

Université Paul Sabatier Toulouse – Université Joseph Fourier Grenoble

DIPLÔME INTER-UNIVERSITAIRE DE MÉDECINE
ET D'URGENCE DE MONTAGNE

Année 2022-2023

Évaluation de l'utilisation du methoxyflurane comme
analgésique par les équipes SAMU 2A et 2B de secours
montagne

MÉMOIRE

Présenté par Frederic CHOUPEAUX, Tanneguy GIRAUD-VINET,
Michaël LIBURSKI

Et dirigé par Florent LOTHE

En vue de l'obtention du DIUMUM

ABRÉVIATIONS

AMM Autorisation de mise sur le marché

CODIS Centre opérationnel départemental d'incendie et de secours

IDE Infirmier diplômé d'état

SAMU Service d'aide médicale d'urgence

SMUR Services mobiles d'urgence et de réanimation

EN Echelle numérique

VVP Voie veineuse périphérique

Résumé

Introduction : Le methoxyflurane est utilisé comme analgésique depuis plusieurs années en Australie notamment en pré-hospitalier où il a montré son efficacité. Il a récemment intégré la dotation pré-hospitalière des SMUR Corses, sous le nom commercial de Pentrox, pour les douleurs modérées à sévères d'origine traumatique. Quelle est son utilisation actuelle et avec quels bénéfices lors des secours en montagne ? **Méthode:** Les médecins secouristes en montagne de Corse ont été invités à répondre à un questionnaire évaluant selon les circonstances l'efficacité et la tolérance du Pentrox. Les données ont été recueillies sur la période printemps/été 2023. **Résultats:** L'EN après 5 puis 15 minutes d'utilisation du Pentrox était significativement en baisse comparé à l'évaluation initiale qui retrouvait une douleur intense à très intense chez l'ensemble des patients. Sa récente dotation dans les SMUR Corses a modifié les pratiques des médecins au cours des secours montagne. **Conclusion:** Le methoxyflurane permet d'optimiser les secours en montagne dans les situations de traumatismes de membres isolés.

Introduction: Methoxyflurane has been used as an analgesic for several years in Australia especially in pre-hospital where it has shown its effectiveness. It recently joined there-hospital staffing of Corsica's EMS, under the trade name Pentrox, for moderate to severe pain of traumatic origin. What is its current use and with what benefits during mountain rescue ? **Method:** Mountain rescue doctors in Corsica were asked to answer a questionnaire evaluating the efficacy and tolerance of Pentrox according to the circumstances. Data were collected over the spring/summer 2023 period. **Results:** The SN after 5 and then 15 minutes of Pentrox use was significantly lower compared to the initial assessment which found severe to very severe pain in all patients. Its recent allocation to Corsica's EMS has changed the practices of doctors during mountain rescue. **Conclusion:** Methoxyflurane makes it possible to optimize mountain rescue in situations of isolated limb trauma.

Introduction

La Corse est un territoire de moyenne montagne comptant plus d'une centaine de sommets de plus de 2000 m. Ses reliefs escarpés et ses paysages à couper le souffle mêlant mer et montagne attirent chaque année plus de personnes en quête de nature et de sensations fortes. Si la randonnée reste le sport le plus pratiqué, il y a de plus en plus de pratiquants en VTT, escalade, canyoning, alpinisme et ski de randonnée.

En 2022, les 2 hélicoptères de la Sécurité Civile ont réalisé 1379 vols sur appel du CODIS et du SAMU. 828 missions de secours primaires et 551 missions secondaires. Si la traumatologie représente 41 % des motifs d'intervention, le secours en montagne représente quant à lui 17,5 % de l'activité secours (médicalisés ou non), soit 144 interventions pour l'année 2022.

La douleur aiguë est le symptôme le plus fréquent chez les patients traumatisés, mais celle-ci est insuffisamment recherchée et traitée en pré-hospitalier, avec parfois plus de la moitié des patients ayant un niveau d'analgésie inadéquat à leur arrivée aux urgences dans certaines études (1). Elle entraîne un stress organique et un inconfort du patient traumatisé et le soulagement rapide de cette douleur est essentiel pour une extraction supportable vers une structure hospitalière. Un traitement insuffisant de la douleur aiguë peut mener à des complications cardio-vasculaires, respiratoires, gastro-intestinales ou urologiques, ainsi qu'à une durée de séjour prolongée à l'hôpital.

