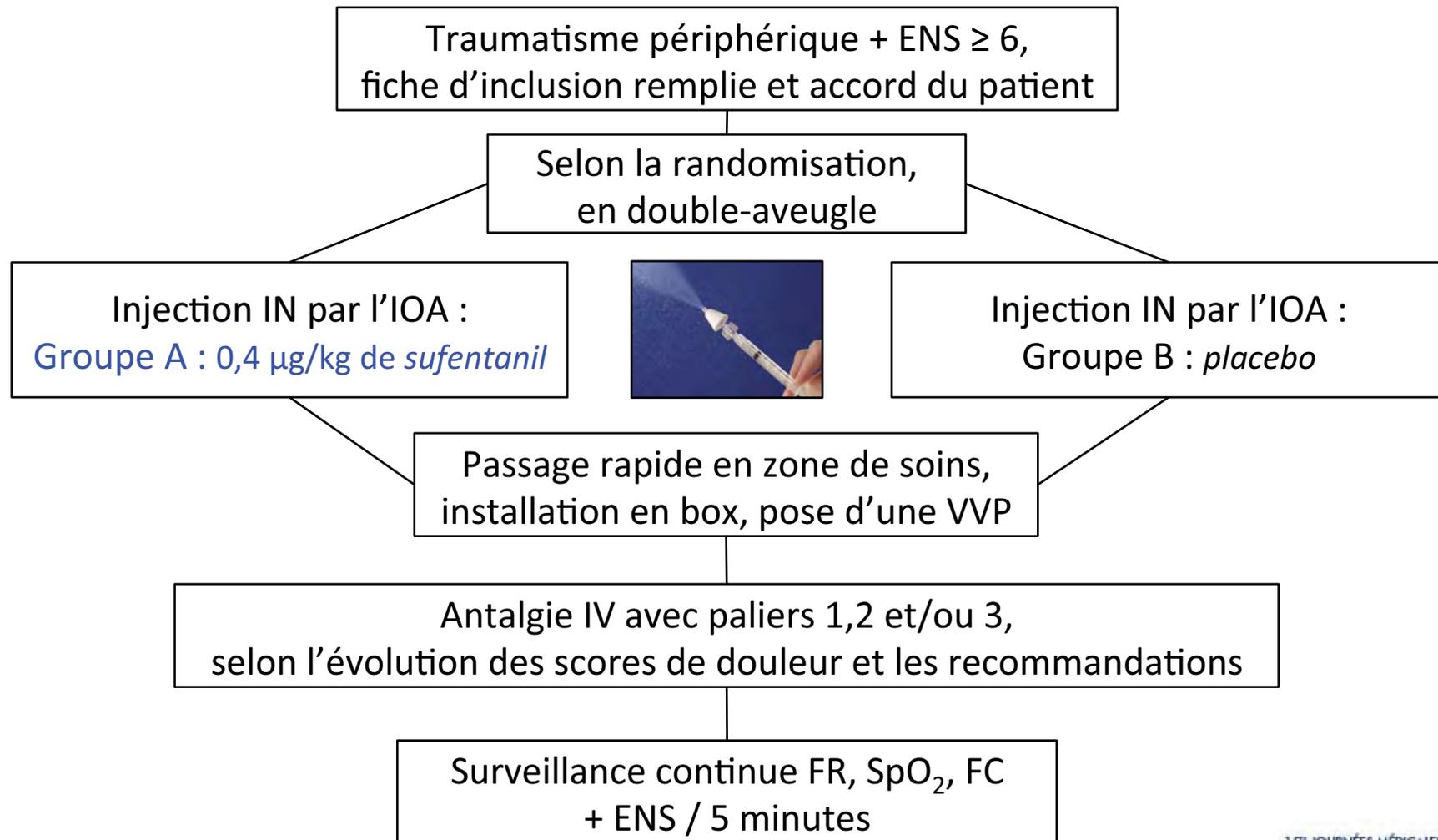
PLACE DE L'I.N. EN ZONE IOA POUR LA DOULEUR SÉVÈRE ?

CE QUE L'ON VOUDRAIT SAVOIR SUR L'ANALGÉSIE INTRANASALE



PLACE DE L'I.N. EN ZONE IOA POUR LA DOULEUR SÉVÈRE ?

CE QUE L'ON VOUDRAIT SAVOIR SUR L'ANALGÉSIE INTRANASALE



PLACE DE L'I.N. EN ZONE IOA POUR LA DOULEUR SÉVÈRE ?

CE QUE L'ON VOUDRAIT SAVOIR SUR L'ANALGÉSIE INTRANASALE



Analyse en cours...

PLACE DE L'I.N. EN ZONE IOA POUR LA DOULEUR SÉVÈRE ?

TAKE-HOME MESSAGES

La voie IN est une excellente voie non-invasive en urgence pour la douleur sévère

- Délai d'action court pour les produits concentrés et liposolubles
- Efficacité remarquable lorsque les fondamentaux de la voie IN sont respectés

Les meilleurs candidats :

- Les enfants +++
- Les traumatisés en milieu hostile (froid en particulier)
- Le préhospitalier (car surveillance médicale constante) si VVP difficile

Une option prometteuse pour l'analgésie précoce aux urgences

Mais dosage optimal à déterminer, et molécule (ou association) idéale à définir

Qui dit efficacité dit effets secondaires possibles, donc surveillance nécessaire

COMME TOUJOURS, PROTOCOLISATION INDISPENSABLE +++

COPACAMU 2016

JEUDI 17 & VENDREDI 18 MARS
HOPITAL DE LA TIMONE, MARSEILLE

15^{ES} JOURNÉES MÉDICALES
13^{ES} JOURNÉES INFIRMIÈRES
DU COLLÈGE PACA DE
MÉDECINE D'URGENCE



MERCI DE VOTRE ATTENTION

Fabien LEMOËL

PH du pôle Urgences-SAMU-SMUR, CHU de Nice
Responsable médical UF 1635 - SAUV