Les différentes thérapeutiques standard pour traiter la douleur aiguë modérée à sévère chez les patients traumatisés comprennent les opioïdes, le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ainsi que l'usage de la kétamine ou de l'Entonox® (mélange inhalé de protoxyde d'azote et d'oxygène). Le gold standard reste la morphine par voie parentérale, mais implique plusieurs difficultés : nécessité d'un abord veineux, d'un monitoring du fait du risque de dépression respiratoire, plusieurs effets secondaires (sédation, nausées, hypotension, apnée), un usage réservé aux secours médicalisés, ainsi qu'un risque de mésusage et de dépendance. C'est pourquoi d'autres alternatives semblent nécessaires.

L'antalgique idéal en pré-hospitalier devrait en théorie remplir toutes les conditions suivantes : simplicité d'utilisation, efficacité, ne retardant pas le temps d'extraction et de transport, avec un bon profil de sécurité, un délai d'action très court, une durée d'action courte et la possibilité de le titrer jusqu'à l'effet escompté chez tous les patients.

Le methoxyflurane ou Pentrox® est un agent anesthésique volatil non-opioïde fluoré du groupe des di-alkyl esters aux propriétés analgésiques à faibles doses. Il a été utilisé dans les années 1960 en anesthésie et depuis 1975 par les paramédicaux en Australie à dose purement analgésique. Une restriction d'usage pour néphrotoxicité eut lieu à cette époque mais elle ne fut pas retrouvée pour ces faibles doses par la suite. Son usage s'est ensuite diffusé à la Nouvelle-Zélande, mais il n'est devenu commun en Europe de l'ouest que depuis les années 2010 seulement. Le Pentrox a l'AMM en France depuis novembre 2016 dans le soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères associées à un traumatisme chez des patients adultes conscients.

Les avantages du methoxyflurane sont multiples et maintenant bien démontrés dans les services d'urgences (2,3) ainsi qu'en pré-hospitalier (4,5,6,7,8,9) : facilité d'utilisation car il ne nécessite pas d'abord vasculaire et le patient lui-même peut titrer la dose adéquate, rapidité d'action avec une analgésie suffisante obtenue plus rapidement qu'avec la morphine (10) ou l'Entonox® selon certaines études (médiane à 4 minutes avec une baisse moyenne de 3 points d'EN), durée d'action de 25 minutes maximum, bon profil de sécurité avec peu d'effets indésirables et rapidement réversibles à l'arrêt, et une bonne satisfaction des patients ainsi que des personnels soignants. Aucune interaction médicamenteuse avec les autres thérapeutiques analgésiques usuelles n'a été décrite. Son coût est plus élevé mais reste faible (environ 10-15€). Tout ceci fait que cette thérapeutique est particulièrement indiquée en pré-hospitalier chez les patients traumatisés sans trouble de conscience avec une douleur modérée à sévère.

Le dispositif consiste en un inhalateur en forme de sifflet tenu à la main et auto-administré par le patient selon son degré de douleur, après instillation de 3 ml de methoxyflurane liquide dans une petite chambre. Il est ensuite vaporisé et inhalé par voie intra-buccale. Environ 6 à 10 inhalations suffisent afin d'obtenir une antalgie efficace. Une nouvelle dose de 3 ml peut éventuellement être instillée dans l'inhalateur. Le methoxyflurane expiré est ensuite absorbé dans une chambre avec du charbon actif afin de réduire l'exposition du milieu ambiant.

Cette technique semble ainsi particulièrement adaptée aux secours en milieux périlleux comme le secours en montagne (11) et il a été testé pour un rang de températures allant de - 20 à 40°C et pour une altitude de 4500 mètres (12).

Les SMUR de Corse ont récemment ajouté le methoxyflurane à leurs sacs d'urgence pour le secours en montagne : le Dragon 2A l'a en dotation depuis 1 an et demi seulement et le Dragon 2B l'a reçu courant décembre 2022.

Le but de notre étude était d'étudier l'efficacité, la sécurité d'emploi ainsi que la satisfaction des patients et des secouristes pour le traitement des douleurs modérées à sévères chez des patients adultes traumatisés en milieu montagne.

Matériel et méthode

Description de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, monocentrique sur la période courant du 1er février 2023 au 31 août 2023 évaluant l'apport du méthoxyflurane inhalé sur la prise en charge antalgique au cours de secours en milieu montagne sur le territoire Corse.

Critères d'inclusion et d'exclusion et données recueillies

Était inclus tout patient médicalisé ou para-médicalisé au cours d'un secours en montagne ayant reçu du méthoxyflurane en pré-hospitalier.

Les critères d'exclusion étaient les troubles de vigilance, une instabilité hémodynamique ou respiratoire, la notion d'insuffisance rénale chronique ou la notion d'antécédents personnels ou familiaux d'hyperthermie maligne.

Nous avons élaboré un questionnaire d'évaluation (annexe 1) que nous avons déposé sur les bases des dragons 2A et 2B et avons sollicité régulièrement les équipes des SAMU 2A et 2B afin d'obtenir un maximum de participation à l'étude.

Dans le questionnaire, nous recherchions les informations suivantes :

- Circonstance du secours (durée, lieu, présence d'un IDE, bilan lésionnel)
- Evaluation de l'EN (Echelle Numérique) au cours du secours (initiale, puis à 5 et 15 minutes)
- Recours à un complément d'analgésie et si oui molécule utilisée
- Effets indésirables éventuels du Pentrox
- Satisfaction de la victime et des différents intervenants (médecin et secouristes)
- Retour d'expérience des praticiens sur ce nouvel outil antalgique

Critère de jugement principal et objectifs secondaires

Le critère de jugement principal était l'évaluation de l'EN au cours du secours.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer :

- la satisfaction de l'ensemble des protagonistes du secours (médecins, patients et secouristes) quant à cette modalité analgésique,
- la tolérance du méthoxyflurane,
- les circonstances et les raisons de son utilisation privilégiée en secours montagne
- l'impact sur la pratique des médecins d'un nouvel outil dans leur arsenal thérapeutique.

Résultats

Au total, sur les 70 secours répertoriés sur la période d'inclusion, seules 13 interventions ont donné lieu à un questionnaire exploitable : 5 pour le SMUR 2A et 8 pour le SMUR 2B. Lors de 8 de ces 13 secours, le médecin était accompagné d'un infirmier. L'âge moyen des patients ayant reçu du méthoxyflurane était de 39 ans. Ils étaient majoritairement de sexe masculin avec un effectif de 9 hommes pour 4 femmes. Les circonstances accidentelles étaient majoritairement des chutes lors de randonnée en zone montagneuse. Trois extractions se sont révélées périlleuses avec des treuillages hélicoptères en parois et en canyons. Les traumatismes retrouvés se sont concentrés sur les membres inférieurs : une fracture ouverte de cheville, trois fractures fermées et une luxation de cheville ainsi que 2 entorses avec impotence totale à la marche, une fracture du plateau tibial, et une rupture complète du tendon d'achille sur un appel de saut en canyoning.

Les traumatismes des membres supérieurs qui ont été retrouvés sont deux fractures du poignet, dont l'une a eu lieu lors d'une chute à VTT. Un seul patient avait deux lésions traumatiques, qui étaient une luxation d'épaule associée à une fracture ouverte du fémur gauche, occasionnées par une chute en randonnée sur un passage alpin. Cette intervention a d'ailleurs nécessité une extraction longue de 60 minutes. Un accident de parapente a, quant à lui, donné lieu à un traumatisme rachidien non déficitaire. Les durées d'interventions sont en moyenne de 35 minutes pour ces 13 interventions.

sexe	féminin = 4	masculin = 9				
SMUR	2A = 5	2B = 8				
Âge	moyen = 39 ans	min = 18 ans	max = 60 ans			
Circonstance	randonnée = 6	escalade = 2	canyoning = 2	vtt = 1	moto = 1	parapente = 1
Lésions	Membre inférieur = 9	Membre supérieur = 2	Rachis = 1	MS et MI = 1		

Tableau 1: Caractéristiques des effectifs de patients ayant été traités par méthoxyflurane

La douleur qui était évaluée par l'EN était en moyenne de 8,2/10 à l'arrivée des secouristes. Elle était très intense pour 9 patients (EN>7) et intense pour 4 patients (5<EN<7). Après 5 minutes d'utilisation du méthoxyflurane par le dispositif Pentrox, l'EN était en moyenne de 5,5/10. Ils n'étaient plus que 6 à avoir une douleur intense ou plus, dont 2 qui avaient une douleur classifiée comme très intense. Après 15 minutes, l'EN moyen est lui aussi en baisse, à 3,7/10 et 85% des patients ne ressentait plus qu'une douleur légère à modérée.

L'utilisation d'antalgique de classe 1 (paracétamol per os) a été pratiquée pour un patient et deux autres patients ont bénéficié d'antalgique de palier 3 (morphine) par voie intra-veineuse, pour insuffisance de l'antalgie au cours du transport. Le recours à une analgésie procédurale a été aussi nécessaire dans trois cas afin d'effectuer un geste de réduction de fracture/luxation (kétamine dans deux cas, propofol dans l'autre).

Les médecins ayant utilisé le méthoxyflurane l'ont évalué comme efficace dans 12 des 13 situations. L'unique intervention n'ayant pas donné satisfaction au médecin concernait le patient ayant contracté un traumatisme fémoral associé à une luxation d'épaule pour lequel une analgésie intraveineuse complémentaire a été nécessaire par morphine puis par kétamine.

Douleur	LÉGÈRE	MODÉRÉE	INTENSE	TRÈS INTENSE
	1≤EN≤3	3<EN≤5	5<EN≤7	EN>7
EN initial	0 (0%)	0 (0%)	4 (31%)	9 (69%)
EN 5 minutes	2 (15%)	5 (39%)	4 (31%)	2 (15%)
EN 15 minutes	7 (54%)	4 (31%)	1 (7,5%)	1 (7,5%)

Tableau 2: Evolution de l'EN après administration de Pentrox à 5 et 15 minutes

Concernant les effets secondaires, ils ont été retrouvés chez trois patients sous forme de nausées, de vertiges et de céphalées sans qu'aucune complication n'ait été notifiée, avec une régression rapide des effets indésirables après l'arrêt de l'auto-administration.

Les notes de satisfactions d'utilisation du dispositif Pentrox sont en moyenne de 7/10 pour le patient et de 8/10 pour le médecin ainsi que pour le secouriste. L'unique patient polytraumatisé et l'équipe de secours de cette intervention ont par contre été insatisfaits de son utilisation (respectivement 3/10 et 2/10).

Les remarques apportées mentionnent la rapidité de la mise en place du dispositif et son efficacité pour les traumatismes de membres isolés. La facilité d'administration par voie inhalée est aussi citée, permettant une antalgie efficace quand la voie veineuse s'est avérée difficile à mettre en place ou en cas d'échec de pose. Les médecins rapportent que l'absence d'IDE est un facteur incitatif au recours du méthoxyflurane puisqu'il permet d'alléger la technicité de la médicalisation en shuntant l'installation d'une voie veineuse périphérique et la préparation des drogues analgésiques.

Quelques mois seulement après avoir intégré les dotations pré-hospitalières, 80 % des médecins ayant répondu aux questionnaires déclarent utiliser régulièrement le Pentrox. Les circonstances d'utilisation lors de secours en montagne déclarées par ces médecins sont les douleurs associées aux traumatismes de membres conformément à l'AMM. Ils évoquent aussi pour deux d'entre eux l'utilisation en deuxième intention lors d'échec de la perfusion.

Les avantages du dispositif Pentrox les plus cités sont sa simplicité ou facilité d'utilisation puis sa rapidité d'action suivi de son efficacité et de l'auto-administration du gaz. Puis sont cités, dans l'ordre, la bonne tolérance du méthoxyflurane, la réversibilité rapide de ses effets à l'arrêt de l'administration et enfin la voie d'administration inhalée ainsi que le phénomène de réassurance du patient traumatisé.

Avantages	Nombre de citations
<i>simplicité</i>	7
<i>rapidité</i>	5
<i>efficacité</i>	4
<i>auto administration</i>	4
<i>tolérance</i>	3
<i>réversibilité</i>	2
<i>voie inhalée</i>	2
<i>réassurance du patient</i>	1

Tableau 2: Avantages cités par les médecins secouristes de l'utilisation du dispositif Penthrox.

Les médecins interrogés ont pour 70 % d'entre eux fait évoluer leurs pratiques professionnelles suite à la mise à disposition du méthoxyflurane. Selon la majorité d'entre eux, ce médicament leur permet d'optimiser la durée d'extraction en milieux périlleux, se soustrayant à la nécessité de la pose d'une VVP et à la préparation des produits antalgiques injectables. Ceux pour qui cela ne change pas leurs pratiques évoquent la limitation de l'indication aux traumatismes avec des douleurs modérées plutôt que sévères.

Discussion

L'objectif principal de notre étude était de démontrer l'efficacité du methoxyflurane en terme de réduction de la douleur (mesurée en points d'EN) chez les patients traumatisés en milieu montagne. En moyenne, la baisse était de 2,7 points à 5 minutes et de 4,5 points à 15 minutes. Le produit est donc rapidement efficace et l'efficacité persiste 15 minutes après l'administration. Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés dans différentes études (7,10). L'efficacité était même de 85% dans notre étude, avec 11 patients sur 13 n'ayant plus qu'une douleur légère à modérée 15 minutes après l'administration, alors que tous les patients avaient une douleur intense à très intense lors de l'arrivée des secours.

A noter que cinq patients ont bénéficié d'une co-analgésie et/ou d'une analgésie procédurale. Trois patients ont justifié d'une analgésie procédurale pour réduction de fracture - luxation, et dans ces situations l'utilisation du methoxyflurane a permis une analgésie préalable à la mise en place d'une VVP et a donc optimisé le confort antalgique du patient. Deux patients ont justifié d'un renfort antalgique par titration morphinique après mise en condition et extraction, afin d'optimiser leur confort à bord de la machine, mais dans ces 2 situations, on peut considérer que le methoxyflurane a permis la phase d'extraction avec une gestion de la douleur acceptable.

Un des objectifs secondaires était d'évaluer la sécurité d'emploi du produit. Les effets sédatifs cessent rapidement à l'arrêt de l'inhalation du produit, permettant une gestion aisée de la balance analgésie / sédation des victimes au cours du secours. Aucun effet indésirable grave n'a été retrouvé dans notre enquête, et seulement 3 patients ont décrit des effets transitoires. Le profil de sécurité est désormais bien établi puisqu'aucun effet indésirable grave n'est non plus décrit dans d'autres études. Le principal effet secondaire retrouvé est habituellement un vertige passager dans 20% des cas (6).

La satisfaction des patients ainsi que des personnels soignants et secouristes était globalement similaire avec un taux de satisfaction global de 75% dans notre étude. Ce très bon taux de satisfaction s'explique par ces différents arguments relevés : simplicité d'utilisation (cité dans plus de la moitié des questionnaires), rapidité de mise en oeuvre et d'action, bonne efficacité ressentie (par le patient et par les secouristes), bon profil de tolérance, et probable effet placebo surajouté du fait de l'auto-administration par le patient lui-même. Ces arguments sont effectivement ceux habituellement relevés. Les équipes secouristes ont souligné à plusieurs reprises l'adéquation de cette modalité antalgiques aux milieux périlleux et aux contraintes d'extractions rapides.

Les critères d'échecs ont été la nécessité du recours à d'autres antalgiques. Cette situation s'est présentée à cinq reprises, dans des cas de lésions de membres pour réduction du foyer fracturaire en vue de conditionner le patient pour le transport ou en cas d'efficacité insuffisante du methoxyflurane. L'unique cas où l'équipe a fait état de son insatisfaction concernait un patient polytraumatisé, avec une fracture ouverte de la diaphyse fémorale associée à une luxation d'épaule, pour lequel une analgésie rapide par morphine et kétamine intraveineuse s'est avérée indispensable. L'indication principale reste donc probablement un traumatisme de membre isolé.

La répartition des patients était plutôt homogène entre les secours du SAMU 2A et 2B, et la majorité de nos patients était des hommes jeunes (âge moyen de 39 ans), qui pratiquaient la randonnée et dont le bilan lésionnel retrouvait principalement un traumatisme de membre inférieur. La durée du secours sur place était rapide avec 35 minutes en moyenne. Toutes les utilisations du methoxyflurane étaient bien conformes à l'AMM du produit. La médicalisation semblait bien nécessaire dans ces différentes

situations pour la prise en charge antalgique. Les circonstances des traumatismes étaient assez variées, ce qui reflète la réalité des différentes activités de montagne possibles en Corse.

L'introduction de cette nouvelle thérapeutique dans les sacs d'urgence semble avoir eu un impact bénéfique puisque seulement quelques mois après son introduction, les trois quarts des médecins du SAMU l'utilisent régulièrement, et la moitié d'entre eux affirme que la dotation de ce nouvel outil analgésique a modifié leurs pratiques en secours montagne (du moins pour la prise en charge des patients victimes d'un traumatisme de membre). Le methoxyflurane semble devenir un analgésique de référence en pré-hospitalier et d'autres études tendront sûrement à confirmer cette tendance dans les années à venir.

Les limites de notre étude reposent sur le faible effectif de notre échantillon, en partie dû à la faible adhésion et participation des professionnels à remplir le questionnaire et au fait qu'il s'agisse d'une étude observationnelle, ouverte, monocentrique et non comparative.

La simplicité d'utilisation et l'excellent profil de sécurité du methoxyflurane nous amènent à nous interroger sur les possibilités d'utilisation du dispositif Pentrox directement par les équipes de secouristes lorsque les conditions le permettent (les traumatismes de membres isolés par exemple), cela existe déjà dans de nombreux pays et permettrait probablement une économie de moyens et de ressources médicales. C'est d'ailleurs un outil antalgique qui tend à se répandre dans les équipes de pisteur-secouristes de Savoie et Haute-Savoie (13).

Conclusion

Le methoxyflurane inhalé à faible dose apporte une analgésie rapide et efficace dans les situations d'urgence. Son profil de sécurité est désormais bien établi. Sa facilité d'utilisation et la satisfaction des patients offrent de nombreux avantages par rapport aux antalgiques classiques en milieu hostile. Cet antalgique est particulièrement intéressant chez les patients capables de se l'auto-administrer, sans nécessité d'un abord vasculaire, afin de faciliter l'extraction ou le temps que d'autres antalgiques puissent prendre le relais. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux cibler l'indication du methoxyflurane afin de le considérer comme un analgésique de premier recours en situation d'urgence extra-hospitalière chez les patients traumatisés.

Annexes

Questionnaire d'évaluation PENTHROX - Secours montagne

IDENTITÉ PATIENT et CONTEXTE SECOURS

Sexe : Féminin Masculin

Age :

Initiales :

Date, heure et lieu du secours :

Médecin + IDE présent lors du secours : Oui Non

Durée et circonstances du secours :

.....

.....

Bilan lésionnel

.....

.....

.....

EFFICACITE ANALGESIE

EVA initiale à l'arrivée des secours :

EVA 5 minutes après le début d'inhalation :

EVA 15 minutes après le début de l'inhalation :

Le pentrox a-t-il été efficace selon vous ?

Oui , commentaires :

Non , commentaires :

Une analgésie IV complémentaire a-t-elle été nécessaire ?

Si oui, molécule utilisée/ dosage / justification :

.....

.....

.....

TOLÉRANCE

Effets secondaires : Oui Non

Si oui, lesquels :

.....

SATISFACTION

Quoter sur une échelle de 1 à 10 :

- Satisfaction patient :
- Satisfaction médecin :
- Satisfaction secouriste :

Remarques :

.....
.....
.....

PRATIQUE PERSONNELLE

SAMU 2A SAMU 2B

Etes vous un homme ? Une femme ?

Quel âge avez-vous ?

Utilisez-vous régulièrement le Pentrox dans votre arsenal d'analgésie ?

.....

Si oui, dans quelles circonstances ?

.....
.....

Quels sont selon-vous ses principaux avantages d'utilisation ?

.....
.....
.....

La récente dotation pré-hospitalière sur le vecteur hélicoptère est-elle susceptible de modifier vos pratiques de secours en montagne

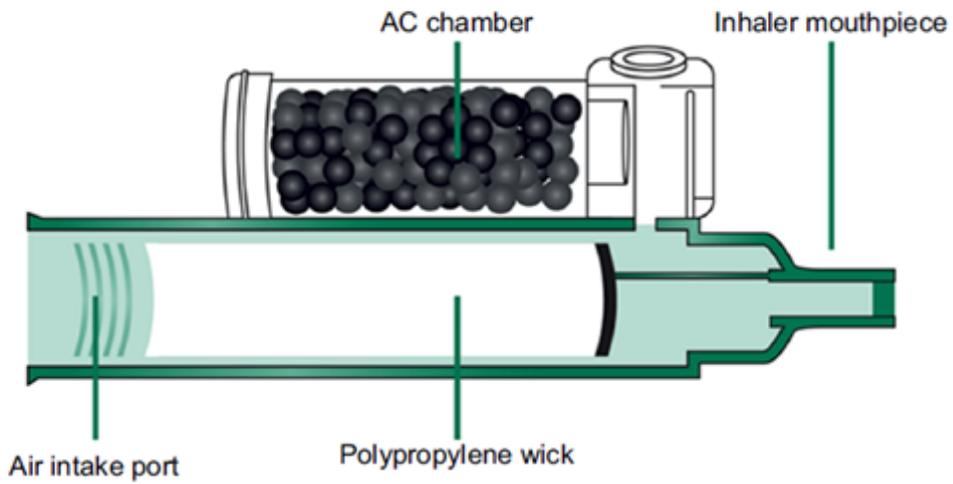
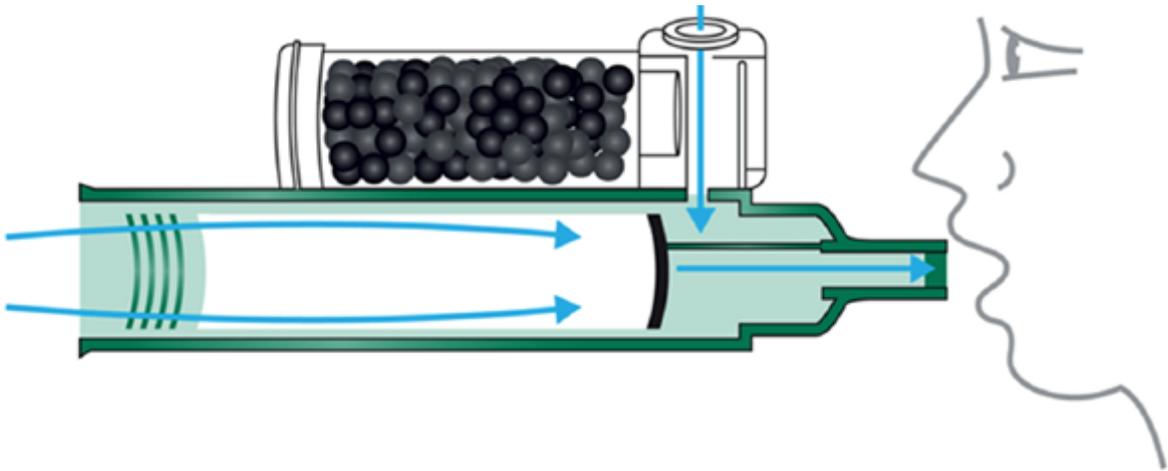
.....

Si oui pourquoi :

.....
.....
.....

Merci de votre participation.

Schémas du dispositif



Bibliographie

1. Albrecht E, Taffe P, Yersin B, Schoettker P, Decosterd I, Hugli O. Undertreatment of acute pain (oligoanalgesia) and medical practice variation in prehospital analgesia of adult trauma patients: a 10 yr retrospective study. *Br J Anaesth.* 2013 Jan;110(1):96-106. doi: 10.1093/bja/aes355. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23059961.
2. Coffey F, Dissmann P, Mirza K, Lomax M. Methoxyflurane Analgesia in Adult Patients in the Emergency Department: A Subgroup Analysis of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (STOP!). *Adv Ther.* 2016 Nov;33(11):2012-2031. doi: 10.1007/s12325-016-0405-7. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27567918; PMCID: PMC5083764.
3. Brichko L, Gaddam R, Roman C, O'Reilly G, Luckhoff C, Jennings P, Smit V, Cameron P, Mitra B. Rapid Administration of Methoxyflurane to Patients in the Emergency Department (RAMPED) Study: A Randomized Controlled Trial of Methoxyflurane Versus Standard Care. *Acad Emerg Med.* 2021 Feb;28(2):164-171. doi: 10.1111/acem.14144. Epub 2020 Oct 28. PMID: 32989888.
4. Fabbri A, Borobia AM, Ricard-Hibon A, Coffey F, Caumont-Prim A, Montestruc F, Soldi A, Traseira Lúgilde S, Dickerson S. Low-Dose Methoxyflurane versus Standard of Care Analgesics for Emergency Trauma Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Pooled Data. *J Pain Res.* 2021 Jan 20;14:93-105. doi: 10.2147/JPR.S292521. PMID: 33505170; PMCID: PMC7829133.
5. Fabbri A, Carpinteri G, Ruggiano G, Bonafede E, Sblendido A, Farina A, Soldi A; MEDITA Study Group. Methoxyflurane Versus Standard of Care for Acute Trauma-Related Pain in the Emergency Setting: Protocol for a Randomised, Controlled Study in Italy (MEDITA). *Adv Ther.* 2019 Jan;36(1):244-256. doi: 10.1007/s12325-018-0830-x. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30467809; PMCID: PMC6318254.
6. Trimmel H, Egger A, Doppler R, Pimiskern M, Voelckel WG. Usability and effectiveness of inhaled methoxyflurane for prehospital analgesia - a prospective, observational study. *BMC Emerg Med.* 2022 Jan 15;22(1):8. doi: 10.1186/s12873-021-00565-6. PMID: 35033003; PMCID: PMC8760876.
7. Smith MD, Rowan E, Spaight R, Siriwardena AN. Evaluation of the effectiveness and costs of inhaled methoxyflurane versus usual analgesia for prehospital injury and trauma: non-randomised clinical study. *BMC Emerg Med.* 2022 Jul 7;22(1):122. doi: 10.1186/s12873-022-00664-y. PMID: 35799131; PMCID: PMC9261021.
8. Eager MM, Nolan GS, Tonks K, Ramjeeawon A, Taylor N. Inhaled methoxyflurane (Penthrox) for analgesia in trauma: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2021 Feb 3;10(1):47. doi: 10.1186/s13643-021-01600-0. PMID: 33536052; PMCID: PMC7860209.
9. Porter KM, Dayan AD, Dickerson S, Middleton PM. The role of inhaled methoxyflurane in acute pain management. *Open Access Emerg Med.* 2018 Oct 18;10:149-164. doi: 10.2147/OAEM.S181222. PMID: 30410414; PMCID: PMC6200081.
10. Mercadante S, Voza A, Serra S, Ruggiano G, Carpinteri G, Gangitano G, Intelligente F, Bonafede E, Sblendido A, Farina A, Soldi A, Fabbri A; MEDITA Study Group. Analgesic Efficacy, Practicality

and Safety of Inhaled Methoxyflurane Versus Standard Analgesic Treatment for Acute Trauma Pain in the Emergency Setting: A Randomised, Open-Label, Active-Controlled, Multicentre Trial in Italy (MEDITA). *Adv Ther.* 2019 Nov;36(11):3030-3046. doi: 10.1007/s12325-019-01055-9. Epub 2019 Oct 12. PMID: 31612359; PMCID: PMC6822789.

11. Marinangeli F, Reggiardo G, Sblendido A, Soldi A, Farina A; METEORA Group. Prospective, Multicentre Trial of Methoxyflurane for Acute Trauma-Related Pain in Helicopter Emergency Medical Systems and Hostile Environments: METEORA Protocol. *Adv Ther.* 2018 Nov;35(11):2081-2092. doi: 10.1007/s12325-018-0816-8. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30374805; PMCID: PMC6223977.

12. Wilkes M, Heath EC, Mason NP. Methoxyflurane for Procedural Analgesia at 4470 m Altitude. *Wilderness Environ Med.* 2018 Sep;29(3):388-391. doi: 10.1016/j.wem.2018.02.011. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30057014.

13. Grégoire Dumont, Hugues Réquillart. Étude qualitative : retour d'expérience sur l'utilisation du méthoxyflurane inhalé par les pisteurs-secouristes d'Avoriaz et Flaine sur la période 2017 à 2019. *Médecine humaine et pathologie.* 2020. ffdumas-02945358f